



Wamlox[®]
amlodipinum et valsartanum

Vítězný úder **proti hypertenzi!**

30 x 5/160 mg
30 x 10/160 mg

Valtricom[®]
amlodipinum et valsartanum
et hydrochlorothiazidum

První a jediná fixní **sartanová**
trojkombinace v ČR! ²

30 x 5/160/12,5 mg
30 x 10/160/12,5 mg
30 x 5/160/25 mg
30 x 10/160/25 mg

KRKA | STOJÍME PŘI VÁS PRO ZDRAVÍ

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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

1

2023
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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

ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

SIS
SLOVENSKEJ
INTERNISTICKEJ
SPOLEČNOSTI

ČESKÁ
LEKÁŘSKÁ
SPOLEČNOST
SLOVENSKEJ
LEKÁŘSKÉ
SPOLEČNOSTI

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Izolovaná plicní embolie – specifická klinická jednotka?

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

s radostí Vás informujeme, že společnost Zentiva
uvádí na trh fixní kombinaci léčiv **ramipril + amlodipin**¹

novinka

bez
doplatku
pacienta²

RAMIL COMBI
ramiprilum / amlodipinum

ZENTIVA

KAZUISTIKY

Črevný mikrobióm a transplantácia obličky

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

Diferenciální diagnostika urychlení sedimentace erytrocytů

CO JE NOVÉHO V ...

Novinky v kardiologii 2022

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsahuje i e-verzi



RAMIL COMBI

ramiprilum / amlodipinum

novinka



Snižovat tlak může být zábava

BEZ DOPLATKU PACIENTA¹

Zkrácená informace o přípravku RAMIL COMBI. Léčivá látka: 5 mg nebo 10 mg ramiprilu a 5 mg nebo 10 mg amlodipinu (jako amlodipin besilat) v 1 tvrdé tobolce. **Indikace:** hypertenze u dospělých. Jako substituční léčba u pacientů, u kterých je krevní tlak dostatečně kontrolován ramiprilem a amlodipinem podávanými současně ve stejných dávkách. **Dávkování:** 1 tobolka denně. Nejvyšší denní dávka je 1 tobolka o síle 10 mg/10 mg. **Porucha funkce ledvin:** nutně sledovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. V případě zhoršení funkce ledvin podávání ukončit. Ramipril je mírně dialyzovatelný, amlodipin dialyzovaným pacientům se zvláštní opatrností. **Porucha funkce jater:** nejvyšší denní dávka je 2,5 mg ramiprilu. **Starší pacienti:** počáteční dávky nižší, následná titrace dávkou se zvýšenou opatrností. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. **Způsob podání:** nezávisle na jídle, vždy ve stejnou denní dobu. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na ramipril, amlodipin, další inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), deriváty dihydropiridinu nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskirem u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²); souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem; angioedém v anamnéze (hereditární, idiopatický nebo angioedém po předchozím užití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AIIIRA)); léčba s použitím extrakorporálního oběhu umožňující kontakt krve s negativně nabitým povrchem; signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo renální arteriální stenóza u jedné funkční ledviny; druhý a třetí trimestr těhotenství; hypotenze nebo hemodynamicky nestabilní stav; závažná hypotenze; šok (včetně kardiogenního šoku); obstrukce výtokového traktu levé komory (např. aortální stenóza vysokého stupně); hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. **Zvláštní upozornění:** zvýšená opatrnost u pacientů, kteří jsou současně léčeni diuretiky, je třeba monitorovat renální funkce a hladinu draslíku v séru. **Ramipril:** Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátory 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. U pacientů s výrazně aktivovaným RAAS existuje riziko akutního výrazného poklesu krevního tlaku a zhoršení funkce ledvin. Před operací se léčba ramiprilem doporučuje ukončit 1 den předem. Musí být sledována funkce ledvin. V případě angioedému musí být léčba ramiprilem ukončena. Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému. Pravděpodobnost a závažnost anafylaktických a anafylaktoidních reakcí na hmyzí jed a další alergen se v důsledku ACE inhibice zvyšuje. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii. Vzácně se vyskytla neutropenie/agranulocytóza stejně jako trombocytopenie a anémie a hlášen byl rovněž útlum kostní dřeně. Doporučuje se kontrolovat počet bílých krvinek, aby bylo možné odhalit případnou leukopenii. U černošské populace: ACE inhibitory způsobují vyšší výskyt angioedému, ramipril může být při snižování krevního tlaku méně účinný. Při užívání ACE inhibitorů se objevuje kašel. **Amlodipin:** Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena. Pacienti se středním selháním je třeba léčit s opatrností. Eliminační poločas amlodipinu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen, hodnoty AUC jsou vyšší. U starších pacientů je nutné zvyšovat dávku se zvýšenou opatrností. **Interakce: Ramipril:** Kontraindikované kombinace jsou souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu, duální blokáda RAAS, použití mimotělního oběhu v léčbě vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy. Při podávání společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium (kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhrady soli obsahující kalium, cyklosporin a takrolimus, heparin) je zapotřebí opatrnost z důvodu možné hyperkalémie. Zvýšení rizika hypotenze při současném podání antihypertenziv (např. diuretik) a jiných látek snižujících krevní tlak (např. nitráty, tricyklická antidepresiva, anestetika, akutní požití alkoholu, baklofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin). Vazopresorická sympatomimetika a další látky (např. isoproterenol, dobutamin, dopamin, epinefrin, nesteroidní protizánětlivá látka a kyselina acetylsalicylová) mohou snižovat antihypertenzní účinek ramiprilu. Alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytostatika a další látky mohou měnit počet krvinek. ACE inhibitory mohou snižovat vylučování lithia. Antidiabetika včetně inzulínu: mohou se vyskytnout hypoglykemické reakce. Současné podání s NSAIDs může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí a ke zvýšení hladiny draslíku v krvi. Zvýšené riziko angioedému při současném podání některých léků (racecadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptin). **Amlodipin:** Při současném podání s/s: silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako jsou erytromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem) se může významně zvýšit expozice amlodipinem; klaritromycinem se zvyšuje riziko hypotenze; induktoři CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná) se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. S grapefrutem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie (dantrolen infúze) vyvarovat souběžnému podání amlodipinu. Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku zesiluje účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi. Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A, při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR. Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem. Limit dávkou simvastatinu u pacientů, kterým je podáván amlodipin je 20 mg denně. **Těhotenství a kojení:** nedoporučuje se užívat v průběhu prvního trimestru těhotenství ani v průběhu kojení, je kontraindikováno v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** může mít malý nebo žádný vliv. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: artralgie, myalgie, svalové křeče, bolesti zad. Časté: zvýšená hladina draslíku v krvi; somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na počátku léčby); palpitace, hypotenze, snížení ortostatického krevního tlaku, synkopa, zrudnutí, neproduktivní dráždivý kašel, bronchitida, sinusitida, dušnost, gastrointestinální záhně, poruchy trávení, bříšní diskomfort, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha, vyrážka (zvláště makulo-papulárního typu), svalové křeče, bolest svalů, otoky kotníků, bolest na hrudi, únava, otoky. **Velikost balení:** 28 a 98 tobolek. **Podmínky uchování:** při teplotě do 30°, v původním obalu chráněn před světlem. **Registrační číslo:** Ramil Combi 5 mg/5 mg: 58/378/14-C, Ramil Combi 10 mg/5 mg: 58/379/14-C, Ramil Combi 5 mg/10 mg: 58/380/14-C, Ramil Combi 10 mg/10 mg: 58/381/14-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 14. 10. 2022. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. Ceník Zentiva k.s., platný od 1. 1. 2023.

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Jistoty a nejistoty na křižovatkách současné medicíny

Omlouvám se laskavým čtenářům za spíše „filozofické zamyšlení“ namísto odborného textu. Jak ale popisují níže, děje se toho v oblasti medicíny, včetně naší interny, tolik, že lze těžko vybrat to, co je nejdůležitější. Po desítkách let praxe v nemocnici i na ambulanci mi nějak připadá, že je především třeba pokusit se alespoň trochu vyznat ve spletenci problémů, úspěchů, kontroverzí, nejistot a jistot. A pojmenování a uvědomění si současné situace je asi základem pro naše rozhodování. Rozhodování v praxi, rozhodování medicínské, ale i vědecké nebo v oblasti vzdělávání.

Ona totiž situace vůbec není jednoduchá. Každý den stojíme ve svých ordinacích, klinických odděleních a laboratořích před problémy, které nemají jednoduchá řešení. A některé z nich se pokusím maličko popsat.

Poslední desetiletí a pravděpodobně i konkrétní minulá léta přinesla a přináší neuvěřitelný rozvoj diagnostických a terapeutických postupů a metod. Samozřejmě jsme i my lékaři často nadšeni možností využívat tyto novinky. Trochu pak zapomínáme na to, že existují tradiční postupy, které zdaleka nejsou využívány tak, jak by bylo pro pacienty optimální. Příkladem budiž léčba hypertenze nebo hypercholesterolemie. Nakolik se na této zdaleka ne optimální situaci podílí svou nespoluprací pacienti, je jistě dalším problémem. Nicméně neměli bychom být zaslepeni supermoderní léčbou a zbytečně opouštět ověřené a účinné postupy.

K jistému zmatení nás lékařů někdy přispívají doporučené postupy, guidelines. Tyto materiály (o jejichž užitečnosti není pochyb) jsou průvodcem léčbou a obvykle i přehledem současných znalostí v dané, obvykle poměrně úzké, problematice. Vycházejí velmi často z výsledků klinických studií, využívají výsledků vědy a výzkumu. Jejich největším problémem je jejich rozsah. Ten se jen v interních oborech počítá v desetitisících stran! Kdo to přečte? Kdo si to bude pamatovat nebo dokonce podle nejnovějších doporučení léčit? Problémem je rovněž to, že mnozí autoři nejrenomovanějších guidelines jsou ryzími teoretiky a jejich věhlas je spojen především s jejich publikační a přednáškovou činností. Do klinických studií jsou zařazováni přísně vybíraní pacienti, výsledky jsou pak někdy generalizovány a přenášeny na všechny nemocné. Nelze se ale potom divit, že se současně do popředí dostávají data (často „big data“) z běžné každodenní praxe – RWE (real world evidence). A lékařům je doporučována léčba šitá na míru, „tailored therapy“. To je jistě, zejména u polymorbidních nemocných léčených polypragmaticky, rozumné. Jen je to trochu rozpor: Všem stejně podle guidelines, nebo zajistíme pro každého individualizaci léčby?

Žijeme ve světě informací. Kde ale získat kvalitní a zaručené informace. Myslím pro nás, lékaře, ale i pro pacienty? Internet je častým rádcem. Mnohdy užitečným. Ale můžeme se na informace spolehnout?

Rozhodně ne vždy! O guidelines (skvělý, ale málo použitelný zdroj) píší výše. Semináře, přednášky, kongresy mohou být řešením, někdo určitou problematiku nastuduje, zestruční a pošle dál. Když se jedná o nezávislou a seriózní akci, jistě dobrá volba. Jsem staromilec, tedy raději prezenčně než on-line. Literatura (učebnice, monografie i články v časopisu) může také sehrát pozitivní roli v implementaci nových informací.

Žijeme ale nejen ve světě informací, na jejichž základě musíme léčit (i diagnostikovat). Najednou vstupuje do hry v naší digitalizované době telemedicína (e-health, distanční přístup atd.). Je to moderní, možná také trochu módní přístup. Jasně, všichni si dovedeme představit (a zažíváme) výhody distančního přístupu lékaře k nemocnému (a naopak). O nevýhodách se hovoří (natož publikuje) podstatně méně. A přitom jenom trvalá dostupnost „konzultanta“ výsledků elektronických médií brzy začne narušovat soukromí. Ano, můžete mi vytknout neschopnost organizace práce. Když ale doběhnu po vizitě a učení mediků na odpolední ambulanci a čeká mě kromě objednaných pacientů ještě kupa žádostí o elektronické recepty, distanční konzultace a zhodnocení výsledků „nositelné elektroniky“, nějak nevím, jestli je to správně. Čas nám ale nikdo nepřidá (ani nezaplátí ☹) a pacientů neubývá. Také mi pořád nějak připadá (ale možná je to jen záležitost věku), že by měl lékař svého pacienta alespoň někdy opravdu reálně vidět, promluvit s ním nebo ho dokonce ☺ vyšetřit.

A ještě jednu důležitou věc bych chtěl krátce probrat. Ono se o tom v poslední době už častěji hovoří. Česká republika postupně dohání Západ v očekávané délce života. Bohužel, stále zaostáváme v délce života bez nemoci, bez potřeby podpory dalšími osobami, nebo dokonce bez nutnosti hospitalizace. Možná jsme se i při hodnocení kvality péče zaměřili až moc na „tvrdá data“, jako je mortalita. A na takové „banality“ jako je kvalita života, nebereme skoro zřetel.

Nastínil jsem jenom část problémů, které musíme a budeme muset řešit. Každý den stojíme se svými pacienty na mnoha křižovatkách, a i když v dálce tušíme cíle zalité sluncem, nejsme si jisti, jakou cestou se k tomuto cíli vydáme. Vydáme se cestou tradiční, již prošlapanou a osvědčenou praxí, nebo budeme prošlapovat cesty nové, které nás k cíli dovedou (možná?) snadno a rychle. Nebo také ne. Vydáme se cestou, po které jdou tisíce dalších lékařů i pacientů (podle guidelines), nebo budeme u svého nemocného preferovat individuální cestu? Budeme se snažit o to prodloužit život za každou cenu, nebo se zaměříme na jeho kvalitu? V každém případě přináší současná medicína, internu nevyjímaje, celou řadu otazníků, nad kterými se musíme zamýšlet. Pro sebe. Ale především pro naše pacienty.

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Jistoty a nejistoty na křižovatkách současné medicíny

Richard Češka - - - - -3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Izolovaná plicní embolie – specifická klinická jednotka?

 Isolated pulmonary embolism – a specific clinical entity?
 Jana Hirmerová, Simona Bílková, Vlastimil Woznica - - - - -8

Co je nového v doporučeních ESC 2022 pro předoperační vyšetření a perioperační péči

 What is new in 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients
 undergoing non-cardiac surgery
 Bronislav Čapek, Jan Václavík - - - - - 14

Infekční komplikace syndromu diabetické nohy – diagnostika a léčba

 Diabetic foot infection – diagnosis and treatment
 Robert Bém - - - - - 25

Dentální výkony při perorální antitrombotické léčbě

 Dental interventions in oral antithrombotic therapy
 Juraj Deglovič, Anna Remková - - - - - 31


Histaminová intolerance

 Histamine intolerance
 Roman Hakl, Jiří Litzman - - - - - 37



Etické aspekty v onkologii

 Ethical aspects in oncology
 Anetta Jedličková



Klinická mikrobiologie a její role v současné medicíně

 Clinical microbiology and its role in current medicine
 Milan Kolář



Optimální cévní přístup k hemodialýze aneb co nám současná medicína nabízí

 Optimal vascular access to hemodialysis, or what modern medicine offers us
 Ondřej Hloch, Jan Brož, Jan Masopust, Dana Mokrý, Martin Souček, Sabina Pálová, Karel Vik,
 Ondřej Pátek, Jiří Charvát

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE



Vývoj chronického žilního onemocnění

 Development of chronic venous disease
 Jiří Spáčil, Jaroslava Svobodová

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Črevný mikrobióm a transplantácia obličky

 Gut microbiome and renal transplantation
 Patrícia Kleinová, Monika Beliančinová, Matej Vnučák, Karol Graňák, Ivana Dedinská - - - - - 41



Komu je přípravek PAXLOVID určen?

Virus SARS-CoV-2 se rychle replikuje a i onemocnění COVID-19 s lehkým průběhem se může u rizikových pacientů vyvinout do závažné formy.^{2,3}

- Dospělým pacientům, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají vyšší riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.¹



Proč předepsat přípravek PAXLOVID?

Ve studii EPIC-HR bylo dosaženo u pacientů nad 65 let, kterým byla léčba přípravkem PAXLOVID zahájena do 5 dní od prvních symptomů,

~94% snížení relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí ve srovnání s placebem⁴

Ve studii EPIC-HR bylo dosaženo u různých skupin pacientů, kterým byla léčba přípravkem PAXLOVID zahájena do 5 dní od prvních symptomů,

~88% snížení relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí ve srovnání s placebem ($p < 0,001$)⁴

Ve studii EPIC-HR s 2 246 vysoce rizikovými pacienty byl přípravek PAXLOVID dobře tolerován a měl srovnatelnou míru nežádoucích účinků s placebem.^{4†}



Jak předepsat a užívat přípravek PAXLOVID?

- Léčba musí být zahájena ihned po pozitivním testu na onemocnění COVID-19 a do 5 dní po prvních příznacích.¹
- Přípravek PAXLOVID se užívá perorálně 2× denně** po dobu 5 dní v domácím prostředí.¹
- Před předepsáním přípravku PAXLOVID zkontrolujte stávající medikaci pacienta z pohledu možných lékových interakcí a kontraindikací.¹

Zahajte terapii přípravkem PAXLOVID co nejdříve po stanovení diagnózy COVID-19 u všech vašich rizikových pacientů¹*

*Pacienti definováni jako dospělí, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají vyšší riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.¹ • †Nejčastější nahlášené nežádoucí účinky při léčbě přípravkem PAXLOVID jsou dysgeuzie, průjem, bolest hlavy, zvracení a nauzea.¹ • **Každých 12 hodin.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety. **Složení:** nirmatrelvir 150 mg, ritonavir 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. 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:** Při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem. **Balení:** OPA/Al/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:** 22.12.2022 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

Zkratky: COVID-19 = koronavirové onemocnění 2019, SARS-CoV = syndrom akutního respiračního selhání způsobený virem SARS-CoV, SPC = Souhrnná informace o přípravku, EPIC-HR = Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk Patients, p = statistická hodnota významnosti, CYP = cytochrom P, HIV = virus lidského imunodeficitu, EU = Evropská unie, OPA/Al/PVC = polyamid/hliník/polyvinylchlorid.

Reference: 1. SPC Paxlovid, 2. Siddiqi H. et al. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407, 3. Bestetti R. et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7212, 4. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. N Eng J Med. 2022;386(15):1397-1408, 5. COVID-19 Drug Interactions, University of Liverpool, dostupné na: www.covid19-druginteractions.org, Staženo dne 19.10.2022.

Načtením QR kódu (mimo odkazů přímo souvisejících se spol. Pfizer) navštívíte prostředí mimo společnost Pfizer. Společnost Pfizer neručí za obsah stránek, které tím hodláte navštívit. V případě, že si přejete kontaktovat společnost Pfizer, prosím pište na adresu uvedenou níže. Pokud chcete nahlásit nežádoucí příhodu společnosti Pfizer, prosím, pište na e-mailovou adresu: CZE.AEReporting@pfizer.com, nebo volejte na 00420 283 004 111. Další možností pro pacienty i zdravotnické pracovníky je hlásit nežádoucí příhody pomocí formuláře na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz. V případě zájmu o další informace o přípravcích společnosti Pfizer nebo související s medicínskou či farmaceutickou problematikou, prosím pište své dotazy na Medical.Information@pfizer.com.



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 urychlení sedimentace erytrocytů

Differential diagnosis of increased Erythrocyte Sedimentation rate

Vlastimil Ščudla, Pavel Horák - - - - - 48

CO NOVÉHO V... / NEWS IN...

Novinky v kardiologii 2022

News in cardiology 2022

Jan Václavík - - - - - 57

STŘÍPKY Z KONGRESŮ / FRAGMENTS FROM CONGRESSES

ESC 2022 a studie DELIVER

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec - - - - - 64

ZPRÁVY O KNIHÁCH / BOOK NEWS

Naléhavé stavy z pohledu internisty. Praktické postupy - - - - - 66

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2023

2

- Hlavní téma: Kardiologie
- Možnosti léčby bolesti u osteoartrózy
- Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů
- Supresní terapie levothyroxinem v léčbě karcinomu štítné žlázy
- Urologické komplikace diabetu
- Co je nového v alergologii a imunologii



VYJDE
V DUBNU

FORXIGA NOVĚ HRAZENA PRO LÉČBU CKD¹⁻³

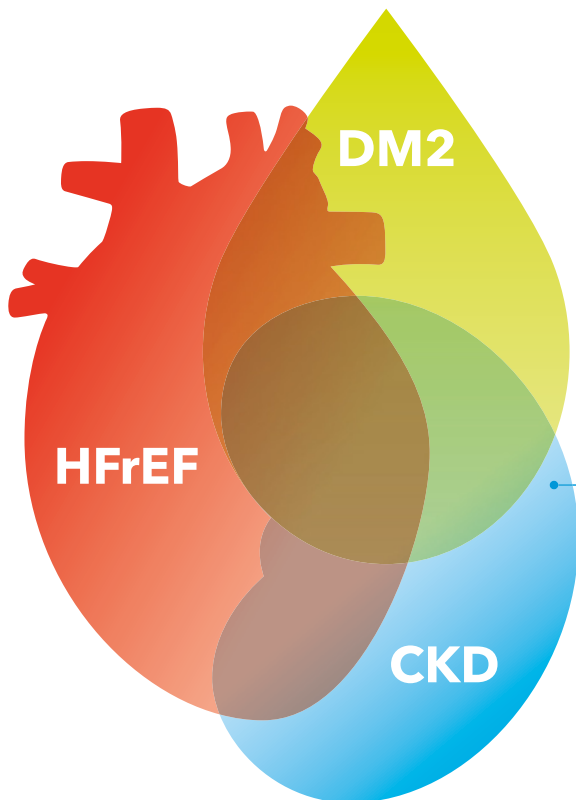

forxiga
(dapagliflozin)

3 INDIKACE 3 ÚHRADY¹⁻³

**OD 1. 8. 2022 NOVĚ
S ÚHRADOU PRO CKD^{1,3}**

**První a jediný gliflozin
hrazený pro léčbu pacientů s CKD
bez ohledu na přítomnost DM2^{1,3}**

**Možné nasadit u pacientů s eGFR \geq 25 ml/min
ve všech indikacích bez limitu pro vysazení^{1*}**



CKD - chronické onemocnění ledvin; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF rEF - srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrační rychlost.

*Forxiga je indikována k léčbě: - dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, - dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - dospělých pacientů s CKD.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR \geq 25 ml/min. U pacientů s diabetem je účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy redukována, pokud je rychlost glomerulární filtrace (eGFR) $<$ 45 ml/min, pokud tedy eGFR klesne pod 45 ml/min, je třeba u těchto pacientů zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie.

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. SÚKL, www.sukl.cz. 3. ROZHODNUTÍ sp. zn. SUKLS272051/2021, č. j. suk1131805/2022, které nabylo právní moci dnem 13. 7. 2022.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propanidiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinu 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktózy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídatná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídatná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulinem nebo inzulinovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávky, aby se snížilo riziko hypoglykémie. SS, CKD - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR $<$ 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR $<$ 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (\geq 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji*. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulinem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulinem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácné DKA (při použití u DM2), velmi vzácné angioedém a tubulointersticiální nefritida*. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevýžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 15. 7. 2022.

* Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2022. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 15072022API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-3514 | Datum přípravy: 8/2022

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 

Izolovaná plicní embolie – specifická klinická jednotka?

Jana Hirmerová¹, Simona Bílková¹, Vlastimil Woznica²

¹II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

²Oddělení plastické chirurgie LF UK a FN Plzeň

Plicní embolie v klasickém pojetí znamená komplikaci hluboké žilní trombózy (obvykle v žilách dolních končetin), vzniklou uvolněním části trombu a jeho zaklíněním v plicním řečišti. Až u poloviny pacientů s plicní embolií však není současně zjištěna hluboká žilní trombóza. Vysvětlením může být výskyt zdroje (trombu) v méně obvyklé lokalizaci nebo embolizace celého trombu do plic. Specifickou jednotkou pak je trombóza plicní arterie in situ. Ta je spojena s určitými rizikovými faktory, vzniká v místě cévního poškození, následkem hypoxie, zánětlivých změn, dysfunkce a poškození endotelu. Vyskytuje se např. po resekci plic, po radioterapii, po traumatech hrudníku, u nemocných s Behçetovou chorobou, srpkovitou anémií, chronickou obstrukční plicní nemocí, tuberkulózou či covid-pneumonií. Trombóza plicní tepny in situ se od klasické plicní embolie může odlišovat prognózou i terapeutickým přístupem.

Klíčová slova: plicní embolie, hluboká žilní trombóza, plicní arterie, antikoagulace.

Isolated pulmonary embolism – a specific clinical entity?

Pulmonary embolism in classical meaning is a complication of deep vein thrombosis (usually in the leg veins), developing after a part of the thrombus dislodged and got wedged in pulmonary arteries. However, in half of the patients with pulmonary embolism, deep vein thrombosis is not found. One potential explanation is a different, less common location of the thrombus or previous complete embolization of the whole thrombotic mass. Another possibility is pulmonary artery thrombosis in situ, which is a specific clinical entity associated with some typical risk factors. It develops in the place of vascular injury, as a consequence of hypoxia, inflammatory changes, endothelial dysfunction and injury. Pulmonary artery thrombosis in situ can be a complication after lung resection, radiation therapy, chest trauma, in the patients with Behçet's disease, sickle cell anemia, chronic obstructive pulmonary disease, tuberculosis or covid pneumonia. Pulmonary artery thrombosis in situ may differ from classical pulmonary embolism in prognosis as well as in therapeutic approach.

Key words: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, pulmonary artery, anticoagulation.

Úvod

Již německý patolog Rudolf Virchow v polovině 19. století popsal, že tromby z periferních částí těla mohou způsobit sekundární obstrukci cév v plicích v důsledku vzniku „metastatických depozit“ (embolů). K těmto poznatkům dospěl jednak na základě pitevních studií, jednak pokusů, v nichž zjistil, že cizí těleso aplikované do žíly se pak objeví v plicních tepnách (1, 2).

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je tedy v klasickém pojetí vnímána jako klinická jednotka zahrnující 2 podjednotky – hlubo-

kou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE). Trombus se obvykle iniciálně tvoří v bérkových žilách, predilekčně v oblasti cípu žilní chlopně, tedy v místě, kde často dochází k alteraci jedné či více složek Virchowovy triády (poškození endotelu a stáza krve). Zároveň je aktivován fibrinolytický proces. Může dojít k lýze vytvořeného trombu nebo jeho extenzi proximálním směrem a případně uvolnění trombu či jeho části, jeho pohybu krevním proudem a zaklíněním v plicním řečišti (3).

Různé klinické manifestace TEN

Typický pacient s TEN by tedy měl mít příznaky HŽT a následně (pokud terapeuticky nezasáhneme) i příznaky PE a obojí by mělo být potvrzeno objektivními (zobrazovacími) metodami.

Z literatury i praxe však víme, že HŽT se může vyskytovat bez PE a naopak, u některých pacientů diagnostikujeme PE, avšak bez současného průkazu HŽT. Typickou ukázkou prvního případu je tzv. „paradox leidské mutace“ (factor V Leiden paradox, FVL paradox). Již v roce 1996 se objevily zprávy o tom, že u nositelů leidské mutace se relativně častěji vyskytuje izolovaná HŽT než HŽT spolu s PE či izolovaná PE. Později byl tento fenomen nazván „FVL paradox“ (4). Příčina nebyla zcela uspokojivě vysvětlena, někteří autoři se domnívají, že trombus u nositelů leidské mutace má jinou strukturu, pevněji line k žilní stěně a méně často embolizuje (5).

Izolovaná PE

Méně logický se zdá opačný nálezn, tj. PE bez současného zjištění zdroje v hlubokých žilách dolních končetin (DK). Podle literatury se toto týká zhruba poloviny pacientů s PE, i když údaje jsou poměrně inkonzistentní.

Téma izolované PE se objevuje v odborné literatuře sice nepříliš často, ale již delší dobu. Lze najít starší práce zabývající se výskytem izolované PE v pitevních nálezech. Velký soubor například publikovali němečtí patologové. Zhodnotili 5039 pitevních nálezů ze dvou univerzitních nemocnic z let 1975–1980 a 1987–1988. U 1500 případů byla popsána PE, z toho v 59,4 % byl zjištěn zdroj v hlubokých žilách dolních končetin (DK), ve 12,6 % v žilách horních končetin (HK). V 28 % autoři zdroj embolie nenalezli a vyjádřili předpoklad, že došlo k embolizaci celé masy trombu (6).

Do tohoto období lze zařadit i práci z českého pracoviště (IKEM). Autoři na základě pitevních nálezů analyzovali výskyt PE u zemřelých na kardiologickém oddělení, počet smrtelných PE a také nalezené zdroje PE, a to v období 1979–1983 a 1984–1988. Vycházeli z celkem 780 pitevních nálezů (při udávané „propitvanosti“ 97 %). Při pitvách byly hodnoceny rovněž femorální a ilické žíly, dolní a horní dutá žíla. Zdroj PE byl nalezen v prvním uvedeném období v 74,7 % a ve druhém v 78,6 %, přičemž četností lehce převládá jako zdroj trombus v pravém srdci (55,1 % v prvním a 50 % v druhém období) nad zdrojem v žilním systému (7).

Z pohledu klinika musíme hodnotit diagnózu izolované PE podle symptomů, klinického nálezu a výsledku zobrazovacích metod. HŽT může být někdy asymptomatická či oligosymptomatická a může tedy nastat několik scénářů:

- Pacient má klinické symptomy PE i HŽT a obojí je potvrzeno objektivním vyšetřením.
- Pacient má pouze klinické symptomy PE a může či nemusí být vyšetřen i na potenciální přítomnost zdroje v hlubokých žilách (to je obvykle dáno zvyklostmi pracoviště). Pokud tedy takový pacient není odeslán na sonografii žil DK, pravděpodobně určitý podíl asymptomatických HŽT diagnóze unikne.
- Pacient s PE (ať již má, či nemá symptomy HŽT) je odeslán na žilní sonografii, ta bývá dle časových možností a dle zvyklostí pracoviště prováděna buď jako tzv. limitovaná (tříbodová), či kompletní

sonografie – tříbodová znamená přiložení sondy v oblasti společné femorální žíly, femorální žíly a popliteální žíly, kompletní spočívá ve vyšetření žil od kotníku po tříso, případně i žil pánevních. Limitovaná sonografie je časově nepříliš náročná, avšak je schopna diagnostikovat jen proximální trombózu, diagnóze tak unikne trombóza distální (bércová). Ani kompletní sonografie nemusí trombózu vždy odhalit, neboť (zejména u obéznějších pacientů) je její citlivost nižší v oblasti pánevních či bércových žil (8, 9).

Diagnóza izolované PE tedy může být přiřazena jak pacientovi se symptomatickou PE bez klinických projevů HŽT, tak pacientovi s PE, u nějž nebyla HŽT zobrazovací metodou prokázána. Ne vždy jsou však tyto terminologické „detaily“ specifikovány v metodice jednotlivých studií. I proto je obtížné objektivně zhodnotit prevalenci izolované PE v běžné populaci.

Sami jsme na našem pracovišti provedli retrospektivní analýzu výskytu HŽT u 428 pacientů se symptomatickou a objektivně diagnostikovanou PE. Všichni nemocní byli vyšetřeni duplexní sonografií žil dolních končetin (kompletní). HŽT byla diagnostikována u 71 % z nich, z toho bylo 70 % trombóz v proximální lokalizaci. Nadpoloviční část HŽT byla asymptomatická (57 %). Ženské pohlaví a přítomnost aktivní malignity byly faktory signifikantně asociované s přítomností HŽT (10).

Holandská studie, provedená ve dvou akademických centrech, si přímo dala za cíl pátrat u pacientů s prokázanou PE po zdroji, tedy žilní trombóze (11). Použila k tomu tzv. přímé zobrazení trombu pomocí magnetické rezonance (magnetic resonance direct thrombus imaging, MRDTI). Při tomto vyšetření je zjišťován v místě akutní trombózy hyperintenzní signál, a to v důsledku tvorby methemoglobinu v erytrocytech. Nález se normalizuje do 6 měsíců (12). Jedná se o metodu s vysokou senzitivitou (95–98 %) i specifitou (96–100 %), navíc celotělovou, takže by s jistotou měla odhalit akutní HŽT (a tedy zdroj již diagnostikované PE) v kterékoli části těla. Ve zmíněné holandské studii bylo zařazeno 99 pacientů s PE objektivně potvrzenou počítačovou tomografií (CT), u těch bylo do 7 dní doplněno MRDTI. U 56 % z nich nebyl trombus v žíle nalezen. Autoři vyjádřili několik hypotéz:

- 1) Vyšetření nemělo dostatečnou senzitivitu (toto vysvětlení není příliš pravděpodobné).
- 2) Došlo k embolizaci celého trombu (takže poté již nebyly trombotické hmoty v hlubokých žilách nalezeny).
- 3) Existuje jiný potenciální zdroj PE, např. trombus v pravém srdci.
- 4) Jedná se opravdu o izolovanou PE či PE de novo, přesněji řečeno se vlastně nejedná o embolii, ale o trombózu in situ (11).

Výskyt izolované PE, specifické rizikové faktory

Problematikou izolované PE se zabývali autoři z různých oborů a v různých souvislostech. Publikované práce jsou dosti heterogenní a v podstatě je lze rozdělit na studie zkoumající výskyt izolované PE v určitých selektovaných skupinách pacientů (obvykle nepříliš početných) a studie zaměřené na podíl pacientů s izolovanou PE ve větších skupinách pacientů s TEN a na identifikaci případných rizikových faktorů.

1. Studie izolované PE v selektovaných skupinách pacientů

- Starší studie zkoumala výskyt trombózy plicní arterie na malém vzorku dospělých pacientů s Eisenmengerovým syndromem. Vyšetření pomocí CT angiografie prokázala trombózu v plicní tepně – plicní arteriální trombózu (PAT) u 21 % z nich, přičemž vyšší riziko této komplikace měly ženy a pacienti s nižší saturací kyslíku (13).
- O zcela jednoznačnou PAT in situ se jedná u pacientů po pneumonektomii či lobektomii. U části z nich může dojít k trombóze v pahýlu plicní arterie. Ve starší studii u 89 pacientů po pneumonektomii byla na kontrolním CT (s odstupem průměrně 34 měsíců po operaci) zjištěna trombóza v pahýlu plicní tepny u 12,4 %. Na kontrolním CT (za dalších 25 měsíců) byl u většiny pacientů trombus stabilní, bez propagace, u 4 pacientů byl trombus dokonce zmenšen (14).
- Postižení plicní arterie trombózou bylo popsáno též u nemocných s Behçetovou chorobou. Turečtí autoři vybrali z 2 500 nemocných s Behçetovou chorobou 47 pacientů s postižením plicní tepny. Z nich mělo 8 nemocných trombózu plicní tepny jako komplikaci aneuryzmatu této tepny a 13 pacientů mělo izolovanou PAT (15).
- Velmi malou a velmi selektovanou skupinu hodnotili autoři korejské studie. Ti srovnávali skupinu 23 pacientů s izolovanou trombózou plicní tepny s kontrolní skupinou pacientů s „klasickou“ PE jako komplikací HŽT. PAT in situ vznikla nejčastěji v terénu plice poškozené tuberkulózou (47,8 %), dále u pacientů po pneumonektomii či lobektomii (30,4 %) (16).
- Američtí rentgenologové popsali 27 pacientů s postiradiační PAT, zjištěnou incidentálně na CT plic. Jednalo se o onkologické pacienty (81 % z nich mělo karcinom plic a 19 % mezoteliom), interval od ukončení radioterapie se pohyboval v rozmezí 53–2522 dní, průměr 675 dní. U všech pacientů byla přítomna postiradiační fibróza plic. PAT byla u všech asymptomatická, antikoagulační léčba byla podána v 16 případech (v této léčené podskupině došlo častěji k ústupu trombózy ve srovnání s druhou podskupinou bez antikoagulační léčby, nicméně počty pacientů byly příliš malé na získání statisticky validních dat) (17).
- Již od počátku pandemie onemocnění covid-19 se objevovaly zprávy o tromboembolických komplikacích. Udávané počty jsou však dosti variabilní, liší se v jednotlivých vlnách pandemie, kolísají i v souvislosti s tíží onemocnění (nejvyšší výskyt byl popisován u pacientů v intenzivní péči) či diagnostickými zvyklostmi pracovišť (vyšetřování na TEN screeningově či jen při klinickém podezření na tromboembolickou komplikaci), výskyt byl jistě ovlivněn i použitím různých způsobů tromboprolaxe (a v případě farmakologické tromboprolaxe i různých dávek a různého trvání). Velká epidemiologická studie ze Švédska zkoumala incidenci tromboembolických komplikací u 1 057 174 jedinců léčených s covidem mezi únorem 2020 a květnem 2021 oproti více než 4 milionům kontrol. V prvních 30 dnech od začátku covidu-19 byl výskyt tromboembolických komplikací výrazně zvýšen, což platilo i pro HŽT (5,9x vyšší incidence), avšak incidence PE byla mnohonásobně vyšší (31,59x vyšší incidence) (18).

2. Studie izolované PE u pacientů s TEN

- Holandští autoři se zaměřili na obvyklé rizikové faktory TEN a separátně u nich analyzovali míru rizika pro HŽT a pro PE. Použili k tomu vlastní data, resp. výsledky z velké studie MEGA, populačně založené studie případů TEN a kontrol, celkem zahrnující více než 11 000 osob. Tento výzkum potvrdil, že některé rizikové faktory jsou významněji asociovány s rizikem HŽT (leidenská mutace, užívání hormonální antikoncepce, gravidita a šestinedělí, méně závažné úrazy DK a obezita) a některé s rizikem PE (chronická obstrukční plicní nemoc – CHOPN, pneumonie a srpkovitá anémie) (19).
- Italský registr START2 (prospektivní, observační, multicentrický registr dospělých pacientů s TEN na antikoagulační léčbě) rovněž porovnával rozdíly mezi skupinou s izolovanou PE a skupinou s HŽT (bez PE či s PE). Z 3 573 pacientů mělo 19,4 % izolovanou PE (tj. symptomatickou PE bez průkazu HŽT na žilní USG). V tomto případě se tedy jednalo o větší skupiny, navíc byly prospektivně sledované. Jako rizikový faktor izolované PE byly identifikovány věk nad 75 let, ženské pohlaví, srdeční selhání, maligní onemocnění a užívání hormonální antikoncepce. Naopak pacienti s trombofilním stavem měli významně častěji HŽT či HŽT+PE. Během follow-up (celkem u 3 573 pacientů 4 504 roků sledování) nebyly mezi skupinami s izolovanou PE a skupinou s HŽT/HŽT+PE rozdíly co do krvácivých komplikací či výskytu recidivy žilních tromboembolických komplikací (0,86 % versus 1,94 %), ačkoli recidiva ve formě izolované PE byla opět častější ve skupině s izolovanou PE. Zajímavým zjištěním byl vyšší výskyt arteriálních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka či periferní tepenný uzávěr) během follow-up právě ve skupině s izolovanou PE (1,01 % versus 0,28 %, $p = 0,008$) (20).

3. Další studie výskytu izolované PE

- Američtí autoři provedli retrospektivní analýzu 2700 CT hrudníku, z toho bylo u 230 nalezena PE. Z těchto byl ultrazvukovým vyšetřením (USG) žil HK i DK nalezen zdroj, resp. HŽT u 57 %; 23 % mělo negativní nález na ultrazvuku žil DK, ale neměli provedeno USG žil HK; u 13,5 % nebyly ultrazvukem vyšetřeny žíly DK ani HK; 6,5 % pacientů mělo USG žil HK i DK bez průkazu trombu. K metodologii studie lze namítnout, že se jedná o retrospektivní analýzu; není uvedeno, zda pacienti měli či neměli příznaky HŽT; autoři se zaměřili na potenciální zdroj i v HK, což v ostatních uvedených studiích vyšetřováno nebylo. Poté byly porovnány charakteristiky dvou z uvedených podskupin – pacientů s prokázanou HŽT a těch, kteří měli ultrazvukem vyloučenu trombózu na DK i na HK. Jediným statisticky významným rozdílem mezi porovnávanými dvěma skupinami byl vyšší výskyt malignity u pacientů s izolovanou PE (21).
- Další americká studie retrospektivně analyzovala výskyt izolované PE u 2 881 pacientů hospitalizovaných na traumatologii. U těch bylo pravidelně (1–2x týdně) prováděno screeningové ultrazvukové vyšetření žil DK k vyloučení HŽT. V této skupině došlo v 31 případech k PE v intervalu do 6 týdnů od úrazu, z toho se v nadpoloviční části (61 %) jednalo o izolovanou PE. Byť se jednalo o malou skupinu pacientů, autoři se pokusili najít rozdíly mezi nemocnými s izolovanou

PE a PE asociovanou s HŽT. Pacienti s izolovanou PE byli mladší, měli častěji fraktury žebér, kontuzi plic a plicní symptomatologii, na CT obraze se izolovaná PE spíše nacházela v periferní lokalizaci (22).

Možné patofyziologické mechanismy

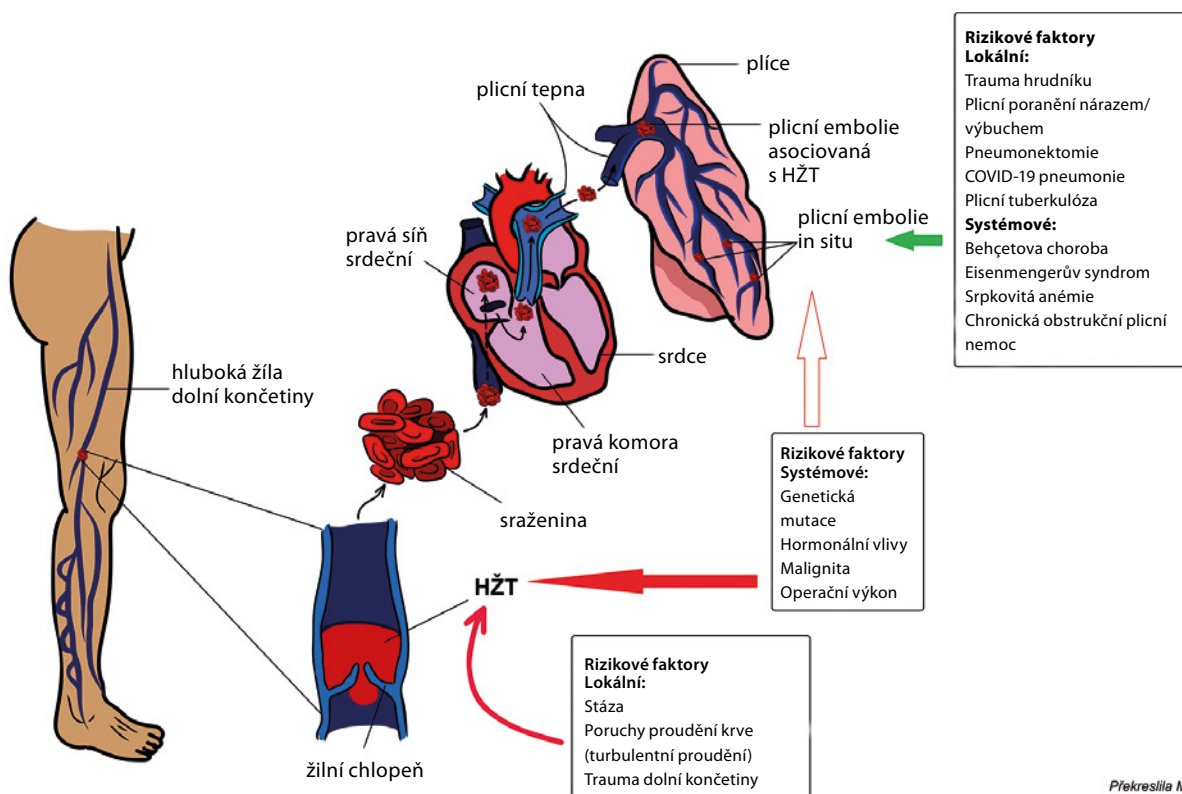
Rizikové faktory HŽT, PE asociované s HŽT i izolované PE či PAT in situ jsou znázorněny na obr. 1. Uplatňují se mnohé patofyziologické mechanismy, celkově zapadající do některé složky Virchowovy triády.

Specifické rizikové faktory PAT zahrnují prokoagulační stav i lokální faktory v plicním řečišti – hypoxie, zánětlivé procesy, dysfunkce a poškození endotelu plicních cév – viz obrázek 2.

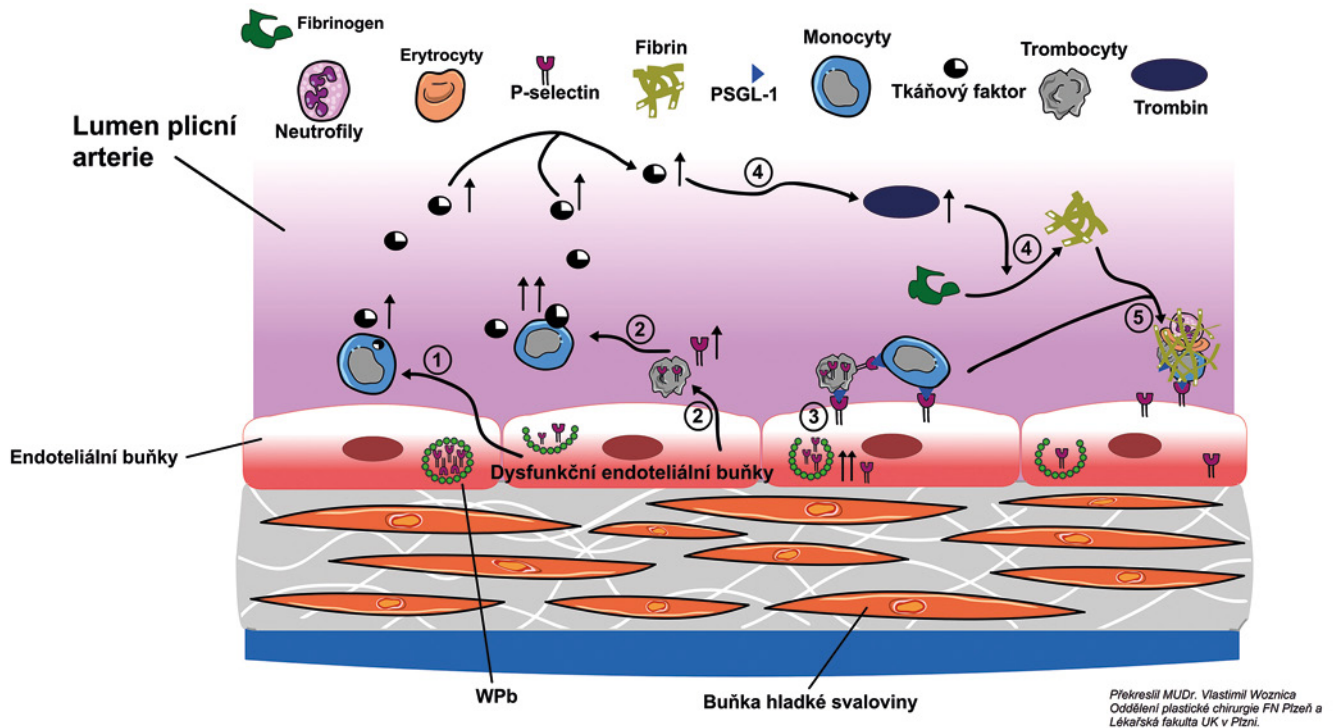
- Poranění hrudníku kontuzí či tlakovou vlnou vede k destrukci alveolárních kapilár a k exsudaci do plicního intersticia, může způsobit atelektázu, hypoxii a hypoxickou vazokonstrikci. Zánětlivé buňky infiltrují poraněnou plicní tkáň a uvolňují zánětlivé mediátory, např. interleukin-6 a interleukin-8. Následuje aktivace endotelu a lokální aktivace koagulace.
- U pacientů po pneumonektomii či lobektomii se kromě operačního traumatu může uplatňovat i stáza krve v pahýlu plicní tepny a pravděpodobně i hyperkoagulační stav asociovaný s malignitou (pro kterou byl pacient operován).
- U postiradiační PAT dochází k přímému poškození endotelu, fibrotickým změnám, postižení vasa vasorum, akceleraci aterosklerózy.
- Lokální zánětlivé změny s následnou aktivací koagulace a inhibicí fibrinolýzy se uplatňují v případech CHOPN, pneumonie či bronchiálního astmatu.

- U onemocnění covid-19 je patogenese ještě složitější. Coronavirus má široký tkáňový a orgánový tropismus, primárně však zasahuje plicce. V těžších případech covidu-19 dochází k vývoji tzv. protrombotické koagulopatie, tzv. „COVID associated coagulopathy“ (CAC). Etiopatogeneze této specifické koagulopatie je nejspíše komplexní. V rámci silné imunitní odpovědi dochází k uvolnění řady zánětlivých mediátorů (cytokinová bouře), k tvorbě tzv. neutrofilních extracelulárních pastí (neutrophil extracellular traps, NET), k aktivaci komplementu a k dysfunkci endotelu. Virus způsobuje i přímé poškození cévního endotelu (svou invazí cestou receptoru ACE2 – angiotensin converting enzyme 2). Následkem těchto dějů je aktivace koagulace, potlačení funkce přirozených inhibitorů koagulace, aktivace trombocytů, porucha fibrinolýzy. Celý proces bývá označován jako imuno-trombóza. Výsledkem může být jak makrovaskulární trombóza, tak i difúzní tromby v plicní mikrocirkulaci.
- Srpkovitá anémie navozuje prokoagulační stav v důsledku expozice fosfatidyletanolaminu a fosfatidylserinu na povrchu erytrocytů, povrch pak váže koagulační faktory.
- PAT u Behčetovy choroby může vzniknout jako komplikace vaskulitidy, poškození endotelu či aneuryzmatu plicní tepny.
- U pacientů s Eisenmengerovým syndromem dochází v důsledku plicní hypertenze ke strukturálním a funkčním změnám ve stěně plicních tepen, může se vyvinout aneuryzma s následnou komplikací ve smyslu stázy a nástěnného trombu, rovněž se popisuje dysfunkce endotelu (2, 13, 17, 23).

Obr. 1. Rizikové faktory hluboké žilní trombózy, plicní embolie asociované s hlubokou žilní trombózou a plicní arteriální trombózy in situ. Upraveno dle (2)



Překreslila MUDr. Simona Bílková
II.interní klinika FN Plzeň a
Lékařská fakulta UK v Plzni.

Obr. 2. Patogenetické mechanismy plicní arteriální trombózy (PAT)

Poškození endotelu v plicním řečišti v důsledku hypoxie a zánětu, následná aktivace koagulační kaskády.

- 1) Poškození endoteliálních buněk, upregulace exprese TF na monocyttech
 - 2) Poškozené endoteliální buňky stimulují uvolnění P-selektinu z trombocytů, což dále zvyšuje produkci TF
 - 3) Endoteliální buňky samotné uvolňují P-selektin, ten adhezuje k trombocytům a leukocytům, čímž facilituje jejich navázání na endotelie
 - 4) Zvýšená produkce TF stimuluje tvorbu trombinu, jehož působením nastává přeměna fibrinogenu na fibrin
 - 5) Navázané leukocyty a trombocyty jsou zavzaty do fibrinové sítě a dochází ke vzniku plicní arteriální trombózy in situ
- TF – tissue factor, třáňový faktor; WPb – Weibel-Paladeho tělíska; PSGL-1 – P-selektinový glykoproteinový ligand 1
Upraveno dle (2)

Izolovaná PE – praktické implikace

V klinické praxi je vhodné v určitých situacích na možnost PAT in situ myslet.

PAT může být např. příčinou některých neobjasněných případů chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH). Značná část pacientů s CTEPH totiž nemá anamnézu prodělané tromboembolické příhody a nabízí se vysvětlení, že v těchto případech předcházela právě PAT in situ s neúplnou rekanalizací.

V praxi je důležité rozlišit PAT in situ od „klasické“ PE. Rozlišení klasické PE a PAT in situ nemusí být vždy snadné, ale klinik ve spolupráci s radiologem by se o to měli pokusit, např. z nálezů na CTAG a z klinických souvislostí (např. dle přítomnosti či nepřítomnosti některých typických rizikových faktorů PAT a také dle klinické manifestace – u PAT většinou nedochází ke vzniku symptomů akutně). Prognóza i terapeutický přístup se totiž u obou těchto jednotek může lišit.

U klasické PE je základem antikoagulační léčba. V některých případech PAT in situ je použití antikoagulační léčby kontroverzní (např. trombóza v pahýlu plicní tepny po pneumonektomii, PAT u Eisenmengerova syndromu). Naopak často je v případě PAT nutné léčit základní diagnózu (např. imunosupresivní terapie u Behčetovy choroby, léčba covid-pneumonie a jiných plicních infekčních a závažných nemocí apod.).

Rozlišení klasické PE a PAT in situ může také hrát roli ve specifické situaci, resp. u pacientů, u nichž je zvažována indikace k implantaci filtru dolní duté žíly (typicky pacient s akutní TEN a kontraindikací antikoagulační léčby). Doporučení odborných společností k implantaci filtru dolní duté žíly nezmiňují konkrétně PAT in situ. Nicméně cílem kaválního filtru je zachytit trombotické hmoty pocházející z pánevních či končetinových žil a zabránit jejich embolizaci do plicní tepny, v případě trombózy primárně vytvořené v plicní tepně je tedy jeho implantace bezpředmětná.

Závěr

Termín izolovaná PE se užívá ne zcela přesně a konzistentně, někdy pro označení symptomatické PE, u níž chybí příznaky HŽT, někdy pro PE, u níž nebyl zobrazovací metodou prokázán zdroj v žilách DK. Může se jednat o „klasickou“ PE s neodhaleným zdrojem v méně obvyklé lokalizaci (např. pánevních žilách, v žilách HK, v pravém srdci) či vzniklou jako následek embolizace celého trombu z žil DK, nebo o poněkud odlišnou klinickou jednotku – PAT in situ. Ta se vyznačuje specifickými rizikovými faktory a od klasické PE se může odlišovat prognózou i terapeutickým přístupem.

Podpořeno Kardiiovaskulárním výzkumným programem Univerzity Karlovy „COOPERATIO – kardiiovaskulární vědy“

LITERATURA

- Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, et al. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res.* 2010;8(3-4):168-172.
- Cao Y, Geng C, Li Y, Zhang Y. In situ Pulmonary Artery Thrombosis: A Previously Overlooked Disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:671589.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I22-I30.
- Bounameaux H. Factor V Leiden paradox: risk of deep-vein thrombosis but not of pulmonary embolism. *Lancet.* 2000;356(9225):182-183.
- Manten B, Westendorp RG, Koster T, Reitsma PH, Rosendaal FR. Risk factor profiles in patients with different clinical manifestations of venous thromboembolism: a focus on the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost.* 1996;76(4):510-513.
- Diebold J, Löhns U. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A study of 5039 autopsies. *Pathol Res Pract.* 1991;187(2-3):260-266.
- Urbanová D, Staněk V. *Čas Lék čes.* 1990;129:747-50.
- Canty D, Mufti K, Bridgford L, Denault A. Point-of-care ultrasound for deep venous thrombosis of the lower limb. *Australas J Ultrasound Med.* 2019;23(2):111-120.
- Vítovec M, Pecháček V. Doporučení pro duplexní ultrazvukové vyšetření končetinových žil. *Vnitř Lek.* 2009;55(2):136-146.
- Hirmerova J, Seidlerova J, Chudacek Z. The Prevalence of Concomitant Deep Vein Thrombosis, Symptomatic or Asymptomatic, Proximal or Distal, in Patients With Symptomatic Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(8):1352-1357.
- van Langevelde K, Srámek A, Vincken PW, et al. Finding the origin of pulmonary emboli with a total-body magnetic resonance direct thrombus imaging technique. *Haematologica.* 2013;98(2):309-315.
- van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood.* 2020;135(16):1377-1385.
- Silversides CK, Granton JT, Konen E, Hart MA, Webb GD, Therrien J. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1982-1987.
- Kwek BH, Wittram C. Postpneumonectomy pulmonary artery stump thrombosis: CT features and imaging follow-up. *Radiology.* 2005;237(1):338-341.
- Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):35-48.
- Cha SI, Choi KJ, Shin KM, et al. Clinical characteristics of in-situ pulmonary artery thrombosis in Korea. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(8):903-907.
- Ahuja J, Shroff GS, Benveniste MF, Marom EM, Truong MT, Wu CC. In Situ Pulmonary Artery Thrombosis: Unrecognized Complication of Radiation Therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(6):1329-1334.
- Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ.* 2022;377:e069590.
- van Langevelde K, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, et al. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood.* 2012;120(5):933-946.
- Palareti G, Antonucci E, Dentali F, et al. Patients with isolated pulmonary embolism in comparison to those with deep venous thrombosis. Differences in characteristics and clinical evolution. *Eur J Intern Med.* 2019;69:64-70.
- Schwartz T, Hingorani A, Ascher E, et al. Pulmonary embolism without deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(7):973-976.
- Van Gent JM, Zander AL, Olson EJ, et al. Pulmonary embolism without deep venous thrombosis: De novo or missed deep venous thrombosis?. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(5):1270-1274.
- Bílková S, Hirmerová J. Koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19. *Vnitř Lek.* 2020, 66(7):402-408.

Předplatné časopisu

Vnitřní lékařství

ROČNÍK 69

2023

OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
předplatne@solen.cz


ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Máte už předplaceno?



TIŠTĚNÝ ČASOPIS
8 čísel / rok – 1600 Kč



ROZŠÍŘENÁ E-VERZE
na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



**SUPPLEMENTA
A ODBORNÉ PUBLIKACE**

FANDÍME MLADÝM LÉKAŘŮM,
a proto předplatitelé do 35 let získají **50% SLEVU**



Spojili jsme síly
Interní medicína pro praxi
a Vnitřní lékařství
pod jednou hlavičkou

Co je nového v doporučeních ESC 2022 pro předoperační vyšetření a perioperační péči

Bronislav Čapek, Jan Václavík

Interní oddělení, Sdružené zdravotnické zařízení Krnov, p. o.

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

V roce 2022 byla publikována aktualizovaná doporučení Evropské kardiologické společnosti pro kardiovaskulární hodnocení a perioperační management pacientů podstupujících nekardiální operační výkon. V článku stručně shrnujeme nejdůležitější body těchto doporučení s důrazem na využití v každodenní klinické praxi – od komplexního hodnocení kardiovaskulárního rizika a predikce kardiovaskulárních komplikací, přes indikaci základních paraklinických vyšetření, význam biomarkerů, úpravu farmakoterapie srdečního selhání, úpravu antikoagulační či protidestičkové terapie, po další specifika jednotlivých kardiovaskulárních i jiných onemocnění a jejich význam v perioperačním období. Znalost a využití doporučených postupů pro předoperační management má potenciál zlepšit prognózu pacientů podstupujících různé typy operačních výkonů.

Klíčová slova: předoperační vyšetření, kardiovaskulární riziko, biomarkery, farmakoterapie.

What is new in 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery

In 2022, the European Society of Cardiology has published updated guidelines for the cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non-cardiac surgery. In this article we briefly summarize the most important recommendations with an emphasis on their use in everyday clinical practice – from the complex assessment of cardiovascular risk and prediction of cardiovascular complications, through the indication of basic paraclinical examinations, the importance of biomarkers, adjustments to pharmacotherapy of heart failure, adjustments to anticoagulant and antiplatelet therapy, to other specifics of individual cardiovascular and other diseases and their importance in the perioperative period. Knowledge and use of these recommendations have the potential to improve the prognosis of patients undergoing various types of surgical procedures.

Key words: preoperative management, cardiovascular risk, biomarkers, pharmacotherapy.

Úvod

V roce 2022 byla publikována aktualizovaná doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro kardiovaskulární hodnocení a perioperační management pacientů podstupujících nekardiální operační výkon (NCS, non-cardiac surgery). Nejedná se jen o aktualizaci, ale také o rozšíření doporučení pro předoperační, perioperační a pooperační péči.

Dosah této problematiky může být stručně vyjádřen počtem celosvětově provedených operačních výkonů, jejichž počet se odhaduje na více než 300 milionů ročně, tedy více než 5 % světové populace (1). Riziko perioperačních komplikací je určeno především klinickým

stavem pacientů, jejich komorbiditami, rozsahem, typem a urgencí operačního výkonu. Následující doporučení se soustředí na předoperační kardiovaskulární hodnocení a perioperační management pacientů, u kterých je kardiovaskulární (KV) onemocnění potenciálním zdrojem komplikací.

Hodnocení kardiovaskulárního rizika

Stěžejním bodem při hodnocení KV rizika pacientů před jakýmkoli NCS nadále zůstává pečlivé posouzení anamnézy a fyzikální vyšetření se zaměřením na KV rizikové faktory a KV onemocnění. U všech pacientů podstupujících středně rizikový nebo vysoce rizikový výkon

Tab. 1. Operační riziko dle typu operačního výkonu (1)

Nízké riziko (< 1 %)	Střední riziko (1–5 %)	Vysoké riziko (> 5 %)
oční výkon	operace hlavy a krku	perforace střeva
malé gynekologické výkon	splenektomie	transplantace jater
povrchová chirurgie	cholecystektomie	transplantace plic
malé urologické výkon	transplantace ledvin	esofagektomie
thyreidektomie	velké urologické výkon	resekce jater
dentální výkon	velké gynekologické výkon	chirurgie pankreatu
	velké ortopedické výkon	velké vaskulární výkon
	velké neurochirurgické výkon	

(viz Tab. 1) by měly být provedeny běžné laboratorní testy (renální funkce, mineralogram, krevní obraz) (1).

Elektrokardiografie (EKG) a odběr biomarkerů (hs-cTn I/T, NTpro-BNP/BNP), ev. objektivní zhodnocení KV funkční kapacity, by měly být provedeny u pacientů nad 65 let věku, u pacientů s KV rizikovými faktory a pacientů se známým KV onemocněním, protože všichni tito pacienti mají zvýšené riziko KV perioperačních komplikací (1).

Před elektivními NCS je u pacientů se známým KV onemocněním doporučeno optimalizovat farmakoterapii a předoperačně dosáhnout co nejlepší kontroly všech rizikových faktorů (hypertenze, diabetu, dyslipidemie) (1).

Pacientům s nově zjištěným srdečním šelestem (a známkami KV onemocnění) má být provedena transthorakální echokardiografie (TTE) před jakkoli rizikovým NCS. U asymptomatických pacientů stačí provést TTE pouze před NCS s vysokým rizikem. I když lze výsledek TTE využít k rizikové stratifikaci pacientů, stále zůstává nejasné, jestli tím dochází ke zlepšení prognózy (1).

U pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA IV), kardiogenním šokem nebo těžkou plicní hypertenzí bychom se měli vyhnout vysoce rizikovým NCS, u pacientů s vysokým KV rizikem provádět co nejméně invazivní výkon (1).

Jako pomocný faktor k posouzení rizika KV komplikací mohou být použity různé skórovací systémy, které by ale neměly určovat další postup v předoperačním vyšetření.

Frailty syndrom

Předoperační hodnocení starších pacientů (> 70 let) by mělo zahrnovat i hodnocení frailty syndromu (křehkosti), který vyjadřuje snížení fyziologické rezervy se sníženou odolností, adaptabilitou a schopností odolávat stresovým vlivům, a velmi dobře predikuje špatný pooperační průběh (morbidita, mortalita) dané skupiny pacientů (2). Doporučenými screeningovými prostředky jsou Frailty Index, Frail Phenotype a Clinical Frailty Scale (1).

Elektrokardiografie

EKG nám může pomoci zachytit dříve neznámé KV onemocnění, které by mohlo vyžadovat terapii (např. fibrilace síní s rychlou odpovědí komor). Není ale doporučeno EKG provádět rutinně u nízké rizikových pacientů před nízké rizikovým NCS (3). Naopak je vhodné provést EKG u pacientů nad 65 let, u pacientů se známým KV onemocněním, u pacientů s KV rizikovými faktory nebo u pacientů s příznaky KV onemocnění.

Biomarkery

Biomarkery (hs-cTn I/T, NTpro-BNP/BNP) mohou pomoci v odhadu perioperačního rizika. Vysoce senzitivní srdeční troponin I nebo T kvantifikuje myokardiální poškození, a NTpro-BNP nebo BNP kvantifikují hemodynamický stres vyvíjený na srdeční stěnu. Velmi nízké hodnoty troponinů mají velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu k vyloučení myokardiální ischemie. Několik velkých prospektivních studií ukázalo, že hs-cTn I/T a BNP/NTpro-BNP mají vysokou prognostickou hodnotu pro perioperační kardiální komplikace včetně KV úmrtí, srdeční zástavy, akutního srdečního selhání a tachyarytmií (1).

Asi u 15 % rizikových pacientů (s manifestním KV onemocněním, nebo > 65 let) dojde ke vzniku perioperačního infarktu či poškození myokardu (PMI), který u 90 % pacientů probíhá asymptomaticky. K jeho správné diagnostice je doporučováno stanovení hs-cTn předoperačně a 1. a 2. pooperační den (viz Obr. 1).

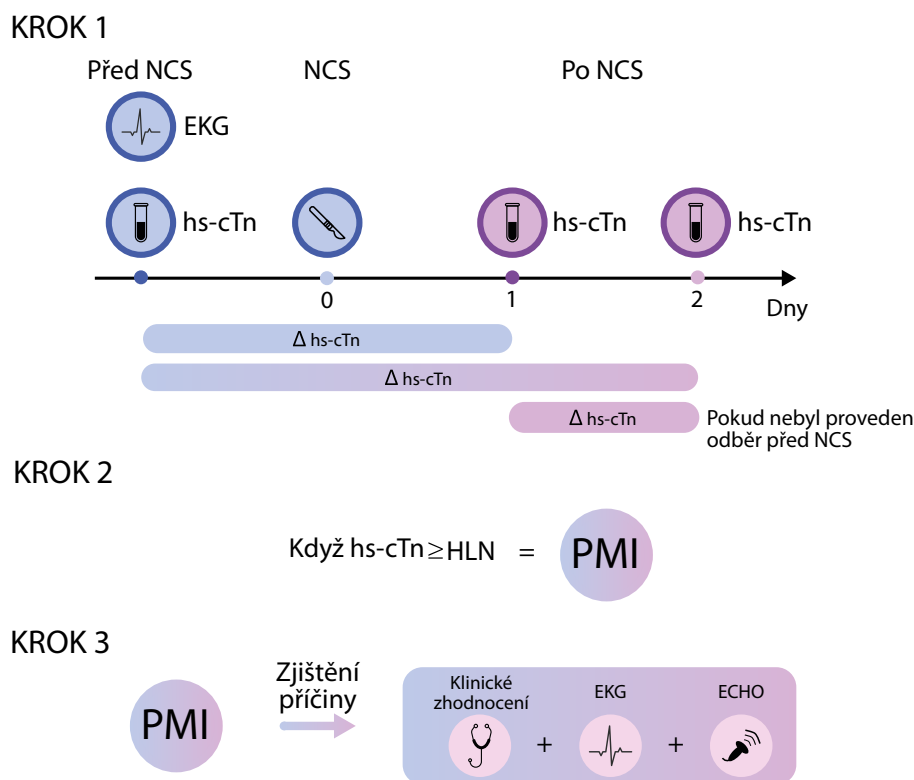
Transthorakální echokardiografie

Rutinně prováděná TTE nesnižuje pooperační riziko velkých KV příhod (MACE) ani před vysoce rizikovou NCS (1), ale může identifikovat pacienty s lepší pooperační prognózou (4). Předoperačně provedený POCUS (point-of-care ultrasound) s přenosným ultrazvukovým přístrojem může zlepšit diagnostiku šelestů, hemodynamické nestability, funkce srdečních komor a dušnosti, a tím zúžit spektrum pacientů odesílaných k TTE. Nicméně dvojnásobné výsledky nekontrolovaných a retrospektivních observačních studií zatím zcela nepotvrdily zlepšení prognózy pacientů (1). Jedním z omezujících faktorů POCUS je nemožnost adekvátního posouzení diastolické dysfunkce, která je nezávislým rizikovým faktorem pooperačního vzniku plicního edému, městnavého srdečního selhání (HF) a infarktu myokardu (IM) – nezávisle na ejekční frakci levé komory (5).

Zátěžové testy, funkční kapacita

Prosté subjektivní sebehodnocení schopnosti vyjít 2 patra schodů by mělo pomoci upravit odhad předoperačního rizika pacientů před středně až vysoce rizikovým NCS (1). Kardiopulmonální zátěžové testy nebyly ve studiích schopny predikovat 30denní pooperační mortalitu, pooperační IM, ani srdeční zástavu. Zátěžové testy v podobě ergometrie nebo chůze na běžecském pásu by měly být zváženy pouze v případě, že není dostupná adekvátní neinvazivní zobrazovací metoda (1). Zátěžová TTE a SPECT (single-photon emission computed tomography) mají podobnou prognostickou hodnotu – střední až velký perfuzní defekt má vysokou senzitivitu pro pooperační KV příhody (1).

Obr. 1. Opatření ke stanovení rizika a detekci perioperačních kardiálních komplikací. Perioperační poškození/infarkt myokardu je diagnostikováno, pokud dojde po operaci ke vzestupu hodnot hs-cTn o více, než je výše jeho horního referenčního rozmezí.



HLN – horní limit normy; PMI – perioperační infarkt myokardu

CT koronarografie a invazivní koronární angiografie

Role CT koronarografie (CCTA) u pacientů před NCS byla zatím zkoumána pouze v malých až středně velkých observačních studiích. Ve studii Coronary CTA VISION zlepšila CCTA odhad primárního rizika KV smrti a nefatálních IM v prvních 30 dnech, nicméně výrazně nadhodnocovala perioperační riziko (1).

Vliv invazivní koronární angiografie na prognózu pacientů před NCS není zatím dobře prostudován. Je doporučeno využít stejných indikací k provedení invazivní koronární angiografie jako u ostatních pacientů, které NCS nečeká (1).

Kardiovaskulární rizikové faktory a úpravy životního stylu

Nejlépe dokumentovaným doporučením z řad úprav životního stylu je přerušení kouření. Observační studie opakovaně prokázaly, že přerušení kouření alespoň na 4 týdny zlepšuje prognózu pacientů před NCS – každý další týden výsledný efekt zvyšuje (1, 6).

Obézní pacienti mají vyšší výskyt KV rizikových faktorů, vyšší riziko smrti a zvýšenou pravděpodobnost komplikací v pooperačním období NCS (7), nicméně hubnutí těsně před operačním výkonem není vhodné. Lehce obézní pacienti podstupující NCS mají nižší mortalitu než pacienti s podváhou a normální hmotností. Obézní pacienti s dobrou kardiorespirační kondicí mají dobrou prognózu nezávisle na BMI (1).

Souhrn vhodných vyšetření dle rizika operačního výkonu a rizikového profilu pacienta najdete v tabulce 2.

Farmakoterapie

Betablokátory

Betablokátory (BB) jsou díky svým vlastnostem (snížení myokardiální potřeby O_2 , antiarytmický efekt, inhibice hyperaktivace neutrofilů) jedny z nejtěstovanějších léků v perioperačním období. Ve studii POISE-1 metoprolol v dávce 200 mg denně nasazený 2–4 h před operačním výkonem a podávaný dalších 30 dní významně snížil pooperační KV komplikace, ale současně zvýšil celkové riziko smrti, ischemické centrální mozkové příhody (iCMP) a klinicky významné hypotenze a bradykardie (1). Ve většině dalších studií nebylo nasazení BB před NCS asociováno se zlepšením pooperační prognózy (1).

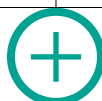
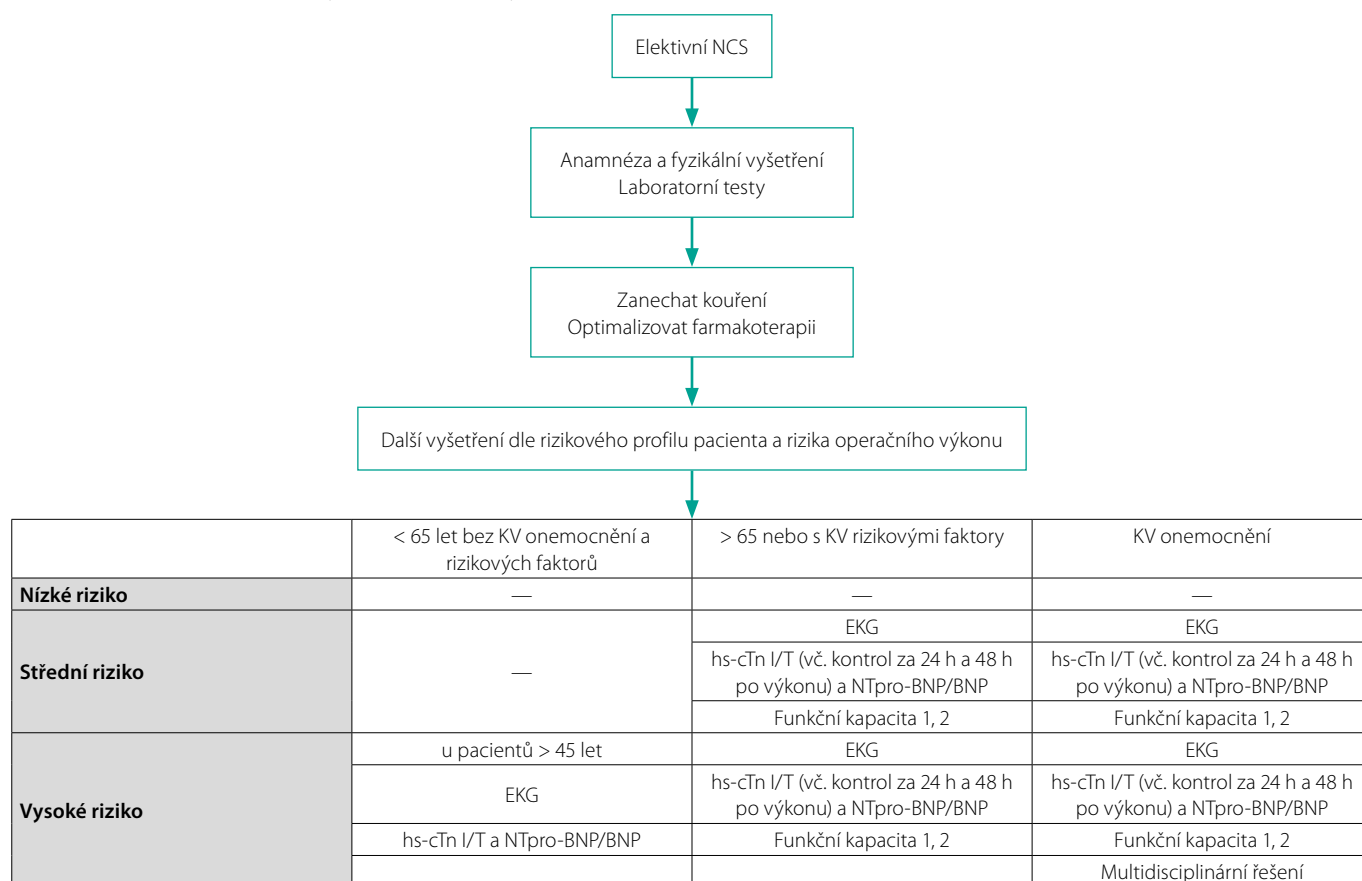
Na druhou stranu observační studie ukázaly zvýšení mortality po vysazení BB v perioperačním období (8). U pacientů na chronické terapii BB je tedy doporučeno tuto terapii nepřerušovat během celého perioperačního období (1).

Amiodaron

I když amiodaron pravděpodobně snižuje riziko vzniku fibrilace síní v perioperačním období NCS, efekt rutinního užívání na klinický benefit není zcela jasný (1).

Statiny

Zahájení terapie statiny před NCS není dostatečně prostudováno. Observační i prospektivní randomizovaná data nabízejí dvojznačné výsledky, které plně neprokazují snížení perioperačních KV rizik. Z to-

Tab. 2. Indikace předoperačních vyšetření (dle literatury (1))

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Šelest	—	(TTE při symptomech KV onemocnění) 3	TTE
Bolesti na hrudi	Komplexní diagnostika před elektivním výkonem		
Dušnost, otoky dolních končetin	Doplnit hs-cTn I/T a NTpro-BNP/BNP, při pozitivitě doplnit TTE		
Frailty syndrom	—	(U pacientů > 70 let zvážit screening Frailty syndromu) 3	
Abnormální EKG	—	(TTE) 3	TTE
Snížená výkonnost	—	(TTE, zátěžové testy) 2, 3	TTE, (zátěžové testy) 2, 3

1) subjektivní sebehodnocení schopnosti vyjít 2 patra schodů

2) zvážit zátěžové testy při snížené funkční kapacitě, vysoké pravděpodobnosti chronické koronární nemoci, u pacientů po PCI nebo CABG

3) doporučení uvedené v závorce je možno zvážit

hoto důvodu není zahájení terapie statiny před NCS doporučeno. Perioperačně bychom měli v terapii statiny pokračovat, a to především před vysoce rizikovými vaskulárními výkony (1).

Inhibitory renin-angiotensin-aldosteronového systému

Nepřerušené podávání inhibitorů renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) v perioperačním období zvyšuje riziko hypotenze a jako důsledek zvýšené užití vasopresorů a inotropik. Perioperační hypotenze je pak spojena s rozvojem AKI, IM a iCMP (9). Naopak vysazení RAAS inhibitorů před NCS snižuje riziko perioperační hypotenze, ale pravděpodobně nemá vliv na mortalitu a MACE (1).

Blokátory kalciových kanálů

U pacientů na chronické terapii blokátory kalciových kanálů (BKK) je doporučeno v této terapii pokračovat i v perioperačním období, ovšem s vynecháním dávky v den operačního výkonu k omezení rizika perioperační hypotenze (1).

Diuretika

Dávkování diuretik u pacientů s HF by měla být v předoperačním období upravena k optimalizaci volumového stavu, aby se předešlo retenci tekutin nebo naopak dehydrataci. Veškeré elektrolytové dysbalance by měly být před operačním výkonem korigovány (včetně farma-

kologicky indukovaných). Retrospektivní data ukazují, že peroperační užití diuretik zvyšuje riziko AKI.

SGLT-2 inhibitory

Kazuistická data naznačují, že euglykemická diabetická ketoacidóza (EDKA) se může ojediněle vyskytnout po NCS u pacientů užívajících SGLT-2 inhibitory. EDKA je vzácná, ale nebezpečná komplikace. FDA proto doporučuje přerušení terapie SGLT-2 inhibitory alespoň 3–4 dny před plánovaným operačním výkonem za současného pečlivého pátrání po symptomech EDKA.

Kyselina acetylsalicylová

U pacientů užívajících kyselinu acetylsalicylovou (ASA) z primární prevence je ischemické riziko nízké a ASA může být před NCS vysazena (1). V rozsáhlé studii POISE-2 ASA nesnížila riziko smrti a nefatálních IM a zvyšovala riziko velkých krvácení (1). V subanalýze pacientů po PCI měla ASA signifikantní efekt na snížení rizika smrti a IM, proto by pacienti po PCI v minulosti měli v užívání chronické dávky ASA pokračovat během perioperačního období, pokud riziko krvácení není nepřiměřeně vysoké. V případě recentně provedené PCI s implantací metalického stentu (BMS) by pacienti neměli ASA vysazovat alespoň 4 týdny, po implantaci lékového stentu (DES) 3–12 měsíců po implantaci.

U pacientů před NCS s vysokým rizikem krvácení by měla být ASA vysazena alespoň 7 dní před výkonem.

Duální antitrombotická terapie (DAPT)

Observační studie popisují zvýšené riziko MACE včetně KV úmrtí, IM a in-stent trombózy v perioperačním období pacientů po PCI (nejvyšší riziko mají pacienti do 1 měsíce od PCI) (1). Předčasné přerušení DAPT u pacientů po recentní implantaci koronárního stentu je nejsilnější prediktor in-stent trombózy. Elektivní výkon je doporučeno odložit o 6 měsíců po elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI) a o 12 měsíců po akutním koronárním syndromu (ACS). Časově senzitivní výkony je doporučeno provést minimálně 1 měsíc od PCI (u vysoce rizikových pacientů minimálně 3 měsíce). Pokud je třeba přerušit antiagregační terapii, ticagrelol musí být vysazen 3–5 dní před výkonem, clopidogrel 5 dní a prasugrel 7 dní. Téměř všechny výkony by pak měly probíhat při nepřerušené terapii ASA (1).

Antagonisté vitamínu K

Pacienti na terapii antagonisty vitamínu K (VKA) pro mechanickou chlopeň (MHV) jsou velmi rizikovou skupinou stran tromboembolismu.

U nízké rizikových výkonů s nízkým rizikem krvácení je doporučeno výkon provést bez přerušení terapie VKA. V opačném případě je vždy doporučena přemostující (bridging) antikoagulační terapie. Rozdíl mezi nefrakcionovaným heparinem (UFH) a nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebyl pozorován (1).

Obdobně jako u pacientů s MHV, u pacientů s fibrilací síní (FS) nebo žilní tromboembolickou nemocí (VTE) lze u nízké rizikových výkonů s nízkým rizikem krvácení provést operační výkon bez přerušení terapie VKA. V dalších případech lze na 3–5 dní přerušit terapii VKA bez bridging terapie (1).

LMWH bridging lze zvážit u pacientů s vysokým tromboembolickým rizikem (CHA₂DS₂-VASc > 6, iCMP před méně než 3 měsíci, vysokým rizikem rekurence VTE). Terapie VKA by měla být obnovena za 12–24 h po výkonu (první dva dny s 50% navýšením oproti chronické dávce) (1). V případě LMWH bridgingu by k obnově VKA terapie mělo dojít současně s LMWH za 24 h po operaci až do dosažení účinného INR.

Přímá orální antikoagulancia

Invazivní chirurgické výkony (kromě těch s nejmenším rizikem krvácení) mohou vyžadovat přerušení terapie přímými orálními antikoagulancii (DOAC). Podobně jako u VKA je bridging terapie u DOAC spojena se zvýšeným rizikem krvácení, aniž by snižovala tromboembolické riziko (1). Bridging terapie u DOAC tedy není doporučena, ale měla by být zvážena u vysoce rizikových pacientů (VTE v posledních 3 měsících nebo VTE při předchozím přerušení DOAC).

U výkonů s velmi vysokým rizikem krvácení (spinální a epidurální anestezie), by mělo být přerušeno podávání DOAC alespoň 5 biologických poločasů (1).

DOAC můžeme vrátit zpět do terapie obvykle 6–8 h po výkonu v případě dostatečné kontroly hemostázy. Při vyšším riziku krvácení můžeme začátek užití DOAC posunout na 48–72 h po výkonu, v takovém případě v tomto období podáváme profylaktickou antikoagulační terapii (1).

Perioperační trombopfyaxe

Rozhodnutí o perioperační trombopfyaxi by mělo být v předoperačním období pečlivě zváženo. Perioperační riziko VTE závisí na více faktorech (typ operace, imobilizace, komorbidita). Pacienti s KV onemocněním mají vyšší riziko VTE.

K určení potřeby perioperační trombopfyaxe lze využít některé skórovací systémy (Caprini skóre) (1). Trombopfyaxe má být zahájena na začátku hospitalizace, přerušena 12 h před výkonem a po výkonu

Tab. 3. Lékový management v perioperačním období (1)

	Zahájení terapie před operací	Perioperační pokračování v předchozí terapii
Betablokatory	minimálně 1 týden před výkonem 1	ano
RAASi	ne	pouze u pacientům se stabilním HF
Blokátory kalciových kanálů	ne	nepodávat v den výkonu
SGLT-2 inhibitory	ne	vysadit 3–4 dny před výkonem
Diuretika	ne	nepodávat v den výkonu
Statiny	ano 2	ano

1) u pacientů s CV rizikovými faktory před vysoce rizikovým NCS s pomalou titrací k cílové tepové frekvenci

2) u pacienta s indikací k terapii statiny můžeme zahájit léčbu během celého perioperačního období

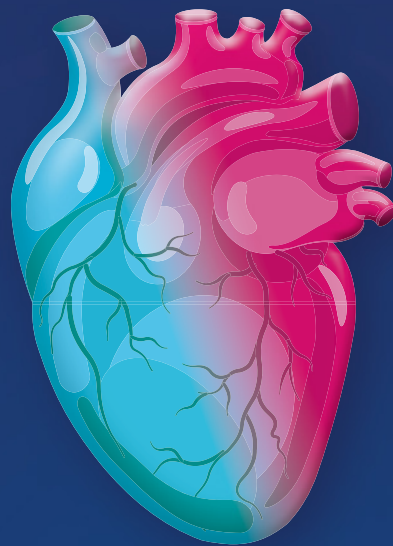
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně 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. **Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes 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, závratě, 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 draslík šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, 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, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současném 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 antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. 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 průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojená 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 předchodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosyncratickou reakci vedoucí k chorioidální efuzi s defektem zorného pole, předchodné 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 uchování:** 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 seznámte 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, Michle, 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}



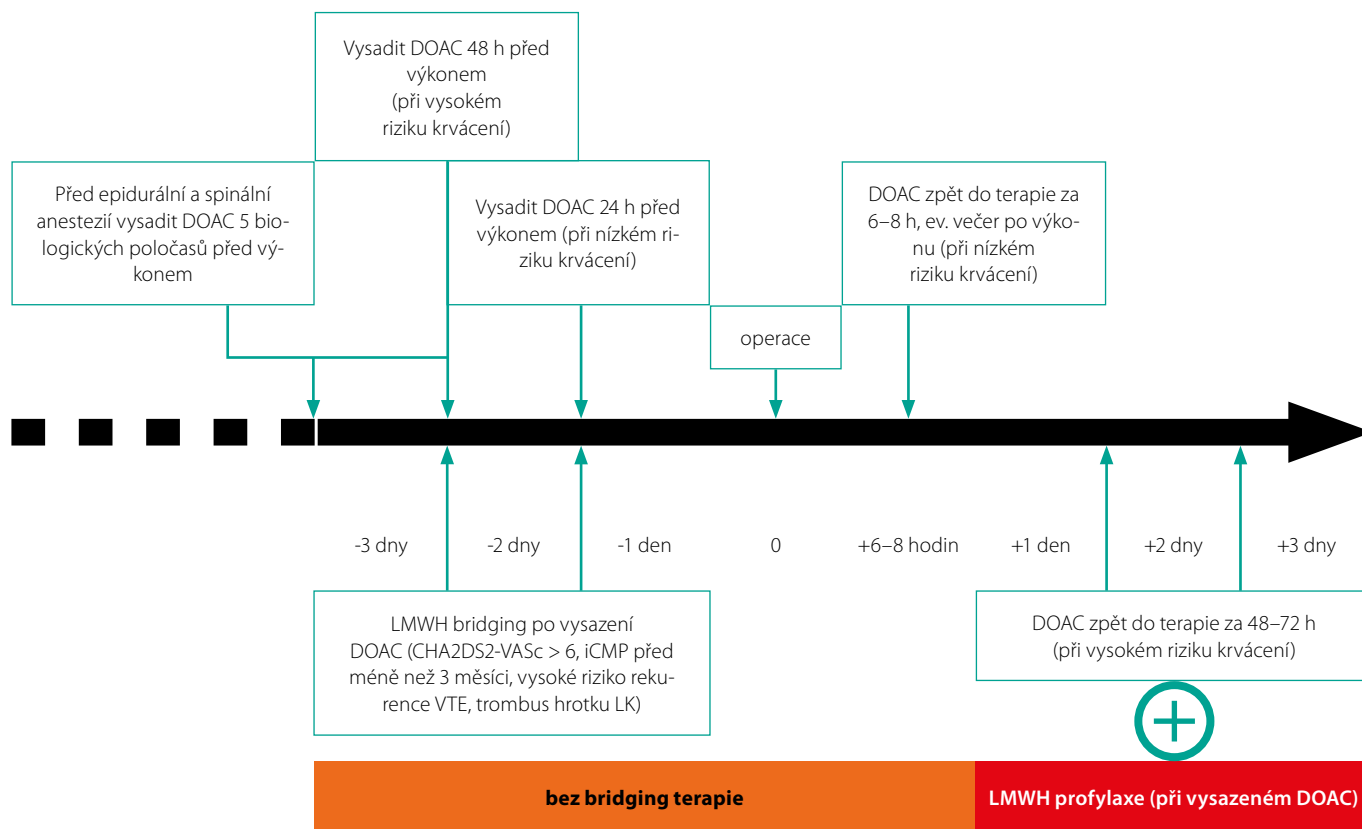
Vyšší adherence k léčbě⁴

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-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.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promed.cz

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Schéma 1. Management DOAC v perioperačním období (1)

pak podávána dle rizika krvácení do obnovení plné mobility pacienta (nebo do propuštění domů).

Krevní ztráty

Velké operační výkony nesou vyšší riziko perioperačních krevních ztrát. Již lehká anémie významně zvyšuje pooperační morbiditu (respirační selhání, močové, rané, septické a tromboembolické komplikace) a mortalitu (1). Anemiční pacienti vyžadující perioperační podání krevní transfuze mají o 50 % nižší dlouhodobé přežití (1).

Kromě poruchy kostní dřeně je většina anemií korigovatelná během 2–4 týdnů. Autotransfuze jsou doporučeny u operačních výkonů s předpokládanou krevní ztrátou přes 500 ml (1).

Koronární nemoc

Perioperační riziko KV komplikací u pacientů s koronární nemocí (coronary artery disease, CAD) závisí na několika faktorech (typ operačního výkonu a jeho načasování). Starší pacienti mají vyšší riziko než mladší a pacienti s recentním akutním koronárním syndromem (ACS) mají vyšší riziko než pacienti s chronickým koronárním syndromem (CHCS).

U pacientů s ACS bychom měli postupovat nezávisle na plánovaném elektivním operačním výkonu (který je možno alespoň o 3 měsíce odložit) – je tedy preferovaná PCI se zavedením DES stentu, až poté elektivní chirurgický výkon. V jiných případech by mělo být rozhodnutí mezi řešením ACS a operačním výkonem hodnoceno individuálně (1).

Chronické srdeční selhání

Srdeční selhání (heart failure, HF) je známým rizikovým faktorem pooperační mortality. Riziko pooperačních komplikací závisí přímo na ejekční frakci levé komory (EFLK), hemodynamické kompenzaci a přítomnosti příznaků HF (1). Pacienti s akutní dekompenzací HF mají vyšší perioperační mortalitu než pacienti se stabilním chronickým HF (1). Perioperační mortalita se zvyšuje se snižující se EFLK.

Ke snížení rizika akutní dekompenzace HF je doporučeno optimalizovat farmakoterapii dle doporučení ESC z roku 2020. K monitoraci pacientů s HF během NCS lze využít kontinuální intraarteriální monitoring krevního tlaku nebo techniku k analýze pulzní křivky k monitoraci hemodynamiky. Základní farmakoterapie HF by neměla být v perioperačním období přerušena. U pacientů s resynchronizační terapií je doporučeno ponechat přístroj zapnutý k zajištění lepší hemodynamické stability.

Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

U pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií je doporučeno před NCS provést TTE k posouzení rozsahu hypertrofie, obstrukce a diastolické funkce. Je důležité se předoperačně vyhnout protrahovanému lačnění, protože dehydratace může snížit ejekční objem a zhoršit obstrukci výtokového traktu levé komory (LVOT). Farmakoterapie zaměřená na snížení obstrukčního gradientu v LVOT by neměla být v perioperačním období přerušena (1).

Chlopenní vady

Chlopenní vady zvyšují riziko perioperačních KV komplikací během NCS – závažnější jsou stenotické vady aortální a mitrální chlopně. Před středně až vysoce rizikovým elektivním NCS je u pacientů se známou nebo suspektní chlopenní vadou doporučeno TTE (pokud nebylo realizováno v posledním roce).

Těžká symptomatická aortální stenóza (AS) je silným rizikovým faktorem pooperačního IM, HF a krátkodobé i dlouhodobé pooperační mortality (1). U pacientů s těžkou symptomatickou AS je doporučeno odložit NCS a nejprve provést intervenci na aortální chlopně. V případě akutních operačních výkonů může být zvaženo dočasné provedení balónkové valvuloplastiky. Pacienti s těžkou nesymptomatickou AS a normální EFLK mohou bezpečně podstoupit níže a středně rizikový NCS (1).

Pacienti podstupující NCS s lehkou, nebo asymptomatickou středně těžkou mitrální stenózou (MS) a systolickým plicním arteriálním tlakem (SPAP) < 50 mm Hg mají relativně nízké riziko perioperačních komplikací. U ostatních pacientů je perioperační KV riziko zvýšené. V některých případech lze předoperačně provést perkutánní mitrální komisurotomii, vždy je ale nutná konzultace kardiocentra.

Pacienti s těžkou aortální nebo mitrální regurgitací, u kterých je indikována chlopenní intervence, mají být zaléčeni před středně až vysoce rizikovým NCS.

Profylaxe infekční endokarditidy by měla probíhat podle doporučení ESC z roku 2015.

Supraventrikulární a ventrikulární arytmie

Supraventrikulární i ventrikulární arytmie mohou doprovázet akutní chirurgické onemocnění v perioperačním období, ale pokud nejsou život ohrožující, neměly by vést k odkladu operačního výkonu. Všichni pacienti s anamnézou arytmií by měli mít předoperačně provedeno 12svodové EKG. Velmi důležité je vyhnout se vlivům, které mohou působit jako spouštěč arytmií (poruchy mineralogramu, ischemie myokardu, velké změny intravaskulárního objemu).

Kvůli supraventrikulárním arytmiím většinou k odložení operačního výkonu nedochází. Jedině v případě – přes veškerou farmakoterapii – recidivující supraventrikulární tachykardie lze zvažovat před vysoce rizikovým NCS provedení radiofrekvenční ablace (RFA).

Část pacientů s fibrilací síní (FS) je asymptomatických a FS může být tedy nově diagnostikována i v předoperačním období. Před nástupem k operačnímu výkonu je nutná dostatečná kontrola frekvence (tzn. dosažení frekvence komor < 110/min) (1). Výběr antikoagulační terapie závisí na riziku operačního výkonu (viz výše), AK terapie by měla být zahájena co nejdříve.

Pokud nejsou komorové extrasystoly a nesetrválé komorové tachykardie časté a symptomatické, pak u pacientů před urgentní NCS léčbu nevyžadují. Pokud jsou hemodynamicky významné, jsou indikovány beta-blokátory (při jejich intoleranci amiodaron) (1). Naopak před elektivními výkony by měla proběhnout komplexní diagnostika komorových arytmií.

Při výskytu setrválé komorové tachykardie nebo fibrilace komor v perioperačním období by mělo rychle dojít k vyloučení těžké systolické dysfunkce, ischemické choroby srdeční vyžadující revaskularizaci etc.

Bradykardie a kardiostimulace

Dočasná kardiostimulace u pacientů s bradykardií by měla být v perioperačním období vyhrazena pouze pro urgentní NCS – pokud není dostatečná reakce na farmakologickou chronotropní terapii. Pokud je indikována implantace kardiostimulátoru, měla by předcházet elektivnímu NCS (1).

U kardiostimulátor-dependentních pacientů by před operačním výkonem měl být přístroj přeprogramován do asynchronního módu (u většiny modelů toho lze dosáhnout přiložením magnetu během výkonu). Pacienti s implantabilním defibrilátorem (ICD) by měli mít před výkonem přístroj vypnutý nebo také přiložený magnet k dočasnému přerušení defibrilační funkce. Minimalizace rizika elektromagnetické interference (EMI) lze dosáhnout použitím bipolární elektrokoagulace, krátkými impulzy (< 5 s) s co nejnižší energií a užitím elektrokauteru minimálně 15 cm od implantovaného přístroje.

Onemocnění perikardu

Terapie perikarditid by měla probíhat podle doporučení ESC z roku 2015. Akutní perikarditida je jasnou indikací k odkladu elektivního výkonu. V případě, že NCS odložit nelze, musíme dbát zvýšené pozornosti na lékové interakce. Kolchicin může kromě jiného zvyšovat efekt sedativ a zvyšovat riziko dechové zástavy. Chronická terapie kortikoidy může zvýšit riziko infekce a zhoršit hojení ran (akutní terapie kortikoidy hojení ran pravděpodobně nezhoršuje) (10). Hrozící srdeční tamponáda je absolutní kontraindikací jakéhokoli NCS.

Onemocnění plic

I když je chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) rizikovým faktorem KV chorob, neexistují u těchto pacientů důkazy o zvýšeném výskytu KV perioperačních komplikací. Užívání beta-adrenergických agonistů a anticholinergik by se v perioperačním období nemělo přerušovat. Při přítomnosti plicní infekce by měl být elektivní výkon odložen do ukončení ATB terapie (11).

Plicní arteriální hypertenze je spojena se zvýšením morbidity a mortality u pacientů podstupujících NCS, což je především důsledkem hemodynamické odpovědi pravé komory na navýšení afterloadu (1).

Arteriální hypertenze

Pacienti s neléčenou hypertenzí před operačním výkonem mají významně vyšší 90denní mortalitu (1). Není doporučeno odkládat operační výkon u pacientů s hypertenzí 1.–2. stupně (TK < 180/110 mm Hg). Pokud se nejedná o emergentní NCS, je u pacientů se systolickým TK > 180 mm Hg a/nebo diastolickým TK > 110 mm Hg doporučeno výkon odložit do úpravy krevního tlaku (44). Dle meta-analytických dat je perioperační hypotenze spojena se zvýšením morbidity, mortality, KV komplikacemi a AKI (1).

Cerebrovaskulární onemocnění

Pacienti se symptomatickou stenózou karotid (> 70 %) s prodělanou transienní ischemickou atakou nebo iCAMP v posledních 3 měsících významně benefitují z revaskularizace, která by měla být provedena

před elektivní NCS (1). Načasování revaskularizace vůči NCS u pacientů s těžkou asymptomatickou stenózou karotid není jasné.

Onemocnění ledvin

Přítomnost onemocnění ledvin představuje zvýšené riziko pooperačních KV komplikací (IM, iCMP, progresse HF), a to u pacientů s eGFR dle CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m². Navíc mají pacienti s KV onemocněním pooperačně vyšší riziko rozvoje AKI kvůli častým změnám hemodynamiky a kvůli přerušení farmakoterapie HF. Incidence pooperačního AKI se pohybuje v rozmezí 18–47 % (1).

Diabetes mellitus

Zvýšené perioperační riziko diabetiků vyplývá z více faktorů – pokročilejší aterosklerotické změny oproti zdravé populaci, zvýšené

riziko iCMP, zvýšené riziko HF a zhoršené hojení ran. Data ukazují, že optimální terapie hyperglykemie před NCS snižuje pooperační riziko KV příhod včetně IM, iCMP a progresse HF (1). V den výkonu by měla být glykemie opakovaně kontrolována, cílová glykemie se pohybuje mezi 5,6–10 mmol/l.

Závěr

Přes nové poznatky a dostupná data v perioperačním období pacientů zbývá mnoho otázek, které zatím neumíme zodpovědět. Velká část doporučení je postavena na restrospektivních analýzách úzce specifikované skupiny pacientů (např. jedním typem operačního výkonu) a názorech expertních skupin. Měli bychom se v budoucnu pokusit o provedení a zařazení více randomizovaných kontrolovaných studií do doporučených postupů pro perioperační management.

LITERATURA

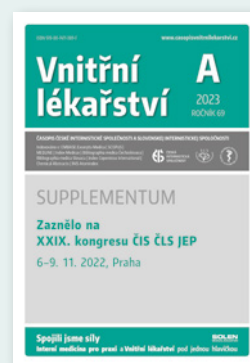
- 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), European Heart Journal, 2022; ehac270, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
- Sioutas G, Tsoulfas G. Frailty assessment and postoperative outcomes among patients undergoing general surgery. *Surgeon*. 2020;18(6):e55-e66. doi:10.1016/j.surge.2020.04.004
- Sowerby RJ, Lantz Powers AG, Ghiculete D, et al. Routine Preoperative Electrocardiograms in Patients at Low Risk for Cardiac Complications During Shockwave Lithotripsy: Are They Useful?. *J Endourol*. 2019;33(4):314-318. doi:10.1089/end.2019.0053
- Kusunose K, Torii Y, Yamada H, et al. Association of Echocardiography Before Major Elective Non-Cardiac Surgery With Improved Postoperative Outcomes – Possible Implications for Patient Care. *Circ J*. 2019;83(12):2512-2519. doi:10.1253/circj.CJ-19-0663
- Kaw R, Hernandez AV, Pasupuleti V, et al. Effect of diastolic dysfunction on postoperative outcomes after cardiovascular surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(4):1142-1153. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.05.057

- Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2012;59(3):268-279. doi:10.1007/s12630-011-9652-x
- Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, Dorje P. Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg*. 2007;31(3):556-561. doi:10.1007/s00268-006-0305-0
- Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(1):13-19. doi:10.1016/j.ejvs.2006.06.019
- Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK, et al. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2021;132(6):1654-1665. doi:10.1213/ANE.0000000000005250
- Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg*. 2013;206(3):410-417. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.11.018
- Jamali S, Dagher M, Bilani N, et al. The Effect of Preoperative Pneumonia on Post-surgical Mortality and Morbidity: A NSQIP Analysis. *World J Surg*. 2018;42(9):2763-2772. doi:10.1007/s00268-018-4539-4

Pro věrné čtenáře

Součástí Vnitřního lékařství 1/2023 je navíc supplemendum **Zaznělo na XXIX. kongresu ČIS ČLS JEP**.

Najdete v něm přehledná shrnutí několika zajímavých bloků z podzimního kongresu České internistické společnosti v Praze. Věříme, že pro vás připomenutí této významné internistické akce bude přínosné.





18.

Interní medicína pro praxi

9.–10. 3. 2023
OLOMOUC



MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36



MÍSTO KONÁNÍ

■ **prezenčně** – Clarion Congress Hotel Olomouc

AKREDITACE

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

CÍLOVÁ SKUPINA

■ internisté a všeobecní praktičtí lékaři

PREZIDENT AKCE

■ prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

■ při registraci od 1. 2. 2023: 1 600 Kč
■ **50% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL

■ společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinkou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

Již 18. ročník konference Interní medicína pro praxi se uskuteční začátkem března. Stejně jako v předchozích letech připravujeme spoustu zajímavých přednášek vybraných podle přání účastníků vyjádřených v anketách. Jednotlivé bloky sestavujeme s ohledem na využití poznatků v praxi (nejen ambulantních) internistů. Samozřejmostí jsou vynikající přednášející z pracovišť po celé České republice a prostor pro diskuse s nimi.

Těšíme se na vás v Olomouci

TEMATICKÉ BLOKY

- Geriatrie
- Endokrinologie
- Hepatologie
- Kardiovaskulární onemocnění
- Metabolické kostní choroby ve vnitřním lékařství
- Ambulantní internisté pro ambulantní internisty
- Blok mladých internistů

Průběžně aktualizovaný program a registrace: www.kongresinterna.cz



Infekční komplikace syndromu diabetické nohy – diagnostika a léčba

Robert Bém

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Syndrom diabetické nohy (SDN) je jednou z nejzávažnějších komplikací diabetu, která vede k vysoké morbiditě a mortalitě pacientů s diabetem, významně ovlivňuje kvalitu jejich života a enormně zatěžuje zdravotnický systém. Infekce nohy v rámci SDN je zásadním faktorem nehojení diabetických ulcerací dolních končetin, zvyšuje počet hospitalizací, prodlužuje jejich délku a je častou příčinou zvýšeného počtu amputací. Nejzávažnější formou infekce nohy je osteomyelitis. Management infekce u SDN zahrnuje správnou diagnostiku, vč. získání vhodných vzorků pro kultivaci, indikaci racionální antimikrobiální terapie, případně včasného chirurgického zákroku, a poskytnutí veškeré další potřebné péče o ránu a celkovou péči o pacienta z hlediska prevence recidivy SDN.

Klíčová slova: diabetes mellitus, syndrom diabetické nohy, infekce.

Diabetic foot infection – diagnosis and treatment

Diabetic foot (DF) is one of the most serious complications of diabetes, leading to high morbidity and mortality in patients with diabetes, significantly affecting their quality of life and placing a huge burden on the healthcare system. Diabetic foot infection (DFI) is a major factor in the non-healing of diabetic ulcerations of the lower limbs, increases the number of hospital admissions, prolongs their duration and is a frequent cause of increased number of amputations. The most serious form of foot infection is osteomyelitis. Management of infection in SDN includes proper diagnosis, including obtaining appropriate specimens for culture, indication of rational antimicrobial therapy or early surgical intervention, and provision of all other necessary wound care and overall patient care to prevent recurrence of DFI.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot, infection.

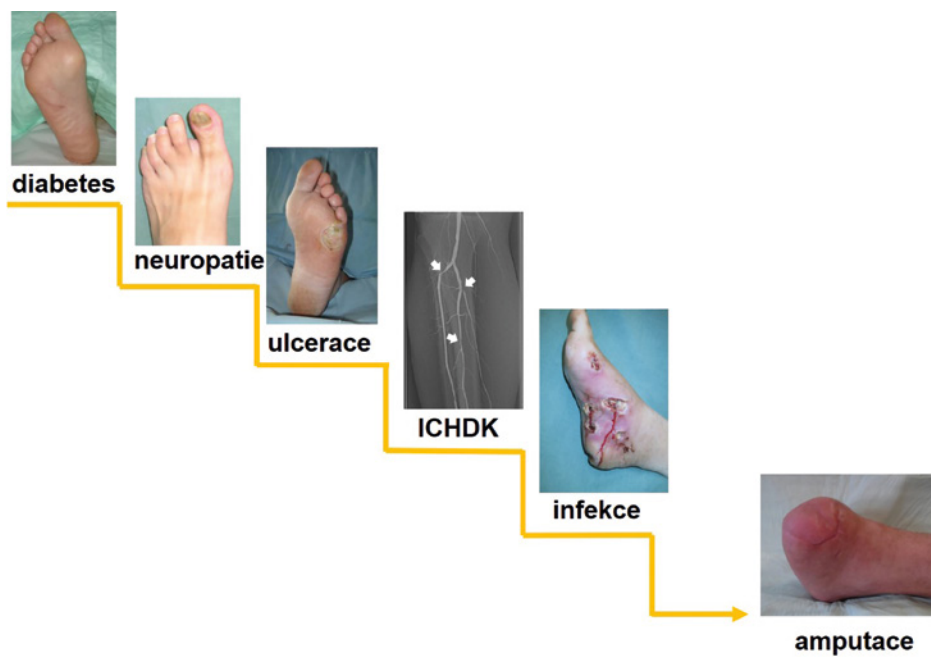
Úvod

Syndrom diabetické nohy (SDN) je jednou z nejčastějších pozdních komplikací diabetu, který významně ovlivňuje kvalitu života pacientů s diabetem. SDN je dle WHO definován jako infekce, ulcerace nebo destrukce hlubokých tkání nohy spojená s neurologickými abnormalitami a s různým stupněm ischemické choroby dolní končetiny – ICHDK (1). SDN postihuje během života až 25 % všech pacientů s diabetem a je nejčastější příčinou netraumatických amputací v České republice i celosvětově (2–4). Vhodnými preventivními i terapeutickými postupy lze často amputacím předejít, přesto počet amputačních výkonů stále narůstá (5).

Infekce, ischemie a neuropatie jsou významnými patogenetickými faktory SDN (viz Obr. 1). Vznik SDN je nejčastěji podmíněn diabetickou

neuropatií a ischemií; diabetická neuropatie byla prokázána u 85–90 % diabetiků s ulcerací, ischemie byla prokázána asi u 45 % pacientů (6). Infekce je obecně definována jako průnik a zrnění mikroorganismů v hostitelských tkáních, což vyvolává zánětlivou odpověď hostitele, obvykle následovanou destrukcí tkáně. Infekce nohy u pacientů s diabetem je závažnou komplikací a častou příčinou zvýšeného počtu amputací. Infekce zvyšuje počet hospitalizací, prodlužuje jejich délku a výrazně tak zvyšuje ekonomické náklady (7, 8). Téměř vždy se infekce u SDN vyskytuje v otevřených ranách, přičemž infekci nelze definovat pouze pomocí výsledků kultivace z rány. Klinicky je definována jako přítomnost projevů zánětlivého procesu ve tkáních pod kotníkem u člověka s diabetem (9).

Infekce v rámci SDN může mít charakter nezávažné infekce (lokalizovaná povrchová infekce), středně závažné (průnik infekce do hlubších

Obr. 1. Patogeneze syndromu diabetické nohy a úloha infekce v tomto procesu, tzv. schody k amputaci**Obr. 2.** Závažná infekce v rámci syndromu diabetické nohy; klinický obraz před chirurgickým zákrokem (A) a po něm (B)**A****B**

struktur nohy) a život ohrožující (hluboká infekce nohy s celkovými příznaky, sepse), viz Obr. 2. Míra závažnosti infekce signifikantně koreluje s rizikem amputace (9, 10). Rizikovými faktory pro vznik infekce u SDN jsou např. trvání ulcerace déle než jeden měsíc, přítomnost ICHDK a traumatická etiologie rány (6, 11). Infekce nohy většinou začíná jako povrchní. Mikroorganismy se však mohou rychle šířit do podkoží, včetně fascií, šlach, svalů, kloubů a kostí, a to cestou nejmenšího odporu do několika samostatných, ale vzájemně propojených kompartmentů. Zánětlivá odpověď vyvolaná infekcí pak může způsobit tlak v kompartmentu, který nezděka vede k nekróze ischemické tkáně a k progresi infekce.

Management infekce u SDN zahrnuje správnou diagnostiku, vč. získání vhodných vzorků pro kultivaci, indikaci racionální antimikrobiální terapie, případně včasného chirurgického zákroku, a poskytnutí veškeré další potřebné péče o ránu a celkovou péči o pacienta z hlediska prevence recidivy SDN (12).

Diagnostika infekce u syndromu diabetické nohy

Přítomnost infekce u SDN by měla být zjišťována u všech pacientů s ulcerací nohy. Mezi lokální známky infekce nohy patří zarudnutí, otok, patologická sekrece z rány a zvýšená lokální teplota (1). Systémové příznaky infekce (např. horečka, zimnice), výrazná leukocytóza nebo závažné metabolické poruchy nemusí být u pacientů se SDN plně vyjádřeny (až u poloviny pacientů se závažným lokálním nálezem (13)), ale jejich přítomnost svědčí pro závažnější, potenciálně končetinu/život ohrožující infekci. Příznaky mohou být také maskovány přítomností neuropatie, ischemie či imunopatie. Závažná infekce by měla být diagnostikována a řešena do 24 hodin.

Diagnostika infekce v rámci SDN zahrnuje anamnézu, klinické, laboratorní a mikrobiologické vyšetření. Součástí jsou taktéž zobrazovací metody (14).

U anamnézy je kladen důraz na typ a kompenzaci diabetu, jeho trvání a výskyt jeho komplikací. Dále je zjišťována přítomnost ulcerace a případně infekce nohy v minulosti. U ulcerace je důležité posoudit příčinu vzniku, délku jejího trvání a tendenci k hojení. Infekce je typicky přítomna u pacientů s anamnesticky neuspokojivou kompenzací diabetu, s přítomnými ostatními komplikacemi diabetu, s trváním ulcerace déle než jeden měsíc, často traumatické etiologie a bez tendence k hojení (15).

Klinické vyšetření by mělo zahrnovat vyšetření a popis obou dolních končetin se zaměřením na přítomnost ulcerací. Zde je důležité všimnout si lokálních známek infekce, jako je zarudnutí, otok, zvýšená teplota v okolí ulcerace, případně bolestivost. Ta je však při přítomné neuropatii vzácností. U pacientů s diabetem, u kterých je diagnóza infekce nejasná, je třeba zvážit vyšetření sérových biomarkerů zánětu, například C-reaktivního proteinu (CRP), sedimentace erytrocytů a popřípadě i prokalcitoninu (16).

Diagnostika infekce u SDN pomocí biochemických parametrů je však též značně problematická. Některé práce ukazují, že počet leukocytů a hodnota CRP nejsou vhodnými parametry pro diagnostiku infekce v rámci SDN. Jiná práce ale prokazuje, že sérový prokalcitonin

a hladina CRP jsou parametry s vysokou specificitou i senzitivitou pro diagnózu infekce u pacientů se SDN (17). Všechny tyto markery mohou být totiž ovlivněny infekcí v jiných lokalizacích než je SDN a vést ke sporným závěrům. Obecně lze uzavřít, že CRP a prokalcitonin mají vyšší diagnostickou přesnost než stanovení leukocytů a sedimentace. Některé studie se snažily verifikovat efektivitu různých kombinací těchto zánětlivých markerů, ale nebyl prokázán jasný význam pro praxi (18, 19).

Kultivační vyšetření z rány, nejlépe z hlubokých struktur nohy nebo biopsie, pak usnadňuje cílenou antibiotickou (ATB) léčbu, která je často zahajována empiricky a je delší než u ranných infekcí v jiné lokalizaci (20). Povrchové stěry mohou být často zavádějící a nemusí často zachytit skutečné původce infekce. V kultivačních vyšetřeních jsou často rány infikovány více patogeny. Polymikrobiální infekce byla zaznamenána až u 84 % pozitivních kultur z diabetických ulcerací nohy (21). Nejčastějšími aerobními patogeny jsou *Staphylococcus aureus* a koaguláza negativní, *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Corynebacterium* sp. a *Pseudomonas aeruginosa* (22). Z anaerobů bývají nejčastěji zastoupeny gram pozitivní koky, *Prevotella* sp., *Porphyromonas* sp. a *Bacteroides fragilis*. V posledním období roste počet rezistentních kmenů, zejména methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Pseudomonas aeruginosa*, které jsou pak častější příčinou amputací a nutnosti použití záložních ATB, což vede k výraznému zvyšování nákladů na péči o tyto pacienty.

Osteomyelitis u syndromu diabetické nohy

Závažnou komplikací infekce nohy je osteomyelitis (OM). OM je přítomna u přibližně 20 % pacientů s infekcí diabetické nohy (23, 24) a je jednou z nejčastějších příčin amputací u pacientů se SDN (25). Ke vzniku OM dochází nejčastěji přestupem infekce z měkkých tkání v oblasti ulcerace na kosti, které jsou v její blízkosti. Významným rizikovým faktorem pro vznik OM je tedy palpce kosti na spodině ulcerace (26). Infekce způsobuje devitalizaci kortexu kosti a poté se velmi snadno šíří Haverskými systémy tak, že v krátké době může postihnout všechny struktury kosti včetně kostní dřeně. Na základě přítomné kostní nekrózy dochází následně k sekvestraci kosti, přičemž periost má stále tendenci k hojení (27). Přetrvávání OM i při intenzivní léčbě má řadu příčin, mezi které patří porušená imunitní a zánětlivá odpověď. Oblasti kostní nekrózy a sekvestrů jsou dobrou živnou půdou pro řadu bakterií a navíc jsou tyto oblasti špatně přístupné imunitnímu systému organismu (28, 29). OM se diagnostikuje zpravidla na podkladě klinického nálezu, kdy je přítomen otok, zarudnutí a zvýšená kožní teplota v okolí ulcerace, zjištěna pozitivní palpce kosti na spodině ulcerace nebo přítomnost kostních sekvestrů. Ze zobrazovacích metod se používá rentgen (RTG), počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI) a scintigrafie skeletu (30). U pacientů s podezřením na infekci kostí (osteomyelitis – OM) by měl být na počátku diagnostiky proveden RTG nohy, přičemž je třeba vzít v úvahu, že rentgenové snímky jsou často během prvních 2–3 týdnů negativní a abnormální nálezy mohou být mimo jiné způsobeny Charcotovou osteoartropatií a dalšími kostními onemocněními (31). Naopak pro použití RTG hovoří jeho dostupnost a cena. Lepší zobrazení OM, zejména rozsahu a lokalizace, lze zajistit pomocí CT. MRI je pak zejména využívána k zobrazení infekce měkkých tkání, zejména

Tab. 1. IWGDF/IDSA klasifikace (1)

Klinický obraz	Závažnost infekce		PEDIS
	Neinfikovaná		
Žádné systémové nebo lokální symptomy nebo známky infekce			1
Infekce nohy* bez systémových projevů zahrnující ■ pouze kůže nebo podkožní tkáň (nikoli hlubší tkáň) a ■ erytém nepřesahuje > 2 cm** v okolí rány	Mírná		2
Infekce nohy* bez systémových projevů zahrnující: ■ erytém přesahující ≥ 2 cm* od okraje rány a/ nebo ■ postižení tkáň hlubší než kůže a podkoží (např. šlacha, sval, kloub, kost)	Středně závažná		3
Jakákoli infekce nohy* s přidruženými systémovými projevy syndromu systémové zánětlivé odpovědi [SIRS], charakterizovaná ≥ 2 z následujících známek: ■ Teplota > 38 °C nebo < 36 °C ■ Srdeční frekvence > 90 tepů/minutu ■ Rychlost dýchání > 20 dechů/minutu nebo PaCO ₂ < 4,3 kPa (32 mm Hg) ■ Počet leukocytů > 12 000/mm ³ nebo < 4 000 mm ³ nebo > 10 % nezralých forem	Závažná		4

*Infekce nohy znamená, že jsou přítomny alespoň dvě z těchto známek: lokální otok nebo indurace; erytém > 0,5 cm kolem rány; lokální brnění nebo bolest; lokální zvýšení teploty; nebo purulentní sekrece

šlach, plantární aponeurózy apod. K potvrzení diagnózy OM je možnost provedení kostní biopsie, která má i svá rizika, např. rozsev infekce do zatím nepostižených tkání (32). Vzorky z kostní biopsie se doporučuje odeslat jak na mikrobiologické, tak histologické vyšetření.

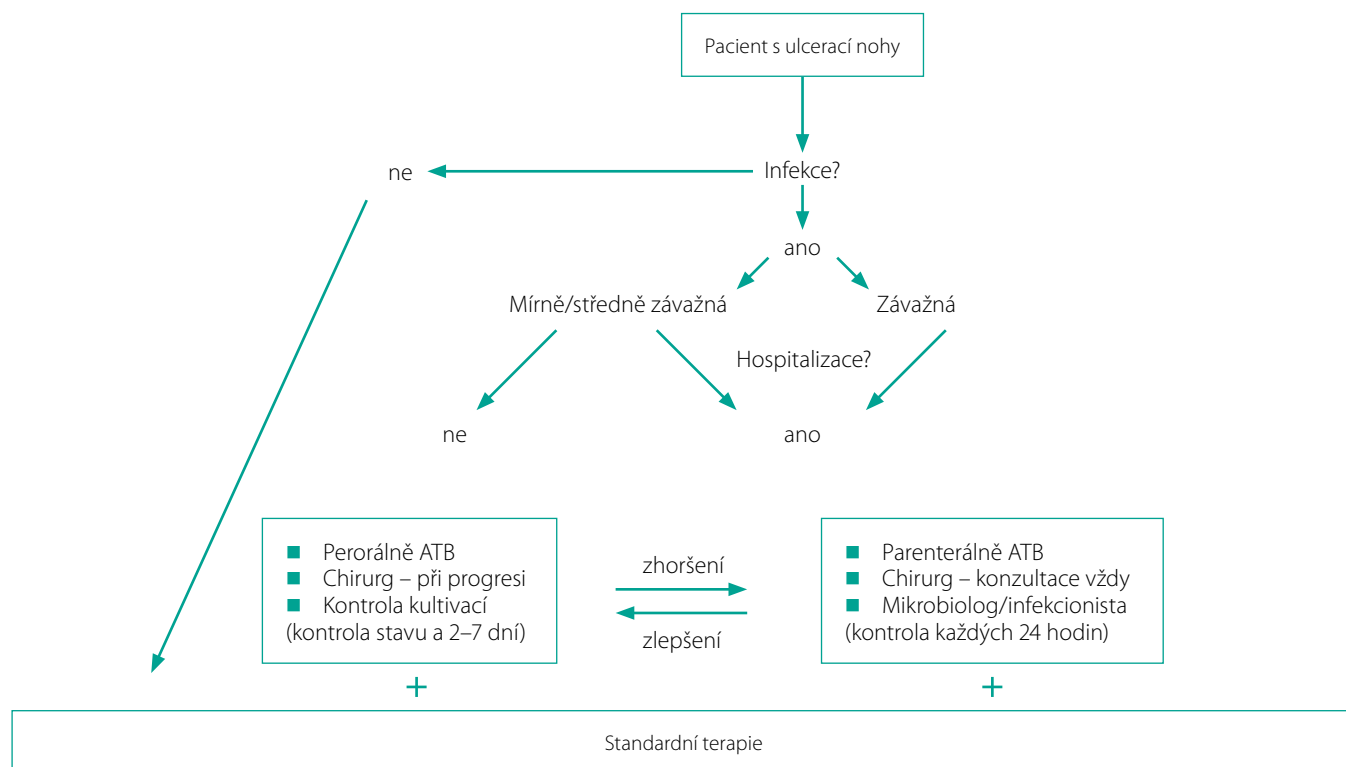
Klasifikace infekce u syndromu diabetické nohy

Většina v současnosti používaných klasifikací pro SDN zahrnuje zhodnocení infekce. Ta je však u některých klasifikací definována velice nespécificky, a proto se spíše doporučuje používat klasifikace, které mají infekci jasně definovanou a jsou validovány, že míra závažnosti infekce je spojena s větší pravděpodobností hospitalizace, s delším pobytem v nemocnici, či s větší pravděpodobností amputace. Tato kritéria splňují v podstatě 3 klasifikační systémy – IWGDF/IDSA – Tab. 1 (10), Wifl (wound, ischemia, foot infection = rána, ischemie, infekce nohou) (33) a SINBAD (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial infection, Depth = lokalizace, ischemie, neuropatie, bakteriální infekce a hloubka) (34). Pro lékaře je relativně snadné tyto klasifikace používat, protože vyžadují pouze klinické vyšetření a standardní laboratorní a zobrazovací metody (35).

Terapie infekce u syndromu diabetické nohy

Léčba SDN je často obtížná a její úspěšnost velmi závisí na jejím včasném zahájení. Musí být komplexní, což vyžaduje spolupráci celé řady odborníků (1). U řady pacientů je vhodná hospitalizace, a to zejména u těch, kteří vyžadují intenzivnější sledování při progresi lokálních a systémových známek infekce; k urychlení diagnostiky (zobrazovací metody, ischémie apod.); podávání parenterální antibiotické terapie a při indikaci chirurgické léčby (Schéma 1).

Mezi nejdůležitější opatření při léčbě diabetických ulcerací včetně těch infikovaných je jejich maximální odlehčení (36). Bez odstranění tlaku na ulceraci je hojení velmi obtížné, prodlužuje se významně jeho délka a je vysoké riziko přechodu akutního defektu do chronického stadia. K odlehčení defektů je využívána celá řada opatření a pomůcek. Mezi tyto pomůcky patří terapeutická obuv, TCC, ortézy (RCC – removable contact cast) RWC – removable walking cast), které se používají

Schéma 1. Management péče o pacienta s podezřením na infekci v rámci syndromu diabetické nohy

Tab. 2. ATB terapie u pacientů s infikovaným syndromem diabetické nohy dle Lipsky et al. (38)

Antibiotika	Lehká infekce Perorální	Těžká infekce Perorální/parenterální	Život ohrožující infekce Parenterální
Dikloxacilin	Ano	—	—
Klindamycin	Ano	—	—
Cefalexin	Ano	—	—
Trimethoprim-sulfamethoxazol	Ano	Ano	—
Amoxicilin/klavulanát	Ano	Ano	—
Levofloxacin	Ano	Ano	—
Cefoxitin	—	Ano	—
Ceftriaxon	—	Ano	—
Ampicilin/sulbaktam	—	Ano	—
Linezolid	—	Ano	—
Quinupristin/dalfopristin	—	Ano	—
Cefuroxim/bez metronidazolu	—	Ano	—
Tikarcilin/klavulanát	—	Ano	—
Ertapenem	—	Ano	—
Piperacilin/tazobactam	—	Ano	Ano
Levofloxacin nebo ciprofloxacin s klindamycinem	—	Ano	Ano
Imipenem-cilastatin (meropenem-cilastatin)	—	—	Ano
Vankomycin a ceftazidim (s/ bezmetronidazolu)	—	—	Ano

současně s podpažními berlemi. Při výskytu defektů na obou dolních končetinách je nutné odlehčení pomocí pojízdných vozíků.

U pacientů s prokázanou ischemií a nehojící se ulcerací nohy je nutné (pokud je to možné) končetinu revaskularizovat, tedy provést PTA nebo periferní bypass (37). Ischemie sama o sobě je rizikovým faktorem infekce, umožňuje její progresi a zhoršuje výsledky léčby. Kombinace infekce a ischemie významně zvyšuje riziko vysoké amputace (15).

V případě prokázané infekce je nutno zahájit adekvátní ATB terapii – nejprve empirickou, posléze dle klinického obrazu a výsledku kultivace z rány cílenou (38, 39). ATB terapie by měla být agresivní i s ohledem na omezenou prostupnost do tkáně i vzhledem k vysokému výskytu ischemie (Tab. 2). Léčba OM u SDN je značně problematická a v současné době nejsou jasné doporučené postupy (40). Konzervativní léčba zahrnující zejména dlouhodobé podávání ATB je velmi zdlouhavá a nezdědká stejně končí amputačním výkonem. K této léčbě jsou indikováni pacienti s první atakou OM, s dobrou citlivostí na ATB léčbu při uspokojivém prokrvení nohy a motivovaní spolupracující pacienti. Při selhání konzervativní terapie je indikováno chirurgické řešení – odstranění postižené kosti (resekcí nebo amputací).

Další nezbytnou součástí terapie infikovaných diabetických ulcerací je lokální léčba, především debridement – očištění rány a snesení

hyperkeratóz. Chirurgický debridement, který je nejběžnější, nelze použít u všech typů ran – např. dutinových, členitých, s podminovanými okraji nebo tam, kde je nebezpečí poranění struktur, jako jsou šlachy, nervy apod. Navíc se při chirurgickém ošetření zvyšuje riziko krvácení a dochází k porušení granulační tkáně. Při jiném typu debridementu, mechanickém pomocí vlhké gázy, je riziko porušení zdravé tkáně ještě větší. Autolytický nebo enzymatický debridement nemusí vést k úplnému vyčištění rány a navíc je při něm, zejména u SDN, zvýšené riziko šíření infekce a vzniku flegmóny. Podávání lokálních ATB není povětšinou doporučováno pro nízkou efektivitu této formy aplikace (41).

Podle typu rány jsou pak přikládány vhodné prostředky krytí rány. Významný antimikrobiální efekt byl prokázán u larvální terapie, léčby ozónem či lokálním podtlakem. Nesmí být zapomenuto na léčbu edémů, kompenzaci diabetu a léčbu dalších onemocnění ovlivňující hojení.

Závěr

Infekce u SDN je často společně s ischemií kritickým faktorem rozhodujícím o amputaci končetiny. Zásadní je včasná diagnostika a adekvátní terapie, která nezdědká zahrnuje léčbu chirurgickou.

LITERATURA

1. IWGDF. International Consensus on the Diabetic Foot. 2019.
2. Apelqvist J. The foot in perspective. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24 (Suppl) 1:S110-5.
3. Van Netten JJ, Woodburn J, Bus SA. The future for diabetic foot ulcer prevention: A paradigm shift from stratified healthcare towards personalized medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3234.
4. Bem R, Dubsky M, Fejfarova V, Husakova J, Woskova V. Diabetic foot. *Vnitř Lek.* 2020;66(2):92-7.
5. Harb M, Greige W, Ephrem C. Infected diabetic ulcers, when to amputate. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(2.1):215.
6. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50(1):18-25.
7. Laowahutanon T, Nakamura H, Tachimori H, Nomura S, Liabsuetrakul T, Lim A, et al. Hospital admission for type 2 diabetes mellitus under the Universal Coverage Scheme in Thailand: A time- and geographical-trend analysis, 2009-2016. *PLoS One.* 2021;16(7):e0253434.
8. Nieto-Gil P, Ortega-Avila AB, Pardo-Rios M, Cobo-Najar M, Blasco-Garcia C, Gijón-Nogueron G. Hospitalisation Cost of Patients with Diabetic Foot Ulcers in Valencia (Spain)

in the Period 2009(-)2013: A Retrospective Descriptive Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9).

9. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 (Suppl) 1:e3280.

10. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect, Dis*. 2007;44(4):562-5.

11. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288-93.

12. Wang A, Lv G, Cheng X, Ma X, Wang W, Gui J, et al. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition). *Burns Trauma*. 2020;8:tkaa017.

13. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1435-8.

14. Daneshvar K, Anwander H. Diagnostic Imaging of Diabetic Foot Disorders. *Foot Ankle Clin*. 2022;27(3):513-27.

15. Wukich DK, Johnson MJ, Raspovic KM. Limb Salvage in Severe Diabetic Foot Infection. *Foot Ankle Clin*. 2022;27(3):655-70.

16. Reiner MM, Khoury WE, Canales MB, Chmielewski RA, Patel K, Razzante MC, et al. Procalcitonin as a Biomarker for Predicting Amputation Level in Lower Extremity Infections. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(3):484-91.

17. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, Jourdan N, Finge S, Rodier M, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia*. 2008;51(2):347-52.

18. Lavery LA, Ahn J, Ryan EC, Bhavan K, Oz OK, La Fontaine J, et al. What are the Optimal Cutoff Values for ESR and CRP to Diagnose Osteomyelitis in Patients with Diabetes-related Foot Infections? *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(7):1594-602.

19. Zhang WQ, Tang W, Hu SQ, Fu XL, Wu H, Shen WQ, et al. C-reactive protein and diabetic foot ulcer infections: A meta-analysis. *J Tissue Viability*. 2022;31(3):537-43.

20. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):212S-38S.

21. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol*. 2007;45(9):2819-28.

22. Fejfarova V, Jirkovska A, Petkov V, Boucek P, Skibova J. Comparison of microbial findings and resistance to antibiotics between transplant patients, patients on hemodialysis, and other patients with the diabetic foot. *J Diabetes Complications*. 2004;18(2):108-12.

23. Mandell JC, Khurana B, Smith JT, Czuczman GJ, Ghazikhanian V, Smith SE. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification, with an emphasis on diabetic foot infection. *Emerg Radiol*. 2018;25(2):175-88.

24. Giurato L, Meloni M, Izzo V, Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: A comprehensive overview. *World J Diabetes*. 2017;8(4):135-42.

25. Chou YY, Hou CC, Wu CW, Huang DW, Tsai SL, Liu TH, et al. Risk factors that predict major amputations and amputation time intervals for hospitalised diabetic patients with foot complications. *Int Wound J*. 2022;19(6):1329-38.

26. Lam K, van Asten SA, Nguyen T, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic Accuracy of Probe to Bone to Detect Osteomyelitis in the Diabetic Foot: A Systematic Review. *Clin Infect, Dis*. 2016;63(7):944-8.

27. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S145-61.

28. Embil JM, Trepman E. Microbiological evaluation of diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect, Dis*. 2006;42(1):63-5.

29. Lavery LA, Sariaya M, Ashry H, Harkless LB. Microbiology of osteomyelitis in diabetic foot infections. *J Foot Ankle Surg*. 1995;34(1):61-4.

30. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, De Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20 Suppl 1:S56-64.

31. Sella EJ, Grosser DM. Imaging modalities of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg*. 2003;20(4):729-40.

32. Berendt AR, Lipsky B. Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep*. 2004;4(6):424-9.

33. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL, Sr. 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;61(4):939-44.

34. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care*. 2008;31(5):964-7.

35. Lavery LA, Ryan EC, Ahn J, Crisologo PA, Oz OK, La Fontaine J, et al. The Infected Diabetic Foot: Re-evaluating the Infectious Diseases Society of America Diabetic Foot Infection Classification. *Clin Infect, Dis*. 2020;70(8):1573-9.

36. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1019-22.

37. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fridrige R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3276.

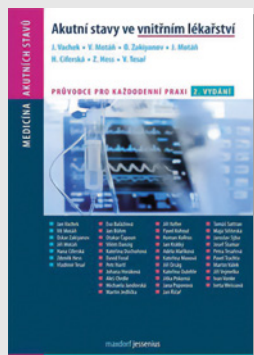
38. Lipsky BA. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(4):351-3.

39. Uckay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect, Dis*. 2019;32(2):95-101.

40. Jeffcoate WJ. Osteomyelitis of the foot: non-surgical management, SPECT/CT scanning and minimising the duration of antibiotic use. *Diabetologia*. 2017;60(12):2337-40.

41. Chatzipapas C, Karaglani M, Papanas N, Tilkeridis K, Drosos GI. Local Antibiotic Delivery Systems in Diabetic Foot Osteomyelitis: A Brief Review. *Rev Diabet Stud*. 2021;17(2):75-81.

KNIŽNÍ NOVINKA



Akutní stavy ve vnitřním lékařství, 2. vydání

Jan Vachek, Vít Motáň, Oskar Zakiyanov, Jiří Motáň, Hana Ciferská, Zdeněk Hess, Vladimír Tesař a kol.

Příručka praktické medicíny určená především mladým lékařům, napsaná kolektivem internistů se zkušenostmi zároveň jak z fakultních pracovišť, tak i z menších nemocnic a z terénní praxe. Cílem publikace je poskytnout rychlou odpověď na nejčastější akutní klinické problémy, nejen v oblasti vnitřního lékařství, ale i v souvisejících oborech, jako je např. neurologie, psychiatrie. Kniha tak vychází vstříc rovněž aktuálním potřebám internistů na příjmových ambulancích, kde je třeba řadu akutních stavů skutečně řešit a ne je jen odeslat.

Snahou autorů bylo vytvořit příručku, jakou by si sami byli přáli mít k dispozici v době, kdy nastoupili do zaměstnání. Spoluautorem nebo recenzentem každé kapitoly je odborník specializující se na danou problematiku. V současnosti jde o jedinou aktuální publikaci svého druhu na domácím knižním trhu.

Publikace obsahuje konkrétní návody jak postupovat v jednotlivých akutních stavech.

Maxdorf 2022, 544 str., edice Jessenius

ISBN 978-80-7345-746-4

Cena: 895 Kč

Formát: 125 x 190 mm, brožovaná

Dentálne výkony pri perorálnej antitrombotickej liečbe

Juraj Deglovič¹, Anna Remková²

¹Katedra zubného lekárstva Lekárskej fakulty SZU, Bratislava

²REMEDIKA, s. r. o., Bratislava

Zubní lekári sa bežne stretávajú s pacientmi užívajúcimi perorálne antitrombotiká, ktorí vyžadujú invazívne dentálne výkony. Hoci antitrombotiká môžu spôsobiť zvýšené krvácanie, existuje konsenzus, že liečebné režimy s protidoštičkovými liekmi, staršími antikoagulanciami (warfarín) a priamymi perorálnymi antikoagulanciami by sa pred rutinnými dentálnymi výkonmi nemali meniť, keď je riziko krvácania nízke. Trombembolické riziko pri ich prerušení pravdepodobne prevažuje nad potenciálnymi krvácajúcimi komplikáciami spojenými s chirurgickým výkonom. Riziká pozastavenia alebo redukcie týchto liekov sa preto musia zväziť oproti možným následkom predĺženého krvácania, ktoré možno kontrolovať lokálnymi opatreniami, ako je mechanický tlak, šitie, hemostatiká alebo antifibrinolytiká. Niektorí pacienti, ktorí užívajú antitrombotiká, môžu mať ďalšie komorbidity alebo dostávajú inú liečbu, ktorá môže zvýšiť riziko predĺženého krvácania po dentálnom ošetrovaní. Ak sa predpokladá, že pacient má vysoké riziko krvácania, zubný lekár by mal zväziť konzultáciu s ošetrovujúcim lekárom pacienta, aby prediskutoval dočasné prerušenie antitrombotickej liečby.

Kľúčové slová: extrakcia zubov, dentálne výkony, krvácanie, perorálna antikoagulačná liečba, priame perorálne antikoagulanciá, protidoštičková liečba, warfarín.

Dental interventions in oral antithrombotic therapy

Dentists commonly encounter patients taking oral antithrombotic agents who require invasive dental procedures. Although antithrombotics can cause an increase in bleeding, there is consensus that treatment regimens with antiplatelet agents, older anticoagulants (warfarin) and direct oral anticoagulants should not be altered before routine dental procedures when the risk of bleeding is low. Thromboembolic risk of their discontinuing likely outweighs potential bleeding complications associated with surgery. Therefore, the risks of stopping or reducing these medications must be weighed against the potential consequences of prolonged bleeding, which can be controlled with local measures such as mechanical pressure, suturing, haemostatic agents or antifibrinolytics. Some patients who are taking antithrombotic medications may have additional comorbid conditions or receive other therapy that can increase the risk of prolonged bleeding after dental treatment. Where a patient is believed to be at high bleeding risk, the dentist should consider a consultation with the patient's physician to discuss temporarily discontinuing the antithrombotic therapy.

Key words: tooth extraction, dental procedures, bleeding, oral anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, antiplatelet therapy, warfarin.

Úvod

Viac ako polstoročie sa perorálna antikoagulačná a protidoštičková liečba používa u pacientov s vysokým rizikom trombembolizmu alebo po prekonaní trombembolickej príhody. Perorálne

antikoagulanciá zahŕňajú antagonistov vitamínu K (u nás warfarín) a novšie priame perorálne antikoagulanciá (DOAK) ako je priamy inhibítor faktora IIa trombínu dabigatran a priame inhibítory faktora Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban). Protidoštičkové lieky zahŕňajú

kyselinu acetylsalicylovú (aspirín), klopidogrel, tiklopidín, prasugrel a tikagrelor (1, 2).

Počet pacientov nastavených na perorálnu antikoagulačnú, protidoštičkovú alebo kombinovanú antitrombotickú liečbu sa stále zvyšuje a preto aj zubní lekári sa s nimi stretávajú čoraz častejšie. V prípadoch, keď sa vyžadujú minimálne invazívne dentálne výkony, sú perorálne antitrombotiká pre zubných lekárov aj napriek ich bezpečnosti zdrojom nepohodlia a bežným dôvodom na odporúčanie k špecialistovi (3). Nežiaduce účinky, ktoré odrádzajú zubných lekárov od ošetrenia pacientov užívajúcich antitrombotiká, sú riziko nadmerného krvácania pri invazívnych dentálnych výkonoch, pričom adekvátna hemostáza je rozhodujúca pre ich úspech. Napriek tomu existuje všeobecný konsenzus, že liečebné režimy by sa pred rutinnými dentálnymi výkonmi s nízkym rizikom krvácania nemali meniť (4). Bez antikoagulancií alebo protidoštičkových liekov sú títo pacienti vystavení vyššiemu riziku vzniku trombov, ktoré môžu viesť k trombembólii, mozgovej príhode alebo infarktu myokardu. Z praktického hľadiska je preto dôležité zubné výkony klasifikovať podľa rizika s ním spojeného pooperačného krvácania (Tab. 1).

Riziko pooperačného krvácania pri dentálnych výkonoch

V tabuľke 1 sú uvedené dentálne výkony s nízkym alebo vysokým rizikom pooperačného krvácania (3–8).

Možné následky predĺženého krvácania, ktoré sa dajú pri dentálnych výkonoch kontrolovať lokálnymi opatreniami, sa vždy musia posudzovať oproti závažným rizikám vysadenia alebo zníženia dávok antitrombotickej liečby (2, 4). Podľa American Dental Association (ADA) v bežných prípadoch nie je potrebné pri výkonoch s nízkym rizikom krvácania prerušiť liečbu, ale treba použiť lokálne opatrenia na kontrolu krvácania (2). Aj Európska arytmiologická asociácia (European Heart Rhythm Association, EHRA) v prípade DOAK navrhuje, aby intervencie nevyhnutne nevyžadujúce ich vysadenie zahŕňali extrakciu 1 – 3 zubov, parodontálnu chirurgiu, incíziu abscesu alebo zavedenie zubného implantátu (8). U pacientov s vyšším rizikom krvácania sa však má akákoľvek

navrhovaná úprava liečebného režimu pred zubným chirurgickým výkonom vykonať po konzultácii s ošetrovateľom pacienta (2).

Protidoštičková liečba

Kyselina acetylsalicylová (aspirín) ako najstarší protidoštičkový liek reverzibilne inhibuje cyklooxygenázu 2 a znižuje tak produkciu tromboxanu A₂ v trombocytoch. Bráni tak ich agregácii počas ich života (8–9 dní) (1, 4). Najčastejšie sa používa v nízkych dávkach ako prevencia infarktu myokardu a ischemickej mozgovej príhody. Ďalšie protidoštičkové lieky klopidogrel, tiklopidín, prasugrel a tikagrelor inhibujú ADP-indukovanú expresiu glykoproteínu IIb/IIIa, umožňujúcu väzbu trombocytov na fibrinogén a ďalšie trombocyty. Ireverzibilnou väzbou blokujú P2Y₁₂ receptor pre ADP (1). V kombinovanej (duálnej) liečbe s aspirínom sú dôležité pri koronárnych intervenciách a v prevencii trombózy implantovaného stentu.

Súčasná odporúčania nenavrhuje prerušenie denného užívania aspirínu pred rutinnými extrakciami zubov, vrátane viacnásobných rutinných extrakcií (4). Odporúčania tiež uvádzajú, že trombembolické riziko prerušenia liečby aspirínom a klopidogrelom pravdepodobne prevažuje nad potenciálnymi krváčovými komplikáciami spojenými s chirurgickým výkonom. V zriedkavých prípadoch, keď sa predpokladá u pacienta vysoké riziko krvácania, by mal zubný lekár zvážiť konzultáciu s ošetrovateľom pacienta, aby prediskutoval dočasné prerušenie protidoštičkového liečby. Takéto situácie sa môžu týkať pacientov s kvalitatívnymi alebo kvantitatívnymi poruchami krvných doštičiek, koagulopatií, zlyhávaním obličiek alebo pečene a alkoholikov, ako aj s kombinovanou antitrombotickou (napr. tripletnou) liečbou. Ak sa pri konzultácii usúdi, že pacient je vystavený príliš vysokému riziku prerušenia protidoštičkového liečby, treba ho odoslať na liečbu do nemocničného zariadenia. Nemocnica je lepšie vybavená na zvládnutie závažných krváčových príhod a komplikácií spojených s komplexným zdravotným stavom pacienta (4).

Viacere americké odborné spoločnosti publikovali spoločný názor na invazívne výkony pri protidoštičkového liečby u pacientov so stentmi uvoľňujúcimi liečivo. V konsenzuálnom stanovisku sa uvádza, že špecialisti vykonávajúci invazívne alebo chirurgické zákroky (napr. zubní lekári), ktorí majú obavy z periprocedurálneho krvácania, by mali kontaktovať kardiológa pacienta ohľadom jeho protidoštičkového režimu a prediskutovať optimálny manažment pacienta pred vysadením protidoštičkových liekov. Vzhľadom na dôležitosť protidoštičkových liekov po implantácii stentu kvôli minimalizácii rizika jeho trombózy, lieky by sa nemali predčasne vysadiť (9). Tento názor podporili aj ďalšie sledovania, ktoré nezistili klinicky významné zvýšenie rizika pooperačných krváčových komplikácií v dôsledku invazívnych zubných výkonov či už pri monoterapii alebo duálnej protidoštičkového terapie (10). V nedávnom systematickom prehľade a metaanalýze hodnotiacej výskyt krvácania po menšom orálnom chirurgickom výkone u pacientov s duálnou protidoštičkovou terapiou (aspirín plus iná protidoštičková liečba) v porovnaní s monoterapiou alebo bez protidoštičkového liečby sa v rámci všetkých skupín zistil klinicky podobný výskyt krvácania. Keď sa vyskytlo krvácanie, zvládlo sa lokálnymi postupmi a nevyskytli sa žiadne fatálne dôsledky. Autori takisto dospeli k záveru, že prerušenie

Tab. 1. Špecifické zubné výkony a riziko procedurálneho krvácania (upravené podľa: 3–8)

Výkony s nízkym rizikom krvácania
Výplne s obmedzenou manipuláciou s mäkkými tkanivami
Endodontické výkony, fixné a sňateľné zubné náhrady
Jednoduché extrakcie zuba (1–3 zuby, s obmedzenou veľkosťou rany)
Incízia a drenáž intraorálnych abscesov
Podrobné parodontologické vyšetrenie
Hĺbková kyretáž povrchu koreňov zubov
Jednoduchá biopsia mäkkých tkanív
Jednoduché zavedenie zubného implantátu
Výkony s vysokým rizikom krvácania
Sériové extrakcie, ktoré spôsobia veľkú ranu
Elektívne chirurgické extrakcie retinovaných zubov
Mukogingiválna chirurgia
Predprotetické chirurgické výkony
Komplikované zavedenie zubných implantátov
Osteoplastika
Zložitejšie biopsie
Výkony vyžadujúce zvýšenú opatnosť

duálnej protidoštičkovej liečby pred menším orálnym chirurgickým výkonom sa neodporúča (11).

Antagonisty vitamínu K (warfarín)

Viaceré systematické prehľady a metaanalýzy nepotvrdili zvýšené riziko krvácania spojené s pokračovaním pravidelných dávok warfarínu v porovnaní s prerušením liečby alebo úpravou dávky warfarínu u pacientov podstupujúcich extrakciu jedného alebo viacerých zubov (2). Pacienti, ktorí majú pri liečbe warfarínom medzinárodný normalizovaný pomer (INR) v terapeutickom rozpätí (2 – 3) môžu pokračovať pred výkonom v jeho pravidelnom užívaní. Na základe literárnych prehľadov sa preukázalo, že stredne invazívne zubné chirurgické výkony (definované ako „nekomplikovaná extrakcia zuba“) sú bezpečné aj pri INR do 3,5, podľa niektorých odborníkov až do 4,0 (2). Na základe silných dôkazov sa dospelo k všeobecnej zhode, že liečebné režimy s týmito staršími antikoagulantami by sa pred dentálnymi výkonmi nemali meniť (2).

Po extrakciách zubov sa síce pri warfaríne zistil vyšší výskyt krvácania (9,1 % pri warfaríne, 8,1 % po jeho ukončení) ako pri protidoštičkovej liečbe (aspirín 1,1 %; klopido-grel 3,1 %; duálna protidoštičková liečba 4,2 %) a v kontrolnej skupine (0,7 %), ale tieto rozdiely neboli významné a nesúviseli s INR alebo počtom a typom extrakcie zubov (12). Pooperačné krvácanie bolo u väčšiny pacientov úspešne zvládnuté lokálnym ošetrením. Aj táto štúdia tak ukázala, že nie je potrebné prerušiť warfarín (INR < 4,0) a protidoštičkovú liečbu pred extrakciou zubov, a že dostatočnú hemostázu je možné dosiahnuť pomocou lokálnych postupov (12). Tento prístup môže uchrániť pacientov pred rizikom trombembólie a nepohodlia z premostenia antikoagulácie heparínom.

Prerušenie warfarínu alebo protidoštičkovej liečby na 3 – 10 dní pred extrakciou zuba bolo u zubných lekárov bežnou praxou, aby sa predišlo riziku krvácania. Predpokladalo sa, že ich vysadenie na krátke obdobie predstavuje pre pacienta zanedbateľné riziko. Ale „rebound“ hyperkoagulačný stav so zvýšenou aktivitou trombinu po vysadení warfarínu a progresívna obnova funkcie krvných doštičiek s nadmernou aktivitou tromboxanu A2 plus znížená fibrinolýza po prerušení aspirínu sú spojené s rizikom trombembólie, čím sa pacient vystavuje vyššiemu riziku recidívy trombózy, mozgovej príhody a infarktu (12).

Priamo pôsobiace perorálne antikoagulanty (direktné orálne antikoagulanty, DOAK)

Priame perorálne antikoagulanty (DOAK) majú viaceré výhody oproti tradičnej perorálnej antikoagulačnej terapii warfarínom (2, 13). Doteraz neexistujú žiadne priame dôkazy z randomizovaných prospektívnych štúdií porovnávajúcich rôzne stratégie periprocedurálneho manažmentu v zubnom lekárstve so špecifickými perorálnymi antikoagulantami a s hodnotením ich účinkov. Existujú však viaceré štúdie, ktoré sa otázkou krvácaných komplikácií po zubných výkonoch podrobne zaoberali.

Štúdia u pacientov liečených DOAK v porovnaní s warfarínom nezistila žiadny významný rozdiel v počte postextrakčných krvácaných príhod (definovaných ako krvácanie trvajúce dlhšie ako 20 minút) (14). Okrem toho 91,7 % krvácaných príhod bolo miernych a dali sa kontrolovať tlakom na miesto krvácania gázou. Zvyšných 8,3 % vyžadovalo opä-

tovné priblíženie okrajov rany, naniesenie fibrínového tmelu a následné opätovné zašitie (resutúru). Výsledky tejto štúdie naznačujú, že extrakcie zubov a menej invazívne postupy možno v prípade potreby bezpečne vykonávať pomocou lokálnych hemostatických postupov bez úpravy alebo prerušenia prebiehajúcej perorálnej antikoagulačnej liečby (14).

Otázkou, ako bezpečne spravovať DOAK u pacientov vyžadujúcich zubné výkony s nízkym až stredným rizikom krvácania, sa zaoberal aj nedávny systematický prehľad (15). Nízkorizikové výkony boli definované ako podanie lokálneho anestetika, jednoduché výplne, supragingiválne škálovanie a jednotlivá extrakcia zuba; postupy považované za stredne rizikové boli extrakcie 2 – 4 zubov a lokálny gingiválny chirurgický výkon pri ≤ 5 zuboch. Medzi pacientmi, ktorí dostávali DOAK a podstúpili zubné výkony spojené s nízkym až stredným rizikom krvácania, bol výskyt krvácania nízky bez ohľadu na to, či sa v antikoagulačnej liečbe pokračovalo aj periprocedurálne. Krvácanie bolo vo všeobecnosti mierne a kontrolované lokálnymi hemostatickými opatreniami (15).

Neskôr ani systematický prehľad a metaanalýza manažmentu invazívnych orálnych výkonov pri DOAK nepreukázali žiadne dôležité rozdiely v pooperačných krvácaných príhodách medzi pacientmi, ktorí pokračovali v antikoagulačnej liečbe DOAK oproti prerušeniu liečby (16). Jedným z návrhov na zváženie je maximalizovať čas medzi poslednou dávkou DOAK a zubným výkonom.

Stanovením bezpečnosti pokračovania DOAK v porovnaní s warfarínom (INR 2 – 4) pri extrakcii zubov s ohľadom na 7-dňové výsledky krvácania sa zaoberala nedávna štúdia DENTIST (17). Žiadne závažné krvácané príhody sa pri nej nevyskytli. Výskyt malého plus klinicky relevantného nezávažného krvácania bol porovnateľný medzi kohortami DOAK, a warfarínu (36 % a 43 %). Extrakcie zubov u pacientov, ktorí pokračovali v DOAK teda viedli k podobnému výskytu krvácania ako u pacientov užívajúcich warfarín. Zubné extrakcie zahŕňajúce lokálne hemostatické postupy boli rovnako bezpečné pre pacientov, ktorí pokračujú vo svojom obvyklom dávkovacom režime DOAK, ako aj pre pacientov užívajúcich warfarín s terapeutickým INR. Výsledky ukázali, že nie je potrebné upravovať dávkovanie DOAK pred extrakciou zubov. DOAK aj warfarín teda môžu bezpečne pokračovať pri jednoduchých alebo chirurgických extrakciách zubov, čím sa eliminuje trombotické riziko spojené s prerušením antikoagulácie (17).

K zaujímavým výsledkom dospela prospektívna klinická štúdia, analyzujúca riziko pooperačného krvácania u pacientov podstupujúcich chirurgický výkon s vložením jedného alebo viacerých zubných implantátov, augmentáciou kosti a jej dostavbou pomocou autológnych kostných štepov pri pokračujúcej antikoagulačnej liečbe (18). Pacienti boli liečení protidoštičkovou liečbou, warfarínom, warfarínom s premostením heparínom alebo DOAK. Pacienti v kontrolnej skupine boli bez liečby. Výskyt pooperačných krvácaní bol pri antikoagulačnej liečbe v 3,4 % a bez nej v 0,6 %. Invazívnosť chirurgického výkonu nemala významný vplyv na frekvenciu krvácania. Všetky krvácania boli ľahko kontrolovateľné lokálnymi hemostatickými postupmi. U pacientov užívajúcich DOAK sa nezaznamenalo žiadne pooperačné krvácanie. Autori dospeli k záveru, že pri výkonoch s implantáciou zubov a dostavbou kosti pomocou kostného štepu by antikoagulačná liečba mala pokračovať, aby sa predišlo trombembolickým komplikáciám. Chirurg by mal

vždy aplikovať čo najmenej invazívny prístup na zníženie pooperačných rizík a mal by byť schopný aplikovať lokálne hemostatické postupy na prevenciu krvácajúcich komplikácií (18).

U pacientov liečených DOAK podstupujúcich zubné ošetrovanie je vždy potrebné správne zhodnotiť 1) invazívnosť dentálneho výkonu a potenciálne riziko krvácania s ním spojené (Tab. 1) a 2) trombembolicke riziko spojené so stavom, ktorý je základom indikácie antikoagulačnej liečby, s možnosťou výskytu komplikácií v prípade vysadenia liečby (13, 19). Je tiež vhodné zvážiť komorbidné stavy (napr. vyšší vek, dysfunkcia obličiek alebo pečene, poruchy hemostázy), ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania počas výkonu (19).

Vzhľadom na pomerne skromnú základňu dôkazov o tejto téme sú publikované odporúčania založené väčšinou na názoroch odborníkov a konsenze multidisciplinárnych skupín alebo na klinických skúsenostiach (6). Zubné výkony s nízkym rizikom krvácania (Tab. 1) nevyžadujú zmenu (prerušenie) akéhokoľvek typu antikoagulačnej liečby (2, 3, 6, 13, 19). V prípade DOAK ich možno uskutočniť v čase minimálnej účinnej koncentrácie, ktoré sa vyskytujú 12 hodín po poslednom užití dabigatranu a apixabanu (užívané dvakrát denne) a 24 hodín po poslednom užití rivaroxabanu alebo edoxabanu (užívané raz denne), avšak nie v čase ich vrcholnej koncentrácie (cca 2–3 hodiny po užití). V praxi ide teda o preskočenie rannej dávky DOAK (7, 8). Intervenciu možno teda napláňovať za 18 – 24 hodín po poslednej dávke DOAK a potom o 6–8 hodín neskôr reštartovať liečbu, s vynechaním jednej dávky dabigatranu alebo apixabanu a bez vynechania dávky edoxabanu alebo rivaroxabanu (7, 8). Ak sa používa warfarín, hodnoty INR by mali byť v čase výkonu v terapeutickom rozmedzí (INR ≤ 3) (4, 7, 19). Možné pooperačné krvácajúce komplikácie sú zvládnuteľné konvenčnými hemostatickými postupmi (2, 4, 6-7, 13). Premostovací postup heparínom sa paušálne neodporúča (13).

Zubné výkony pri vysokom riziku krvácania

Zubné výkony spojené s vysokým rizikom pooperačného krvácania (Tab. 1) obyčajne vyžadujú dočasné prerušenie perorálnej antikoagulačnej liečby. Mali by sa vykonávať len po konzultácii s ošetrovúcim lekárom pacienta.

Pacienti, ktorí užívajú perorálne antikoagulanty a majú súčasne poruchy hemostázy, trombocytopéniu, ochorenie pečene alebo obličiek, môžu mať ešte väčšie riziko krvácania. Je preto potrebné vziať vždy do úvahy charakteristiku pacienta (vrátane veku, rizika mozgovej príhody, krvácajúcich komplikácií v anamnéze, súbežnej medikácie, funkcie obličiek atď.), ako aj chirurgické faktory, aby sa určilo, kedy prerušiť a reštartovať antikoagulačnú liečbu (8). V týchto prípadoch sa má zvážiť odporúčanie k dentoalveolárnemu chirurgovi alebo maxilofaciálnemu chirurgovi v nemocničnom zariadení (6). Pre zubné výkony s vysokým rizikom krvácania existuje pre každé konkrétne antitrombotikum vypracovaný podrobný harmonogram s načasovaním prerušenia a reiniciovania antitrombotickej liečby (5, 8). Načasovanie prerušenia a reiniciovania liečby bude ovplyvnené renálnou funkciou pacienta, rizikom krvácania pri dentálnom výkone a biologickým polčasom lieku. Akékoľvek rozhodnutie o prerušení antikoagulačnej liečby sa musí urobiť len po starostlivom zvážení rizika trombembolickej príhody

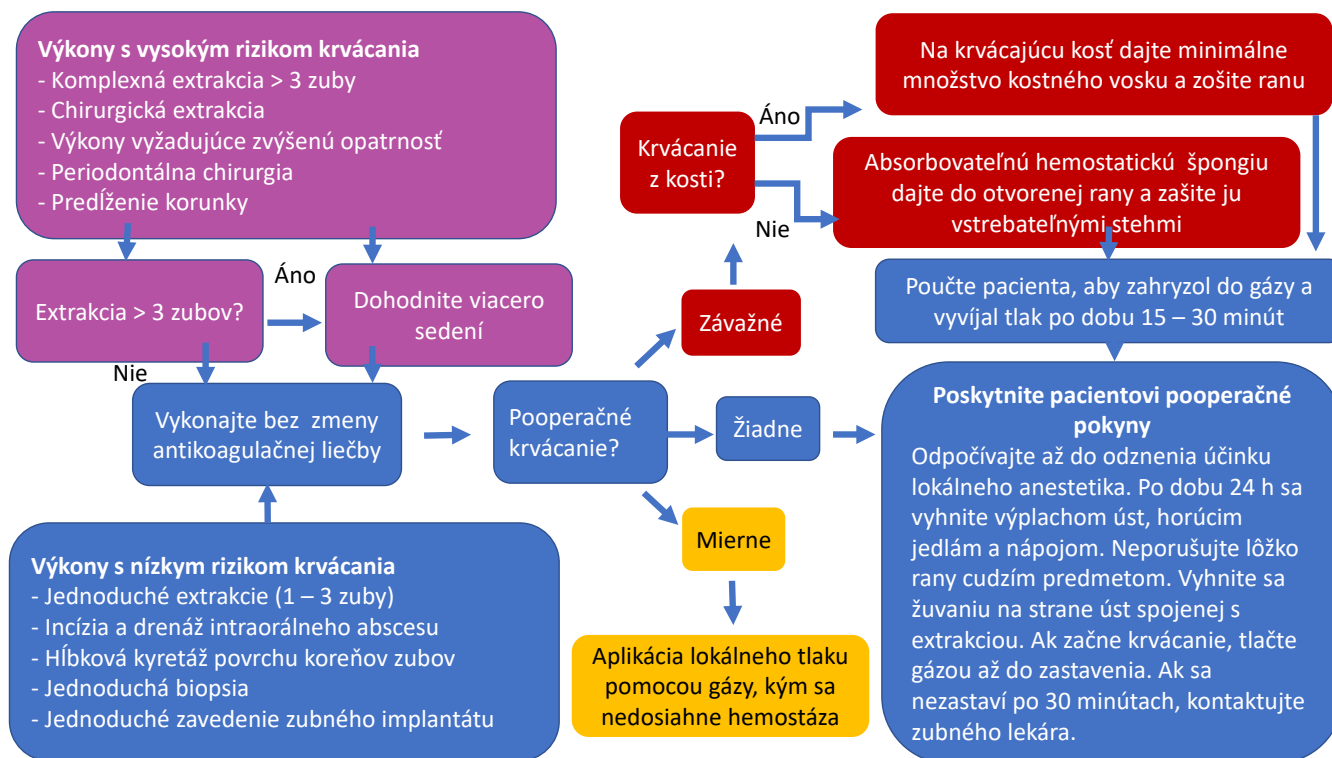
oproti riziku pooperačného krvácania. Takéto rozhodnutia treba robiť od prípadu k prípadu a zahŕňajú komunikáciu medzi lekárom pacienta a zubným lekárom. U pacientov s komorbiditami alebo extenzívnymi invazívnymi výkonmi spojenými s vysokým rizikom krvácania možno po súhlase pacientovho ošetrojúceho lekára posunúť čas užitia dennej dávky až po výkone, načasovať dentálnu intervenciu čo najneskôr po poslednej dávke lieku alebo dočasne prerušiť liečbu na 24 – 48 hodín. Pacienti musia byť tiež informovaní o možných rizikách spojených s prerušením alebo neprerušením ich antikoagulačnej liečby, aby sa mohli informovane rozhodnúť (6).

Predoperačné premostenie heparínom s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) alebo nefrakcionovaným heparínom (UFH) sa u pacientov liečených DOAK pre ich krátky polčas neodporúča, pretože predvídateľné slabnutie antikoagulačného účinku umožňuje správne načasovať krátkodobé prerušenie liečby DOAK pred operáciou (8, 19). U pacientov na warfaríne ako aj pri DOAK je premostenie LMWH/UFH spojené s významne vyšším rizikom závažného krvácania počas prerušenia perorálnej antikoagulačnej liečby, ale neznižuje trombembolicke príhody (8). Je len málo vysokorizikových situácií, v ktorých možno uvažovať o premostení, zahŕňajúcich urgentný chirurgický výkon s vysokým rizikom krvácania u pacientov s nedávnou (≤ 3 mesiace) trombembolicou príhodou (vrátane mozgovej príhody, systémovej embólie alebo venóznej trombózy a pľúcnej embólie) (8, 19). Ak je potrebné dočasné prerušenie perorálnej antikoagulačnej liečby, odporúčaná dĺžka prerušenia pred výkonom je väčšinou založená na riziku krvácania z výkonu a hodnotách INR 5 – 7 dní pred výkonom v prípade warfarínu alebo na renálnych funkciách v prípade DOAK (19). Po invazívnom výkone s dosiahnutou okamžitou a úplnou hemostázou možno vo všeobecnosti DOAK obnoviť (reštartovať) za 6 – 8 hodín po ukončení intervencie, ak nie sú prítomné krvácajúce komplikácie (8), zatiaľ čo je rozumné počkať 48 – 72 hodín, ak je riziko postprocedurálneho krvácania vyššie (19).

Ako minimalizovať a manažovať zubné perioperačné krvácanie

Mnohé zubné výkony možno vykonávať aj počas užívania antitrombotík, ak sa pritom použijú opatrenia na minimalizáciu perioperačného krvácania. Väčšine krvácaní sa dá predchádzať použitím lokálnych mechanických aj farmakologických hemostatických postupov, ako je mechanická kompresia, sutúra, hemostatiká alebo antifibrinolytiká (2).

Pri extrakcii zuba u pacienta s antikoagulačnou liečbou by sa malo lôžko rany jemne obaliť absorbovatelným hemostatickým obvazom (napr. oxidovaná celulóza, kolagénová špongia, želatínová špongia alebo fibrín bohatý na krvné doštičky) a potom starostlivo zašít. Sutúra pomáha zadržať hemostatický výplňový materiál a koagulum. Po uzavretí by sa mal na lôžko lokálne aplikovať adekvátny mechanický tlak pomocou gázového tampónika a nechať pacienta doň zahryznúť po dobu 1 hodiny, kým sa krvácanie nezastaví (2, 4). Ďalšiu kontrolu krvácania možno v prípade potreby dosiahnuť vložением čajového vrecúška do lôžka rany a jeho 30 minútovým zahryznutím; kyselina trieslová v bežnom čaji slúži ako lokálny vazokonstriktor (20). Ako doplnok možno použiť lokálne antifibrinolytiká, ako je kyselina ε-aminokaprónová alebo kyselina tranexamová (u nás je dostupná kyselina aminometylbenzoová)

Obr. 1. Manažment u pacientov na antitrombotickej liečbe vyžadujúcich dentálny výkon (upravené podľa: Felix et al., 2020 (4))

(3, 4). Ak sú indikované ďalšie opatrenia, odporúča sa podľa možnosti elektrokauterizácia, lokálne anestetikum s obsahom adrenalínu a kostný vosk (3, 4). Oxidovaná celulóza a absorbovateľné špongie pôsobia tak, že poskytujú matricu pre adhéziu a aktiváciu krvných doštičiek. Adrenalin v lokálnom anestetiku pôsobí ako chemický turniket tým, že spôsobuje lokálnu vazokonstrikciu, čím pomáha minimalizovať stratu krvi. Elektrickú kauterizáciu možno indikovať pri lacerácii väčšej cievy, ak sa nevytvoril trombus. Kostný vosk sa používa ako tamponáda, keď zdroj krvácania pochádza z kosti; použité množstvo by malo byť čo najmenšie, pretože vosk nie je absorbovateľný. Ako cudzie teleso môže vyvolať zápalovú reakciu, narušenú osteogénu alebo zvýšenú náchylnosť na infekciu (4).

Každý pacient by mal dostať jasné, najlepšie písomné pooperačné pokyny. Mal by sa vyvarovať intenzívneho oplachovania, pľuvania, cmúľania alebo žuvania na postihnutej strane. Pokyny by mali obsahovať aj kontakt na ošetrojúceho lekára a inštrukcie pre prípad opakovaného krvácania (6). V tom prípade treba v mieste rany na 20 minút zatlačiť pomocou zloženého kúska gázy. Pacienti by mali byť informovaní o prejavoch nadmerného krvácania, ktoré by mali byť podnetom k tomu, aby vyhľadali ďalšiu starostlivosť v zubnej ambulancii. Obr. 1 je vizuálnym znázornením krokov v manažmente pooperačného krvácania u pacientov na antitrombotickej liečbe vyžadujúcich zubný výkon (4).

LITERATÚRA

1. Remková A, Remko M. Antitrombotiká v klinickej praxi. Samed: Bratislava 2014: 318 strán. ISBN 978-80-970825-8-1.
2. American Dental Association 2020. Oral anticoagulant and antiplatelet medications and dental procedures. Available from: [https://www.ada.org/resources/research/science-and-](https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/oral-anticoagulant-and-antiplatelet-medications-and-dental-procedures)

Záver

Existuje všeobecný konsenzus, že vo väčšine prípadov sa liečebné režimy s perorálnymi antitrombotikami pred extrakciou 1 – 3 zubov a ďalšími rutinnými zubnými výkonmi s nízkym rizikom krvácania nemajú upravovať a v liečbe možno pokračovať. Riziká prerušenia alebo zníženia dávok týchto liečebných režimov ďaleko prevažujú nad následkami dlhšieho krvácania, ktoré možno kontrolovať lokálnymi hemostatickými postupmi. Každý pacient sa však musí posudzovať individuálne: napr. pri výraznom zápale ďasien môže byť riziko krvácajúcich komplikácií vyššie a vyžaduje opatrnosť (6). Zubný výkon je vhodné načasovať v ranných hodinách (najlepšie pri minimálnej koncentrácii liečiva), aby sa umožnilo monitorovanie a manažment prípadného pooperačného krvácania počas bežných ordinačných hodín (5, 6).

Ak pacient na antikoagulačnej liečbe vyžaduje zubný výkon s vysokým rizikom pooperačného krvácania, treba sa rozhodnúť, či liečbu vysadiť alebo nie. Toto rozhodnutie a akékoľvek potenciálne zmeny v liečebnom režime by sa mali napláňovať až po konzultácii s ošetrojúcim lekárom pacienta (6).

V priebehu času môžu zubní lekári očakávať, že sa stretnú s oveľa väčším počtom pacientov liečených DOAK (vďaka ich výhodám) než so staršími antikoagulantami. Je dôležité, aby zubní lekári poznali dôvody protidoštičkovej a/alebo antikoagulačnej liečby a aby ovládali perioperačný manažment, ak pacienti liečení antitrombotikami vyžadujú invazívny zubný výkon (2, 4).

-research-institute/oral-health-topics/oral-anticoagulant-and-antiplatelet-medications-and-dental-procedures

3. Kaplovitch E, Dounaevskaia V. Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. J Am Dental Association. 2019;150(7):P602-608.

4. Felix J, Chaban P, Ouanounou A. Dental management of patients undergoing antithrombotic therapy. *J Can Dent Assoc.* 2020; k17.
5. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental clinical guidance. August 2015. www.sdcep.org.uk/published-guidance/anticoagulants-and-antiplatelets.
6. Daly C. Dental note: Treating patients on new anticoagulant drugs. *Aust Prescr.* 2016;39(6):205-207.
7. Remková A, Deglovič J, Šupler M. Dental procedures in oral anticoagulation therapy. Dentální výkony při perorální antikoagulační léčbě. *Cardiology Lett.* 2020;29(3):154-159.
8. 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.
9. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138(5): 652-655/ *Circulation.* 2007;115(6):813-818.
10. Napienas JJ, Oost FC, DeGroot A, et al. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(4):491-499.
11. Ockerman A, Bornstein MM, Leung YY, et al. Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(1):90-98.
12. Lu S-Y, Lin L-H, Hsue S-S. Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. *J Formos Med Assoc.* 2018;117:979e986.
13. Lanau N, Mareque J, Giner L, et al. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(11):e1346-54.
14. Mauprivez C, Khonsari RH, Razouk O, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(5):e146-155.
15. Lusk KA, Snoga JL, Benitez RM, et al. Management of direct-acting oral anticoagulants surrounding dental procedures with low-to-moderate risk of bleeding. *J Pharm Pract.* 2018;31(2):202-207.
16. Manfredi M, Dave B, Percudani D, et al. World workshop on oral medicine VII: Direct anticoagulant agents management for invasive oral procedures: A systematic review and meta-analysis. *Oral, DiS.* 2019;25Suppl1:157-173.
17. Brennan Y, Ying Gu Y, Schifter M, et al. Dental extractions on direct oral anticoagulants vs. warfarin: The DENTST study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4:278-284.
18. Clemm R, Neukam FW, Rusche B, et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Impl Res.* 2016; 27(10):1274-1282.
19. Gorog DA, Gue YX, Chao T-F, et al. Assessment and mitigation of bleeding risk in atrial fibrillation and venous thromboembolism: A Position Paper from the ESC Working Group on Thrombosis, in collaboration with the European Heart Rhythm Association, the Association for Acute Cardiovascular Care and the Asia-Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2022;00,1-28. <https://doi.org/10.1093/europace/euac020>
20. Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 6th ed. St. Louis, Mo.: Mosby; 87 s. ISBN 978-0-323-09177-0

40. dny mladých internistů

1.–2. 6. 2023 / OLOMOUC



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

MÍSTO KONÁNÍ: Teoretické ústavy LF UP Olomouc, areál Fakultní nemocnice

PŘIHLASTE SE K AKTIVNÍ ÚČASTI

PODMÍNKY AKTIVNÍ ÚČASTI

- lékaři/lékařky do věku 35 let včetně
- studenti/studentky lékařských fakult, zapojení do vědeckovýzkumné práce (SVOČ) v oborech vnitřního lékařství

TEMATICKÉ OKRUHY: vnitřní lékařství včetně dílčích a navazujících oborů

PŘIHLÁŠKY k aktivní účasti **do 20. 3. 2023**

Více informací a možnost přihlášení on-line na www.dnymladychinternistu.cz



Histaminová intolerance

Roman Hakl, Jiří Litzman

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Histaminová intolerance (HIT) je neimunologická reakce organismu na požitý histamin. Projevy HIT zahrnují intestinální a negastrointestinální projevy. Klinické projevy HIT jsou nespecifické a mohou napodobovat alergické příznaky, potravinové intolerance, mastocytózu, syndrom aktivovaných mastocytů (MCAS) a další. Stanovení diagnózy HIT je komplikované. Nabízí se celá řada kandidátních testů, nicméně s nejasnou výpovědní hodnotou. V současnosti je pro stanovení diagnózy nejdůležitější pozitivní klinický efekt po zavedení nízkohistaminové diety. Rovněž základem léčby je v současnosti nízkohistaminová dieta. Další terapeutické možnosti, jako suplementace DAO, léčba antihistaminiky nebo probiotiky, jsou nyní považovány za doplňkovou léčbu. Článek shrnuje aktuální informace o etiologii, klinických projevech, aktuálních možnostech diagnostiky a léčby onemocnění.

Klíčová slova: histaminová intolerance, enzym diaminooxidáza (DAO), intoxikace histaminem.

Histamine intolerance

Histamine intolerance (HIT) is a non-immunological disorder associated with an impaired ability to metabolize ingested histamine. Manifestation of HIT includes gastrointestinal and non-gastrointestinal symptoms. Clinical symptoms of HIT are non-specific and can imitate different diseases such as allergies, food intolerance, mastocytosis and other. The diagnosis of HIT is difficult. There are several candidate tests to detect DAO insufficiency, but their informative value is questionable. Currently, a positive clinical effect of a low-histamine diet is the most important for establishing the diagnosis. Equally in the treatment, a low-histamine diet is the most crucial approach. Other therapeutic options such as DAO supplementation treatment with antihistamines or probiotics are considered as complementary treatments. Our article provides a review on histamine intolerance, focusing on etiology and the diagnostic and treatment possibilities.

Key words: histamine intolerance, diamine oxidase (DAO), histamine intoxication.

Úvod

Histaminová intolerance (HIT) je neimunologická reakce organismu na požitý histamin, příčinou je nefunkční enzym diaminooxidáza (DAO) (1, 2). V poslední době se objevuje řada až rozporuplných údajů o mechanismech vzniku klinických příznaků vyvolaných histaminem. Příznaky mohou být totožné s alergickými projevy, proto jsme se rozhodli sumarizovat, kdy je třeba zvažovat i diagnózu HIT. Článek shrnuje aktuální informace o etiologii, klinických projevech, aktuálních možnostech diagnostiky a léčby onemocnění

Histamin

Histamin je biogenní amin vznikající dekarboxylací aminokyseliny histidinu enzymem histidindekarboxyláza (2, 3). Histamin je látkou s velmi širokým uplatněním v organismu.

Fyziologický i patofyziologický vliv histaminu na lidské tělo byl poprvé popsán v roce 1910 Henrym Dalem a Patrickem Laidlawem (4). Histamin se syntetizuje a ukládá ve vysokých koncentracích v sekrečních granulích, hlavně v bazofilních granulocytech a žírných buňkách, ale i v žaludečních enterochromafinních buňkách. Uplatnění

MUDr. Roman Hakl, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny, LF MU, Brno

roman.hakl@fnusa.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(1):37-40

Článek přijat redakcí: 6. 11. 2022

Článek přijat po recenzích: 4. 1. 2023

histaminu je velmi široké, účastní se zánětu, kontrakcí hladké svaloviny, stimulace sekrece žaludeční šťávy, produkce cytokinů a působí i jako neurotransmitter. Tento široký záběr realizuje skrze čtyři receptory, označované jako H1 až H4.

Metabolismus histaminu

Rozklad histaminu je zajištěn se dvěma enzymy: diaminoxidázou (DAO) a histamin-N-metyltransferázou (HNMT). Histamin je těmito enzymy deaminován nebo methylován (2).

DAO je aminooxidáza kódovaná genem AOC lokalizovaným na chromozomu 7 (7q34-36), jedná se o homodimer se dvěma izoformami a katalyzuje oxidační deaminaci primární aminoskupiny histaminu (2). Mimo histaminu je DAO schopna metabolizovat i jiné biogenní aminy, například kadaverin nebo putrescin. DAO je uložena ve vezikulárních strukturách plazmatické membrány a je zodpovědná za degradaci extracelulárního histaminu jak přijatého v potravě, tak endogenně uvolněného z granulí žírných buněk a bazofilů. U člověka je exprese DAO omezena na tenké střevo, kde se aktivita DAO postupně zvyšuje od duodena k ileu, dále se nachází ve vzestupném tračníku, v placentě či ledvinách (2).

Druhý enzym, který se podílí na metabolismu histaminu, je HNMT. Tento enzym je kódován jediným genem na chromozomu 2 (2q22.1). HNMT je cytosolový protein zodpovědný za inaktivaci intracelulárního histaminu. Ve vztahu k histaminu je HNMT, na rozdíl od DAO, velice selektivní enzym. Katalyzuje metylaci histaminu v přítomnosti S-adenosylmethioninu za vzniku N-methylhistaminu. Enzym HNMT je přítomen ve většině tkání, nicméně v séru se nenachází.

DAO hraje klíčovou roli v ochraně těla před exogenním histaminem pocházejícím z potravy, respektive střevní mikroflórou vyprodukovaným histaminem. HNMT patrně hraje klíčovou roli v ochraně před endogenním histaminem, u histaminu z gastrointestinálního traktu má HNMT až druhotnou roli (2, 5).

Histaminové receptory

Histamin realizuje své působení skrze receptory označované H1, H2, H3 a H4. Jedná se o skupinu receptorů spřažených s G-proteinem. Subtypy receptorů jsou charakterizovány různou afinitou k molekule histaminu. H1 a H2 vykazují nízkou, zatímco H3 a H4 vysokou afinitu (1). H1 jsou přítomny v endotelu a buňkách hladkého svalstva cév prakticky všech tkání (jejich hustota je zvláště vysoká podél gastrointestinálního traktu), v hypothalamu, dřeni nadledvin a v imunokompetentních buňkách (1). Jejich stimulace navozuje systémovou vazodilataci, zvyšuje vasculární permeabilitu, stimuluje zánět, navozuje bronchokonstrikci, kontrakci ilea a regulaci cirkadiálního cyklu. H1 receptor je hlavní receptor podílející se na rozvoji alergických reakcí (1). H2 nacházíme v parietálních buňkách žaludku, enterocytech, endotelu, buňkách hladkého svalstva cév, kardiomyocytech sinusového uzlu, imunokompetentních buňkách (zejména lymfocytech) a gangliích svalového plexu. Hlavní účinky stimulace H2 jsou sekrece kyseliny chlorovodíkové, tachykardie, relaxace buněk hladkého svalstva, protizánětlivé účinky (potlačení produkce cytokinů IL-12, IFN- γ , TNF- α monocyty nebo makrofágy a mastocyty) (1). H3 se nacházejí výhradně v centrálním nervovém systému (1). Aktivace

H3 receptorů snižuje produkci a uvolňování acetylcholinu, serotoninu a norepinefrinu a hraje důležitou roli u poruch spánku a pozornosti (1). Receptory H4 jsou přítomny hlavně na buňkách krve, leukocytech a žírných buňkách lamina propria a submukózy, slezině, brzlíku, kostní dřeni, lymfoidní tkáni ve střevním epitelu a neuroendokrinních buňkách a také ve žlučových a pankreatických vývodech (1). Podílejí se na rozvoji zánětu a hypersenzitivní reakcí.

Zdroje histaminu

Hlavním zdrojem exogenního histaminu, ale i ostatních biogenních aminů jako tyraminu, putresinu nebo kadaverinu, jsou potraviny (2). Co do množství je jejich obsah v různých potravinách různý. Vysoký obsah histaminu je zejména v bakteriálně ovlivněných potravinách nebo v mikroorganismy fermentovaných potravinách (2). Zvláště vysoký obsah histaminu a dalších biogenních aminů je v nevhodně skladovaných rybách. Pro takto navozené histaminové otravy se zažil termín scombroid syndrom (6).

Za vznik histaminu v potravinách je odpovědná L-histidinokarboxyláza, která dekarboxyluje histidin (2, 7). Enzymatická aktivita je odvislá i od bakteriálního druhu. Mezi nejschopnější producenty histaminu v rybách patří čeled' enterobakterie-rody Hafnia, Morganella nebo Raoultella, v sýrech, fermentovaném mase, rostlinných derivátech a fermentovaných nápojích jsou to bakterie mléčného kvašení a rovněž enterobakterie (2, 7, 8).

Současně je třeba zmínit roli histaminoliberátorů, což mohou být potraviny nebo léky, které podporují uvolňování histaminu z endogenních zásob (9) (Tab. 1).

Histaminová intolerance, enterální histaminóza

Histaminová intolerance (HIT) je nežádoucí neimunologická potravinová reakce, její příčinou je neschopnost DAO ve střevě odbourat histamin uvolněný z potravy. Příčinou HIT je nedostatečná funkce DAO, což vede k akumulaci histaminu v plazmě a s tím spojeným výskytem nežádoucích účinků (2, 10). Jedná se o potravinovou intoleranci, tedy reakci vyvolanou potravinou nebo některou z jejích složek v dávce, kterou normálně zdravá populace toleruje (11). Výskyt v populaci se odhaduje na 1–3 %, s predominancí u žen a se zvýšenou citlivostí na histamin v premenstruační fázi, rovněž v dětské populaci je prevalence patrně vyšší (2, 5, 10).

Klinické projevy HIT zahrnují velmi širokou symptomatologii, která zahrnuje gastrointestinální i negastrointestinální projevy, jejichž příčina je působení histaminu na receptory H1 až H4 (2, 5, 11). Gastrointestinální projevy zahrnují bolestivost břicha, zvracení, průjem a další nespecifické projevy. Z negastrointestinálních projevů se nejčastěji HIT manifestuje na kardiovaskulárním, kožním, respiračním nebo/a nervovém systému (Tab. 2) (10).

Diagnostika

Stanovení diagnózy histaminové intolerance je v současnosti komplikované, protože chybí přesná diagnostická kritéria a jednoznačný postup (2, 10). Diagnostika HIT spočívá v objektivizaci klinických projevů (alespoň 2 \geq HIT symptomů) a současném vyloučení dalších možných příčin klinických obtíží pacienta (2, 5).

Vylučujeme stavy, které jsou spojeny se zvýšením hladiny plazmatického histaminu (IgE mediované alergické reakce, systémová mastocytóza) (2, 5, 10, 11). Dalším krokem je vyloučit sekundárně navozenou DAO insuficienci, kdy příčinou je jiné onemocnění například střevní zánětlivé onemocnění nebo léčba (Tab. 1) (2).

Oproti tomu primární insuficience DAO je geneticky podmíněná (2). Existuje celá řada polymorfismů v genu pro DAO, většina z nich má vliv na kinetiku enzymu, a to ve smyslu snížení, ale jsou popsány i mutace, jejichž výsledkem je zvýšení aktivity enzymu.

V současnosti je pro stanovení diagnózy nejdůležitější pozitivní klinický efekt po zavedení nízkohistaminové diety (2). Délka trvání nízkohistaminové diety k potvrzení diagnózy se pohybuje mezi 4 až 8 týdny (2, 11).

Zatím neexistuje spolehlivý laboratorní test k potvrzení insuficience DAO. Nabízí se celá řada kandidátních testů, nicméně s nejasnou výpočetní hodnotou. Nejvíce používaným je stanovení plazmatické aktivity DAO, kdy se stanovuje množství histaminu degradovaného ve vzorku krve v daném časovém intervalu (2). Uvedené vyšetření vyvolává řadu kontroverzí, někteří autoři doporučují vyšetření jako vhodné pro identifikaci symptomatických pacientů s histaminovou intolerancí, naproti tomu existují práce, které nenalezly významný vztah mezi klinickou anamnézou pacientů s typickými příznaky histaminové intolerance a sérovými hodnotami aktivity DAO (12). Dalším diskutovaným vyšetřením k průkazu histaminové intolerance jsou kožní testy (prick testy s diagnostickými alergeny). Jedná se o variantu kožního alergologického testování. Rozdíl spočívá v době za jakou se odečítají kožní testy (50 min) a v hodnocení, kdy se měří doba remise pupence po aplikaci histaminu. Pacienti se symptomy intolerance vykazovali opožděnou remisí pupence, což autoři interpretovali jako sníženou degradační schopnost. Nicméně na základě tohoto testu může být obtížné odlišit HIT od jiných, např. alergických poruch (13).

Vzhledem k tomu, že střevo je hlavním místem působení DAO, se jako nejnadhřejší možností diagnostiky HIT jeví měření intestinální

aktivity DAO pomocí biopsie tlustého střeva (2). Zvažovanou možností je i provokační test histaminem. Dostupné jsou výsledky dvou dvojitě zaslepených studií, nicméně jejich výsledky jsou rozporuplné (14, 15). Neinvasivní zkoumanou možností diagnostiky insuficience DAO je stanovení vylučování histaminu a jeho metabolitů v moči. Hypotézou je, že jedinci s histaminovou intolerancí by mohli mít jiný profil vylučování histaminu a jeho metabolitů v moči než ostatní jedinci (16). Všechny tyto metodiky je třeba ověřit na větších počtech pacientů.

Terapeutické možnosti

V současné době je hlavní strategií terapie dodržování nízkohistaminové diety (2, 17). Suplementace exogenním DAO je považována jako doplňková léčba (10, 18).

Nízkohistaminová dieta

Nízkohistaminová nebo bezhistaminová dieta je nyní považována jako základní léčba HIT (2, 11). Neexistuje však jediné dietní doporučení nízkohistaminové diety (2). Histamin je velmi široce zastoupen v celé řadě potravin (2, 17), nejdůležitější viz tabulka 1. Kromě samotné potraviny je třeba zohlednit i čerstvost, zpracování nebo hygienické podmínky, za kterých byla potravina skladována nebo kterým byla vystavena. Všechny tyto faktory ovlivňují množství histaminu. Nicméně je nutné zohlednit i obsah ostatních biogenních aminů, jako jsou putrescín a kadaverin (5, 19). Účinnost nízkohistaminové diety byla prokázána v celé řadě klinických studií (2).

Exogenní suplementace DAO

V současnosti je dostupná perorální substitute DAO, jedná se o doplněk stravy s doporučeným dávkováním 15 minut před jídlem obsahujícím histamin. Hlavním zdrojem enzymu DAO jsou prasečí ledviny, jedná se o proteinový extrakt prasečích ledvin s enterosolventním povlakem (2, 20). Kromě živočišného zdroje mohou být zdrojem substitute DAO i rostliny, konkrétně naklíčené klíčky luštěnin, které mají

Tab. 1. Zdroje histaminu

Na histamin bohaté potraviny	rajčata, lilek, baklažán, papriky, špenát, kokos, avokádo, ryby, kuřecí maso, uzené masné produkty, skladované a konzervované maso, konzervované potraviny, zrající sýry, bílé pečivo, alkoholické nápoje
Léky ovlivňující metabolismus histaminu (snižující aktivitu a inhibující DAO, narušující metabolismus nebo distribuci a uvolňování histaminu)	antimalarika, antibiotika, antihypertenziva, antiparazitika, tuberkulostatika, analgetika, antitusika, antirevmatika, antiseptika, protizánětlivé léky, mukolytika, antidepressiva, antiemetika, myorelaxancia, antihistaminika (H1 a H2 antagonisté), vitaminy, antihypotenziva, antiarytmika, diuretika, prokinetika, bronchodilatancia, cytostatika, antiparkinsonika, anxiolytika, radiokontrastní látky chlorochin, cefalosporiny, klavulanová kyselina, kolistin, verapamil, klonidin, hydralazin, pentamidin, isoniazid, metamizol, diclofenac, acetylcystein, amitriptylin, metoklopramid, suxamethonium, cimetidin, promethazin, thiamin, kyselina askorbová, thiopental, morfin, kyselina acetylsalicylová, dobutamin, propafenon, amilorid, aminofylin, cyklofosfamid, inhibitory monoaminoxidázy, kodein, acematacin, akriflavin.
Histaminoliberátory	koryši, měkkýši, vepřové maso, bílék, mléko, ananas, jahody, papája, mango, citrusy, banán, rajčata, špenát, pohanka, arašidy, lékořice, čokoláda, kakao, ocet, koření, alkohol, luštěniny, aditiva

Tab. 2. Klinické symptomy histaminové intolerance

Projevy HIT		
Gastrointestinální	většinou postprandiální nadýmání a nevolnost, střevní diskomfort, průjem, bolest břicha, zácpa, vomitus, meteorismus	
Negastrointestinální	respirační systém	rhinitis, nazální kongesce, kýchání, dyspnoe, brochospasmus
	nervový systém	bolest hlavy, migrenózní stavy, závratě
	kardiovaskulární systém	tachykardie, arytmie, hypotonie, hypotenze, kolapsový stav
	kožní systém	pruritus, urtikárie, erytém, ekzém, otok
	ostatní	dysmenorea

i vyšší katalytickou kapacitu enzymů při degradaci aminosubstrátů ve srovnání s enzymy živočišného původu (2).

Antihistaminika

Pro účinnost je ještě třeba uvést terapii antihistaminiky, ale i zde chybí důkaz o účinnosti potvrzený randomizovanými klinickými studiemi (10).

Probiotika

Jak již bylo zmíněno, množství histaminu a ostatních biogenních aminů ovlivňuje přítomnost bakteriálních kmenů. Existuje tedy hypotéza, že na zvýšené hladině biogenních aminů a histaminu se kromě zhoršené degradace v důsledku deficitu DAO může podílet i narušená střevní flóra (21). U pacientů s HIT byla prokázána nižší bakteriální diverzita s narušenou střevní bariérou (21). Podkladem dysbiózy je zvýšené množství proteobakterií, snížené množství bakterií rodu *Bifidobacterium* (21). Nabízí se tak možnost probiotické terapie tímto rodem. Nicméně i tato hypotéza potřebuje prověření na větší skupině pacientů (21).

Diferenciální diagnostika HIT

Jak již bylo řečeno, v rámci diferenciální diagnostiky HIT je třeba vyloučit stavy spojené se zvýšením hladiny plazmatického histaminu (IgE mediovaná alergická reakce, systémová mastocytóza, MCAS). Mezi tyto stavy patří i intoxikace histaminem tzv. scombroid syndrom. Jedná se o otravu způsobenou konzumací nadměrného množství histaminu a ostatních biogenních aminů. Vzhledem k tomu, že většinou je původcem otravy rybí maso, je název scombroid odvozen, latinského označení čeledi makrelovití *Scobruidae*. Nicméně, jak již bylo uvedeno výše, zdrojem biogenních aminů mohou být i jiné potraviny, většinou nějakým způsobem zrající, fermentované nebo zkažené. Podobně jako u HIT je výskyt scombroid syndromu pouze odhadován, udává se, že stojí za až kolem 5 % alimentárních otrav. V čerstvých rybách se histamin

nenachází, vzniká až působením enzymu histidindekarboxylázy. Uvedený enzym obsahují bakterie v rybích žábách a v gastrointestinálním traktu. Klíčové pro aktivaci histidindekarboxylázy je teplota skladování, pokojová teplota enzym zvýšeně aktivuje, teploty pod bodem mrazu enzym inhibují. Maso kontaminované ryby má normální vzhled i chuť a vyprodukovaný histamin nezničí žádný způsob zpracování potraviny. Intoxikace histaminem je charakterizován krátkou inkubační dobou (20–30 minut po požití) a odezněním symptomů během několika hodin (2). Klinické projevy a rychlost nástupu potíží často imitují alergickou reakci a mají i stejně široké projevy. Zahrnují kožní, gastrointestinální, neurologické nebo kardiovaskulární projevy (2). Předpokládá se, že průběh histaminové intoxikace může být ovlivněn alkoholem nebo dalšími biogenními aminy v potravě (2, 5).

Závěr

HIT má velmi širokou klinickou manifestaci, která pacienty může přivést do ambulancí nejrůznějších specialistů. Často není možné odlišit, jestli se jedná o samotnou HIT nebo současnou manifestaci i jiného onemocnění. Stanovení diagnózy HIT, aktuálně spočívá ve vyloučení ostatních možných příčin a pozitivním klinickým efektem po zavedení nízkohistaminové diety (2). Diagnóza HIT je tedy diagnosis per exclusionem. Existuje sice celá řada možných vyšetření, nicméně jejich výsledky jsou rozporuplné. Rovněž na poli terapie chybí průkaz její efektivity a základem léčby zůstává nízkohistaminová dieta. I zde je prostor pro realizaci klinických hodnocení k průkazu efektivity terapie. Nadějně a elegantní řešení je ovlivnění střevního mikrobiomu (2).

Kdy tedy přemýšlet o HIT?

Diagnózu HIT bychom měli zvažovat při přítomnosti alespoň 2 ≥ HIT symptomů, které se manifestují do 4 hodin po konzumaci potraviny (Tab. 2). Současně je třeba zohlednit další diagnózy a používanou medikaci.

LITERATURA

- Shulpekova YO, Nechaev VM, Popova IR, Deeva TA, Kopylov AT, Malsagova KA, et al. Food Intolerance: The Role of Histamine. *Nutrients*. 2021;13(9).
- Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules*. 2020;10(8).
- Panula P. Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *Handb Clin Neurol*. 2021;180:377-87.
- RILEY JF. HISTAMINE AND SIR HENRY DALE. *Br Med J*. 1965;1(5448):1488-90.
- Kovacova-Hanuszkova E, Buday T, Gavliakova S, Plevkova J. Histamine, histamine intoxication and intolerance. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):498-506.
- Brock I, Eng N, Maitland A. Adult-onset mast cell activation syndrome following scombroid poisoning: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):620.
- Doeun D, Davaatseren M, Chung MS. Biogenic amines in foods. *Food Sci Biotechnol*. 2017;26(6):1463-74.
- Visciano P, Schirone M, Paparella A. An Overview of Histamine and Other Biogenic Amines in Fish and Fish Products. *Foods*. 2020;9(12).
- Fuchs M, Švarcová I, Macková L, Mynaříková H. Histaminová intolerance, snížená aktivita diaminoxidázy. *Alergie* 2011. p. 229-33.
- Hrubisko M, Danis R, Huorka M, Wawruch M. Histamine Intolerance-The More We Know the Less We Know. A Review. *Nutrients*. 2021;13(7).
- Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7).
- Schnedl WJ, Enko D. Histamine Intolerance Originates in the Gut. *Nutrients*. 2021;13(4).
- Wagner A, Buczyłko K, Zielińska-Bliźniewska H, Wagner W. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(5):538-43.
- Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Dölle-Bierke S, Kleine-Tebbe J, Klimek L, et al. Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA) as well as the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI). *Allergol Select*. 2021;5:305-14.
- Komericki P, Klein G, Reider N, Hawranek T, Strimitzer T, Lang R, et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123(1-2):15-20.
- Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Bernacchia R, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;145:379-85.
- Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Low-Histamine Diets: Is the Exclusion of Foods Justified by Their Histamine Content? *Nutrients*. 2021;13(5).
- Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, Enko D, Mangge H, Forster F. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28(6):1779-84.
- Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MC. Biogenic Amines in Plant-Origin Foods: Are They Frequently Underestimated in Low-Histamine Diets? *Foods*. 2018;7(12).
- Kettner L, Seitzl I, Fischer L. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. *J Food Sci*. 2020;85(3):843-52.
- Schink M, Konturek PC, Tietz E, Dieterich W, Pinzer TC, Wirtz S, et al. Microbial patterns in patients with histamine intolerance. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(4).

Črevný mikrobióm a transplantácia obličky

Patrícia Kleinová^{1,2}, Monika Beliančinová^{1,2}, Matej Vnučák^{1,2}, Karol Graňák^{1,2}, Ivana Dedinská^{1,2}

¹Transplantačné centrum Univerzitná nemocnica Martin

²1. interná klinika, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

Výskum črevného mikrobiómu zaznamenal v poslednej dekáde vzostup záujmu v mnohých odvetviach medicíny. Naším hlavným cieľom je poukázať na schopnosť mikróbov širokospektrálne ovplyvniť funkcie ľudského organizmu, najmä imunitného systému, a naopak, objasniť zmeny zloženia črevného mikrobiómu v potransplantačnom období a ich funkciu na dlhodobé prežívanie štepu a pacienta v kontexte výskytu širokého spektra komplikácií.

Transplantácia obličky s následným užívaním imunosupresív a antibiotík (ATB) do značnej miery ovplyvňuje kompozíciu črevného mikrobiómu. Následný vznik dysbiózy signifikantne zvyšuje riziko rozvoja akútnej rejekcie, intersticiálnej fibrózy a tubulárnej atrofie štepu (IF/TA – interstitial fibrosis and tubular atrophy), potransplantačnej hnačky, orgánových infekcií a metabolických komplikácií ako je potransplantačný diabetes mellitus. Dôležitý je tiež vplyv mikroorganizmov črevného mikrobiómu na metabolizmus imunosupresív s produkciou menej efektívnych komponentov, a následnou nutnosťou modifikácie ich hladín s vyšším rizikom poddávkovania a vzniku rejekcie štepu.

Podpora zloženia črevného mikrobiómu v potransplantačnom období v prospech baktérií produkujúcich masťné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA – short chain fatty acids) je možná zmenou zloženia stravy s prevahou vlákniny, aplikáciou probiotík, prebiotík. Podľa dostupných štúdií môže viesť k benefítom v zmysle metabolickej kompenzácie, navodeniu donor-špecifickej tolerancie a množstvo iných, s celkovým zlepšením kvality prežívania pacienta a štepu.

Kľúčové slová: črevný mikrobióm, dysbióza, imunosupresíva, SCFA, transplantácia obličky.

Gut microbiome and renal transplantation

Gut microbiome research has been a surge of interest in many branches of medicine in the last decade. Our main aim is to show ability of microbes to influence the functions of human body, especially in the immune system, and on the other hand to clarify changes in composition of gut microbiome in the post-transplantation period and their function for the long-term survival of the graft and the patient in the context of the occurrence of a wide range of complications.

Kidney transplantation with the subsequent use of immunosuppressants and antibiotics affects the composition of gut microbiome. The subsequent development of dysbiosis significantly increases the risk of acute rejection, interstitial fibrosis and tubular atrophy of the graft, post-transplant diarrhoea, organ's infections and metabolic complications such as post-transplant diabetes mellitus.

Also important is the influence of the microorganisms of the gut microbiome on metabolism of immunosuppressants with the production of less effective components and the subsequent necessity of modifying their levels with a higher risk of underdosing and the occurrence of graft rejection.

Support of the composition of the gut microbiome in the post-transplantation period in favor of bacteria producing short chain fatty acids (SCFA) is possible by changing of diet with predominance of fiber, the application of probiotics, prebiotics. According to available studies, it can lead to benefits in term of metabolic compensation, to the induction of donor-specific tolerance and many others, with an overall improvement in the quality of patient and graft survival.

Key words: gut microbiome, dysbiosis, immunosuppressants, SCFA, kidney transplantation.

Zoznam použitých skratiek

- ATB – antibiotikum
- BPG – butyrate-producing gut bacteria – butyrát-produkujúce črevné baktérie
- DM 2 – *diabetes mellitus* 2. typu
- E. coli – *Escherichia coli*
- ESKD – end-stage kidney disease – terminálne zlyhanie obličiek
- FAO – Food and Agriculture Organization – Organizácia pre výživu a poľnohospodárstvo
- FMT – fekálna mikrobiálna transplantácia
- GLP-1 – glucagon-like peptid 1 – glukagónu podobný peptid
- GPR – receptor asociovaný s G-proteínom
- IEC – intestinal epithelial cells – interstiniálne epitelové bunky
- IF/TA – interstitial fibrosis and tubular atrophy – intersticiálna fibróza a tubulárna atfia
- IFN- γ – interferón γ
- Ig – imunoglobulín
- IL – interleukín
- ILC – innate lymphoid cells – vrodené lymfoidné bunky
- LP – lamina propria
- LPS – lipopolysacharidy
- MMF – mykofenolát mofetil
- Olfr78 – olfactory receptor 78 – čuchový receptor 78
- PCR – polymerase chain reaction – polymerázová reťazová reakcia
- PPI – inhibitor protónovej pumpy
- SCFA – short chain fatty acids – mastné kyseliny s krátkym reťazcom
- TAC – tacrolimus – takrolimus
- Tfh – folikulárne T-helpery
- TGF- β – transforming growth factor β – transformujúci rastový factor β
- Th – T-helper
- TLR receptor – toll-like receptor
- TMAO – trimetylamín N oxid
- TNF- α – tumor-necrosis factor α – tumor nekrotizujúci faktor α
- Treg – T-regulačné lymfocyty
- UNM – Univerzitná nemocnica Martin
- WHO – World Health Organization – Svetová zdravotnícka organizácia

Úvod

V odbornej verejnosti sa čoraz častejšie stretávame s pojmami ako sú mikrobiota a mikrobióm. V minulosti boli tieto termíny nezriedka chybné používané v domnení rovnakého významu, pričom ich rozdiel je signifikantný. Dnes v odbornej literatúre dominuje najmä ekologická definícia mikrobioty a mikrobiómu. Mikrobiota predstavuje súbor mikroorganizmov z rôznych ríš zahŕňajúc vírusy, baktérie, archeóny, baktériofágy, prvoky a huby, s ktorými sa stretávame v každej orgánovej sústave ľudského tela, čo predstavuje približne $3,8 \times 10^{13}$ mikróbov. Mikrobióm je definovaný ako charakteristická mikrobiálna komunita s osídlením presne definovaného biotopu s odlišnými fyzikálno-chemickými vlastnosťami. Mikrobióm nie je limitovaný len na mikroorganizmy, ale zahŕňa aj celé spektrum molekúl produkovaných mikroorganizmami (signálne

molekuly, toxíny, organické a anorganické molekuly), vrátane ich štruktúrnych prvkov (proteíny, lipidy, polysacharidy a nukleové kyseliny). Ide o dynamický a interaktívny mikroekosystém, ktorý varíruje v rozsahu a čase, a jeho integrácia do makroekosystému – ľudský organizmus, je rozhodujúca pre funkciu imunitného systému, a tým aj toleranciu štepu po transplantácii obličky. Stav dysbiózy, keď nachádzame nerovnováhu medzi patogénnymi a protektívnymi mikróbami, tak môže vyvolať, prípadne zhoršiť množstvo ochorení. Zloženie mikrobiómu je dané genetickou výbavou jedinca, avšak z väčšej časti ho môžeme modifikovať vplyvom vonkajších faktorov (lieky – antibiotiká, imunosupresíva, strava, životný štýl, stresové faktory, narušenie spánkového režimu, atď.). Zistenie, akým spôsobom a do akej miery môžeme zlepšiť zloženie mikrobioty, nám môže následne pomôcť ovplyvniť výskyt infekčných komplikácií, rozvoj akútnej rejeckie až straty štepu v potransplantačnom období (1, 2).

Funkcie mikrobiómu

Medzi hlavné funkcie zabezpečované črevným mikrobiómom patrí štruktúrna, metabolická a imunitná funkcia. Zo štruktúrneho hľadiska je črevný mikrobióm súčasťou vlastnej hlienovej vrstvy v gastrointestinálnom trakte. Zabezpečuje dostatočnú vaskularizáciu villi intestinales a následný fyziologický vývoj krýpt. Vplyvom na tesné spojenia (tight junction) dochádza k zvýšenej permeabilite intestinálnej steny s únikom patogénov, antigénov, toxínov a cytokínov z lúmenu čreva do intersticiálneho priestoru. V stave dysbiózy s prevalenciou patogénov ako sú *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* alebo patogénne kmeňe *Escherichia coli* sa zvyšuje tvorba prozápalových cytokínov ako sú: interleukíny (IL-6, IL-1 β), interferón γ (IFN- γ), tumor nekrotizujúci faktor α (TNF- α – tumor-necrosis factor α) spolu so spätnou difúziou, čoho následkom môže dôjsť k rozvoju tzv. syndrómu deravého čreva (leaky gut syndrome) s rizikom vzniku rejeckie štepu, autoimunitných ochorení, non-alkoholovej steatohepatitídy, či neurodegeneratívnych ochorení (3).

Z metabolického hľadiska črevné mikróby zabezpečujú syntézu aminokyselín, vitamínov a biotransformáciu žľčových kyselín. Najdôležitejšiu funkciu predstavuje fermentácia odlúčenej črevnej sliznice a nestráviteľnej zložky potravy – vlákniny. Produkty fermentácie predstavujú základný zdroj živín pre špecializované mikróby s ich následnou produkciou SCFA. Menované produkty po naviazaní sa na povrch bunky aktivujú receptor asociovaný s G-proteínom (GPR) zahŕňajúci GPR41, GPR43 a GPR109A, ktoré sa nachádzajú na mnohých bunkách organizmu, čo prispieva k diverzite pôsobenia SCFA (4).

Medzi najvýznamnejšie SCFA zaraďujeme acetát, butyrát a propionát. Z pomedzi vymenovaných je najviac zastúpený acetát, ktorý slúži ako esenciálny metabolit pre rast ďalších baktérií črevného mikrobiómu. V periférnych tkanivách kontroluje lipogénu, metabolizmus cholesterolu a podieľa sa na regulácii apetítu centrálnou cestou. Hlavné funkcie butyrátu zahŕňajú zdroj energie pre kolonocyty, indukciu apoptózy u nádorovo zmenených kolonocytov, aktiváciu intestinálnej glukoneogenézy, zachovanie kyslíkovej rovnováhy v čreve prostredníctvom konzumpcie značného množstva kyslíka v procesoch β -oxidácie, a tým prevenciu rozvinutia črevnej dysbiózy. Propionát je transportovaný do pečene, kde sa podieľa na regulácii pocitu sýtosti a glukoneogenéze (5).

V stave prevalencie patogénnych mikróbov sa zvyšuje riziko rozvinutia obezity, diabetes mellitus 2. typu (DM 2) a inhibovaná je aj sekrécia glukagónu podobnému peptidu (GLP-1 – glucagon-like peptid 1). Prostredníctvom väzby na čuchový receptor 78 (Olfir78 – olfactory receptor 78) sú SCFA schopné podieľať sa na regulácii arteriálneho tlaku krvi a inhibícií aterosklerotických procesov v organizme (6).

V prípade dysbalancie, mikroorganizmy črevného mikrobiómu produkujú metabolity s negatívnym efektom na vaskulárny systém. Trimetylamín N oxid (TMAO) ako produkt cholínu podporuje rozvoj intersticiálnej renálnej fibrózy. Produktom patogénnych kmeňov *E. coli* (*Escherichia coli*) je indoxylsulfát, ktorý podnecuje proliferáciu a remodeláciu buniek hladkej svaloviny ciev, a tiež indukciu protrombotických udalostí (7). Počas dysbiózy sa kvantitatívne zvyšuje množstvo uremických toxínov s rizikom renálneho poškodenia (8). Produkcia metabolitov a neuropeptidov črevným mikrobiómom je esenciálna pre komunikáciu medzi črevami a nervovým a neuroendokrinným systémom, čím je umožnené ovplyvnenie srdcovej frekvencie, nálady, apetítu, a iných fyziologických funkcií nášho organizmu (9).

Imunitná funkcia

Jednou z dôležitých funkcií črevného mikrobiómu je stimulácia enterického imunitného systému. Proces stimulácie sa uskutočňuje priamou a nepriamou cestou. V prípade priamej cesty mikróby produkujú substancie ako sú peptidoglykány, polysacharid A, ktoré sa naväzujú na povrchové receptory epitelových buniek čreva. Podľa štúdie Ahmad S. et al. z roku 2016, aktiváciou toll-like receptora (TLR) a nukleotid naväzujúcej oligomerázovej domény (NOD – nucleotide-binding oligomerization domain) je vyvolaná tvorba β -defenzínov-3, ktoré stimulujú transport B-lymfocytov do lamina propria (LP) s následnou expresiou imunoglobulínov A (IgA). Súčasťou LP sú aj vrodené lymfoidné bunky (ILC – innate lymphoid cells), najmä subpopulácia ILC-3, ktoré spolu s mikrobiálnymi produktami a induktormi lymfatického tkaniva predstavujú základ vývoja intestinálnych lymfoidných folikulov. Okrem aktivácie lymfocytov, produkty komenzálnych baktérií zabezpečujú produkciu hlienu, biofilmu a baktericídnych molekúl, ktoré tak udržiavajú homeostázu črevného mikrobiómu. Nepriama stimulácia zahŕňa tvorbu cytokínov IL-33, IL-25, transformujúci rastový faktor β (TGF- β – transforming growth factor β) produkovaných intestinálnymi epitelovými bunkami (IEC – intestinal epithelial cells), ktoré následne aktivujú makrofágy a dendritové bunky. Súčasťou tohto typu stimulácie je aj diferenciácia naivných CD4+ lymfocytov do 6 podtypov: T-helper (Th) 1, 2, 9, 17, 22, Tfh (folikulárne Th) a T-regulačných lymfocytov (Treg) s následnou sekréciou príslušných cytokínov. Antigény patogénnych baktérií (*Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter*) počas dysbiózy stimulujú sekréciu proinflamatórných cytokínov IL-6 a IL-1 s diferenciáciou Th1 a Th17, zatiaľ čo *Bacteroides fragilis* a *Lactobacillus* inhibujú expresiu génov proinflamatórných cytokínov. Základom intestinálnej homeostázy je interakcia medzi bunkami črevného epitelu a slizničného imunitného systému. Menovanú interakciu sprostredkúva IL-22, ktorý je produktom vrodenej aj získanej imunity. IL-22 zohráva kľúčovú úlohu v obrane proti patogénom prostredníctvom stimulácie sekrécie antimikrobiálnych

peptidov (Reg3 β a Reg3 γ) a mucínu, čím bráni penetrácii baktérií cez črevný epitel (10, 11, 12).

Vzťah črevného mikrobiómu a transplantácie obličky

Prvý mesiac po trasplantácii obličky prebiehajú najväčšie zmeny v zložení črevného mikrobiómu. Dysbalancia je spôsobená aplikáciou vysokých dávok imunopresív, inhibítorov protónovej pumpy (PPI), ATB profylaxiou a užívaním mykofenolát mofetilu (MMF) (13). V štúdií Lee et al. bolo zahrnutých 26 príjemcov transplantátu obličky, kde zloženie vzorky stolice bolo detegované pomocou metodiky polymerázovej reťazovej reakcie (PCR – polymerase chain reaction) pred a po transplantácii obličky so významným rozdielom. Percentuálne zastúpenie *Actinobacteria* a *Proteobacteria* (*E. coli*) bolo zvýšené na úkor Firmicutes a Bacteroidetes (14). Zvýšené množstvo proteobaktérií sa preto navrhuje použiť ako marker dysbiózy (15). Vzniknutá nerovnováha črevného mikrobiómu vedie k strate integrity črevnej steny s jej následnou zvýšenou permeabilitou, čo umožňuje translokáciu baktérií a ich produktov do interstícia. Takýmto spôsobom dochádza k systémovej zápalovej odpovedi a rozvinutiu inflamácie aj v štepe. Snahou imunitného systému je eliminovať prevalenciu patogénov prostredníctvom proinflamatórných cytokínov IL-1 a IL-6 produkovaných IEC, makrofágov podnecujúcich diferenciáciu Th1 a Th17 a dendritových buniek uvoľňujúcich IL-18 (16). Z hľadiska transplantácie nefrológie je veľmi zaujímavý vzťah medzi črevným mikrobiómom a vznikom potransplantačných komplikácií ako sú: akútna rejekcia, infekcia, potransplantačná hnačka, intersticiálna fibróza, redukovaná produkcia SCFA a zmena hladín imunopresív (17).

Dysbióza a akútna rejekcia

Jedna z najnovších štúdií vyhodnocovala vzorky sterov zo stolice 60 pacientov pred a po transplantácii obličky. Indukčná terapia s vysokými dávkami imunopresív v prvom mesiaci viedla k zásadným zmenám v zložení črevných mikroorganizmov, ktoré sa dotkli najmä baktérií z kmeňa *Firmicutes*. U piatich pacientov s rozvojom akútnej rejekcie boli zachytené významné zmeny v množstve *Neisseria*, *Actinobacteria* a *Leptotrichia*. Štúdia taktiež poukázala na vzťah medzi pretransplantačným mikrobiómom a nástupom funkcie štepu, ako možným markerom úspešnosti transplantácie (17).

Dysbióza a IF/TA

Intersticiálna fibróza a tubulárna atrofia štepu (IF/TA – interstitial fibrosis and tubular atrophy) je proces médiovaný s najväčšou pravdepodobnosťou myofibroblastami, ako na úrovni gastrointestinálneho, tak aj močového traktu. Myofibroblasty vznikajú transformáciou a následnou diferenciáciou epitelových a endotelových buniek za prítomnosti patogénnych mikróbov (17). Štúdia Modena et al. porovnávala vzorky moču u 48 pacientov v 1. a 6. mesiaci po transplantácii obličky s histopatologickým výsledkom protokolárnej biopsie štepu, realizovanej v 6. mesiaci. U 25 pacientov s nálezom IF/TA bola prítomná dysbalancia močového mikrobiómu s poklesom *Lactobacillus* a rodu *Streptococcus*. U zvyšných 23 príjemcov nebola detegovaná ani IF/TA, ani močová dysbióza (18).

Dysbióza a orgánové infekcie

Autori jednej z najnovších štúdií zaznamenali zvýšenú incidenciu infekcií močového traktu v asociácii so zmenou charakteru črevného mikrobiómu, týkajúceho sa najmä poklesu zastúpenia baktérií s rodu *Firmicutes* (19). Medzi rizikové faktory rozvoja dysbiózy patrí životný štýl (sedavý spôsob, alkohol, fajčenie), diétne návyky, dĺžka črevnej pasáže, užívanie imunosupresív a antibiotík. Menované činitele vedú k zvýšenej produkcii bakteriálnych toxínov s následnou endotoxínémiou a zvýšenou bakteriálnou translokáciou (20). V štúdiu Lee et al. so 168 pacientami po transplantácii obličky bol prítomný pokles vírusových infekcií v asociácii s dôkazom baktérií vysoko produkujúcich butyrát (21). Ako ukazuje ďalšia štúdia, jedným z možných terapeutických ovplyvnení rekurentných močových infekcií je fekálna mikrobiálna transplantácia (FMT – fecal microbial transplantation) (22).

Dysbióza a hnačka

Hnačka po transplantácii obličky predstavuje závažnú komplikáciu s postihnutím približne 20 % pacientov, ktorá môže viesť k rejkácii štepu až smrti pacienta. Rozvoj menovanej komplikácie bol pripisovaný na vrub užívania imunosupresív – najmä MMF, avšak zastavenie užívania MMF signifikantne zvyšuje riziko akútnej rejkácie (23). Už predtým zmieňovaná štúdia Lee et al. poukazuje na fakt, že potransplantačná hnačka je spôsobená črevnou dysbiózou s redukciiu komenzálov, a nie prítomnosťou patogénov ako sú *Clostridium difficile* a norovírusy, ktoré najčastejšie vyvolávajú hnačku (14). V novej štúdiu Lee et al. autori porovnali vzorky stolice 25 pacientov s hnačkou v prvých troch mesiacoch po transplantácii obličky so vzorkami 46 pacientov bez výskytu hnačky. Nálezom u pacientov s hnačkou bolo zvýšeného množstvo *Enterococcus*, *Escherichia* a *Lachnospirillum* a pokles komenzálov rodu *Lachnospiraceae* a *Ruminococcaceae*, ktorých metabolická funkcia je esenciálna pre zdravie čriev (21). Tieto údaje boli potvrdené aj štúdiou Zhang et al. s 97 pacientami po transplantácii obličky s následným rozvojom hnačky, ktorá bola asociovaná so zvýšeným množstvom fekálnej β -glukuronidázy (24). Záver týchto štúdií poukazuje na fakt, že nie ani tak užívanie imunosupresie, ako črevná dysbióza spôsobuje potransplantačnú hnačku. Túto suspekciu potvrdzujú štúdie, kde FMT bola účinná v zvládnutí hnačky po transplantácii (25).

Interakcia imunosupresív a mikrobiómu

Interakcia medzi imunosupresívami a črevným mikrobiómom je vzájomná (17). Tento fakt potvrdzujú výsledky štúdie Lee et al., v ktorej boli skúmané vzorky stolice 19 pacientov po transplantácii obličky s rovnakou dávkou takrolimu (TAC – tacrolimus) a rovnakou profylaktickou antibiotickou terapiou. Pacienti boli postupne rozdelení na dve skupiny. Prvá skupina s potrebou navýšenia dávky TAC, a druhá so stabilnou dávkou imunosupresíva. Vo vzorke stolice prvej skupiny bolo signifikantne zvýšené množstvo *Faecalibacterium prausnitzii* v porovnaní s druhou skupinou, a navyše baktéria bola označená za hlavný faktor zvyšovania dávky TAC (26). Štúdia Guo et al. pristúpila k inkubácii spomínanej baktérie s TAC in vitro, čoho výsledkom bola detekcia M1 komponentu, ako metabolitu TAC s 15x nižším imunosupresívnym účinkom. Okrem menovanej baktérie zistili, že aj iné komenzály, ako *Clostridia* alebo

Bacteroidales, sú schopné takejto metabolickej premeny TAC. Tento fakt ozrejmujú interindividuálne rozdiely v dávkach imunosupresíva (27). Ďalším veľmi často užívaným imunosupresívnym liekom po transplantácii obličky je MMF, ako prekursor jeho aktívnej formy kyseliny mykofenolovej, ktorá podlieha enterohepatálnemu obehu. Výsledkom štúdie Taylor et al. je objavenie pôsobenia bakteriálnej β -glukuronidázy, ktorá konvertuje glukuronidovanú kyselinu mykofenolovú na aktívnu formu (28). V štúdiu aplikáciou vankomycínu došlo k eliminácii baktérií produkujúcich β -glukuronidázu, čím sa znížilo množstvo aktívnej formy kyseliny mykofenolovej, a tým sa eliminovali aj jej nežiaduce účinky ako kolitída a strata hmotnosti (29). Štúdia Dery K. J. et al. z roku 2020 sa zamerala na možnosť imunomodulácie črevného mikrobiómu prostredníctvom aplikácie ATB a FMT po transplantácii solidných orgánov, avšak doposiaľ len s použitím zvieracích modelov (30). Údaje o interakcii črevného mikrobiómu a liekov podávaných v rámci protokolu antirejekčnej terapie po transplantácii (basiliximab, antithymocytárny globulín, rituximab, kortikosteroidy, cyklofosfamid) a antibiotickej profylaxie (Valdamín, Biseptol) nie sú v literatúre k dispozícii.

SCFA v asociácii s transplantáciou obličky

SCFA ako hlavné produkty fermentácie črevného mikrobiómu majú *antiinflatórnú* a indukčný vplyv na tvorbu T regulačných lymfocytov, čím sa zabezpečuje navodenie donor špecifickej tolerancie (31). V štúdiu Lee et al., ktorá obsahovala 168 recipientov transplantátu obličky, bolo rozdelených do dvoch skupín podľa zvýšenej, respektíve zníženej hladiny butyrát-produkujúcich črevných baktérií (BPG – butyrate-producing gut bacteria). Aplikácia ATB v potransplantačnom období viedla k signifikantnému poklesu množstva BPG a zvýšenej incidencii respiračných infekcií u týchto pacientov (32).

Aplikácia mikrobiálnej terapie v transplantácii obličky

Liečbu črevnej dysbiózy je možné rozdeliť do niekoľkých krokov: príjem potravy s vysokým obsahom vlákniny, užívanie prebiotík, probiotík, či podstúpenie FMT (20).

Probiotiká sú podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO – World Health Organization) a Organizácie pre výživu a poľnohospodárstvo (FAO – Food and Agriculture Organization) definované ako žijúce organizmy, ktoré v adekvátnom množstve poskytujú hostiteľovi zdravotný benefit (33). Musia byť schopné odolať náročným podmienkam v gastrointestinálnom trakte, s následným pomnožením a kompetitívnou inhibíciou patogénov, v zmysle adhézie na epitel črevnej sliznice a následnej redukcie bakteriálnych toxínov. Z potravín sú na probiotiká bohaté najmä vinný ocot, cottage cheese či biely jogurt (34). Funkcie jednotlivých probiotík sú zhrnuté v štúdiu Wu Y. R. et al. z roku 2016 (tab. 1) (35).

Prebiotiká, ako z názvu vyplýva, sú neživé komponenty, ktoré poskytujú jedincom zdravotné benefity prostredníctvom modulácie mikrobioty (36). Tieto neživé elementy stimulujú rast a diferenciáciu vlastných črevných baktérií musia byť taktiež rezistentné voči žalúdočnej a žlčovej kyseline, pankreatickým enzýmom a enzýmom tenkého čreva. Iba transgalaktooligosacharidy a inulín spĺňajú menované podmienky a môžu tak byť označené

Tab. 1. Imunomodulačné účinky probiotík, upravené podľa (35)

Probiotikum	Imunomodulačný účinok
<i>Lactobacillus reuteri</i>	zníženie produkcie TNF- α
<i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i>	zníženie regulácie LPS indukovanej produkcie TNF- α
<i>Lactobacillus plantarum</i>	zníženie regulácie LPS indukovanej produkcie TNF- α
<i>Lactobacillus helveticus</i>	zníženie expície proinflatórných génov
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	zvýšenie produkcie IL-10
<i>Bifidobacterium longum</i>	zníženie regulácie IL-8 a IL-6

LPS – lipopolysacharidy, TNF- α – tumor-necrosis factor α – tumor nekrotizujúci faktor α , IL – interleukín

za plnohodnotné prebiotiká. Medzi potraviny s najväčším prebiotickým efektom zaraďujeme najmä zelené druhy zeleniny, banány a celozrnné výrobky. Kombináciou probiotík a prebiotík získavame symbiotiká, kde príkladom je inulín a *Lactobacillus rhamnosus* (37, 38). Pre pacientov po transplantácii obličky s rezistentnou infekciou a/alebo hnačkou spôsobenou *Clostridium difficile* a *E. coli* je najviac efektívnou terapiou práve FMT (22).

Záver

Keď sa na prelome tisícročí podarilo zmapovať celý genetický kód, vedecká spoločnosť bola v domnienke, že takýmto spôsobom bude možné liečiť každé ochorenie. Po viac ako dvoch dekádach vieme, že to bol omyl a ukazuje sa, že zdroj a hlavne možnosť ovplyvnenia mnohých ochorení ľudského tela pramení z mikroorganizmov žijúcich v našich črevách – črevný mikrobióm.

Črevný mikrobióm má nezastúpiteľnú funkciu vo fermentácii našim telom nestráviteľných súčastí potravy s následnou produkciou SCFA,

ktorých funkcia v našom organizme je širokospektrálna. Mikrobióm a obličky fungujú ako *circulus vitiosus*. Príkladom je terminálne zlyhanie obličiek (ESKD – end-stage kidney disease) s retenciou dusíkatých látok, čím dochádza k rozvoju dysbiózy a následne zhoršeniu renálnych funkcií.

Významné ovplyvnenie mikrobiómu nastáva aj u transplantovaných pacientov s následnou imunosupresívnou a antibiotickou profylaktickou liečbou, čo výrazne ovplyvní zloženie mikrobioty, najmä v prvom mesiaci po transplantácii. Výsledkom môžu byť infekčné komplikácie ako klostrídiová hnačka, renálna fibróza, akútna reekcia, zmeny metabolizmu samotných imunosupresív, ale aj infekcie iných orgánových sústav. Z uvedených dôvodov je nevyhnutné pripraviť a posilniť črevný mikrobióm aplikáciou prebiotík, prípadne probiotík. Toho času však nie je dostupné dostatočné množstvo štúdií, ktoré by nám s určitosťou a spoľahlivosťou mohli pomôcť indikovať správny preparát pre pacienta s dysbiózou. Tento fakt predstavuje novú výzvu pre realizáciu mnohých štúdií u pacientov v ESKD a u pacientov po transplantácii obličky.

LITERATÚRA

- Salvadori M, Tsalouchos A. The Microbiota and Kidney Transplantation: Influence on the Graft. *EMJ Urol.* 2021;9(1):95-106.
- Berg G, Rybakova, D, Fischer, D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015;13(1):11-8.
- Rowland I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24.
- Valde AM, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018;361:k2179
- Kiepusa A, et al. Anti-atherosclerotic potential of free fatty acid receptor 4 (FFAR4). *Bio-medicines.* 2021;9(5):467.
- Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015; 116: 448-455 [PMID: 25599331 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360]
- Satoh M, Hayashi H, Watanabe M, et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2003; 95: e111-e118 [PMID: 14646363 DOI: 10.1159/000074327].
- Guo TL, Chen Y, Xu HS, et al. Gut microbiome in neuroendocrine and neuroimmune interactions: The case of genistein. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020; 402: 115130 [PMID: 32673657 DOI: 10.1016/j.taap.2020.115130].
- Ahmad S, Bromberg J. Current status of the microbiome in renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 November; 25(6):570–576. doi:10.1097/MNH.0000000000000262.
- Human CD4+ T helper cells. Miltenyi Biotec. [cit. 2023–01–14]. Available from: <https://www.miltenyibiotec.com/DE-en/resources/mac3-handbook/human-cells-and-organs/human-cell-types/cd4-t-cells-human.html>
- Sabihi M, Böttcher M, Pelczar P, et al. Microbiota-Dependent Effects of IL-22. *Cells.* 2020 Oct; 9(10): 2205. doi: 10.3390/cells9102205
- Wang W, et al. Gut microbiota and allogeneic transplantation. *J Transl Med.* 2015;13:275.
- Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation.* 2014;98:697-705 [PMID: 25289916 DOI: 10.1097/TP.0000000000000370].
- Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol.* 2015;33:496-503 [PMID: 26210164 DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011]
- Bromberg JS, et al. Microbiota – implications for immunity and transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(6):342-53.
- Salvadori M, Tsalouchos A. Microbiota, renal disease and renal transplantation. *World J Transplant.* 2021 March 18;11(3):16-36.
- Modena BD, Milam R, Harrison F, et al. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants With Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies. *Am J Transplant.* 2017;17:712-723 [PMID: 27597148 DOI: 10.1111/ajt.14038].
- Fricke WF, Maddox C, Song Y, et al. Human microbiota characterization in the course of renal transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14:416-427 [PMID: 24373208 DOI: 10.1111/ajt.12588].
- Chan S, et al. Transplant associated infections – the role of the gastrointestinal microbiota and potential therapeutic options. *Nephrology (Carlton).* 2020;25(1):513.
- Lee JR, Magruder M, Zhang L, et al. Gut microbiota dysbiosis and diarrhea in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2019;19:488-500 [PMID: 29920927 DOI: 10.1111/ajt.14974].
- Biehl LM, Cruz Aguilar R, Farowski F, et al. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with recurrent urinary tract infection. *Infection.* 2018;46:871-874 [PMID: 30109576 DOI: 10.1007/s15010-018-1190-9].
- Bunnapradist S, Neri L, Wong W, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:478-486 [PMID: 18295064 DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.11.013].
- Zhang LT, et al. Gut microbiota profiles and fecal beta-glucuronidase activity in kidney transplant recipients with and without post-transplant diarrhea. *Clin Transplant.* 2021:e14260.
- Kelly CR, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(9):609-16.
- Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. *PLoS One* 2015; 10: e0122399 [PMID: 25815766 DOI: 10.1371/journal.pone.0122399].

27. Guo Y, Crnkovic CM, Won KJ, et al. Commensal Gut Bacteria Convert the Immunosuppressant Tacrolimus to Less Potent Metabolites. *Drug Metab Dispos.* 2019;47:194-202 [PMID: 30598508 DOI: 10.1124/dmd.118.084772].
28. Pellock SJ, Redinbo MR. Glucuronides in the gut: Sugar-driven symbioses between microbe and host. *J Biol Chem.* 292:8569–8576, 2017 <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.767434>.
29. Taylor MR, Flannigan KL, Rahim H, et al. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial b-glucuronidase activity. *Sci Adv* 5: eaax2358, 2019 <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax2358>.
30. Dery J K, Kadono K, Hirao H, et al. Microbiota in organ transplantation: An immunological and therapeutic conundrum? *Cellular Immunology*. Volume 351, May 2020, 104080. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104080>
31. Wu H, Singer J, Kwan TK, et al. Gut Microbial Metabolites Induce Donor-Specific Tolerance of Kidney Allografts through Induction of T Regulatory Cells by Short-Chain Fatty Acids. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1445-1461 [PMID: 32482686 DOI: 10.1681/ASN.2019080852].
32. Lee JR, Huang J, Magruder M, et al. Butyrate-producing gut bacteria and viral infections in kidney transplant recipients: A pilot study. *Transpl Infect Dis.* 2019;21:e13180 [PMID: 31544324 DOI: 10.1111/tid.13180]

33. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res.* 2017;179:24-37 [PMID: 27187743 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.04.007]
34. Maudet C, et al. MicroRNAs in the interaction between host and bacterial pathogens. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4140-7.
35. Wu YR, Jeffrey MP, Johnson-Henry K C, et al. Impact of prebiotics, probiotics, and gut derived metabolites on host immunity. *LymphoSign Journal.* 22 December 2016. <https://doi.org/10.14785/lymphosign-2016-0012>
36. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr.* 2007;137:830S-837S [PMID: 17311983 DOI: 10.1093/jn/137.3.830S]
37. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417-35.
38. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021.
39. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell.* Volume 164, Issue 3, 28 January 2016, Pages 337-340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>

ON-LINE KURZ

Praktický pohled na CVD

Seminář a ultrazvukové vyšetření periferních žil dolní končetiny s doporučením pro klinickou praxi

PŘEDNÁŠKY

- **Chronické žilní onemocnění dolních končetin, doporučení pro léčbu varixů a souvisejících stavů** – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)
- **Klinická anatomie periferních žil dolních končetin (důležité vztahy a perličky pro kliniku)** – prof. MUDr. David Kachlák, Ph.D. (Ústav anatomie 2. LF UK)
- **Chirurgická léčba varikózního syndromu DK** – MUDr. Marek Šlais (Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol)
- **Praktická část** – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

ODBOBNÝ GARANT: MUDr. Petra Zimolová

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Kardiologickou klinikou
2. LF UK a FN Motol

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

září 2022
až srpen 2023
dostupný na
online.solen.cz



KONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz



PARTNER


Pierre Fabre
Médicament



ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY



**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

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

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY



Diferenciální diagnostika urychlení sedimentace erytrocytů

Vlastimil Ščudla, Pavel Horák

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN, Olomouc

Náplní sdělení je problematika diferenciální diagnostiky urychlení sedimentace erytrocytů (SE) z pohledu interní medicíny. Vedle vymezení pojmu jsou popsány technika vyšetření, chyby v preanalytické i analytické fázi, referenční hodnoty klasického FW vyšetření (podle Fahraeuse-Westergrena), charakteristika novějších metod a zejména je rozveden přehled základních příčin vedoucích k urychlení, případně ke zpomalení rychlosti SE. Stěžejní náplní článku je rozbor příčin urychlení SE a její případné perzistence z pohledu klinické praxe, popsány jsou i chorobné stavy, vyznačující se zpomalením SE. Zvláštní pozornost je věnována srovnání výsledků vyšetření vybraných reaktantů akutní fáze, a to zejména z pohledu nesouladu výsledků vyšetření SE, CRP a prokalcitoninu v séru, samostatně je uveden přínos analýzy SE a CRP u vybraných chorobných stavů. Sdělení uzavírá diagnostický postup při řešení SE nejasné etiologie (SENE) se zhodnocením významu anamnézy, fyzikálního vyšetření a postavení základních i výběrových laboratorních metod a pomocných vyšetření včetně metod zobrazovacích.

Klíčová slova: C-reaktivní protein, diagnostický postup, diferenciální diagnostika zvýšené hodnoty sedimentace erytrocytů, diferenciální diagnostika snížené hodnoty sedimentace erytrocytů, prokalcitonin, referenční hodnoty sedimentace erytrocytů, sedimentace erytrocytů nejasné etiologie, Fahreusova-Westergrenova metoda.

Differential diagnosis of increased Erythrocyte Sedimentation rate

The paper is aimed at differential diagnosis of increased sedimentation rate (ESR) from the point of internal medicine. After the interpretation of the term we describe the technique of the examination and possible errors in pre-analytical as well as analytical phase. The paper includes ranges for conventional FW assessment (analysis of ESR based on Fahraeus-Westergren) and the characteristics of newer methods. We list the overview of the most common causes that affect faster or slower ESR. The stress is put on the assessment of the causes of increased ESR and its persistence from the perspective of clinical practice, we also describe diseases with slower ESR.

Attention is drawn to the comparison of the results of the most common acute phase reactants, especially to discordant results of ESR, CRP and procalcitonin in the serum, and to the contribution of the analysis of ESR and CRP in selected diseases. The final part is aimed at the correct diagnostic approach when assessing increased ESR of unknown etiology, underlining the significance of the patient's history, physical examination and the position of basic as well as complementary laboratory methods and examinations including imaging techniques.

Key words: C-reactive protein, diagnostic approach, differential diagnosis of increased and decreased erythrocyte sedimentation rate, procalcitonin, normal ESR ranges, ESR of unknown etiology, Fahreus-Westergren method.

Úvod

Sedimentace erytrocytů (SE, resp. FW podle průkopníků testu dle Fahraeuse-Westergrena) je nepřímý ukazatel reakce akutní fáze

(RAF) hodnotící rychlost samovolného poklesu a usazování erytrocytů vyjádřený v mm/1 hod. ve vzorku nesrážlivé citrátové krve umístěné v kalibrované, svisle uložené sedimentační trubici (1). Jde o jednu z nej-

prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN, Olomouc

Vlastimil.Scudla@fnol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(1):48-56

Článek přijat redakcí: 14. 5. 2022

Článek přijat po recenzích: 15. 10. 2022

starších, stále však používanou laboratorní metodou v lékařské praxi jako součástí dalších vyšetření indikovaných k objasnění přítomných projevů nemoci (2). Toto senzitivní, ale nespecifické vyšetření krve, objevené již v roce 1897 polským lékařem E. Biernackim, se vyznačuje jednoduchostí, rychlostí, snadnou proveditelností a nízkými náklady, obvykle upozorňující s výjimkou gravidity na přítomnost chorobného stavu (potenciální „indikátor nemoci“). Zjištěné urychlení SE bývá nezářídka významným impulzem k zahájení pátrání po chorobného dění v organismu. V klinické praxi je zjištění zrychlené SE považováno za „signální“ ukazatel, využívaný v případě nespecifických příznaků nebo asymptomatického stavu při podezření na přítomnost nemoci. Abnormální výsledek vyšetření SE neumožňuje sám o sobě stanovení diagnózy či příčiny nemoci a není ani automatickou výzvou k zahájení terapie (3). V klinické praxi je urychlení SE obvykle svědectvím systémové infekce, neinfekčního

zánětu, nádorové, autoimunitní či metabolické nemoci, případně řady dalších, méně často se vyskytujících chorobných stavů (Tab. 1) (4, 5). Výše hodnoty SE odráží širokou plejádu změn v organismu navozených nemocí. Její provedení je indikováno zejména v případě horečky nejasné etiologie, bolestí svalů, kloubů, nejasných bolestí hlavy, zad či bolestivé ztuhlosti pažních a kyčelních pletenců, ale i nechutenství se ztrátou hmotnosti, zjištěné chudokrevnosti a případně dalších významných příznaků nemoci (3, 6). S určitou interpretační omezitelností se uplatňuje zejména v diagnostickém screeningu, neboť normální hodnota SE až na výjimky prakticky vylučuje např. diagnózu revmatické polymyalgie (RP) a obrovskobuněčné (temporální) arteriitidy (giant cell arteritis – GCA). K hodnocení výsledku SE je nutno vždy přistupovat v kontextu klinického obrazu a výsledků specifických laboratorních testů včetně zohlednění vlivů, na nichž je rychlost SE závislá. Vždy je nutno brát

Tab. 1. Příčiny zvýšení, případně snížení hodnoty rychlosti sedimentace erytrocytů

SE (FW)	Onemocnění
1. ZVÝŠENÁ	
Aktivní zánětlivé stavy • Infekční	Akutní a chronická infekční onemocnění zejména bakteriální, např. zánět plic, zánět ledvin a močových cest, osteomyelitida, spondylodiscitida, septická artritida, periprostetická infekce po implantaci kloubní náhrady, flegmóna kůže, zánět orgánů uložených v malé pánvi, TBC, AIDS, brucelóza, systémové infekce aj.
Zánětlivé aktivní stavy • Neinfekční	Neinfekční zánětlivé stavy, např. nealkoholická steatohepatitida aj.
Systémové choroby pojiva	Revmatoidní artritida, vaskulitidy (Takayashuova choroba, obrovskobuněčná temporální arteriitida, granulomatóza s polyangiitidou, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou čili sy. Churga-Straussové, urtikariální vaskulitida), revmatická polymyalgie, systémový lupus erythematoses, polyarteriitida nodosa, Stillova choroba, polymyozitida, dermatomyozitida, Sjögrenův sy. aj.
Neoplastické stavy • Zhoubné solidní nádory • Zhoubná onemocnění krve tvorného systému	Karcinom plic, pankreatu, hepatobiliárního systému, GIT, prostaty, prsu, vaječnicků, sarkomy (např. fibrosarkom) aj. Akutní a chronické leukemie, myeloproliferativní a lymfoproliferativní stavy (mnohočetný myelom, Waldenströмова makroglobulinemie, chronická lymfocytární leukemie, maligní lymfomy) aj.
Nezhoubná onemocnění krve tvorného systému	Anémie (včetně anémie chronických chorob, AIHA), MGUS, AL systémová amyloidóza, sy. Schnitzlerové aj.
Dysproteinemie	Hypoalbuminemie, hyperfibrinogenemie, hypergamaglobulinemie Akutní a chronická onemocnění jater, plic, ledvin (nefrotický sy., renální insuficience), nemoci některých dalších orgánů aj.
Dyslipidemie	Hypercholesterolemie, zejména elevace LDL
Onemocnění srdce	Myokarditida, perikarditida, infekční endokarditida, revmatická horečka, akutní infarkt myokardu aj.
Autoimunitní choroby	Nespecifické střevní záněty (Crohnova choroba a ulcerózní proktokolitida), séronegativní spondyloartritidy (ankylozující spondyloartritida, reaktivní artritida, psoriatická artritida), Behcetova choroba, subakutní tyreoiditida aj.
Polékové vlivy	Dextran, heparin, hormonální antikoncepce, penicilamin, vitamin A
Různé příčiny	Těhotenství, sarkoidóza, ischemická nekróza/gangréna DKK, konečná stadia renálního selhání, nefrotický syndrom, posttraumatické a pooperační stavy, obezita aj.
2. SNÍŽENÁ	
Polyglobulie	Pravá polycytemie a další erytrocytózy
Extrémní leukocytóza	Akutní a chronická leukemie
Tvarové změny erytrocytů	Mikrocytóza, sférocytóza, srpkovitost, talasemie, anizocytóza, akantocytóza
Dysproteinemie	Hyperalbuminemie, hypofibrinogenemie, hypogamaglobulinemie aj.
Kryoglobulinemie	Mnohočetný myelom, virová hepatitida C aj.
Dyslipidemie	Hypertriglyceridemie
Cholestatický ikterus	Primární a sekundární biliární cholangitida, biliární obstrukce (choledocholitíza, cholangiogenní karcinom) aj.
Léčba	Kortikoidy, salicyláty, statiny, NSAID aj.
Různé	Alergické stavy, městnavá srdeční slabost, kachexie, alkoholismus aj.
3. PERZISTENCE VYSOKÉ SE	
Přechod do chronicity	Nevyléčená akutní infekce, např. pneumonie, cholecystitida aj.
Komplikace	Vývin hrudního empyému, plicní nebo peritonální absces, divertikulitida aj.
Koincidence s jinou nemocí	Chybějící úprava SE po úspěšné ATB léčbě, např. odhalení dosud nerozpoznaného mnohočetného myelomu, bronchogenního karcinomu aj.

SE – sedimentace erytrocytů, FW – sedimentace erytrocytů podle Fahreuse-Westergrena, TBC – tuberkulóza, AIDS – syndrom získané imunodeficiency, GIT – gastrointestinální trakt, AIHA – autoimunitní hemolytická anémie, LDL – „low density“ lipoprotein, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, AL amyloidóza – amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinu, DKK – dolní končetiny, NSAID – nesteroidní antirevmatika, ATB – antibiotika

v potaz, že k jejímu urychlení dochází s nejméně 1–2denním zpožděním od počátku nemoci, např. u bakteriálního zánětu až po vzestupu teploty a/nebo počtu leukocytů. Opakované vyšetření SE přispívá k hodnocení vývoje již dříve rozpoznávaného stavu, tj. příznivé léčebné reakce, nebo naopak její absence či progresu nemoci (7, 8). Normální hodnota SE není sama o sobě indikátorem zdraví a přítomnost nemoci zcela nevylučuje, není proto vhodným a spolehlivým screeningovým testem u klinicky bezpříznakových jedinců. Potřebnost SE v současné klinické praxi byla některými autory pro relativní necitlivost a nespecificitu opakovaně zpochybněna a do značné míry nahrazena vyšetřením hladiny CRP, případně prokalcitoninu (PCT) v séru. Přes uvedené výhrady a dobrou dostupnost přesnějších a specifitějších laboratorních testů je vyšetření SE i v současnosti přínosnou součástí diagnostické praxe.

Způsob vyšetření

Standardní klasická metoda: Odběr krve na vyšetření SE ze žíly nevyžaduje zvláštní přípravu a provádí se vždy nalačno, neboť zejména po tučném jídle může dojít k urychlení sedimentační rychlosti. Odebírá se 1,6 ml krve do suché zkumavky s 0,4 ml Na-citrátu a následně nasaje při pokojové teplotě ~ 20 °C do skleněné, kalibrované, 20 cm dlouhé a 2,5 mm široké sedimentační pipety (Westergrenova pipeta) visle umístěné ve stojanu. Po 1 hod. (historicky i po 2 hod.) se provádí odečet rychlosti SE podle úrovně horní hranice sloupce erytrocytů oddělených v důsledku gravitace proti plazmě (1, 3, 9). V procesu SE lze rozpoznat 3 fáze: v 1. penízkatění (tvorba „rouleaux“), v 2. usazování agregátů červených krvinek a v konečné, tj. ve 3. fázi zpomalení rychlosti sedimentace v důsledku natlačení agregátů erytrocytů na dno sedimentační trubice („packing stage“). Přesnost určení horní hranice sloupce usazených erytrocytů může znesnadnit příliš ikterický a/nebo růžový vzorek v důsledku ikteru nebo přítomnosti volného hemoglobinu v rámci význačné intravaskulární hemolýzy (7). V případě pochybnosti o správnosti prvního měření je možno celé vyšetření zopakovat. Tato zavedená, referenční metoda měření rychlosti SE a její validace přijatá za „zlatý standard“ ICSH (International Committee for Standardization in Haematology) vychází z postupu popsáného již v roce 1921 Westergrenem (9, 10, 11). V případě použití modifikované metody založené na sklonu trubice 45° se provádí odečet již za 7 minut, případně i za další 3 minuty.

Chyby v preanalytické a analytické fázi vyšetření SE: Při měření je nutná prevence interferujících faktorů vedoucích k urychlení SE, tj. sezónně vyšší pokojová teplota, ostrý sluneční svit, přítomnost okolní vibrace, šikmá poloha a neúplná náplň sedimentační kapiláry, vadná diluce aj. Ke zpomalení SE dochází naopak v důsledku nízké pokojové teploty, vzduchových bublin v kapiláře a více nežli 2 hod. časového odstupu mezi odběrem a instalací krve do sedimentační trubice vedoucí k vývinu sféroidních erytrocytů a částečnému srážení krve omezujícímu vývin „rouleaux“ erytrocytů aj. (12, 13).

Novější metody: Jsou založeny na centrifugaci a použití specializovaných automatických zařízení (7). V některých laboratořích je preferován automatizovaný sterilní bezpečnostní vakuový systém, používající uzavřenou vakuovou pipetu s preparační dávkou citrátu zkracující vyšetření a snižující biologické riziko pro vyšetřující (14, 15).

Některé laboratoře používají metodu „stopped flow“ („zastavení průtoků“), při níž se v nesrážlivé venózní krvi s EDTA měří kinetika první fáze sedimentace erytrocytů, tj. jejich agregace („rouleaux“) v prvních 20 sekundách, a s pomocí matematického modelu je vypočtena rychlost SE v mm/1 hod. (16). Použití automatizovaných technik vede ke zrychlení vyšetření, vyšší laboratorní bezpečnosti a ke zlepšení reproduktibility výsledků, referenční hodnoty SE se ovšem od zavedené klasické FW metody podstatně liší (17). Z dříve vypracovaných metod se v současnosti ve velmi omezené míře používá pouze méně citlivá metoda dle Wintrobea, používající užší, 100 mm dlouhou sedimentační kapiláru (18), nikoliv ale již např. metoda Linzenmeierova a Cutlerova.

Referenční hodnoty klasického FW testu (podle R. S. Fahrause a A. V. Westergrena): U zdravého člověka je rychlost sedimentace erytrocytů v nesrážlivé krvi pozvolná a konstantní. Ve věku < 50 let: muži 3–8 (≤ 15); ženy 6–11 (≤ 20) mm/hod.; > 50 let: za ještě normální je u mužů považována hodnota SE ≤ 20 a u žen ≤ 30 mm/hod. (2, 19).

K výpočtu horní hranice normálního rozmezí SE lze použít vzorec respektující vyšší SE u žen a v seniorském věku: muži = věk : 2; ženy = (věk + 10) : 2 (1, 19, 20). Příčinou rychlejší SE u žen je přirozeně nižší počet červených krvinek a vyšší koncentrace fibrinogenu v krvi, což ale platí především pro těhotenství. Lehké urychlení SE je fyziologicky přítomno v premenstruu, v případě hormonální antikoncepce a od 4. týdne gravidity. Rychlost SE < 3 mm/hod. je abnormální, zatímco hodnota SE > 100 mm/hod. je obvykle podmíněna přítomností aktivní, závažné nemoci.

Příčiny vedoucí ke změně rychlosti SE

Rychlost SE není důsledkem změny jednoho markeru, ale komplexní ukazatel shrnující uplatnění a vzájemnou interakci stále se měnících „humorálních“ faktorů a „korpuskulárních“ komponent v důsledku nemoci (7).

Urychlení sedimentace erytrocytů

„Humorální“ složka urychlení SE: Na změně viskozity krve se stěžejním způsobem podílí zvýšená koncentrace fibrinogenu v krvi, změna hladiny imunoglobulinů (více IgM nežli IgG) a přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (Mlg) v séru. K participujícím faktorům patří vzestup hladiny CRP (syntéza v játrech závisí na reakci interferonu, IL-6, IL-1 a TNF-α, tumory-α nekrotizujícího faktoru), RAF, např. haptoglobinu, protrombinu, plazminogenu, α1-antitrypsinu, antagonisty IL-1R, hepcidinu, feritinu, PCT a dílčích složek komplementu v séru, k nimž dochází v průběhu různých chorobných, zejména zánětlivých stavů (1, 7).

„Korpuskulární“ komponenty urychlení SE: sedimentační rychlost závisí především na velikosti sedimentujících částic. Tato „nezánětlivá“ příčina urychlené SE zahrnuje snížení počtu (anémie) a změnu velikosti erytrocytů (makrocytóza), zejména ale jejich sklon ke shlukování, neboť válcovité aglomeráty červených krvinek se v procesu „rouleaux“ stávají těžšími a sedimentují rychleji nežli samotné erytrocyty (1, 3, 7, 8, 12). U zdravého člověka je SE stálá a pomalá, neboť erytrocyty se spojují v pouze malé shluky, zatímco u chorobných stavů dochází k urychlení SE v důsledku tvorby větších a početných, rychle sedimentujících agregátů.

Souhrnné faktory urychlující SE: Na urychlení SE se podílí zejména změna složení plazmy vedoucí ke změně agregability erytrocytů, a to především hyperfibrinogenemie (např. těhotenství, infekce, diabetes mellitus, nádorové choroby a onemocnění srdce), přítomnost Mlg v séru (zejména mnohočetný myelom–MM a Waldenströмова makroglobulinemie–WM), vysoká hladina cirkulujících imunokomplexů a imunoglobulinů (systémová onemocnění pojiva, vaskulitidy a autoimunitní nemoci), ale i elevace dusíkatých katabolitů (renální insuficience), hypoalbuminemie (zánětlivé a nádorové stavy), acidóza, dyslipidemie (zejména zvýšení „low density lipoproteinu“ – LDL), zvýšená hladina haptoglobinu (hemolytická anémie), přítomnost anti-erytrocytárních protilátek (Coombs-pozitivní hemolýza), ale i léčba dextranem, heparinem, penicilaminem, vitamínem A aj. (1, 3, 7).

Zpomalení rychlosti sedimentace erytrocytů

Existuje řada faktorů vedoucích k podstatnému zpomalení přirozené rychlosti SE nebo k nálezu nižší nežli očekávané hodnoty, např. nízká SE v případě systémového zánětu.

Faktory zpomalující rychlost SE: Podstatně zvýšená viskozita krve (např. vysoký počet erytrocytů u pravé polycytemie či jiných erytrocytóz a extrémně vysoký počet leukocytů u leukemie), ale i zpomalení v rámci nápadné mikrocytózy, anisocytózy, akantocytózy, přítomnosti srpkovitosti a sférocytózy, tj. okolností omezujících tvorbu „rouleaux“ (1, 7, 8, 12). K dalším příčinám patří dysproteinemie, např. hyperalbuminemie, hypofibrinogenemie a hypogamaglobulinemie, alkalóza a význačná hyperbilirubinemie s vysokou hladinou žlučových kyselin, k určitému zpomalení vede i chronická fyzická zátěž (7) a pravidelný abúzus alkoholu (7, 8) (Tab. 1). Zajímavým zjištěním je odhalení inverzního vztahu mezi výší SE a mutací HBB genu (p. Gln40stop) u obyvatel Sardinie trpících beta-talasiemi (21).

DD rozvaha

Odhalení příčiny výrazného urychlení SE je nezřídka svízelný úkol a vyžaduje soustředěné myšlenkové nasazení zkušeného a erudovaného lékaře s dobrými analytickými schopnostmi.

Zvýšená hodnota SE

S různě zvýšenou hodnotou SE se setkáváme u široké plejády akutních i chronických chorobných stavů, zejména ale v případě aktivních zánětů infekční etiologie i neinfekčního původu, systémových

chorob pojiva a dalších autoimunitních onemocnění, nádorových stavů (včetně zhoubných onemocnění krvevorného systému), nezhoubných onemocnění hematopoézy, dysproteinemie, dyslipidemie (zejména hypercholesterolemie s elevací LDL frakce) a u široké škály dalších onemocnění různé etiologie, podrobněji rozvedených v tabelárním přehledu (Tab. 1) (1, 4, 5, 7). Z míry urychlení SE lze do jisté míry usuzovat na závažnost chorobného stavu, nicméně sedimentační rychlost nemusí vždy spolehlivě odrážet aktuální klinickou situaci.

Urychlená SE zánětlivého původu: I v současnosti zaujímá vyšetření SE významné postavení v řešení „horečky nejasné etiologie-HNE“, neboť může pomoci v nasměrování diagnostického procesu, např. v případě obrovskobuněčné (temporální) arteriitidy (GCA), PR, Kawasakiho nemoci či Takayashuovy arteriitidy (1, 3, 7). V případě osteomyelitidy existuje na rozdíl od septické artritidy a periprostetického zánětu kyčelního nebo kolenního kloubu dobrá korelace výše SE a CRP s tíží zánětu a s reakcí na efektivní léčbu (7, 12, 22, 23). S obvyklou elevací SE, CRP, případně dalších RAF přispívajících k hodnocení tíže, aktivity a účinnosti léčby se setkáváme vedle RA rovněž v případě Stillovy nemoci v dospělosti („adult-onset Still’s disease“ – AOSD) (24, 25) a v menší míře i u granulomatózy s polyangiitidou, ankylozující spondyloartritidy, smíšené nemoci pojiva a Behcetově syndromu (1, 6). Přes výše uvedené výhrady poskytuje vyšetření SE významnou informaci přispívající v případě příznačné anamnézy (např. u PR) a fyzikálního nálezu (např. u GCA) k dosažení správného diagnostického závěru (26).

Výše hodnoty SE: K diferenciálně-diagnostickému významu zvýšené hodnoty SE přispívá stupeň urychlení, tj. lehký (< 50), střední (50–100) a velmi urychlený stupeň (> 100 mm/hod.) (Tab. 2).

Vysoce urychlená SE: Extrémně vysoká hodnota SE (> 100 mm/hod.) se vyskytuje s pouze nízkou falešnou pozitivitou u velmi závažných chorobných stavů (27, 28), např. v případě velmi závažné infekce, pokročilého mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinemie (WM), generalizovaného/metastatického zhoubného procesu, systémové choroby pojiva včetně vaskulitid, maligního lymfomu s vysokým stupněm zhoubnosti, častou příčinou vysoce urychlené SE je rovněž PR a GCA, u níž se považuje spolu s CRP vysoká hodnota SE za relativně specifický biomarker (Tab. 2) (12, 29).

Urychlení SE nezářlivého původu: K lehkému urychlení sedimentační rychlosti dochází v pokročilém věku a u žen (viz vzorec výpočtu SE) (10, 12), u významnější anémie, v konečné fázi renálního selhání (20 % > 100 mm/hod.) a u nefrotického syndromu (existence

Tab. 2. Vztah různých chorobných stavů k rychlosti sedimentace erytrocytů

SE (mm/hod.)	Nádorový proces	Infekce	SCHP/Různé
< 50	Zhoubná onemocnění krvevornosti (incipientní fáze)	Bakteriální infekce (incipientní fáze)	Anémie, iničiální fáze gravidity (> 8 týdnů), premenstruum, orální kontraceptiva
50–100	Nádorové stavy v progresi	Bakteriální infekce	Nekrotické procesy, chronické nemoci jater, ledvin, plic aj., závažná anémie, tromboflebitida aj.
> 100	MM, WM, NHL, Hodgkinův lymfom, generalizované nádorové stavy	Revmatická horečka, sepse, závažné mikrobiální infekce	Revmatická polymyalgie, SCHP (SLE, PM, PN aj.), subakutní tyreoiditida, VSK, RA, NS, AIHA
Významně zpomalena	Pravá polycytemie (0–3 mm/hod.)	Hepatitida s cholestázou	Sekundární polyglobulie, dehydratace, obstrukční ikterus, MSS, kryoglobulinemie aj.

SE – sedimentace erytrocytů, SCHP – systémové choroby pojiva, MM – mnohočetný myelom, WM – Waldenströmová makroglobulinemie, NHL – ne Hodgkinův lymfom, PM – revmatická polymyalgie, PN – polyarteriitida nodosa, VSK – vaskulitidy, RA – revmatoidní artritida, NS – nefrotický syndrom, AIHA – autoimunitní hemolytická anémie, MSS – městnavá srdeční slabost

pozitivní korelace tíže proteinurie s rychlostí SE). Urychlení SE může provázet taktéž akutní infarkt myokardu (30) a ischemickou akutní cévní mozkovou příhodou (31). V klinické praxi přispívá zvýšená hodnota SE k odlišení zánětlivé od nezánnětlivé artritidy (26). Nutno ale zohlednit, že k elevaci hodnoty SE může dojít i u nezánnětlivé artritidy v případě koincidence se situacemi, vyznačujícími se urychlením SE, např. při současné renální insuficienci, dysproteinemii, hyperlipoproteinemii a/ nebo doposud nerozpoznané iniciační fázi zhoubného onemocnění, zatímco v případě osteoartrózy v důsledku obvykle vysokého věku (26). Zvýšená hodnota SE navozená vysokou hodnotou fibrinogenu a/ nebo haptoglobinu v séru bez souběžné elevace ostatních RAF, a vysoká hodnota CRP v důsledku zvýšené produkce IL-6 tukovou tkání se vyskytuje v případě obezity. U nádorových stavů, např. u Hodgkinova lymfomu, melanomu, karcinomu ledviny, prsu, prostaty, a zhoubného tumoru kolorektální oblasti, představuje často vyšetření RAF včetně SE přínosný ukazatel nádorové rekurence a prognózy. Jde rovněž o ukazatele, přispívající k odlišení zhoubného, tj. klonálního vs. reaktivního, tj. polyklonálního procesu (12).

Výskyt výrazně zvýšené hodnoty SE (> 100 mm/hod.): V jedné z předchozích studií byla příčinou enormního urychlení sedimentační rychlosti erytrocytů v 33 % infekce, v 17 % nádorové onemocnění, v 17 % nemoci ledvin a 14 % neinfekční zánětlivé stavy (1).

Monitorace zvýšené hodnoty SE: Umožňuje sledování průběhu nemoci včetně hodnocení léčebné odezvy, detekci přechodu nemoci do chronické fáze nebo odhalení komplikace, např. peritonitidy nebo abscesu po akutní tonzilitidě. Nezřídka může perzistence vysoké hodnoty SE upozornit na přítomnost jiného, doposud neodhaleného onemocnění, např. perzistence značně vysoké SE po úspěšné léčbě zánětu plic by měla vést k pomyslení na možnost skrytého zhoubného nádorového stavu nebo jiné závažné nemoci.

Perzistence vysoké hodnoty SE: Přetrvávání zvýšené hodnoty SE po proděláné akutního chorobného stavu obvykle signalizuje přechod nemoci přes podanou léčbu do chronické fáze, vývin komplikace, případně koincenci s jinou závažnou nemocí, např. perzistence vysoké SE po vyléčení zánětu plic v případě doposud nerozpoznaného MM (Tab. 1). U 6 % jedinců v populaci se vyskytuje středně zvýšená hodnota SE, kterou se nepodařilo přes předchozí vyšetřovací úsilí objasnit a jejíž příčina zůstává dlouhodobě nejasná jako tzv. vysoká „SE nejasné etiologie“ (SENE).

Snížená hodnota SE

S velmi sníženou hodnotou SE (1–3 mm/hod.) je nutno počítat v důsledku vysoké viskozity krve např. u pravé polycytemie (PV) a dalších erytrocytóz, s méně nápadným zpomalením se lze setkat u cholestatického ikteru, kryoglobulinemie (chladová gelifikace kryoglobulinu při poklesu teploty vzorku krve v sedimentační trubici pod hodnotu teploty těla), u hyperalbuminemie, hypertriglyceridemie, hypofibrinogenemie, hypogamaglobulinemie, alkalózy, u extrémní leukocytózy, mikrocytární anémie, hereditární sférocytózy, talasemie, srpkovité anémie (Tab. 1) (1, 3). Z klinického pohledu je nutno počítat se zpomalením SE u alergických stavů, městnavé srdeční slabosti, kachexii a s „falešně“ nižší hodnotou SE při léčbě kortikoidy, salicyláty, statiny

a nesteroidními antirevmatiky (1, 2, 20, 32, 33). Se zpomalením SE se rovněž setkáváme u chronického alkoholismu a vysoké fyzické zátěže (7, 8, 32). Nezhlednění výše uvedených vlivů při klinické interpretaci zpomalené rychlosti SE může vést k narušení diagnostické rozvahy (7).

Normální hodnota SE

Zjištění normální hodnoty SE přítomnost závažné choroby zásadně nevylučuje, neboť může jít např. o počáteční, ohraničenou fázi nemoci, virové onemocnění bez bakteriální superinfekce, degenerativní onemocnění bez zánětlivé komponenty (např. osteoartróza), překvapivě někdy i u nádorových stavů, především ale v důsledku přítomnosti faktorů zpomalujících SE.

Srovnání výsledků vyšetření vybraných reaktantů akutní fáze

Nesoulad mezi výsledkem SE a koncentrací CRP: Je vyvolán odlišnou výpovědní schopností SE a CRP vyplývající z odlišné podstaty a reaktivity obou metod. Hodnota SE odpovídá rychlosti sedimentace červených krvinek v sedimentační trubici, zatímco hodnota CRP koncentraci tohoto specifického proteinu v séru (8, 10, 12). Na jejich odlišné výpovědní schopnosti se mj. uplatňuje odlišná produkce zánětlivých cytokinů (IL-6, IL-1, TNF- α aj.) a jejich modulátorů u různých chorob, v případě SE uplatnění „korpuskulární“ složky, tj. tvorby „rouleaux“ s případnou přítomností dalších faktorů ovlivňujících reologické vlastnosti a viskozitu krve (20).

CRP v séru

Jde o tzv. pravý RAF, vyznačující se vysokou kinetikou s rychlou syntézou a katabolismem. Při jeho hodnocení je důležité zohlednění okolnosti, že jeho hladina stoupá s věkem, je vyšší u žen (muži: věk/5, ženy: věk/5 + 0,6 mg/l), v případě obezity, abúzu nikotinu a zejména v případě horečnatého stavu. Dynamika změn koncentrace CRP v séru je rychlá a v souladu s progresí nebo ústupem zánětu, jde tedy o vhodný a pružný ukazatel pro monitoraci zánětlivé reakce, tj. aktuální aktivity, závažnosti, progresu, regrese a rekurence nemoci nebo naopak jejího ústupu či vymizení. V průběhu bakteriální infekce se CRP vyznačuje okamžitým (do 4–6 hod.) vzestupem syntézy s dosažením nejvyšší hodnoty v průběhu ~ 36 hod. a s rychlou úpravou po odeznění akutního zánětu ~ po 24–48 hod. Příčinou vzestupu CRP je infekční zánět (bakteriální, nikoliv virový), z neinfekčních zánětlivých stavů autoimunitní nemoci (např. Crohnova choroba, vaskulitidy, RA, GCA a PR), nádorové stavy (některé maligní solidní tumory a zhoubná onemocnění krvinek), určité metabolické dysbalance (např. renální insuficience), závažné posttraumatické stavy a syndrom ARDS (acute respiratory distress syndrome, akutní respirační tíseň dospělých) aj. Mimořádně vysoké hodnoty CRP v séru se vyskytují spíše u infekčního, resp. i nádorového stavu, nežli u onemocnění revmatického charakteru (6). U některých chronických infekcí, např. TBC, kapavky, lues či Lymeské boreliózy, k elevaci CRP obvykle nedochází, neboť imunitní systém je stimulován jiným způsobem (34). S nezvýšenou koncentrací CRP v krvi je nutno rovněž počítat v případě sklerodermie a systémového lupusu erythematodes (SLE), i když v případě SLE může provázet elevace CRP přítomnou aktivní lupusovou serositidu, chronickou synovitidu a/nebo současnou bakteriální infekcí (12).

Vztah rychlosti SE a koncentrace CRP v séru

Zatímco SE reaguje na průběh nemoci zvolna, koncentrace CRP v séru stoupá velmi rychle a je proto citlivějším i přesnějším ukazatelem reakce akutní fáze nežli SE. K diskrepanci výsledků SE a CRP se setkáváme především v situaci, kdy k urychlení SE dochází na podkladě změny složení krve, tj. dysimunoglobulinemii, paraproteinemii, zejména ale v důsledku změny počtu, velikosti a tvaru erytrocytů (35). K objasnění rozdílného výsledku těchto parametrů je nezbytné vyšetření hemogramu a biochemické vyšetření séra včetně elektroforézy bílkovin.

Normální hodnota CRP v séru prakticky vylučuje závažné akutní bakteriální zánětlivé onemocnění. Na rozdíl od SE slouží nález vysoké hodnoty CRP v séru k rozlišení bakteriální (≥ 40 mg/l) a virové infekce, zatímco k vzestupu SE dochází obvykle u bakteriální i virové infekce. K nárůstu hodnoty SE dochází vždy až po zvýšení koncentrace CRP v séru, a to podstatně pomaleji, obvykle až v odstupu > 48 hod. od začátku zánětu. Rovněž k úpravě rychlosti SE dochází na rozdíl od CRP (již po 24–48 hod.) mnohem pomaleji, nezděka i v několikátýdenním odstupu (~ 3 –4 týdny) od vymizení ostatních projevů nemoci.

Hodnoty SE a CRP často odrážejí intenzitu zánětlivého procesu obdobně, v řadě situací však reagují rozdílně, např. v případě infarktu myokardu a tromboembolické nemoci, u nichž zánětlivá složka nemusí vždy vést k urychlení SE, takže vysoká hladina CRP je provázána normální hodnotou SE (1). Na rozdíl od SE je CRP u mnoha autoimunitních onemocnění, např. u PR, GCA a RA vhodnějším ukazatelem monitorace aktivity nemoci, neboť k jeho vzestupu dochází dříve nežli v případě SE a vesměs souběžně s tíží zánětlivého stavu (6, 29, 35). Vyšetření koncentrace CRP v séru vyznívá rovněž spolehlivěji nežli hodnota SE v případě akutního zánětu u imunně kompromitovaných jedinců (34). V případě „low grade“ bakteriální infekce kostí a kloubů může být SE vhodnějším ukazatelem intenzity zánětlivého procesu než CRP. Rovněž v případě SLE nedochází na rozdíl od SE obvykle k elevaci CRP (12, 36). U nemocných s MM a WM, vyznačující se většinou významně zrychlenou SE, je vždy účelné současné vyšetření CRP, neboť na jeho koncentraci v séru nemá Mlg (M-protein) bezprostřední vliv (29). Z výše uvedených důvodů se doporučuje v řadě klinických situací provádět vyšetření obou ukazatelů současně a nespoléhat se pouze na výsledek jednoho z nich (8). Srovnání odlišných výsledků vyšetření SE a CRP v séru je podrobněji rozvedeno v tabulce 3.

Prokalcitonin v séru

Tento solubilní prohormon kalcitoninu (PCT) je nespecifický biomarker, uvolňovaný do oběhu především z jater pod patronaci zvýšené produkce zánětlivých cytokinů a aktivace monocyto-makrofágového (Mo–Ma) systému v případě závažného systémového bakteriálního zánětu (34). PCT se vyznačuje velmi rychlou reaktivitou a z klinického pohledu vysokou přesností v rozpoznání bakteriální infekce a septického stavu. K vzestupu hladiny v séru dochází v průběhu 2–4 hod. od stimulace, k 50% poklesu z nejvyšší hodnoty již v průběhu 1–1,5 dne. Tento významný ukazatel bakteriální infekce se vyznačuje lehce vyšší senzitivitou nežli vyšetření CRP, ale mnohem vyšší specificitou, jde proto o vhodnější ukazatel pro rozpoznání sepse nežli CRP (12, 37). Standardní indikací vyšetření PCT v séru v diagnostické praxi je potvrzení, resp. vy-

loučení bakteriemie, sepse a/nebo septického šoku, zhodnocení jejich závažnosti (vztah výše PCT k závažnosti systémového bakteriálního zánětu) a sledování průběhu mikrobiálního a mykotického systémového zánětu včetně reakce na antibiotickou terapii. Normální hodnoty PCT vylučují systémový bakteriální zánět. Virová infekce stejně jako lokální bakteriální infekce, např. absces či akutní tonzilitida, k vzestupu PCT v séru nevede. Prokalcitonin je na rozdíl od ostatních zánětlivých markerů rovněž vysoce specifickým ukazatelem přítomnosti komplikující bakteriální infekce u autoimunitních nemocí (12).

Vztah hodnot CRP a PCT v séru

Zvýšená hladina PCT v séru je vysoce specifická v detekci bakteriální infekce a ve srovnání s CRP i poněkud citlivější. Vyšetření PCT se proto ve srovnání s CRP vyznačuje v rozpoznání bakteriální infekce, sepse a septického šoku podstatně vyšší diagnostickou přesností a ve srovnání s ostatními RAF i vyšším diferenciálně-diagnostickým (DD) potenciálem v odlišení virové infekce, zánětu neinfekčního původu a nádorových stavů od zánětu bakteriální etiologie (38).

Ostatní RAF

K „pozitivním“ RAF, reagujícím v průběhu zánětu vzestupem jejich sérové hladiny, patří vedle CRP a prokalcitoninu rovněž ceruloplazmin, dílčí komponenty komplementové kaskády, sérová hladina amyloidové komponenty A (SAA), fibrinogen, alfa-1 antitrypsin, haptoglobin, hemo-pexin, antagonisté receptoru IL-1 (IL-1R), hepcidin, feritin aj. Je známo, že sérové hladiny SAA a CRP se mění paralelně a podle některých studií je SAA ve srovnání s CRP v detekci zánětlivé reakce dokonce citlivější (12). K hyperferetickým zánětlivým stavům vyznačující se excesivně vysokou hladinou feritinu v séru patří např. Stillova choroba (systémová forma juvenilní idiopatické artritidy i adultní forma Stillovy choroby), katastrofický antifosfolipidový syndrom, syndrom aktivovaných makrofágů (MAS), těžká sepse a závažná forma infekce SARS-Cov-2 provázená cytokinovou bouří. Stanovení IL-6 v séru není v rozpoznání sepse oproti PCT vhodnější, neboť postrádá specificitu (34). Mezi „negativní“ RAF, reagující na přítomnost zánětu poklesem jejich sérové koncentrace patří např. albumin, transferin, transtyretin aj. (12). V průběhu reakce akutní fáze dochází rovněž k poklesu koncentrace železa a zinku v séru, zatímco hladina mědi stoupá (12).

Tab. 3. Srovnání odlišných výsledků vyšetření sedimentace erytrocytů a CRP u některých chorobných stavů (20)

Vysoká SE/nízké CRP	Nízká SE/vysoké CRP
Systémový lupus erythematoses	Infekce močových cest, GIT, plic aj.
Akutní ischemická cévní mozková příhoda	Ischemický infarkt CNS
Waldenströmová makroglobulinemie	Žilní tromboembolická choroba
Mnohočetný myelom	Malý aseptický zánět
„IgG4 related disease“	
Chronické onemocnění ledvin	
„Low grade“ bakteriální infekce kostí a kloubů	
Hypoalbuminemie	

SE – sedimentace erytrocytů, CRP – C-reaktivní protein, GIT – gastrointestinální trakt

Specifické využití RAF u vybraných chorobných stavů

Revmatoidní artritida: SE a CRP jsou citlivé indikátory aktivity u cca 40 % nemocných a jsou využívány v monitoraci průběhu nemoci a odezvy k léčbě. Vzhledem k tomu, že rychlost SE závisí u RA vedle koncentrace fibrinogenu a imunoglobulinů na mnoha dalších humorálních a korpuskulárních faktorech, nemusí vždy výše SE vystihovat její aktivitu, takže za vhodnější biomarker je považován CRP, k jehož vzestupu dochází dříve a souběžně s tíží zánětlivého procesu (6, 24, 35). Podstatně citlivějším indikátorem aktivity, predikce progresu a detekce subklinické formy RA je přes jisté indikační pochybnosti vyšetření tzv. „multi-biomarker disease aktivity“ (MBDA), zahrnující vedle SE, CRP a SAA hladiny dalších markerů v séru, např. molekul adheze, růstových faktorů, „cytokine-related“ proteinů, matrix metaloproteinázy aj. (12, 24), tento komplexní parametr si však zatím cestu do praktického použití neprokotil pro svou metodologickou a ekonomickou náročnost. V případě RA je vyšetření SE rovněž součástí hodnocení aktivity dle indexu DAS 28 (Disease Activity Score) hodnotící 28 kloubů.

Revmatická polymyalgie: Je častou příčinou zvýšené hodnoty SE a CRP, vysoká hodnota SE > 100 mm/hod. se vyskytuje u ~ 20 % nemocných. Vyšetření SE a CRP je proto považováno za vhodný přístup v diagnostice a monitorování průběhu a aktivity nemoci s tím, že hladina CRP v séru reaguje ve srovnání se SE dříve a zpravidla odpovídá tíži zánětlivého procesu (6, 12, 29, 35).

Obrovskobuněčná (temporální) arteriitida (GCA): SE a CRP jsou vhodnými biomarkery v diagnostice a monitorování průběhu a aktivity této nemoci. Jejich vysoká hodnota se považuje za relativně specifický biomarker, i když u ~ 1/10 nemocných, především s absencí systémových projevů bývá hodnota SE < 40 mm/hod. (12).

SLE: Na rozdíl od SE jsou hodnoty CRP zpravidla nízké, a to i u aktivní formy nemoci v důsledku inhibice syntézy CRP v játrech v rámci vysoké exprese interferonu I (12, 36). Výjimkou je SLE s přítomností přidružené bakteriální infekce nebo vyjádřené lupusové serositidy a/nebo synovitidy.

Kardiovaskulární nemoci: CRP, především jeho hypersenzitivní forma (HS-CRP), je považována za biomarker zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Vzhledem k překrývání s jinými příčinami se jeho sledování v klinické praxi příliš neosvědčilo.

Infekce: Představuje důležitou příčinu elevace RAF, monitorace jejich hladin umožňuje pružné sledování kinetiky a hloubky léčebné odezvy, např. rychlá úprava CRP a podstatně pozvolnější pokles SE při úspěšné antibiotické léčbě bakteriálních zánětů.

Zhoubná onemocnění: Vyšetření RAF přispívá k vyloučení přítomnosti nebo rekurence některých maligních nádorů a případně i k předpovědi prognózy nemoci. Vyšetření indikátorů zánětlivé reakce neslouží pouze k diagnostice a monitoraci zánětlivého stavu, ale u některých chorobných stavů má i prognostický potenciál, např. u diabetu mellitu II. typu, uremie, akutní cévní mozkové příhody. Zvýšená hodnota rovněž signalizuje „pokročilejší biologický věk“ spojený s nebezpečím vyšší mortality (12).

Diagnostický postup

Odhalení příčiny zrychlené „SE nejasné etiologie“ (SENE) vyžaduje vedle důkladné anamnézy a fyzikálního vyšetření vhodně zvolené spek-

trum laboratorních a pomocných vyšetření, vycházející z DD rozboru stavu a z pracovní diagnózy. Vysoká hodnota SENE vyžaduje komplexní rozbor s pátráním především po skrytém zánětlivém nebo nádorovém onemocnění, případně i po možnosti méně obvyklé příčiny, a to i mimo sféru interní medicíny, např. gynekologie, urologie, ORL aj. (4, 5) (tab. 1). Nutno připustit, že v ~ 5 %, a to především u bezpříznakových jedinců, se přes podrobné vyšetření nepodaří příčinu zrychlené SE objasnit a nemocného je nutno v několikaměsíčních intervalech sledovat, neboť zjištění navyšování hodnoty SE může přispět k odhalení původně skrytého onemocnění až v různě dlouhém časovém odstupu.

1. Cílená anamnéza

V anamnéze nynějšího onemocnění je nutné zaměřením na odhalení celkových nespecifických příznaků nemoci, tj. slabosti, malátnosti, únavnosti, snížené chuti k jídlu s poklesem hmotnosti aj., a příznačných subjektivních stesků upozorňujících na postižení určitého orgánového systému, např. bolestivá ranní ztuhlost drobných ručních kloubů trvajících > 30 minut na RA, bolest ramenních a/nebo pánevních pletenců s šířením na šíji a/nebo do hýžděv krajiny na PR, bolest hlavy s případnou poruchou prokrvení HKK a tranzitorním výpadkem zraku („amaurosis fugax“) na GCA, občasná dysurie na exacerbaci chronické pyelonefritidy, projevy postižení zažívacího traktu, tj. neurčité bolesti břicha, průjem, horečka, krev ve stolici aj. na zánětlivé nebo nádorové postižení zažívací trubice, nebo narůstající bolesti páteře nereagující na analgetickou léčbu u jedince v senior-ském věku na MM aj. (34).

Osobní anamnéza je zacílena především na podchycení všech předchozích nemocí, jejichž případná reaktivace může vysvětlit opětovný vzestup SE (např. reaktivace TBC plic, infekční endokarditidy, maligního lymfomu aj.).

Rozbor farmakologické anamnézy vede obvykle k ozřejmění charakteru a závažnosti předchozího nebo nynějšího onemocnění, např. léčba kortikoidy u systémové nemoci pojava, chemoterapie a/nebo radioterapie či biologická léčba v případě nádorového stavu aj. Rozbor medikace může vysvětlit v některých případech zjištěný nesoulad mezi očekávanou a zjištěnou hodnotou SE v důsledku určité léčby (Tab. 1).

2. Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření je v řešení zejména SENE velmi důležité, neboť může vést k nasměrování diferenciálně diagnostické rozvahy, např. lokalizované nebo generalizované zvětšení lymfatických uzlin (infekční, zánětlivá či nádorová lymfadenopatie), splenomegalie (zhoubné onemocnění krvetvorného systému, systémová infekce nebo onemocnění pojivové tkáně aj.), chlopňová srdeční vada (možnost infekční endokarditidy), abnormální auskultační nálezy na plicích (např. zánět plic, bronchiektázie aj.), bolestivá ranní ztuhlost, prosáknutí a typická deformace metakarpofalangeálních kloubů (RA), ranní ztuhlost s palpační bolestivostí svalstva a omezením rozsahu hybnosti pažních a kyčelních pletenců (PR), palpačně citlivé uzlovité zduření spánkové tepny (GCA), motýlovitý heliotropní exantém tváří (SLE nebo dermatomyozitida), hmatná rezistence v abdominální oblasti (Crohnova choroba, karcinom

tlustého střeva, karcinom žlučníku aj.), případně další, nežádka potenciálně patognomonické nálezy zjištěné při objektivním vyšetření (34).

3. Základní a výběrová laboratorní nebo pomocná vyšetření

Hematologie

KO kompletní: detekce „korpuskulární příčiny“ zvýšené SE, např. anémie, penízkovatění erytrocytů („rouleaux“ u MM a WM), sférocytóza (hereditární sférocytóza), přítomnost schistocytů a přilbovitých fragmentů erytrocytů (mikroangiopatická hemolytická anémie a diseminovaná intravaskulární koagulopatie), leukocytóza s případným posunem doleva (systémový zánět a infekce) či leukemoidní reakce (závažná infekce, septický stav), „hiatus leucaemicus“ (dominance blastů bez granulocytárních prekurzorů v periferní krvi u akutní leukemie), leukoerytoblastické reakce (infiltrace kostní dřeně, např. při zhoubném onemocnění krve nebo metastatickém postižení kostní dřeně v rámci generalizace zhoubného nádoru aj.), eozinofilie (např. eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou čili syndrom Churga-Straussové aj.), leukopenie (např. febrilní neutropenie) aj. (34).

Výběrově

Biopsie kostní dřeně (KD): vysoká „SE nejasné etiologie“ s abnormálním nálezem v hemogramu je obvykle indikací k biopsii KD (aspirační a/nebo trepanobiopsie) včetně histologie a imunohistologie, případně vícebarevné průtokové cytometrie.

Biochemie

Základní biochemický panel v krevním séru: včetně CRP a fibrinogenu.

Patologické nálezy mohou přispět k odhalení doposud skrytého onemocnění, projevujícího se urychlenou SENE (Tab. 1), např. průkaz monoklonálního imunoglobulinu (paraproteinu) u mnohočetného myelomu, u Waldenströmovy makroglobulinemie či jiné monoklonální gamapatie, ale i dysimunoglobulinemie (např. jaterní cirhóza, vaskulitida), hypoalbuminemie (např. nefrotický syndrom nebo pokročilý zhoubný onemocnění), zvýšené hladiny volných lehkých řetězců imunoglobulinu (VLŘ) κ nebo λ v séru (Freelite test, zejména MM, MW či jiná MG).

Moč: výrazná proteinurie $\geq 3,5$ g/24 hod. (nefrotický syndrom u „glomerulopatií“, AL-amyloidózy aj.), vysoký odbyt VLŘ močí (MM, MW nebo „monoclonal gammopathy of renal significance“–MGRS). Leukocyturie s významnou bakteriurií $> 10 \times 10^5$ (infekce močových cest nebo ledvin), mikroskopická, případně makroskopická hematurie (glomerulopatie, karcinom ledviny nebo vývodných močových cest, TBC ledvin) (34).

Výběrově

Prokalcitonin: případně i některé z ostatních RAF.

Mikrobiologie

Mikrobiologická vyšetření: mikroskopické, kulturační (včetně hemokultury) a sérologické testy jsou většinou klíčovými postupy

v rozpoznání a diferenciální diagnostice bakteriální, virové a mykotické infekce provázené zvýšenou SE, CRP a/nebo ostatních RAF.

Výběrově

PCR (polymerázová řetězová reakce) a cíleně zvolené specifické testy zaměřené na méně obvyklá infekční onemocnění, např. TBC.

Imunologie

Vyšetření: revmatoidní faktory, anticitrulinové protilátky, ASLO, ANA (antinukleární protilátky), anti-dsDNA, Coombsův test a další testy přispívají k rozpoznání zánětlivé revmatické choroby, autoimunitní hemolytické anémie aj.

Výběrově

Speciální vyšetření: elektroforéza Hb (hemoglobinopatie), průkaz kryoglobulinu (kryoglobulinemie I. a II. typu), ANCA (protilátky proti cytoplazmatickému antigenu neutrofilů, u mikroskopické polyangiitidy p-ANCA, v případně granulomatózy s polyangiitidou c-ANCA), HLA B27 (Bechtěrevova choroba a další spondyloartritidy), vícebarevná průtoková cytometrie (subklasifikace leukemie, maligního lymfomu aj.).

Zobrazovací metody

RTG vyšetření: radiografie srdce a plic, skeletu na podkladě výsledku diferenciálně-diagnostického rozboru a pracovní diagnózy.

Ultrasonografie: ultrazukové vyšetření břicha a výběrově dalších orgánů velmi často přispívá k rychlému objasnění vysoké hodnoty SENE.

Výběrově

WB-CT (celotělová výpočetní tomografie), **WB-MRI** (celotělová magnetická rezonance) a zejména **FDG-PET/CT** (fluorodeoxyglukózová-pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie): zejména celotělové zobrazovací metody se často rozhodujícím způsobem podílejí na objasnění příčiny vysoké SENE detekcí ložiskového či difuzního zánětlivého nebo nádorového procesu, včetně rozpoznání jeho rozsahu.

Endoskopie: vyšetření GIT nebo průdušek (detekce nádorového nebo zánětlivého postižení trávicí trubice nebo bronchiálního stromu).

Závěr

Ačkoliv zvýšená sedimentace erytrocytů nedefinuje sama o sobě žádnou nemoc, má stále své místo jako pomocný test v diferenciální diagnostice chorobných stavů a v monitoraci aktivity některých nemocí. SE musí být kombinována s jinými vyšetřovacími metodami. Pokud je hladina SE extrémně zvýšená (> 100 mm/hod.), je obvykle přítomna závažná příčina (malignita, infekce, vaskulitida). Pokud je hladina mírně až středně zvýšená bez zjevných příčin a bez dalších alarmujících anamnestických údajů, fyzikálních, laboratorních či zobrazovacích nálezů, může být indikováno pouhé opakování testu, a to u asymptomatického nemocného po několika měsících. Trvale zvýšená SE může vyžadovat extenzivnější pátrání po skryté nemoci.

LITERATURA

1. Wikipedia. Erythrocyte sedimentation rate. Available from: www.en.wikipedia.org/wiki/erythrocyte_sedimentation_rate
2. Cherney K, Goodwin M. Erythrocyte sedimentation rate test (ESR test). Available from: www.healthline.com/health/esr
3. MedlinePlus. Erythrocyte sedimentation rate (ESR). Available from: www.medlineplus.gov/lab-tests/erythrocyte-sedimentation-rate-esr/
4. Lukáš K, Žák A. Chorobné znaky a příznaky, diferenciální diagnostika. 1. vyd. Grada: Praha 2014. ISBN 978-80-247-5067-5.
5. Bobek K et al. Základy diferenciální diagnostiky vnitřních nemocí. 1. vyd. Státní zdravotnické nakladatelství: Praha 1963. ISBN 08-061-63.
6. Bitik B, Mercan R, Tufan A, et al. Differential diagnosis of elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels: a rheumatology perspective. *Eur J Rheumatol.* 2015; 2:131-134.
7. Tishkowsky K, Gupta V. Erythrocyte sedimentation rate. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/
8. Testing. Com. Erythrocyte sedimentation rate (ESR). Available from: www.testing.com/tests/erythrocyte-sedimentation-rate-esr/
9. Reference method for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test on human blood. *Br J Haematol.* 1973;24:671-673. Available from: [PubMed 4732536](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4732536/).
10. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr.* 2015;38:93-94. Available from: [PubMed: 26648629](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648629/).
11. Kratz A, Plebani M, Peng M et al. International Council for standardization in haematology (ICSH). ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol.* 2017;39:448-457. Available from: [PubMed: 28497537](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497537/).
12. Kushner I. Acute phase reactants Available from: [www.uptodate.com. UpToDate 2022](http://www.uptodate.com/UpToDate/2022).
13. Lawrence JS. Sources of error in the erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 1953;12:206-211. Available from: [PubMed:13105212](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13105212/).
14. Plebani M, De Toni S, Sanzari MC, et al. The TEST 1 automated system: a new method for measuring the erythrocyte sedimentation rate. *Am J Clin Pathol* 1998;110:334-340. Available from: [PubMed: 9728608](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728608/).
15. Valkus M, Straňáková L. Stanovení rychlosti sedimentace erytrocytů na analyzátoru ALCOR iSED. *Bulliten FONS,* 4/2020.
16. Lapić I, Piva E, Spolaore F, et al. Automated measurement of the erythrocyte sedimentation rate: method validation and comparison. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:1364-1373. Available from: [PubMed: 30939112](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30939112/).
17. Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use. *Clin Lab Med.* 1993;13:787-800. Available from: [PubMed:8313681](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8313681/).
18. Gilmour D, Sykes AJ. Westergren and Wintrobe methods of estimating ESR compared. *Brit Med J.* 1951;2:1496-1497. Available from: [PubMed: 14886634](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14886634/).
19. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculation normal erythrocyte sedimentation rate. *Brit Med J* 1983; 286 (6361):266, doi:10.1136/bmj.286.6361.266
20. Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WMJ* 2016;115:317-321. www.wisconsinmedicalsociety.org/_WMS/publications/wmj/pdf/115/6/317.pdf.
21. Sidore C, Busonero F, Maschio A, et al. Genome sequencing elucidates Sardinian genetic architecture and augments association analyses for lipid and blood inflammatory markers. *Nature Genetics.* 2015;47:1272-1281. doi:10.1038/ng.3368
22. Orr CK, Najm A, Young F, et al. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:185. Available from: [PubMed 30123796](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30123796/).
23. Saleh A, George J, Faour M, et al. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *Bone Joint Res.* 2018;7:85-93. Available from: [PubMed:29363518](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29363518/).
24. Taylor PC, Deleuran B. Biologic markers in the diagnosis and assessment of rheumatoid arthritis. Available from: [www.uptodate.com, UpToDate 2022](http://www.uptodate.com/UpToDate/2022).
25. Mandl LA. Clinical manifestations and diagnosis of adult-onset Still's disease. Available from: [www.uptodate.com, UpToDate 2022](http://www.uptodate.com/UpToDate/2022).
26. Shmerling RH. Evaluation of the adult with polyarticular pain. Available from: [www.uptodate.com, UpToDate 2022](http://www.uptodate.com/UpToDate/2022).
27. Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med.* 1986;146:1581-1583. Available from: [PubMed: 3729639](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3729639/).
28. Lluberas-Acosta G, Schumacher HR. Markedly elevated erythrocyte sedimentation rates: consideration of clinical implications in a hospital population. *Brit J Clin Pract.* 1996;50:138-142. Available from: [PubMed: 8733332](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8733332/).
29. Salvarani C, Muratore F. Clinical manifestations and diagnosis of polymyalgia rheumatica. Available from: [www.uptodate.com, UpToDate 2022](http://www.uptodate.com/UpToDate/2022).
30. Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:219-223. Available from: [PubMed: 22536077](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536077/).
31. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, et al. Early prediction of stroke severity. Role of the erythrocyte sedimentation rate. *Stroke* 1995;26:573-576. Available from: [PubMed: 7709399](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7709399/).
32. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vasquez-Temprano N, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: New evidence for an old test. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16816. Available from: [PubMed: 31441853](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441853/).
33. Hegg R, Lee AG, Tagg NT, et al. Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol.* 2011;31:135-138. Available from: [PubMed:21358421](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358421/).
34. Ščudla V, Horák P, Karásek D, et al. Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství. 1. vyd. Univerzita Palackého: Olomouc 2022, ISBN – 978-80-244-5957-8.
35. Litao MK, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice. *Pediatr Ann,* 2014;43:417-420.
36. Enochsson H, Sjawal Ch, Skogh T, et al. Interferon I +- mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthr Rheum.* 2009;60:3755-3760.
37. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med.* 2014;34:263-273. doi:10.3343/alm.2014. 34. 4263. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071182/.
38. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Inf Disease* 2004;39:206-217. Available from: <https://doi.org/10.1086/421997>.



FACEBOOK

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

@SolenMedicalEducation



TWITTER

<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

Novinky v kardiologii 2022

Jan Václavík

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Článek shrnuje nové poznatky v kardiologii publikované v roce 2022, které mají přesah do každodenní praxe nejen internistů a kardiologů. Jako efektní se ukázalo podávání polypill pacientům po infarktu myokardu (studie SECURE), včasná farmakoterapie hypertenze u těhotných žen při vzestupu krevního tlaku nad 140/90 mm Hg (studie CHAP), nebo také podávání dapagliflozinu u pacientů se srdečním selháním a zachovalou nebo mírně sníženou ejekční frakcí (studie DELIVER). Pacienti se srdečním selháním nemusí omezovat příjem soli (studie SODIUM-HF), naopak je u nich žádoucí co nejrychlejší uptitrace léků zlepšujících prognózu do maximálně tolerovaných dávek (studie STRONG-HF). U antihypertenziv nehraje roli, zda jsou užívána ráno nebo večer (studie TIME), nebyl také zjištěn rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních příhod při léčbě hydrochlorothiazidem a chlortalidonem (studie DCP). U rizikových pacientů by k detekci perioperačního infarktu myokardu měl být stanovován vysoce senzitivní troponin před nekardiální operací a také 24 a 48 hodin po operaci. Různé cílové hodnoty krevního tlaku a oxygenace u pacientů resuscitovaných pro mimonemocniční oběhovou zástavu nemají vliv na výsledky jejich léčby.

Klíčová slova: nové poznatky, kardiologie, arteriální hypertenze, hypertenze v těhotenství, infarkt myokardu, srdeční selhání.

News in cardiology

The article summarizes new advances in cardiology published in 2022, which have an impact to everyday practice of not only internists and cardiologists. The administration of polypill to patients after myocardial infarction (SECURE study), early pharmacotherapy of hypertension in pregnant women with blood pressure exceeding 140/90 mmHg (CHAP study), or the administration of dapagliflozin to patients with heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction (DELIVER study) have been shown to be effective. Patients with heart failure do not have to limit their sodium intake (SODIUM-HF study), on the contrary, they benefit from up-titration of guideline-recommended drugs to the maximum tolerated doses as quickly as possible (STRONG-HF study). For antihypertensives, it does not matter whether they are taken in the morning or in the evening (TIME study), nor has there been found any difference in the incidence of cardiovascular events with hydrochlorothiazide and chlortalidone (DCP study). In patients with increased cardiovascular risk, highly sensitive troponin should be measured before non-cardiac surgery as well as 24 and 48 hours after surgery to detect perioperative myocardial infarction. Different blood pressure and oxygenation targets in patients after resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest do not affect the outcomes of their treatment.

Key words: update, cardiology, arterial hypertension, hypertension during pregnancy, myocardial infarction, heart failure.

SECURE: Polypill u pacientů po infarktu myokardu

U pacientů s nedávno proběhlým infarktem myokardu (IM) může podávání polypill (jedné tablety obsahující více účinných látek z různých skupin) zjednodušit léčbu a zlepšit dodržování léčby, ale její účinnost v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod byla dosud nejistá.

Ve studii SECURE, která randomizovala téměř 2 500 starších pacientů s IM v předcházejících šesti měsících buď k užívání polypill (obsahující aspirin, ramipril a atorvastatin), nebo k obvyklé péči, měli pacienti užívající polypill v průběhu následujících 36 měsíců významně, o 24 %, nižší výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod (kompozitní cíl zahrnující úmrtí, nefatální IM, nefatální ischemické cévní mozkové příhody nebo urgentní revaskularizace; 9,5 % vs. 12,7 %, $p = 0,02$) (Obr. 1) (1).

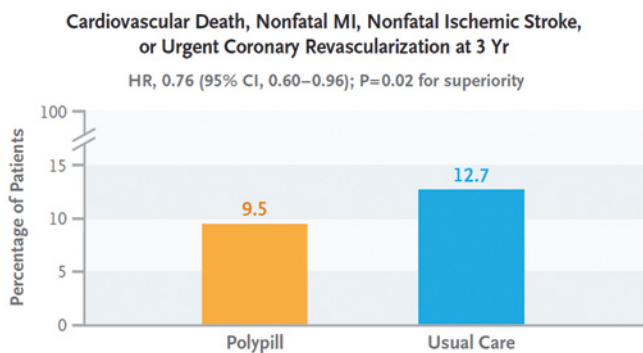
prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity
jan.vaclavik@fno.cz

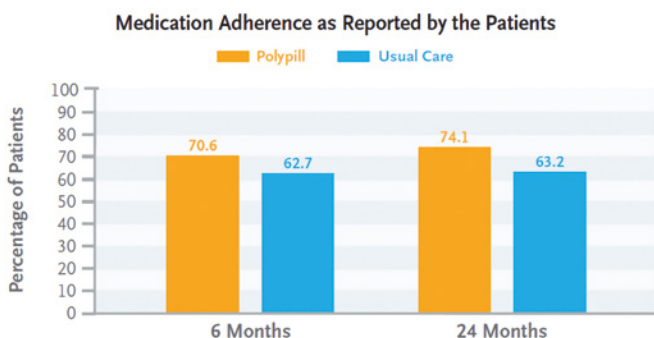
Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(1):57-63

Článek přijat redakcí: 18. 1. 2023

Obr. 1. Výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů užívajících polypill a běžné léky po 3 letech léčby. Převzato z (1)



Obr. 2. Adherence pacientů k užívání polypill (žlutě) a běžných léků (modře) po 6 a 24 měsících. Převzato z (1)



Adherence k léčbě reportovaná pacienty pomocí dotazníku byla vyšší u pacientů užívajících polypill (Obr. 2). Výskyt nežádoucích příhod byl srovnatelný v obou skupinách. Krevní tlak a hladiny LDL cholesterolu se ale významně nelišily – autoři to vysvětlují nízkými hodnotami tlaku a LDL již na začátku studie a otevřeným designem studie.

TIME: užívání antihypertenziv ráno nebo večer

Nejvhodnější denní doba pro užívání antihypertenziv jednou denně byla dříve kontroverzní. Některé studie zjistily, že podávání před spaním snižuje noční krevní tlak a zlepšuje kardiovaskulární výsledky.

Ve studii TIME (Treatment In the Morning or Evening) bylo více než 21 000 dospělých s hypertenzí randomizováno k užívání antihypertenzních léků ráno nebo večer. Po pěti letech byl výskyt kardiovaskulárních příhod (infarktu myokardu, CMP, vaskulárních úmrtí) v obou skupinách podobný – 3,7 % u pacientů užívajících léky ráno a 3,4 % večer, $p = 0,53$ (Obr. 3) (2).

U pacientů užívajících léky večer byl o něco méně častější výskyt nežádoucích příhod během léčby (69,2 % vs. 70,5 %, $p = 0,049$). Při raním dávkování byly častěji hlášeny závratě nebo točení hlavy, žaludeční nevolnost nebo poruchy trávení, průjem a bolesti svalů než při večerním dávkování. Naopak, při večerním dávkování byly častěji udávány nadměrné návštěvy toalety během dne nebo noci a jiné nespecifikované nežádoucí účinky.

Tato studie tedy ukazuje, že pacienti mohou užívat antihypertenziva podávaná jednou denně v době, kterou považují za nejvhodnější.

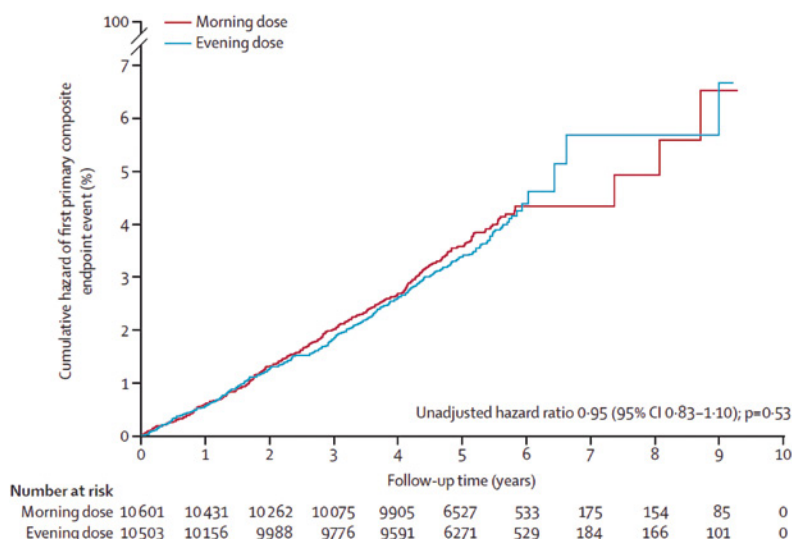
CHAP: léčba arteriální hypertenze v těhotenství

Donedávna se doporučovalo zahájit farmakoterapii hypertenze při hodnotách krevního tlaku (TK) přesahujících 140/90 mm Hg ihned pouze u pacientek s gestační hypertenzí (s nebo i bez proteinurie), preexistující hypertenzí se superpozicí gestační hypertenze nebo s hypertenzí se subklinickým poškozením orgánů (HMOD). U ostatních gravidních žen byla farmakoterapie doporučována až v případech, že TK naroste na hodnotu vyšší, než je 150/95 mm Hg. Byl ale tento přístup správný?

V dubnu 2022 byla publikována studie CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy), v níž bylo randomizováno 2 408 žen před 23. týdnem těhotenství k aktivní farmakologické kontrole TK už od hodnot 140/90 a výše, nebo k farmakoterapii pouze při vzniku těžké hypertenze s TK nad 160/105 mm Hg. Ukázalo se, že ve skupině s aktivní léčbou se podařilo dosáhnout TK asi o 5 mm Hg nižšího než u skupiny, která byla léčena až v případech těžké hypertenze (Obr. 4) (3).

Tento rozdíl přinesl jednoznačné benefity – u aktivní léčby byl zaznamenán nižší výskyt těhotenských komplikací. Objevilo se o 18 % méně případů preeklampsie se závažnými rysy, méně medicínsky indikovaných předčasných porodů před 35. týdnem těhotenství, byl nižší i výskyt abrupcí placenty, úmrtí plodu či novorozence (Tab. 1) (3). Podle nejnovějších

Obr. 3. Výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů užívajících antihypertenziva ráno (červená čára) a večer (modrá čára). Převzato z (2)

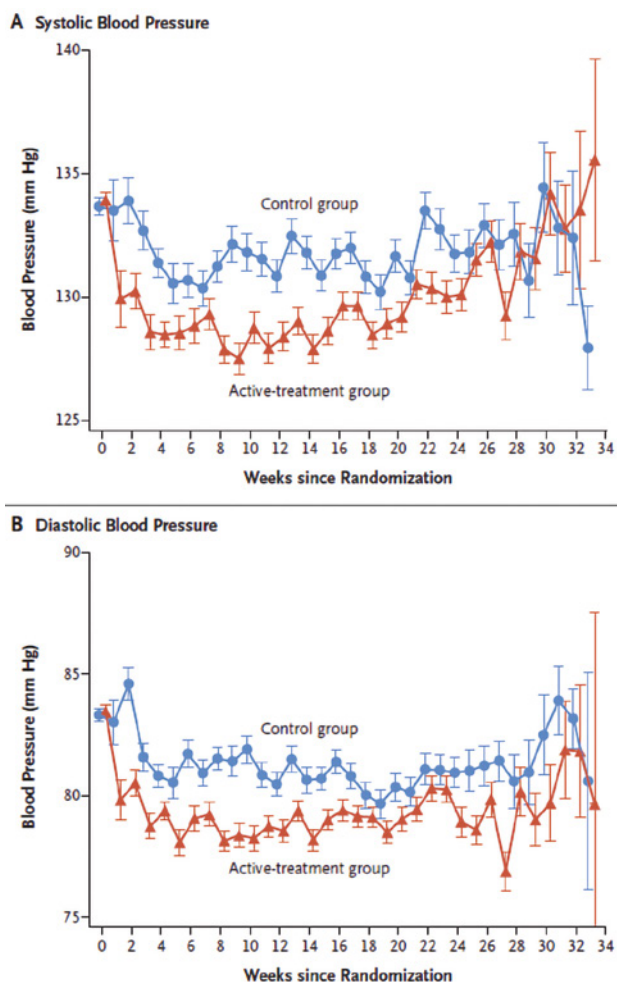


důkazů je tedy vhodné zahajovat farmakoterapii hypertenze v těhotenství vždy, pokud hodnoty krevního tlaku přesahují 140/90 mm Hg.

Doporučení ESC 2022: Vyšetřování troponinu v perioperačním období u rizikových pacientů

Celosvětově je ročně provedeno více než 300 milionů operačních výkonů (tedy více než 5 % populace). Nemocniční úmrtnost opera-

Obř. 4. Systolický a diastolický tlak dosažený u aktivní a standardní léčby těhotných hypertoniček ve studii CHAP. Převzato z (3)



ných pacientů v evropských zemích je dle studie EuSOS průměrně 4 % (1,4–21,5 %; cca 12 mil. úmrtí). Asi u 15 % rizikových pacientů (s manifestním KV onemocněním, nebo > 65 let) dojde ke vzniku perioperačního infarktu či poškození myokardu (PMI), který u 90 % pacientů probíhá asymptomaticky.

Ke zlepšení diagnostiky a léčby doposud často opomíjených perioperačních infarktů myokardu by dle nových doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro předoperační vyšetření a perioperační péči 2022 měl být u rizikových pacientů perioperačně stanovován vysoce senzitivní troponin (hs-cTn I nebo hs-cTn T), a to jak před operací, tak také 24 a 48 hodin po operaci (4).

Doporučení se týká pacientů ≥ 65 let, pacientů s přítomností KV rizikových faktorů (hypertenze, kouření, dyslipidemie, diabetes, pozitivní rodinná anamnéza KV příhod) a pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním, kteří podstupují nekardiální operační výkony se středně vysokým nebo vysokým chirurgickým rizikem (Tab. 2).

Podrobněji je tato problematika diskutována v jiném článku v tomto čísle (<https://doi.org/10.36290/vnl.2023.002>).

Cílový arteriální tlak a oxygenace u pacientů po mimonemocniční oběhové zástavě

U pacientů v kómatu, kteří byli resuscitováni po mimonemocniční srdeční zástavě, byly dosud omezené důkazy o tom, zda by specifický cíl pro střední arteriální krevní tlak či oxygenaci zlepšil klinické výsledky.

V prospektivní studii bylo 789 komatózních pacientů po KPCR randomizováno k vysoké nebo nízké cílové hodnotě středního arteriálního tlaku (MAP) (77 versus 63 mm Hg). Po 90 dnech nebyl rozdíl mezi oběma skupinami cílového tlaku ve výskytu úmrtí, těžkého postižení nebo kómatu. Výskyt závažných nežádoucích příhod v obou skupinách byl srovnatelný (5).

V předchozích observačních studiích bylo vyšší okysličování mozku spojováno se zvýšeným rizikem ischemické encefalopatie, zatímco restriktivnější kyslíková terapie zase může zvyšovat riziko tkáňové hypoxie.

Díky 2x2 designu byla v této studii také porovnána nižší (restriktivní) cílová hodnota oxygenace po KPCR (PaO₂ 9-10 kPa) s vyšší (liberální; PaO₂

Tab. 1. Výskyt těhotenských komplikací ve studii CHAP u aktivní a standardní léčby

Primární a bezpečnostní výsledky.						
Výsledek	Imputační analýza (N = 2408)*		Kompletní analýza případů (N = 2325)†			
	Upravený poměr rizik (95% CI)	Hodnota P	Aktivní léčba	Kontrolní skupina	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota P
Primární složený výsledek	0,82 (0,74 – 0,92)	<0,001	353/1170 (30,2)	427/1155 (37,0)	0,82 (0,73–0,92)	<0,001
Preeklampsie se závažnými rysy	0,80 (0,70 – 0,92)		272/1170 (23,3)	336/1155 (29,1)	0,80 (0,70–0,92)	
Lékařsky indikovaný předčasný porod < 35 týdnů	0,73 (0,60 – 0,89)		143/1170 (12,2)	193/1155 (16,7)	0,73 (0,60–0,89)	
Abrupce placenty	0,88 (0,49 – 1,59)		20/1170 (1,7)	22/1155 (1,9)	0,90 (0,49–1,64)	
Úmrtí plodu nebo novorozence < 28 dnů	0,81 (0,54–1,22)		41/1170 (3,5)	50/1155 (4,3)	0,81 (0,54–1,21)	
Bezpečnostní výsledek						
Malý pro gestační věk						
< 10. percentil	1,04 (0,82–1,31)	0,76	128/1146 (11,2)	117/1124 (10,4)	1,07 (0,85–1,36)	0,73
< 5. percentil	0,89 (0,62–1,26)	0,51	58/1146 (5,1)	62/1124 (5,5)	0,92 (0,65–1,30)	0,63

Tab. 2. Příklady operačních výkonů se středním (vlevo) a vysokým (vpravo) chirurgickým rizikem

Středně vysoké chirurgické riziko (1–5%)	Vysoké chirurgické riziko (>5%)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stenoza karotické tepny asymptomatická (CEA nebo CAS) ■ Stenoza karotické tepny symptomatická (CEA) ■ Endovaskulární léčba aneurysmatu aorty ■ Operace hlavy nebo krku ■ Intraperitoneální: splenektomie, operace hiátové hernie, ■ cholecystektomie ■ Menší nitrohruční výkony ■ Velké neurochirurgické nebo ortopedické výkony (operace kyčle a páteře) ■ Angioplastika periferních tepen ■ Transplantace ledvin ■ Velké urologické nebo gynekologické operace 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adrenální resekce ■ Aortální a velká cévní chirurgie ■ Operace symptomatické stenozy karotické tepny (CAS) ■ Výkony v duodeno-pankreatické oblasti ■ Resekce jater, operace žlučových cest ■ Ezofagektomie ■ Otevřená revaskularizace dolní končetiny pro akutní končetinovou ■ ischemii nebo amputace ■ Pneumonektomie (VATS nebo otevřená operace) ■ Transplantace plic nebo jater ■ Chirurgie perforovaného střeva ■ Totální cystektomie

CAS – stenting karotické tepny; CEA – karotická endarterektomie; CV – kardiovaskulární; MI – infarkt myokardu; VATS – videoasistovaná hrudní chirurgie.

Odhad chirurgického rizika je široká aproximace 30denního rizika kardiovaskulární smrti, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody, která bere v úvahu pouze specifický chirurgický zákrok, bez ohledu na pacientovy komorbidity.

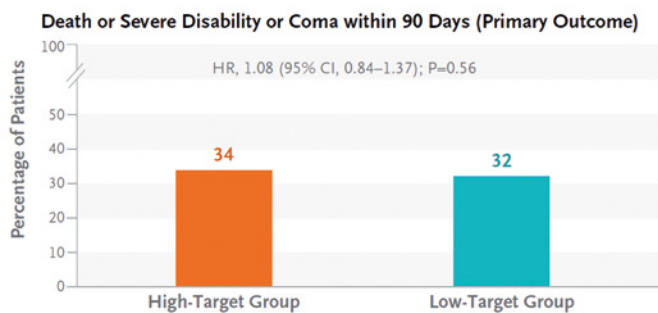
13–14 kPa). Po 90 dnech rovněž nebyl rozdíl mezi oběma skupinami tlaku ve výskytu úmrtí, těžkého postižení nebo komatu, výskyt závažných nežádoucích příhod v obou skupinách byl také obdobný (Obr. 6) (6).

Výsledky této studie tedy nepodporují agresivní cíle MAP nebo omezování oxygenace v postresuscitační péči o pacienty po mimonemocnické oběhové zástavě.

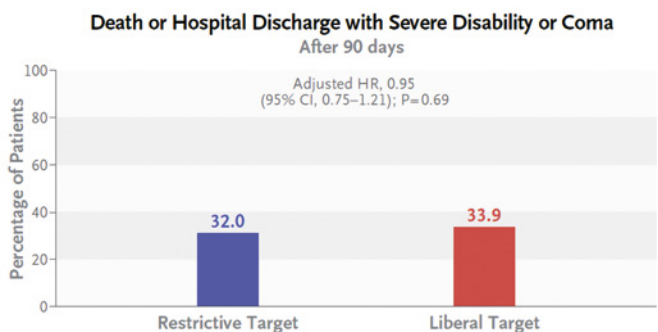
DELIVER: Dapagliflozin u srdečního selhání se zachovalou a mírně sníženou ejekční frakcí

Důkazy pro účinnost léčby u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) byly donedávna velmi omezené.

Obr. 5. Výskyt úmrtí nebo těžkého neurologického deficitu či komatu po 90 dnech u pacientů s vyšším (oranžově) a nižším (zeleně) cílovým středním arteriálním tlakem. Převzato z (5)



Obr. 6. Výskyt úmrtí nebo těžkého neurologického deficitu či komatu po 90 dnech u pacientů s vyšší (červeně) a nižší (modře) cílovou hodnotou oxygenace po KPCR. Převzato z (6)



V roce 2021 u nich jako první lék prokázal účinnost empagliflozin ve studii EMPEROR- PRESERVED.

Benefity gliflozinů u této skupiny pacientů potvrzují výsledky studie DELIVER, ve které bylo 6 263 pacientů se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory (EF LK) > 40 %, tedy se zachovalou (HFpEF) a mírně sníženou EF LK (HFmrEF), randomizováno k užívání 10 mg dapagliflozinu nebo placeba.

Po průměrné době sledování 2,3 roku se primární cílová příhoda (zhoršení srdečního selhání nebo KV úmrtí) vyskytla u významně menšího počtu pacientů ve skupině s dapagliflozinem než v placebové skupině (16,4 % vs. 19,5 %, snížení relativního rizika 18 %, P < 0,001). Obdobný přínos byl pozorován u podskupin pacientů s EF LK > 60% a < 60 %. (Obr. 7) (7). Výskyt závažných nežádoucích příhod byl v obou skupinách podobný.

Glifloziny se na základě výsledků uvedených studií stávají základním pilířem léčby pro celé spektrum pacientů se srdečním selháním, bez ohledu na EF LK.

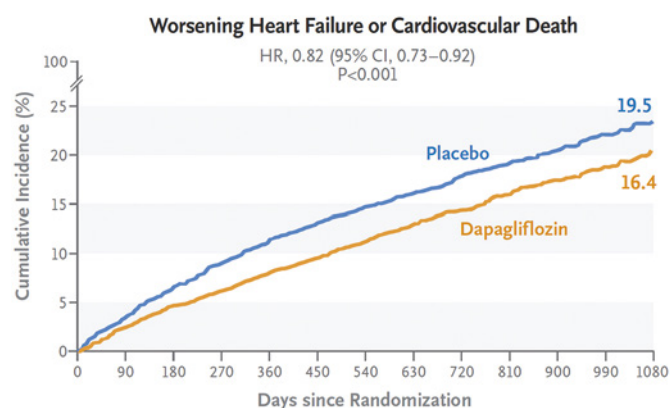
SODIUM-HF: Příjem sodíku u srdečního selhání

Mezinárodní studie SODIUM-HF randomizovala 806 pacientů se srdečním selháním, užívajících optimální tolerovanou farmakoterapii k restrikci příjmu sodíku na méně než 1500 mg/den oproti jeho běžnému dietnímu příjmu. Během 12 měsíců sledování dosáhla skupina s omezením sodíku jeho průměrného denního příjmu 1658 mg, zatímco při standardní dietě byl příjem 2073 mg/den.

Snížení příjmu sodíku v dietě nevedlo během 12 měsíců k poklesu souhrnného cíle úmrtí ze všech příčin, hospitalizace z kardiovaskulárních příčin nebo návštěvy kardiovaskulárních pohotovostních oddělení ve srovnání s obvyklou péčí (15 % vs. 17 %, P = 0,53), ale naopak při něm byl trend k častějším úmrtím z jakýchkoliv příčin (6 % vs. 4 %, P = 0,32) (8) (Obr. 8). Při restrikci sodíku bylo zaznamenáno zlepšení pacienty uváděné kvality života a klinicky hodnocené funkční třídy NYHA, nicméně mezi skupinami nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl ve vzdálenosti chůze za 6 minut.

Pacienti se srdečním selháním tedy nemusejí snižovat příjem sodíku, postačí jim standardní dietní doporučení.

Obr. 7. Snížení primárního cíle (zhoršení srdečního selhání nebo KV úmrtí) dapagliflozinem oproti placebu ve studii DELIVER. Převzato z (7)



STRONG-HF: Rychlá uptitrace léků zlepšujících prognózu u srdečního selhání

V posledních letech je v terapii srdečního selhání prosazováno souběžné zahájení a rychlá titrace léků zlepšujících prognózu. V praxi však stále ve většině zdravotnických systémů přetrvává pomalé zavádění plné terapie, které je dle observačních studií spojeno s horšími výsledky.

Do studie STRONG-HF bylo plánováno zařadit ve 14 zemích asi 1600 pacientů s akutním srdečním selháním. Pacienti byli randomizováni do ramene s intenzivní titrací, které zahrnovalo agresivní titraci medikamentů na srdeční selhání do 100 % doporučených dávek do 14 dní od propuštění a čtyři klinické a laboratorní kontroly (u kardiologů) během 2 měsíců po dimisi oproti rameni se standardní péčí (9) (Obr. 9, 10).

Studie byla předčasně ukončena již po zařazení 1 078 pacientů. Pacienti v rameni s intenzivní titrací měli po 180 dnech statisticky

významně 34 % snížení primárního cílového parametru úmrtí nebo rehospitalizace pro srdeční selhání (15,2 % vs. 23,3 %, P = 0,0021). Kardiovaskulární úmrtí po 90 dnech v intenzivní větvi byla významně, o 40 %, nižší než při standardní péči. Úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulární úmrtí ve dni 180 byla redukována o 16 %, respektive o 26 %.

Intenzivní léčebná strategie rychlého titrování doporučené medicíny a pečlivého sledování po propuštění z hospitalizace pro akutní dekompenzaci srdečního selhání zlepšovala kvalitu života a ve srovnání s obvyklou péčí snižovala riziko 180denního úmrtí ze všech příčin nebo rehospitalizace pro srdeční selhání.

DCP: Hydrochlorothiazid a chlortalidon u arteriální hypertenze

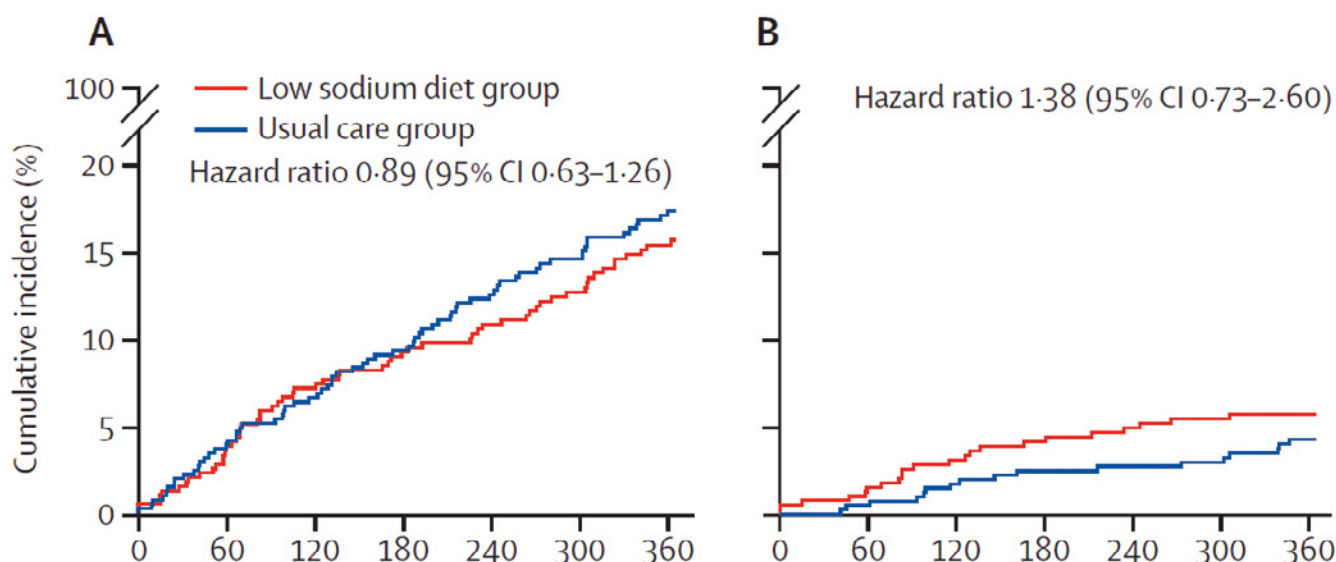
Studie Diuretic Comparison Project (DCP) hodnotila léčbu hypertenze na klinikách primární péče Veteran Affairs ve Spojených státech. Více než 13 000 pacientů užívajících hydrochlorothiazid (a případně i další antihypertenziva) bylo randomizováno k pokračování užívání hydrochlorothiazidu (25 nebo 50 mg denně) nebo změně na chlortalidon (12,5 nebo 25 mg denně).

Průměrný vstupní systolický tlak byl 139 mm Hg, během léčby se v obou skupinách nelišil. Po 2,4 letech nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v souhrnném cíli kardiovaskulárních příhod a úmrtí, které se vyskytly u 4,5 %/rok u pacientů léčených chlortalidonom a 4,3 %/rok u hydrochlorothiazidu (Obr. 11) (10).

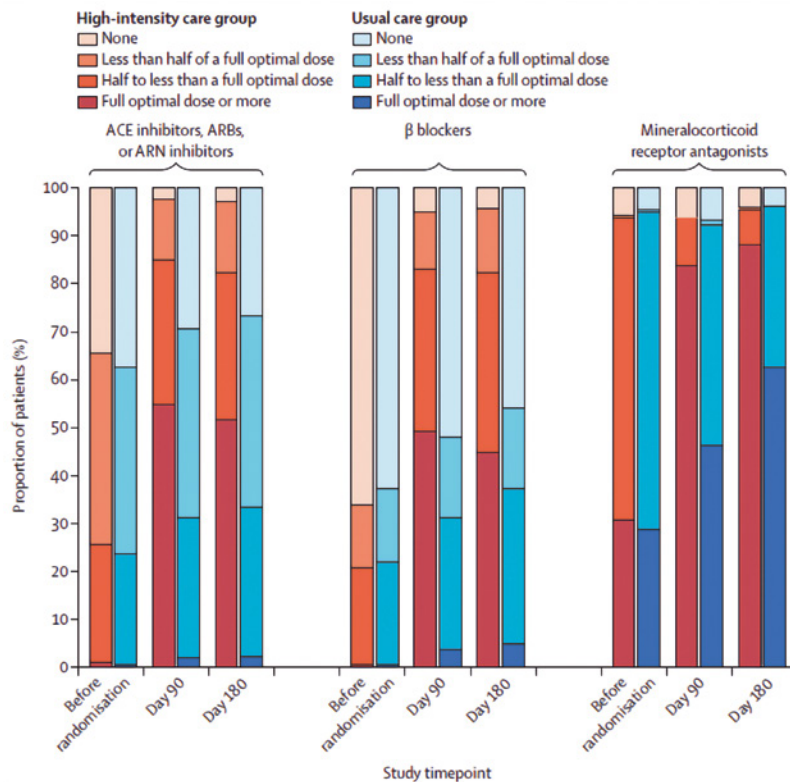
Hypokalemie byla častější ve skupině s chlortalidonom (6,0 % oproti 4,4 %). Během sledování bylo hospitalizováno z jakýchkoliv příčin v obou skupinách 27 % pacientů.

Nepotvrdila se tedy dosud diskutovaná superiorita chlortalidonu v prevenci kardiovaskulárních příhod u hypertoniků.

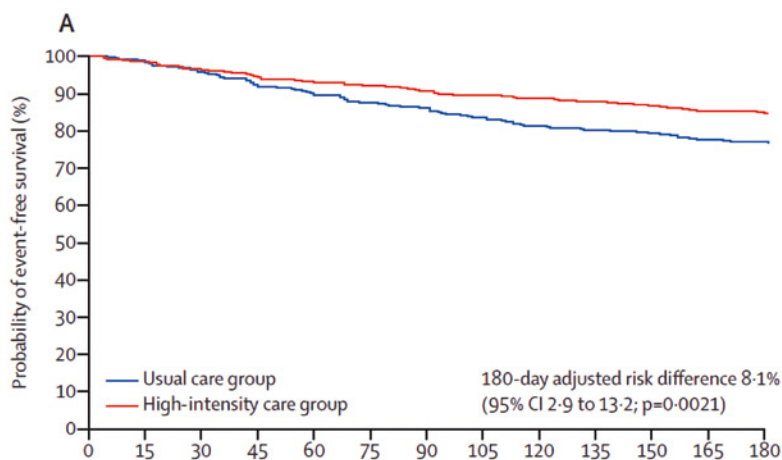
Obr. 8. Výskyt primárního kombinovaného cíle (A) a výskyt úmrtí z jakýchkoliv příčin (B) u pacientů se srdečním selháním a nízkým (červeně) a standardním příjmem soli (modře). Převzato z (8)



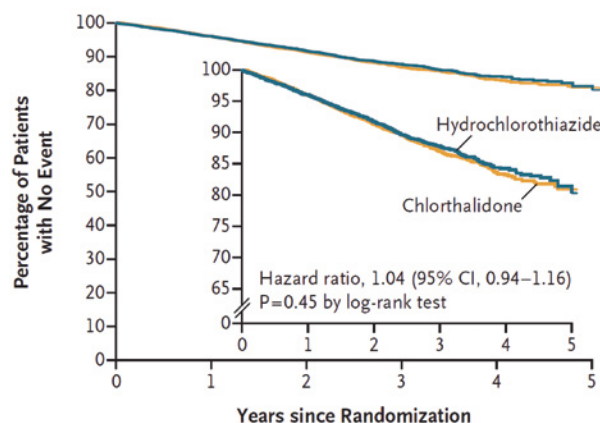
Obr. 9. Podíly pacientů dosahující optimální dávky léků doporučených guidelines ve studii STRONG-HF skupinách s intenzivní péčí (červeně) a obvyklou péčí (modře) podle času návštěvy. Převzato z (9)



Obr. 10. Kaplan-Meierovy křivky přežití pacientů studii STRONG-HF skupinách s intenzivní péčí (červeně) a obvyklou péčí (modře). Převzato z (9)



Obr. 11. Výskyt kardiovaskulárních příhod a úmrtí během 2,4 let sledování u pacientů s hypertenzí léčených hydrochlorothiazidem (žlutě) a chlorthalidonem (modře). Převzato z (10)



LITERATURA

1. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):967-977.
2. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. *Lancet.* 2022 Oct 22;400(10361):1417-1425.
3. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1781-1792.
4. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022 Oct 14;43(39):3826-3924.
5. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2022 Oct 20;387(16):1456-1466.
6. Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Oxygen Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2022 Oct 20;387(16):1467-1476.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
8. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, et al. SODIUM-HF Investigators. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022 Apr 9;399(10333):1391-1400. Erratum in: *Lancet.* 2022 Oct 8;400(10359):1194.
9. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022 Dec 3;400(10367):1938-1952.
10. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2022 Dec 29;387(26):2401-2410.

ON-LINE KURZ

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění

2

PŘEDNÁŠKY

- **Léčba hypertenze v roce 2022? Cílem je snížit riziko kardiovaskulární příhody!** – MUDr. Petra Vysočanová
- **Dušnost** – MUDr. Marek Šramko, Ph.D.
- **Bolest na hrudi** – doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc.
- **Palpitace** – prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC
- **Synkopy** – MUDr. Jana Hašková

POČET
KREDITŮ **2**Registrace
ZDARMA

TERMÍN

květen 2022
až květen 2023dostupný na
online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT

MUDr. Petra Vysočanová
Fakultní nemocnice Brno-Bohunice,
Interní kardiologická klinika

PARTNER

SERVIER
moved by you

KONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz

ESC 2022 a studie DELIVER

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

I. interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Ve dnech 25.–29. 8. 2022 probíhal Evropský kardiologický sjezd v Barceloně a hlavním tématem sjezdu byly SGLT2 inhibitory a především výsledky studie DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart failure). Glifloziny – SGLT2 inhibitory jsou novou lékovou skupinou, původně objevenou jako antidiabetika, nyní však již používané i jako antihypertenziva a jako léky na srdeční selhání. V poslední době je často zmiňován pozitivní metabolický efekt, především snížení glykemie, glykovaného hemoglobinu a kyseliny močové. Pozitivní je i jejich efekt na snížení hmotnosti. U nemocných se srdečním selháním již mají jasná data u pacientů se sníženou ejekční frakcí, ale jsou již i studie u pacientů se zachovalou ejekční frakcí. V poslední době se jejich indikace rozšiřuje i na nemocné s akutním srdečním selháním. Pozitivní je, že se dostaly i do evropských a amerických doporučení pro léčbu srdečního selhání, která byla v loni a předloni publikována.

Mechanismus účinku gliflozinů je jednoduchý. Glukóza se, jako cenný zdroj energie, kompletně vstřebává zpět do organismu. V ledvinách je za toto zpětné vstřebávání zodpovědný takzvaný ko-transportér SGLT2. SGLT 2 „posílá“ zpět do oběhu 90 % glukózy, o vstřebání zbývajících množství se stará jeho „kolega“, ko-transportér SGLT 1, který je přítomen i v jiných částech těla, především ve střevech. Glifloziny jsou molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT 2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem. Při léčbě se pak kromě glykemie snižuje i hmotnost pacienta a laicky řečeno pacient nadbytečný cukr vymočí. Poslední data ale ukazují, že mechanismus účinku gliflozinů je mnohem širší, že mají kardioprotektivní a nefroprotektivní efekt a především, že mají pozitivní metabolický efekt a snižují hmotnost nemocných.

SGLT2 inhibitory získaly již v roce 2015 první data o příznivém efektu na nemocné se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí. V poslední době se jejich data ale rozšiřují i na nemocné se zachovalou ejekční frakcí. V roce 2021 byla publikována studie EMPEROR Preserved (1). Jednalo se o dvojité slepou studii, do které bylo zařazeno 5 988 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí > 40 %, kteří byli randomizováni na empagliflozin (10 mg denně) nebo placebo. Primární cíl byl složený: kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. V průměrné době sledování 26,2 měsíců se primární cíl vyskytl u 415 ze 2 997 (13,8 %) nemocných na empagliflozinu a u 511 z 2 991 (17,1 %) nemocných na placebo (p < 0,001). Tento výsledek byl především z důvodu hospitalizace pro srdeční selhání. Pozitivní efekt empagliflozinu byl bez ohledu na ejekční frakci < 50 %, 50–60 %, > 60 % a bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus. Počet hospitalizací byl nižší u nemocných na empagliflozinu (p < 0,001). Nekomplikovaný urogenitální zánět a hypotenze byly častěji hlášeny na empagliflozinu. V roce 2022 byla publikována subanalýza potvrzující, že empagliflozin zlepšuje i kvalitu života. Empagliflozin snižuje kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání a kvalitu života u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.

Na ESC 2022 prezentoval prof Solomon z Harvardu studii DELIVER, která současně vyšla v časopise New England Journal of Medicine (2). Studie potvrzuje příznivý efekt gliflozinů, konkrétně dapagliflozinu, u nemocných se srdečním selháním a zachovalou a mírně sníženou ejekční frakcí.

Screeninováno bylo 10 418 nemocných ve 353 centrech ve 20 zemích. Studie DELIVER randomizovala 6 263 nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí nad 40 % na dapagliflozin 10 mg denně a placebo, přidané k zavedené medikaci. Základní charakteristiku nemocných ukazuje tabulka 1.

Primární cíl bylo zhoršení srdečního selhání definované jako neplánovaná hospitalizace nebo urgentní návštěva pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí. Průměrná doba sledování byla 2,3 roky a primární cíl se vyskytl 512 z 3 131 (16,4 %) na dapagliflozinu a u 610 z 3 132 (19,5 %) na placebo. Počet kardiovaskulárních úmrtí a prvních či opakovaných hospitalizací byl nižší na dapagliflozinu než na placebo. Hlavní výsledky ukazuje tabulka 2 a obrázek 1.

V předchozí studii DAPA HF dapagliflozin snižoval riziko srdečního selhání či kardiovaskulární úmrtí u nemocných se srdečním selháním

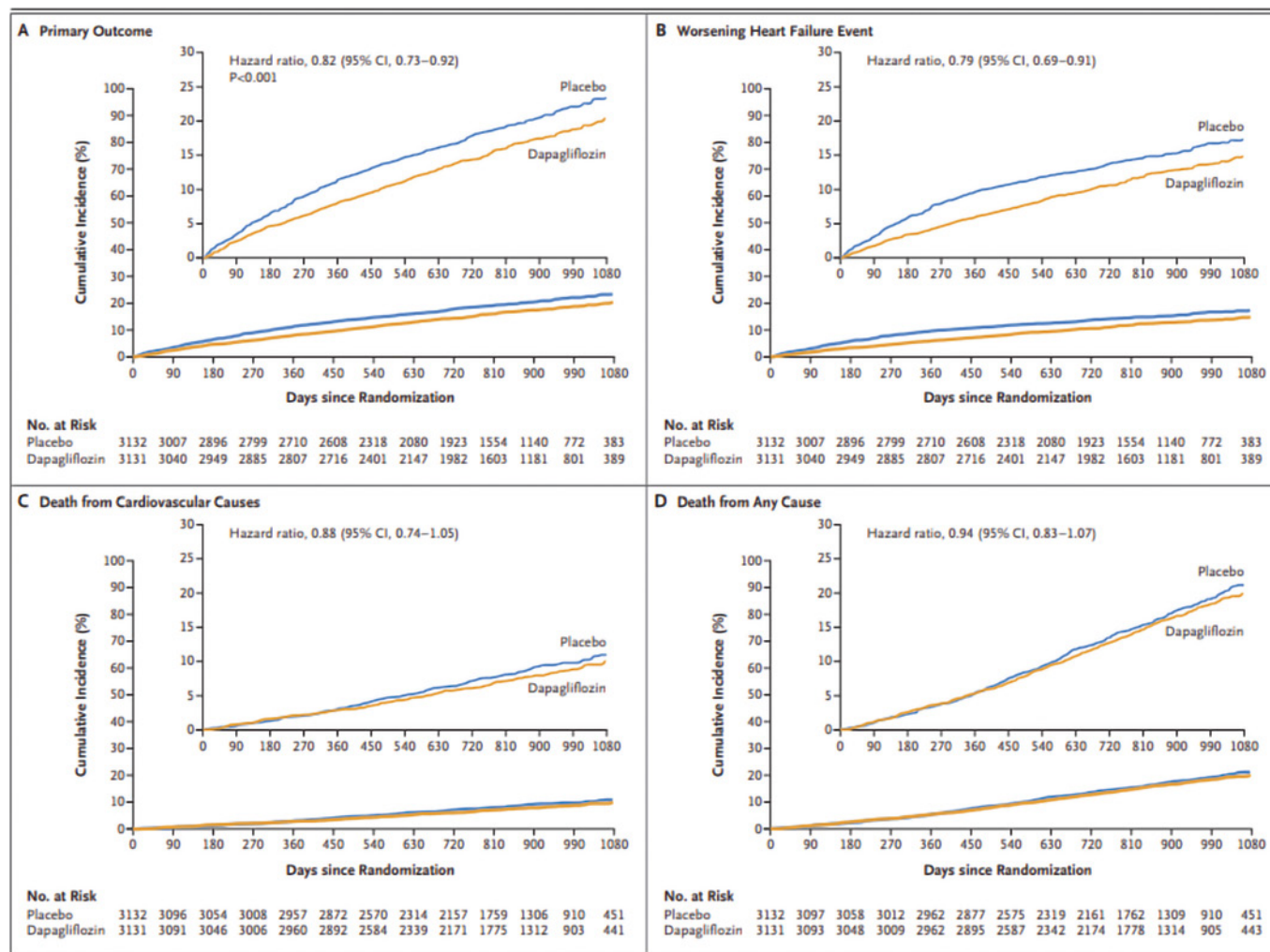
Tab. 1. Základní charakteristika nemocných ve studii DELIVER

	Dapagliflozin n = 3131	Placebo n = 3132
Věk (roky)	71,8 + 9,6	71,5 + 9,5
Ženy počet (%)	1364 (43,6)	1383 (44,2)
NYHA třída II počet (%)	2314 (73,9)	2399 (76,6)
NYHA třída III počet (%)	807 (25,8)	734 (23,1)
NYHA třída IV počet (%)	10 (0,3)	8 (0,3)
Ejekční frakce průměr (%)	54,0 + 8,6	54,3 + 8,9
< 49 % počet (%)	1067 (34,1)	1049 (33,5)
50–59 % počet (%)	1133 (36,2)	1123 (35,7)
≥ 60 % počet (%)	931 (29,7)	960 (30,7)
Diabetes mellitus počet (%)	1401 (44,7)	1405 (44,9)
Hypertenze	2755 (88,0)	2798 (89,3)
GFR (ml/min/1,73 m ²)	61+19	61+19

Tab.2. Hlavní výsledky studie DELIVER

	Dapagliflozin (n = 3131)	Placebo (n = 3132)	p
Primární cíl n (%)	512 (16,4)	610 (19,5)	< 0,001
Hospitalizace či urgentní návštěva pro srdeční selhání	368 (11,8)	455 (14,5)	NA
Hospitalizace pro srdeční selhání	329 (10,5)	418 (13,3)	NA
Urgentní návštěva pro srdeční selhání	60 (1,9)	78 (2,5)	NA
Zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí	815 (11,8)	1057 (15,3)	< 0,001
Kardiovaskulární úmrtí	231 (7,4)	261 (8,3)	NA
Úmrtí z jakékoliv příčiny	497 (15,9)	526 (16,8)	NA
Nežádoucí příhoda	3126 (43,5)	3127 (45,5)	NA

Obr. 1. Výsledky studie DELIVER



a ejekční frakcí 40 % a méně. Studie DELIVER rozšiřuje tyto výsledky na nemocné s ejekční frakcí nad 40 % a plně tak podporuje výsledky studie EPMEROR Preserved s empagliflozinem u nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí 40 % a více. Tyto výsledky ukazují, že SGLT2 inhibitory jsou prospěšné u všech nemocných se srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci.

LITERATURA

- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385:1451–61.
- Solomon SC, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *NEJM*; DOI:10.1056/Moa2206286.

Poslední doporučení amerických kardiologických společností (American Heart Association, American College of Cardiology a Heart Failure Society of America) dávají SGLT2 inhibitorům třídu IIa a úroveň znalostí B pro léčbu srdečního selhání s mírně sníženou a zachovalou ejekční frakcí (3). Studie DELIVER toto podporuje, a to přesto, že kardiovaskulární úmrtí nebylo v této studii statisticky významně sníženo.

- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263–e421.

Naléhavé stavy z pohledu internisty. Praktické postupy

Grada: Martin Souček, Jan Masopust, Dana Mokrá a kolektiv

Publikace nabízí čtenáři moderně zpracované praktické postupy z pohledu internisty, u nejčastějších akutních stavů, se kterými se může lékař setkat v klinické praxi. Jednotlivé kapitoly stručně uvádí etiologii, kliniku, diagnostiku, diferenciální diagnostiku a také terapii. Text je doplněn přehlednými schémata a tabulkami, zkratky jsou uvedeny hned v úvodu knihy. Autorský kolektiv ve 33 kapitolách popisuje akutní stavy v celé šíři vnitřního lékařství, od diabetologie, endokrinologie, selhání ledvin, přes akutní infarkt myokardu, plicní embolii, cévní mozkové příhody až po základy nutriční podpory a cévní vstupy u interního

lůžka. Kniha je užitečná nejen pro lékaře u lůžka, ale i v ambulanci. Jistě ji ocení začínající lékaři, ale i zkušení, kteří zde najdou pro rychlou orientaci celou řadu důležitých informací. Většina těchto témat je součástí otázek u zkoušek jak v pregraduální výchově, tak u zkoušky z interního kmene, a především u atestací. Neznalost těchto kapitol je často příčinou neúspěchu. Dostává se Vám do rukou velmi užitečná kniha, perfektně didakticky zpracovaná, z které můžete čerpat poznatky, jak při studiu medicíny, tak i v lékařské praxi.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Soukromé zdravotní pojištění

EEZY Publishing: Ján Dudra

Dostává se vám do rukou publikace, která doposud v českém písemnictví chyběla. Financování zdravotní péče je velmi složitá záležitost. V ČR je v současné době zdravotní péče financována výhradně ze státního zdravotního pojištění. Je nutné si uvědomit, že v ČR, jako ostatně v jiných zemích EU i světa, populace stárne. A právě senioři jsou největšími konzumenti zdravotní péče. Soukromé zdravotní pojištění v ČR neexistuje. Implementace soukromého zdravotního pojištění by některé problémy financování jistě vyřešila nebo alespoň zmírnila.

Autor má dlouholeté zkušenosti v řízení zdravotnických zařízení, např. Agel. V současné době pracuje jako ředitel lékařských služeb v Klaudiánově nemocnici v Mladé Boleslavi.

Publikace je rozdělena do 9 oddílů. První 3 oddíly o historii zdravotního a soukromého pojištění v Evropě, a rovněž o historii zdravotního pojištění v USA.

Čtvrtý oddíl pojednává o klasifikaci systémů zdravotního pojištění se zaměřením atributy soukromého pojištění.

V pátém oddíle autor podrobně rozebírá funkce soukromého zdravotního pojištění, včetně popisu možných daňových stimulů.

V šestém oddíle autor popisuje trhy zdravotního pojištění ve vybraných zemích světa, např. Německu, Dánsku, Francii, Velké Británii, Izraeli či Austrálii.

V sedmém oddíle jsou popsány některé charakteristiky systémů zdravotního pojištění, např. důvody pro uzavření soukromého zdravotního pojištění či popis skupinového a individuálního soukromého zdravotního pojištění. Autor popisuje rovněž socioekonomický status pojištěnců soukromého zdravotního pojištění.

Osmý oddíl analyzuje faktory, které ovlivňují možnost implementace soukromého zdravotního pojištění v ČR.

V devátém oddíle autor nastínil, který typ soukromého zdravotního pojištění by byl pro ČR nevhodnější, popsal možné zdroje jejich financování. Publikace je doplněna seznamem odborné literatury (téměř 130 odkazů) a seznamem použitých zkratk.

Komu bych doporučil publikaci ke čtení? Jistě všem ředitelům poskytovatelů zdravotní péče, stejně tak plátcům péče, ale samozřejmě všem, kteří o tuto problematiku mají zájem. Měly by si ji přečíst i zodpovědné osoby ve vládě, Parlamentu a Senátu ČR.

prim. MUDr. Martin Polák

Vnitřní lékařství Ročník 69, 2023, číslo 1

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 nenese 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 1600 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2023 je 64 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, 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 Českoslovaca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Vnitřní lékařství

E-1

2023
ROČNÍK 69



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Etické aspekty v onkologii

Klinická mikrobiologie a její role v současné medicíně

Optimální cévní přístup k hemodialýze aneb co nám současná medicína nabízí

PŮVODNÍ PRÁCE

Vývoj chronického žilního onemocnění

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Etické aspekty v onkologii

Ethical aspects in oncology

Anetta Jedličková - - - - - E3

Klinická mikrobiologie a její role v současné medicíně

Clinical microbiology and its role in current medicine

Milan Kolář - - - - - E11

Optimální cévní přístup k hemodialýze aneb co nám současná medicína nabízí

Optimal vascular access to hemodialysis, or what modern medicine offers us

Ondřej Hloch, Jan Brož, Jan Masopust, Dana Mokrá, Martin Souček, Sabina Pálová, Karel Vik,

Ondřej Pátek, Jiří Charvát - - - - - E15

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Vývoj chronického žilního onemocnění

Development of chronic venous disease

Jiří Spáčil, Jaroslava Svobodová - - - - - E19

Etické aspekty v onkologii

Anetta Jedličková

Fakulta humanitních studií UK Praha, Oddělení doktorských studií, Obor Aplikovaná etika

Rozhodování o léčbě onkologických onemocnění přináší poskytovatelům zdravotní péče různá etická dilemata. Společně s vývojem medicíny a nových terapeutických možností se zároveň objevují zvýšené nároky na náležitý výběr vhodných pacientů při alokaci konkrétního způsobu léčby, což podněcuje celou řadu etických konotací. Článek se zabývá etickými otázkami v průběhu onkologické léčby, teoretickými východisky při etickém rozhodování a etickými aspekty komunikace s onkologicky nemocnými pacienty. Článek rovněž obsahuje výsledky výzkumů, které se zabývaly způsoby etického uvažování zdravotníků při poskytování onkologické péče v souvislosti s rozhodnutím Do Not Resuscitate (DNR) v onkologii a porozuměním konceptu etických kompetencí zdravotníků zapojených do rozhodování DNR, jakož i možnostmi rozvíjení etických kompetencí. Výsledky výzkumů mezi jiným poukázaly na důležitost prohlubování znalostí etických teorií.

Klíčová slova: etika aspekty, etika dilemata, etika onkologie, etické principy, etické teorie, lékařská etika.

Ethical aspects in oncology

Decisions related to the treatment of oncological diseases bring various ethical dilemmas to healthcare providers caring for cancer patients. Along with the development of medicine and new therapeutic methods, there are also increased demands on the appropriate selection of eligible patients for allocation to a particular treatment method, which causes a number of ethical connotations. The paper deals with ethical issues in the course of oncology treatment, with theoretical bases for ethical decision-making and with ethical aspects of communication with patients suffering from oncological diseases. The paper also contains results of studies that dealt with methods of ethical reasoning of health professionals in relation with the Do Not Resuscitate (DNR) decision in oncology, and with understanding of the concept of ethical competence of health professionals in order to make, or be involved in, DNR decisions, and how relevant skills can be developed. Among others, the results of the studies pointed out that in order to make ethically based DNR decisions in oncology, physicians and nurses need to improve their knowledge of ethical theories.

Key words: ethics aspects, ethics dilemmas, ethics oncology, ethical principles, ethical theories, medical ethics.

Úvod

Základní etické principy, tj. princip beneficence, princip nonmaleficence, princip respektu k autonomii pacienta a princip spravedlnosti (1), jsou dnes v lékařské praxi již rutinně aplikovány nejen při rozhodování o vhodnosti diagnostických metod, ale zejména také při rozhodování o výběru náležitých terapeutických intervencí. Principialismus, který určuje směr etické rozvahy, však v praxi přináší taktéž časté konflikty mezi etickými principy, které je nutné včas detekovat a patřičně je řešit jejich pečlivým vyvažováním v konkrétní situaci. Etická argumentace v terminologii principů tvoří významnou součást etické rozvahy, společně s etickými principy se však lékaři rozhodují a jednájí také na

základě etiky odpovědnosti ve smyslu prospektivní odpovědnosti, která podle H. Jonase zakládá taktéž etický princip předběžné opatrnosti (2). Zvláště v onkologii hraje významnou roli rovněž etika založená na filozofii setkání s druhým, kterou se zabýval E. Lévinas (3), či etika založená na filozofii individuálního vztahu s druhou osobou, které se věnoval M. Buber (4), a to zejména důležitosti uvědomění si klíčové role vzájemnosti, vztahu a dialogu mezi lékařem a pacientem.

Každý typ léčby s sebou nese etické otázky ve smyslu nejlepší možné pomoci za daných okolností a neublížení pacientovi. Rozhodování o konkrétním způsobu léčby je proto nutné zvažovat nejen na základě klinických doporučení, ale také s využitím znalostí etických principů

a etických teorií. V klinické praxi je při vedení kvalifikované etické rozvahy důležitá schopnost lékaře důsledně reflektovat všechny nastalé okolnosti a odpovědně posoudit a zvážit veškeré nabízející se možnosti a poměr jejich rizik a přínosů na zcela individuální úrovni u každého pacienta.

Etické principy

Lékař z podstaty svého povolání léčí nemocí pacienta, který se na něj se svými zdravotními potížemi obrátil jako na odborníka a očekává od něj odbornou pomoc. Lékař svou pomocí a úsilím o prospěch a dobro pacienta naplňuje první etický princip v klinické medicíně, princip beneficence. V případech nevhodnosti terapeutické intervence z jakéhokoli důvodu, neexistence účinné léčby či odmítnutí léčby pacientem nastává konflikt v odpovědné etické rozvaze lékaře, který se dále snaží pomoci, avšak z určitého důvodu nemůže daným způsobem terapeuticky postupovat. V takových případech nemůže konat dobro, přestože by chtěl, nelze tedy uplatnit první etický princip a pacienta uzdravit kauzální či kurativní léčbou. Následná etická rozvaha lékaře se začne opírat především o druhý etický princip – princip nonmaleficence, tedy v žádném případě pacientovi neuškodit, minimalizovat riziko zhoršení jeho zdravotního stavu a nezpůsobit mu svým konáním žádnou úmyslnou újmu (5). Neméně důležitou roli při etickém rozvažování má taktéž třetí etický princip, tj. princip respektu k autonomii pacienta, a to především k jeho preferencím. V této souvislosti je nutné připomenout, že preference pacienta se často liší od preferencí lékaře, jelikož reflektují vnitřní hodnoty pacienta, sledují jeho vlastní vůli a cíle. Přestože z pohledu lékaře by terapeutická intervence mohla přinést výrazný benefit, pacient má právo na své svobodné rozhodnutí nabízenou intervencí odmítnout, například z důvodu nepřijatelnosti míry potenciálních rizik. Preference pacienta a hodnocení následné kvality života představují významné etické aspekty při terapeutickém rozhodování. Stanovení terapeutického cíle, posouzení poměru risk/benefit a hodnocení kvality následného života se může významně lišit ze subjektivních pohledů obou zúčastněných stran, tj. lékaře a pacienta. Tím může docházet k etickému konfliktu mezi povinností lékaře provést terapeutickou intervenci, kterou se snaží o zlepšení zdravotního stavu pacienta, tj. principem beneficence, a požadavkem principu respektu k autonomii pacienta. Při konfliktu těchto dvou etických principů je významnější princip respektu k autonomii pacienta, avšak je nutné zajistit, aby pacient cílí, přínosům i rizikům nabízené léčby správně porozuměl a jeho rozhodnutí bylo informované. Zde hraje důležitou roli vzájemná komunikace a důvěra, tj. kvalita vzájemného vztahu lékaře a pacienta. Lékař nese etickou povinnost svého pacienta o všech aspektech léčby informovat a všechna rozhodnutí lékaře musí být nejen eticky zdůvodnitelná, ale také v souladu s požadavky odborných postupů a právních předpisů. V souvislosti s principem autonomie připomeňme, že respektování lidské autonomie je úzce spjata s právem na lidskou důstojnost a svobodu (5).

K obtížným situacím při etickém rozhodování dochází také v souvislosti s alokací adekvátní terapie při omezených zdrojích léčby. Při nedostatku vzácných terapeutických zdrojů se lékař může dostat do situací, v nichž musí volit jejich optimální alokaci mezi více pacienty a za

svou volbu je zároveň odborně, právně i morálně odpovědný. Musí rozhodovat spravedlivě, žádného pacienta při spravedlivému rozdělování výhod nesmí diskriminovat a musí chránit vulnerabilní skupiny pacientů. V těchto případech uplatňuje lékař při svém rozhodování čtvrtý etický princip – princip spravedlnosti (5).

V dilematických situacích musí být lékař schopen vést kromě odborné terapeutické rozvahy také kvalifikovanou etickou rozvalu v návaznosti na etické principy, z nichž při svém etickém úsudku a rozhodování vychází. Musí posoudit všechny informace, které má k dispozici, a zvážit konkrétní okolnosti dané situace. Základní principy lékařské etiky při rozhodování určitě napomáhají, neposkytují však lékaři předem stanovený jednoznačný postup. Je třeba mít na paměti, že všechny čtyři základní etické principy se při kvalifikovaném etickém rozhodování uplatňují současně a nemají hierarchický charakter. Při jejich vzájemném konfliktu je etická dilemata nutné řešit individuálním vyvažováním etických principů v konkrétní situaci, a to nejen v souladu s hodnotovou strukturou jednajícího¹, ale zejména v souladu s cílem terapeutické intervence, s pečlivým posouzením kvality následného života pacienta a v neposlední řadě také s respektem k preferencím pacienta. Vždy je zároveň nutné individuálně posoudit a vyhodnotit rizika a přínosy konkrétního terapeutického postupu ve spojitosti se stanoveným rámcovým léčebným cílem (5).

Etické konotace v onkologii

Terapeutické intervence u pacientů s onkologickými nemocemi a rozhodování o nich doprovázejí rozličné více či méně závažné situace, které přinášejí celou škálu etických dilemat.

Ze strany pacientů se může jednat o odmítnutí léčby, případně také o odstoupení od probíhající léčby. Příkladem může být chemoterapie a obavy pacientů ze závažných nežádoucích účinků při její aplikaci, jako jsou vypadávání vlasů, nauzea, zvracení, únava, snižování obranyschopnosti organismu a náchylnost k infekcím. Někteří pacienti preferují rozličné alternativní metody léčby, léčbu bylinkami či diety s pochybným účinkem a často také s nebezpečným potenciálem, přestože by pro ně kurativní léčba znamenala jednoznačný přínos. Alternativní léčba onkologických onemocnění tak nabourává vztah mezi lékařem a pacientem, je často příčinou progresu onemocnění a po zjištění nemocného, že svou naději vložil do pochybných terapeutických postupů, působí negativně také na jeho psychiku. Etické otázky vyvolávají také aspekty týkající se osobnosti pacienta, kulturních zvyklostí, generačních odlišností a specifí, socioekonomického postavení, spirituality, hodnotové preference, otázky spokojenosti s osobním či rodinným životem a jeho naplněním. Slepá důvěra v terapeutické schopnosti lékaře a s ní spojená nerealistická očekávání, nebo naopak nedůvěra k lékaři nebo k lékařem nabídnutým terapeutickým možnostem představují také potenciální důvody, které způsobují vznik etických dilemat. Nelze opomenout taktéž skutečnost, že přijetí diagnózy nevyléčitelné nemoci je složitý a nelehký proces. Obavy z vývoje nemoci, bezmoc, beznaděj, existenciální úzkost a hrozba blízkého konce života mohou vést onkologicky nemocného pacienta k iracionálnímu až zkratovitě-

¹Hodnotovou strukturu určují vztahy mezi hodnotovými preferencemi, hodnotovými orientacemi a hodnotovým rámcem jedince, které determinují hodnoty příznačné pro danou osobu.

mu rozhodování, které pro něj může být nebezpečné zanedbáním či odmítnutím adekvátní léčby, v některých případech nelze vyloučit také sebevražedné myšlenky. Taková rozhodnutí mohou mít bez profesionálního přístupu, náležitě podpory a pomoci zdravotníků závažné etické implikace.

Ze strany onkologů se může jednat o posuzování etických aspektů při odepření zahájení marné léčby, při určení vhodného načasování rozhodnutí o ukončení kurativní léčby a při samotném ukončení probíhající léčby z důvodu její neúčinnosti. Další důležitou etickou oblast představuje problematika spravedlivé alokace péče, neúčelné diagnostické indikace a pokračování neúčelné terapie (overtreatment). Neméně závažným problematickým okruhem je začlenění onkologických pacientů do klinického hodnocení nových léčivých přípravků, při němž je odpovědné posuzování poměru risk/benefit velmi obtížné a přináší celou řadu etických dilemat.

Rozhodnutí o převedení onkologicky nemocného pacienta z kurativní léčby na léčbu paliativní musí předcházet důsledné a eticky náročné vyhodnocování všech aspektů. Sdělování informace, že onkologická léčba je vyčerpaná, vyžaduje profesionálně empatický přístup a adekvátní způsob komunikace. Nemocnému je vždy nutné zajistit návaznost péče a zdůraznit, že se svým onemocněním nezůstává osamocen a že návazná paliativní péče bude orientována na zajištění zachování kvality následného života, a to především s vyloučením symptomů bolesti a utrpení. Je neetické pacienta propustit s pouhým konstatováním, že onkologická léčba je ukončena.

Citlivou oblast prezentují také otázky konce života, institut předem vysloveného přání, zahájení paliativní sedace a stanovení jejího stupně z důvodu zmírnění refrakterního diskomfortu ve fázi pre finem, posuzování efektivity život zachraňujících výkonů (neodkladné resuscitace) a vyhodnocování odborných kritérií před vydáním rozhodnutí k neprovádění resuscitace, tedy před rozhodnutím Do Not Resuscitate (DNR). Problematika eutanazie rovněž podněcuje mnohé disputace a vyvolává závažná etická dilemata, která jsou dlouhodobě diskutována v odborných kruzích i laickou veřejností.

Etické konotace vyvolává rovněž hrazení zdravotní péče o onkologicky nemocné pacienty z veřejného zdravotního pojištění. V některých případech nejsou u nás hrazeny postupy péče, které jsou doporučovány Evropskou společností pro klinickou onkologii (ESMO). Uvedme příklad, který zazněl v rámci Brněnských onkologických dní 2021: v léčbě světlobuněčného pokročilého metastatického karcinomu ledviny je ze sedmi doporučených schémat v první linii hrazena v České republice pouze jedna kombinace ve střední a špatné prognostické skupině a ostatní kombinace stojí mimo úhradu z veřejného zdravotního pojištění (6). V březnu 2022 proběhla 28. aktualizace Modré knihy České onkologické společnosti, v níž kromě nejnovějších evropských doporučení měly být aktualizovány také podmínky úhrad z veřejného zdravotního pojištění, avšak ve výše uvedeném případě léčby zůstala v první linii hrazena opět pouze jedna kombinace ve střední a špatné prognostické skupině (6, 7).

V neposlední řadě je nutné upozornit na problematiku sdělování onkologické diagnózy a nepříznivé prognózy, na nevhodnou komunikaci

lékaře s pacientem, nepravdivé či neúplné informování pacientů a jejich rodin, neschopnost rozpoznat problematické situace a obavy pacienta, přehlížení či zlehčování projevů emocí pacienta, problematické zjišťování přání a potřeb pacienta, získávání souhlasu u obtížně komunikujících osob a nedostatečné naslouchání sdělením pacienta. Všechny uvedené faktory související s komunikačními dovednostmi mohou být důvodem závažného nepochopení konkrétních potřeb pacienta a nerespektování autonomie pacienta s následnými etickými dilematy. Při rozhodování během procesu řešení etických dilemat v onkologii se lze kromě etických principů opírat rovněž o etické teorie, jejichž podstata je níže stručně shrnuta s cílem poukázat na možnosti způsobu etického rozvažování.

Teoretická východiska v etickém rozhodování

K hlavním filozoficko-etickým metodologickým východiskům při rozhodování a následném řešení etických dilemat v praxi patří etické teorie, které se opírají o deontologickou etiku, utilitaristickou etiku a etiku ctností.

Deontologická etika se zaměřuje na rozhodování a následné jednání v návaznosti na pevně stanovené zásady, principy, předpisy a normy. Hlavním kritériem pro posuzování správnosti jednání je soulad se stanovenými pravidly. Hodnota jednání závisí výlučně na jednání samotném bez ohledu na jeho důsledky, jelikož jednání by mělo být dobré ze své vlastní podstaty, nikoli až v návaznosti na dobrý výsledek. Jde o etiku povinností, která se zabývá tím, co jsme povinni konat či nekonat. Cílem deontologické etiky v praxi je určit správné jednání na základě povinností a odpovědnosti jednotlivce. K nejznámějším autorům deontologické etiky patří I. Kant, podle něhož je mravní zákon založen výlučně na rozumu, je zcela nezávislý na smyslovosti, a je tak objektivním principem platným pro všechny rozumné bytosti a zásadou, podle níž má každá rozumná bytost jednat. Kant tento objektivní princip, formuluje kategorickým imperativem: „...jednej jen podle té maximy², o níž můžeš zároveň chtít, aby se stala obecným zákonem“ (8). Při posouzení mravního jednání se dle Kanta máme sami sebe ptát, zda můžeme chtít, aby se naše maxima stala také obecným zákonem. Jestliže nikoli, pak je zavrženíhodná, a to ne kvůli škodám, které by mohla způsobit nám nebo druhým, ale proto, že není vhodná jako princip možného obecného zákona. Praktická nutnost jednat podle tohoto principu, tj. povinnost, spočívá pouze na vzájemném vztahu rozumných bytostí, jejichž vůle je dodržováním kategorického imperativu vždy považována za zákonodárnou (8).

V medicíně se deontologická etika uplatňuje především formou etiky povinností, a to jak vůči pacientům, tak vůči kolegům a v neposlední řadě také vůči veřejnosti a celé společnosti. Etika povinností je úzce spjata s odpovědností.

V utilitaristické etice závisí hodnota jednání výlučně na jeho důsledcích. Utilitarismus se vyznačuje následujícími charakteristikami: konsekvenčialismus, princip blaha (hédonismus), nestrannost, případně také maximalizace (9). Konsekvenčialismus vychází z předpokladu, že morálnímu hodnocení správnosti jednání nepodléhají skutky, nýbrž

²Maxima, z lat. propositio maxima, je nejvyšší zásada, podle níž subjekt jedná. Jde o subjektivní princip jednání (8).

důsledky daného jednání. Oprávněnost či neoprávněnost jednání záleží zcela na důsledcích, které z jednání plynou, a jednání je tak posuzováno podle míry přispění dobrému stavu, případně podle míry zmírnění či eliminace stavu špatného. Dobro je základním morálním konceptem. Povinnost, ctnost nebo právo tvoří jen sekundární aspekty a jejich morální relevance je posuzována pouze do té míry, do jaké přispívají důsledkům konkrétního jednání. Podle dalšího aspektu utilitarismu, tj. principu blaha, vychází posuzování dobrých či špatných důsledků podle kvality a množství blaha (well-being), které je často charakterizováno jako štěstí ve smyslu rozvoje života jedince v kategoriích požitku a bolesti. Dobro je vnímáno jako štěstí a nepřítomnost utrpení. Jednání je dobré, pokud dává vzniknout štěstí nebo umožňuje jeho zvětšování, případně umožňuje zmírňování utrpení. Nestrannost (impartiality) při hodnocení správnosti jednání vyžaduje, aby nebylo upřednostňováno dobro jedné osoby před dobrem jakékoli jiné osoby. Maximalizace znamená, že pro hodnocení dobra je žádoucí, aby bylo dobro co největší. Utilitarismus se snaží maximalizovat dobro (štěstí), avšak nikoli pouze jako kvantitativní přístup k požitkům, ale jako maximalizace kvality dobra (9).

Utilitaristická etika tedy vychází z předpokladu, že morálně správné jednání maximalizuje množství předem dané hodnoty, např. přinese co největší množství dobra co největšímu počtu lidí. Hodnotu jednání neposuzuje podle dodržování povinností a zákazů, ale podle reálných důsledků jednání na základě užitečnosti, tj. kolik užítka způsobí (maximalizace dobra) nebo kolik zla odstraní (minimalizace újmy). V medicíně jde např. o pomoc pacientovi, úlevu od bolestí a důraz na kvalitu života pacienta.

Obě výše uvedené etické teorie se odrážejí v teorii principialismu, tj. v základních etických principech beneficence, nonmaleficence, respektu k autonomii a spravedlnosti. Z deontologického hlediska nám etické principy autonomie a spravedlnosti předepisují, že máme povinnost respektovat lidskou důstojnost a zacházet se všemi jako se sobě rovnými, bez ohledu na důsledky jednání. Z utilitaristického pohledu nás etické principy beneficence a nonmaleficence vedou k jednání, které maximalizuje dobré důsledky a dobro pro jiné a minimalizuje újmy. A právě tak, jak se všechny čtyři etické principy při kvalifikovaném etickém rozhodování uplatňují současně, nelze jednat jen na základě utilitaristických požadavků, nebo pouze s předpoklady deontologické etiky.

Třetí etická teorie, etika ctností, se zaměřuje na osobnost jednajícího a jeho charakter. Kritériem posuzování jednání není ani jednání založené na pravidlech či pouhém dodržování norem jako v deontologické etice, ani podle důsledků jednání jako v utilitaristické etice. Hodnota jednání spočívá ve vnitřních hodnotách jednajícího založených na ctnostech. Ctnost je myšlena jako součást charakteru, neměnná výbava osobnostního profilu jedince, která je mu vlastní, což znamená, že bude určitým způsobem jednat předvídatelně a spolehlivě pokaždé, nikoli pouze občas podle okolností. Ctnosti lze rozvíjet, upevňovat a kultivovat. Podle T. Akvinského ctnost řídí směr a pohotovost našeho jednání. „Díky tomu jsme schopni jednat i v mnoha různých a proměnlivých situacích víceméně podobně a mířit vždy k dobru, ať se ukazuje nebo projevuje jakkoli.“ (10). Ctnost je dispozice jednajícího, díky níž je schopen rozpoznat, jak má v dané situaci správně rozhodnout a jednat co

nejlépe. Etika ctností nepřináší žádné normy jednání, je nutné vnímat, mít příslušný cit a rozpoznat, co je v danou situaci dobré, rozhodnout se v souladu s tímto poznáním a následně podle něj také jednat (11). V kontextu dnešní profesní etiky v medicíně vyžaduje etika ctností při rozhodování souvisejícím se zdravotními potížemi pacientů osobní niterní účast zdravotníků. Vychází z kvality vzájemných vztahů k jiným lidem a k převzetí osobní angažovanosti ve specifické roli, kterou ve vzájemných vztazích zastupujeme. Jde o porozumění individuálním situacím a okolnostem, o dovednost rozlišit nejzávažnější aktuální potřeby pacienta, o schopnost naslouchání, tolerance i empatie s utrpením či obavami nemocného člověka.

Z uvedených základních teorií vycházejí další etické přístupy, které lze při řešení etických dilemat v onkologii uplatnit. Uvedme například situační etiku, podle níž musí etické rozhodování vycházet z konkrétních okolností dané situace. Je vždy nutné zvažovat individuální situační faktory, nejen normativní požadavky, což vyžaduje schopnost objektivního náhledu všech okolností i schopnost kompetentního úsudku založeného na praktické moudrosti (fronésis) a moudré obezřetnosti (prudentia) (12).

Dalším přístupem je etika péče, která staví do centra své pozornosti morální význam vzájemných vztahů osob a skupin, které existují ve vztazích vzájemně na sobě závislých. Etika péče se zaměřuje na ohleduplnost, důvěru, vnímavost vůči potřebám druhých, kultivování pečujících vztahů, a podporuje tím sociální vazby a vzájemnou spolupráci (13). Etika péče bývá často spojována s etikou ctností, je však potřeba uvést, že se od etiky ctností liší v důrazu na kvalitu vztahů mezi lidmi a jejich vzájemnou závislost a nezaměřuje se na kvality jednotlivců či rozvoj jejich charakteru.

Praktický pohled na etická dilemata

V onkologické praxi dochází k různým problematickým situacím, které přinášejí celou řadu etických dilemat. Etické dilema obvykle vzniká při střetu protichůdných hodnot a zájmů v situacích, v nichž přichází v úvahu více než jeden postup řešení.

K provádění analýzy určité situace se opíráme nejen o poznání všech dostupných okolností dané situace, ale také o etické teorie, etické principy a o celou řadu hodnot, v medicíně zejména s důrazem na lidskou důstojnost a humánnost, a to vše v návaznosti na cíle terapeutické intervence a kvalitu následného života. V etických rozhodováních vycházíme z mravního předporozumění, jehož důležitou součástí je na jedné straně schopnost rozpoznání požadavků, které od nás vyžadují příslušné normy, předpisy, principy a odborná doporučení, ale také rozpoznání požadavků vnitřních apelů svědomí a odpovědnosti. Na základě uvedeného komplexního setu požadavků je při řešení etického dilematu nutné vést kvalifikovanou etickou rozvahu, důsledně zvažovat klady a zápory všech potenciálních řešení a následně udělat takovou volbu řešení, která s sebou nese při co nejmenší ztrátě předem definovaných hodnot nejlepší možné důsledky. Jedná se o propojení odborných znalostí, etických teorií a jejich souhru s etickými principy. Při konfliktech mezi etickými principy, které provázejí rozhodování v medicíně často, je vždy nutné odpovědně posoudit poměr risk/benefit konkrétního terapeutického postupu.

Etika jako hledání lepšího, nebo dokonce nejlepšího řešení v dané situaci vyžaduje, aby etická rozhodnutí byla podložena řádnými důvody a argumenty. Je proto nutné umět vymezit své rozhodování a jednání v klinické praxi nejen v návaznosti na pragmatické klinické argumenty, ale také s využitím etických teorií prostřednictvím deontologické a utilitaristické argumentace. Při identifikování důvodů a argumentů podporujících volbu a rozhodnutí však nelze zapomínat také na osobní integritu jednatelů ve smyslu důrazu na to, kdo jedná dobře, nikoli pouze na to, kdo produkuje dobré výsledky.

Etická dilemata provázejí rozhodování v onkologii často, v tomto textu se budeme věnovat dvěma následujícím oblastem: komunikace a rozhodnutí DNR.

Praktický pohled: Etické aspekty komunikace s onkologicky nemocnými pacienty

Způsob informování a míra informovanosti pacienta jsou častým zdrojem etických konotací. Zejména problematika sdělování pravdy o závažném onemocnění dětí, mladistvých a psychicky nemocných přináší celou řadu etických výzev. Nežádá se stává, že sděleným informacím, zvláště když jsou nenáležitě formulovány, pacient nerozumí, odmítá je přijmout, případně o nich nechce být informován. Při sdělování onkologické diagnózy je proto nutné přistupovat ke každému nemocnému individuálně. Pravda musí být sdělována nejen citlivě a s ohledem na případnou křehkost člověka se závažným onkologickým onemocněním a jeho nejbližších, ale především také srozumitelně. V souladu s Úmluvou na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny (dále jen Úmluva) je potřeba respektovat také rozhodnutí pacienta v situacích, v nichž si o svém zdravotním stavu nepřeje být informován. V kapitole III, čl. 10, odst. 2 Úmluvy je uvedeno, že: „Každý je oprávněn znát veškeré informace shromažďované o jeho zdravotním stavu. Nicméně přání každého nebyť takto informován je nutno respektovat.“ (14). V tomto kontextu je však nutné připomenout, že podepsání informovaného souhlasu se zamýšlenou léčbou neinformovaným pacientem je nepřípustné, a tuto eticky konfliktní situaci nelze v praxi přehlížet. Bez udělení souhlasu s poskytnutím zdravotních služeb nelze pacientovi poskytnout terapeutickou intervenci (nejde-li o situace, v nichž lze léčebnou péči poskytnout bez souhlasu pacienta³). Informovaný souhlas však nelze udělit a podepsat bez náležitého ústního informování pacienta. V těchto eticky dilematických situacích je vždy nutné s nemocným vhodně komunikovat a hledat příhodná řešení. Pacientovi musí být ponechána svoboda rozhodnutí nebyť o svém zdravotním stavu informován nebo péči odmítnout. Avšak promyšlenému rozhodnutí musí vždy předcházet správné pochopení relevantních informací. Náležité poskytování informací musí být striktně individualizováno, musí respektovat nejen intelektuální schopnosti pacienta, ale také jeho momentální stav, který může být zásadně ovlivněn bolestmi, úzkostmi, obavami či strachem, vyžaduje tedy citlivou aplikaci etického principu respektu k autonomii pacienta, a to již při poskytování informací (5).

Pro poskytování informací onkologicky nemocným pacientům byla vypracována celá řada doporučení. U nás se jedná například o známé Desatero sdělování onkologické diagnózy (16) z roku 2001, které bylo velmi užitečné, protože představovalo první praktický návod před tím, než se s pravidly uvedenými v Úmluvě seznámila lékařská veřejnost. Mezinárodně uznávaným doporučením pro sdělování informací je následujících šest požadavků známých jako SPIKES:

- Setting up the interview (organizace) – správně zvolené klidné místo a dostatek času
- Perception (vnímání pacienta) – vyhodnocení očekávání pacienta a jeho informovanosti o aktuálním zdravotním stavu
- Invitation (získání zájmu pacienta) – zjištění, zda a jak podrobně si pacient přeje být o svém zdravotním stavu informován
- Knowledge (sdělení poznatků a informací) – přiměřené množství sdělovaných informací, respekt k individuální schopnosti pacienta přijímat další informace, srozumitelnost sdělených informací
- Emotions and empathic responses (emoce/projevy empatie) – připravenost na emocionální reakce a projevy, vyjádření pochopení závažné situace pacienta
- Strategy and summary (strategie a shrnutí) – vysvětlení plánu do budoucna a shrnutí konverzace (17).

M. Opatrná shrnula zásady a předpoklady správné komunikace s onkologicky nemocnými pacienty následovně:

- Akceptace – schopnost přijmout pacienta s úctou, respektem a bez výhrad jako bytost, která má svou důstojnost
- Empatie – jako vcitující se porozumění
- Autenticita – schopnost opravdovosti, důvěryhodnosti
- Schopnost navodit důvěru
- Schopnost mlčet a naslouchat
- Schopnost srozumitelného vyjadřování
- Schopnost přiměřeného informování s cílem nezahltit pacienta množstvím informací
- Podat informace pacientovi a jeho rodině, souhlasí-li s tím pacient
- Podávat jen pravdivé informace
- Schopnost překonat vlastní úzkost a strach (18).

Jak zdůrazňuje J. Halamková, „fáze pokročilého onemocnění po ukončení protinádorové léčby (fáze symptomatické paliativní péče) je pro pacienty i jejich blízké velmi důležitá část závěru života. Správné porozumění vlastní situaci a prognóze ze strany pacienta má zásadní význam pro průběh a kvalitu závěru života.“ (19). Halamková dodává, že pouze pacient, který pochopil, že se nachází v závěru života, se může rozhodovat, jakým způsobem by chtěl strávit zbytek svého života. Empatická komunikační podpora, profesionálně zvládnutý management symptomů, které provází onkologická onemocnění v závěru života, a dobrá koordinace péče mohou kvalitu života pacientů a jejich rodin v této fázi významně ovlivnit. Srozumitelně formulovaný plán péče, v němž jsou akceptována pacientova přání, představuje cenný nástroj, který v celém procesu vymezí jasnou strukturu. „Ze strany

³Více viz Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, § 38 (15).

lékařů často k otevřené komunikaci o těchto tématech nedochází vůbec, nebo až téměř v posledních dnech života pacienta. Jedná se o zásadní chybu, neboť pacienti, kteří mluví se svým lékařem o svých preferencích konce života, mají lepší kvalitu života v jeho závěru.“ (19). Halamková dále uvádí, že, „komunikační proces mezi lékařem a pacientem je vícerozměrný a zahrnuje vlastní obsah dialogu, emoční složku a neverbální komunikaci“. Je potřeba si uvědomit, že z pohledu lékaře je významnější věcný obsah sdělované informace, z pohledu pacientů má však srovnatelný význam také empatie lékaře a neverbální komunikace (19). Podle doporučených postupů pro resuscitaci by pro zlepšení komunikace a rozhodování o péči v závěru života měli zdravotníci používat komunikační postupy, které podporují vyplnění dříve vysloveného přání a plánů budoucí péče. Je potřeba aktivně zjišťovat hodnoty, přání a cíle pacientů, které by mohly ovlivnit další léčebný postup. Do diskuzí o plánování budoucí péče je třeba zapojit rovněž pacienty anebo rodinné příslušníky. Je nutné ujistit pacienta, že nebude opuštěn, že mu vždy bude poskytnuta symptomatická léčba a že bude nadále podporován v rozhodovacím procesu, ať už bude jeho rozhodnutí jakékoli. Kromě symptomatické léčby je potřeba zajistit pacientovi anebo rodině také psychologickou podporu (20).

Praktický pohled: Etické aspekty rozhodnutí DNR v onkologii

Rozhodnutí nezahájit kardiopulmonální resuscitaci, tedy rozhodnutí DNR v terminální fázi onkologických onemocnění, přináší významná etická dilemata. Na jedné straně stojí úsilí zdravotníků o konání dobra a snižování utrpení pacienta, na druhé straně prodlužování procesu umírání, prodlužování doby utrpení a respektování přání a rozhodnutí pacienta. Bylo provedeno několik výzkumů, které se zabývaly etickými aspekty rozhodování o DNR, jejichž cíli bylo popsat a prozkoumat, jaké etické uvažování uplatňují lékaři a sestry pro péči v onkologii a hematookologii (dále jen sestra) v souvislosti s rozhodnutím DNR, nebo jak rozumí konceptu svých etických kompetencí, aby mohli činit nebo být zapojeni do rozhodování o DNR, případně zda a jak si lze tyto dovednosti osvojit a rozvíjet (21, 22, 23). Příklady etických dilemat v rozhodnutí DNR v onkologii, které výzkumy detekovaly, zahrnovaly: neshody v profesním týmu ohledně konkrétních případů rozhodnutí DNR, rozdílné názory v posuzování rozhodnutí DNR mezi pacienty a příbuznými, dále situace, v nichž rozhodnutí DNR vychází z volby mezi autonomií pacienta a klinickou prognózou nemoci, a v neposlední řadě také situace, v nichž pacient a rodina nebyli lékařem informováni o rozhodnutí DNR (21).

Výsledky výzkumů ukazují, že pro uskutečňování eticky správných rozhodnutí DNR v onkologické a hematologické péči musí lékaři a sestry disponovat vhodnými ctnostmi a musí mít znalosti etických teorií a příslušných klinických doporučení. Dále provedené výzkumy poukázaly na skutečnost, že ve vztahu k rozhodnutím DNR v onkologii je vyžadován zvláštní druh etické kompetence, a to jak pro lékaře, tak pro sestry. Zjištěné kompetence zahrnovaly znalosti, ctnosti a zkušenosti a vědomý přístup k etickým zásadám. Etickou kompetenci ve zdravotnictví lze chápat jako schopnost zvládnout situaci, která zahrnuje etické dilema, adekvátním, eticky odpovědným způsobem. Etické kompetence tvoří

nedílnou součást znalostí, schopností a dovedností jedince nezbytnou pro zodpovědné a samostatné jednání. Podle uskutečněných výzkumů vyžadují etické kompetence zdravotnického personálu tři hlavní aspekty, které už dříve formuloval Eriksson (24): kvalitu charakteru, schopnost jednání a znalosti (being, doing, knowing). Charakter, neboli aspekt bytí, vyžaduje dobré charakterové vlastnosti a jedná se o formu etiky ctností. „Aspekt jednání“ se dovolává kvality jednání v eticky náročných situacích. Ke správnosti jednání slouží aspekt vědění, neboli znalost relevantních pokynů, klinických doporučení a etických principů a teorií, které vedou ke schopnosti zvažování mezi povinnostmi (deontologická etika) a důsledky jednání (utilitaristická etika) (22, 24).

Etické kompetence dále zahrnují schopnost jednat v souladu s etickými úsudky a rozhodnutími. Každé případné odchylení od požadovaných pokynů musí být učiněno po důkladném etickém zvážení. Pro udržování a rozvoj etických kompetencí výzkum akcentoval potřebu vytvoření příležitostí pro reflexi a diskuzi o etických dilematech (22).

Při etickém rozvažování v souvislosti s rozhodnutím DNR byly uplatňovány deontologické i utilitaristické argumenty a zároveň některé aspekty etiky péče. Z etických principů byly akcentovány především snaha nezpůsobit žádnou újmu a nezvýšit utrpení pacientů (princip nonmaleficence) a zajistit umírajícím pacientům důstojné umírání (důraz na lidskou důstojnost, tedy princip autonomie) (23).

Utilitární argumenty byly prezentovány snahou vyhnout se poškození pacientů vyvoláním stresu nebo strachu pacienta při sdělení o rozhodnutí DNR. Z etického hlediska je důležité rozlišovat mezi rozhodnutím, že kardiopulmonální resuscitace není indikovaná, a rozhodnutím, že diskuze o tomto rozhodnutí není pro pacienta žádoucí z důvodu ochrany před stresem. Dále je nutné zdůraznit, že rozhodnutí DNR se týká pouze kardiopulmonální resuscitace a neznamená, že by byla odepřena další relevantní a nezbytná péče. Doporučováno je důsledně zdokumentování diskuzí o předběžném plánování péče, rozhodnutí DNR a rozhodnutí pacienta (23).

Deontologické argumenty zaznamenané během výzkumu se týkaly potřeby jasných principů a povinností provázejících rozhodnutí DNR. V rámci této kategorie byla zdůrazněna práva pacienta na autonomii a na informace s možností vyjádření souhlasu nebo nesouhlasu s rozhodnutím DNR, dále lidská důstojnost a také povinnosti lékaře, které s těmito právy pacienta souvisí (23).

Požadavky etiky péče se ve výzkumu projevily etickým rozvažováním založeným na poskytování dobré péče o umírajícího pacienta. Jednalo se o snahu účastníků výzkumu poskytnout svým pacientům v terminálním stadiu nevléčitelné nemoci klidné a přirozené důstojné umírání. Účastníci výzkumu preferovali výraz „povolit přirozenou smrt“ (allow natural death) místo pojmu DNR. Dalším projevem pečovatelské etiky byla snaha účastníků poskytovat ohleduplnou péči a místo diskuze o DNR upřednostňovali informace o tom, co pro umírajícího pacienta mohou udělat, místo informací o tom, čeho se mají zdržet (23).

Výsledky výzkumů ukázaly, že ve vztahu k rozhodnutím DNR v onkologii lékaři a sestry primárně uplatňovali etické uvažování založené na situaci. Je nutné rozvíjet všechny tři aspekty etické kompetence, tj. kvalitu charakteru, schopnost jednání a znalosti. V této souvislosti výzkumy také poukázaly na důležitost prohlubování znalostí etických

teorií. Argumenty uváděné při řešení etických dilemat byly jak utilitárního, tak deontologického charakteru. Snaha vyhnout se způsobení újmy umírajícímu pacientovi je považována za utilitární argumentaci, zatímco apel na právo pacienta na autonomii a informace má deontologický charakter (22, 23).

Etika založená na filozofii vztahu s druhou osobou a setkání s druhým

K pacientovi je vždy nutné přistupovat v souladu s etickým principem respektu k autonomii a s respektem k lidské důstojnosti. Základní etické principy představují při vedení kvalifikované etické rozvahy během řešení etických dilemat zcela jistě užitečný rámec. Nepostradatelné jsou však také další faktory. Důležité je vidět v druhém člověku, jenž se na nás obrací v tísní, trpící lidskou bytostí. Etika je filozofická disciplína, v závěru si proto dovolme krátký filozofický diskurz. V souladu s teorií filozofa M. Bubera je nutné vstupovat s druhým člověkem do vztahu Já-Ty a vzájemnost vztahu dále pěstovat. Uvědomit si roli svého já. Nemocný by neměl být vnímán jako Ono, „neboť já základního slova Já-Ty je jiné než já základního slova Já-Ono. (...) Základní slovo Já-Ty lze říkat jen celou bytostí. Základní slovo Já-Ono nelze nikdy říkat celou bytostí. Není žádné já o sobě, nýbrž jen já základního slova Já-Ty a já základního slova Já-Ono. Říká-li člověk „já“, míní jednoho z obou. A tak je tu vždy jen to já, které člověk míní. I když říká „ty“ nebo „ono“, je tu já jednoho nebo druhého ze základních slov. (...) Kdo říká jedno ze základních slov, vstupuje do něho a stojí v něm. Život lidské bytosti se neomezuje jen na okruh sloves, která vyjadřují směřování za nějakým cílem. Nesestává jen z činností, jejichž předmětem je nějaké „něco“. Vnímám něco. Pociťuji něco. Představuji si něco. Chci něco. Cítím něco. Myslím na něco. Život lidské bytosti nesestává jenom ze všeho tohoto a pochodů tomu podobných. Toto všechno a pochody tomu podobné společně zakládají říši slova Ono. Ale říše slova Ty má jiný základ. Tomu, kdo říká „ty“, není předmětem žádné „něco“ (...) Ale ocitá se ve vztahu“ (4). A právě kvalita vztahu, který mezi lékařem a pacientem vznikne, je důležitým aspektem při léčbě onkologicky nemocných pacientů.

Důraz na vzájemnou blízkost, setkání s druhým člověkem a odpovědnost za něj klade také filozof E. Lévinas. „Lidské se v subjektu budí tehdy, když místo tvrzení „já jsem“ subjekt odpovídá na volání druhého „zde jsem“. Takto odpovídáme tváří v tvář utrpení, jež nás pronásleduje.“ (25) Tvář druhého člověka mluví dříve, než mluví řeč. Je

to především výraz, který prozradí mnohé ještě předtím, než přijdou slova (26). Tvář je neuchopitelná a nedotknutelná, avšak vidíme-li rty, líce a věnujeme-li jim pozornost, obrácíme se k druhému jako k předmětu, nikoli jako k Druhému. Setkání s tváří „Je záležitost navescrz etická“ (27). „Je to chvíle, kdy mě Druhý nutí k tomu, abych se stal dobrým.“ (28) „Tvář ke mně mluví, a tím mě vybízí ke vztahu.“ (3) Zavazuje mě ke starosti o Druhého. Tvář Druhého mi nesmí být lhotejná, ale naopak mě rozechvívá. Nenechává mě v poklidu. Setkání s tváří Druhého – jakmile ten na mě pohlédne – mě činí odpovědným. Před tváří Druhého nesmím zůstat němý. Odpovědi však nejsou slova, ale jsem jí já sám ve své odpovědnosti. „Je to odpovědnost přesahující hranice mého vlastního konání.“ (27) „Lidské Já se totiž stává lidským teprve tehdy, když zaslechne volání ponížených a uražených, když je jím zneklidněno a začne se strachovat kvůli zranitelnosti druhého.“ (25)

Závěr

Léčit pacienty s onkologickým onemocněním je bezpochyby náročné. Při rozhodování o způsobu léčby je nutné dbát nejen na realizovatelné a účelné možnosti léčby, které nám současný stav poznání v onkologii nabízí, ale také na důsledné a srozumitelné informování pacienta o charakteru nemoci a její prognóze, o zamýšlených diagnostických a terapeutických postupech a o potenciálních rizicích, která mohou během léčby pacienta nastat. Je rovněž velmi důležité, aby si pacient a lékař vzájemně naslouchali, aby kvalita jejich vztahu byla založena na kooperativním modelu. Pacient nemá stejné odborné znalosti o své nemoci (nejedná-li se o pacienta lékaře) ani zkušenosti s jejím průběhem, prognózou a léčbou. Lékař je tedy tou odpovědnou osobou, která má etickou a právní povinnost informovat svého pacienta o nemoci takovým způsobem, aby pacient adekvátně porozuměl nejen terapeutickému cíli příslušné léčebné intervence a poměru risk/benefit, které nabízená terapie přináší, ale aby měl rovněž jasnou představu o kvalitě následného života, tedy o možných budoucích obtížích a důsledcích nabízené terapie a o prognóze svého onemocnění (5). Lékaři si musí neustále uvědomovat závažnost vlastní odpovědnosti za všechna učiněná rozhodnutí během léčby. Neméně důležité je, aby zdravotníci rozvíjeli své etické kompetence a prohlubovali své znalosti etických teorií a etických principů. K uvedeným povinnostem a odpovědnostem by mělo být lidskou samozřejmostí neustále vytváření nezbytné atmosféry vzájemného porozumění, úcty a důvěry.

LITERATURA

1. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 8th edition. Oxford University Press: New York 2019. ISBN 978-0190640873.
2. Jonas H. Princip odpovědnosti. Pokus o etiku pro technologickou civilizaci. Z něm. originálu Das Prinzip Verantwortung: Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation, Frankfurt a. M. 1979, přel. Bígl Z, Horyna B. Oikoymen: Praha 1997. ISBN 80-86005-06-2.
3. Lévinas E. Totalita a nekonečno. Oikoymen: Praha 1997. ISBN 80-86005-20-8.
4. Buber M. Já a Ty. Z něm. originálu Ich und Du, München 1937, přel. Navrátil J, Babka P. Portál: Praha 2016. ISBN 978-80-262-1093-1.
5. Jedličková A. Etické konotace léčby onemocnění covid-19. Vnitř Lék 2020;66(7):8–12.
6. Finek J. První linie léčby metastatického renálního karcinomu – kdy, jakému pacientovi a kterou terapií? Klin Onkol 2021;34(2):2575. Zpracováno podle videoarchivu konference. [cit. 2022–12–12]. Dostupné z WWW: <<https://www.mujipecient.cz/z-oboru/prvni-linie-lecby-metastatickeho-renalniho-karcinomu-kdy-kteremu-pacientovi-a-jakou-terapii>>.
7. Česká onkologická společnost. Modrá kniha České onkologické společnosti. s. 177. [cit. 2022–12–09]. Dostupné z WWW: <<https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/21.pdf>>.

8. Kant I. Základy metafyziky mravů. Přel. Menzel. L. Oikoymen: Praha 2014. ISBN 978-80-7298-501-2.
9. Hill J. Soudný utilitarismus Johna Stuarda Milla. Přel. Modrá E. In: Čapek J et al. Přístupy k etice II. Filosofie: Praha 2015. ISBN 978-80-7007-442-8.
10. Akvinský T. Otázky o ctnostech I: O ctnostech obecně. Přel. Machula T. Krystal OP: Praha 2012. ISBN 978-80-87183-46-5.
11. McDowell J. Mind, Value, and Reality. Harvard University Press: Cambridge, Massachusetts 1998. ISBN 0-674-00713-1.
12. Fletcher J. Situační etika. Kalich: Praha 2009. ISBN 978-80-7017-126-4.
13. Held V. Etika péče. Osobní, politická a globální. Z angl. originálu The Ethics of Care: Personal, Political, and Global, Oxford University Press 2006, přel. Urban P. Filosofie: Praha 2015. ISBN 978-80-7007-447-3.
14. Sdělení Ministerstva zahraničních věcí č. 96/2001 Sb.m.s. Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny. Kapitola III, čl. 10,

odst. 2. [cit. 2022–12–02]. Dostupné z WWW: <https://www.lkcr.cz/doc/cms_library/96-2001-umluva-o-lid-pravech-a-biomedicine-100419.pdf>.

15. Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, § 38. In: Sběrka zákonů České republiky 2011. ISSN 1211-1244. [cit. 2022–12–02]. Dostupné z WWW: <<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372>>.

16. Vorlíček J. Sdělování onkologické diagnózy. Vnitr Lek 2001;47(8):544-547.

17. Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist 2000;5(4):302-311. [cit. 2022-12-12]. Dostupné z WWW: <<https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-4-302>>.

18. Opatrná M. Etické problémy v onkologii. 2. přepracované a doplněné vydání. Mladá fronta: Praha 2017. s. 107. ISBN 978-80-204-4522-3.

19. Halámková J, Sláma O, Adámková Krákorová D et al. Komunikace s onkologickým pacientem. Vnitr Lek 2019;65(5):359-362.

20. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation 2021;161:1-60. [cit. 2022-12-12]. Dostupné z WWW: <<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.003>>.

21. Petterson M, Hedström M, Höglund AT. Striving for good nursing care: Nurses' experiences of do not resuscitate orders within oncology and hematology care. Nursing Ethics 2014;21(8):902-915.

22. Petterson M, Hedström M, Höglund AT. Ethical competence in DNR decisions – a qualitative study of Swedish physicians and nurses working in hematology and oncology care. BMC Med Ethics 2018;19(63):1-12.

23. Petterson M, Hedström M, Höglund AT. The ethics of DNR-decisions in oncology and hematology care: a qualitative study. BMC Med Ethics 2020;21(66):1-9.

24. Eriksson S, Helgesson G, Höglund A. Being, Doing, and Knowing: Developing Ethical Competence in Health Care. J Acad Ethics 2007;5:207-216.

25. Chalierová C. O filosofii Emmanuela Lévinase. Ježek: Praha 1993. ISBN 80-901625-0-9.

26. Lévinas E. Být pro druhého. Zvon: Praha 1997. ISBN 80-7113-217-9.

27. Lévinas E. Etika a nekonečno. Oikoymenh: Praha 1994. ISBN 80-85241-67-6.

28. Chalierová C. Tři komentáře k filosofii Hanse Jonase a Emmanuela Lévinase. Ježek: Praha 1995. ISBN 80-901625-6-8.

KNIŽNÍ NOVINKA



Komplikace onkologických pacientů a možnosti jejich řešení v primární péči

Samuel Vokurka a kol.

Monografie prakticky zpracovává základní komplikace a postižení u onkologických pacientů v aktivní léčbě nebo po jejím ukončení. Zahrnuje specifické problémy, se kterými může být konfrontován lékař prvního kontaktu (praktický lékař, ambulantní specialista). Jednotlivé kapitoly přinášejí základní informace k projevům a diferenciální diagnostice konkrétní komplikace, jsou uvedeny základní postupy pro farmakologickou a nefarmakologickou intervenci.

Autorský kolektiv vedený zkušeným autorem profesorem Vokurkou zpracoval široký okruh témat od kožní toxicity přes onkologické rány, postižení dutiny ústní, nevolnost a zvracení, horečky při infekci nebo malignitě, výživu a malnutrii, průjem a zácpu, bolest, únavu, krvácení, ascites, problematiku stomií, problematiku sexuality až po možnosti fyzické aktivity, rehabilitace, fyzioterapie a řešení akutních stavů v paliativní a domácí péči.

Publikace je určena především pro denní praxi praktických lékařů a ambulantních specialistů, ale užitečná je i pro ošetrovatelskou praxi a domácí péči.

Cena: 349 Kč, stran: 160, ISBN 978-80-271-3556-1, vydáno: 2023

Klinická mikrobiologie a její role v současné medicíně

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Je předložena charakteristika současné klinické mikrobiologie a její role v moderní medicíně. Článek definuje hlavní cíle mikrobiologického vyšetření a zásady antibiotického i diagnostického stewardshipu. Hlavní důraz je kladen na správnou interpretaci mikrobiologických výsledků.

Klíčová slova: medicína, klinická mikrobiologie, interpretace.

Clinical microbiology and its role in current medicine

The characteristics of current clinical microbiology and its role in modern medicine are presented. The article defines the main objectives of microbiological examination, principles of antibiotic and diagnostic stewardship. The main emphasis is placed on the correct interpretation of microbiological results.

Key words: medicine, clinical microbiology, interpretation.

V současné době exponenciálního nárůstu lékařských poznatků je zřejmé, že diagnostika a terapie závažných kardiovaskulárních, onkologických, neurologických a dalších nemocí se významně zkvalitňují a vedou ke zvyšování úspěšnosti léčby pacientů. Stoupající možnosti medicíny, především v oblasti intenzivní péče, jsou však spojeny s vyšší pravděpodobností vzniku komplikujících bakteriálních onemocnění. Zvyšující se počet invazivních výkonů, terapeutických i diagnostických, výrazně ovlivňuje přímo či nepřímo lidskou bakteriální mikroflóru, ať už například vystavením pacientů nemocničnímu prostředí s mnoha zdroji multirezistentních (MDR) bakterií, přímými zásahy do systémů s přirozenou mikroflórou nebo souvisejícím selektivním tlakem antibiotik. Velká část těchto infekcí má endogenní charakter a etiologické agens pochází z lidské mikroflóry. Je vhodné v této souvislosti zdůraznit, že bakteriální mikroflóra je pro lidský život nezbytná, na druhé straně však představuje zdroj potenciálních patogenů, které se uplatňují v rozvoji celé řady infekcí, včetně život ohrožujících stavů (1, 2).

K hlavním problémům současné medicíny a lidské společnosti obecně patřily, patří a stále patřit budou infekční onemocnění. Tato skutečnost byla jednoznačně potvrzena světovou pandemií covidu-19. Je však nutné zdůraznit, že vedle onemocnění covid-19 je velká řada dalších infekcí, které rovněž představují pro jednotlivé pacienty i lidskou společnost značné nebezpečí. V souvislosti s infekčními onemocněními

je zřejmá zásadní role lékařské/klinické mikrobiologie (tyto termíny lze chápat jako synonyma). Hlavním cílem klinické mikrobiologie je stanovení etiologických agens infekčních onemocnění, resp. potvrzení či vyloučení onemocnění vyvolaných mikroorganismy, tedy viry, bakteriemi, kvasinkami, plísněmi, prvky či červy. Je však nutné poukázat, že cílem není jen vlastní izolace a identifikace příslušného mikroorganismu, ale současně jeho správná interpretace ve vztahu k nemoci u konkrétního pacienta. Lze předpokládat, že více než polovina všech lékařských rozhodnutí je učiněna na základě výsledků laboratorních vyšetření. Zhruba 25 % těchto výsledků však nemá přímý pozitivní vliv na pacienta, z čehož vyplývá nutnost redukovat toto procento (3). Uvedená skutečnost se týká i klinické mikrobiologie. Klinickou mikrobiologii je nutné chápat jako základní lékařskou specializaci se zaměřením na konkrétního pacienta, diagnostiku infekčního onemocnění a určení příslušných vlastností etiologického agens (například v případě bakterií jejich citlivosti/rezistence k antibiotikům). Současně je však nutné velmi pečlivě posoudit význam mikrobiologických výsledků vzhledem k přirozené lidské mikroflóře, resp. mikrobiomu. V kontextu klinické mikrobiologie je vhodné specifikovat lidský mikrobiom, který je přirozenou součástí lidského těla. Tento termín lze definovat jako soubor všech mikroorganismů (tedy bakterií, kvasinek, prvků a virů) v lidském těle, i když se často interpretuje především jako komplex

prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.

Ústav mikrobiologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
milan.kolar@fnol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(1):E11-E14

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2022

Článek přijat po recenzích: 13. 1. 2023

všech bakterií. Celkový počet bakteriálních buněk v lidském těle lze odhadnout na cca 39 bilionů (tedy 39×10^{12}) a z hlediska celkového počtu bakterie mírně (1,3 : 1) převyšují vlastní buňky lidského těla (cca 30 bilionů) (4). V současné době je zřejmé, že lidský mikrobiom má zcela zásadní vliv na lidský život a tato skutečnost je mnohem významnější, než se původně předpokládalo (5, 6). Přítomnost lidského mikrobiomu však představuje problém při hodnocení výsledků celé řady mikrobiologických vyšetření, protože je nutné odlišit skutečného původce onemocnění od přirozené součásti mikroflóry. Tato skutečnost se odráží v diferenciálně-diagnostické rozvaze, která musí vzít v potaz složitý vztah mezi lidským tělem a mikrobiomem a adekvátně analyzovat získaná data ve vztahu k infekčnímu onemocnění či klinickému stavu pacienta. Stanovení klinického významu, resp. zdali je daný mikroorganismus příčinou infekčního onemocnění, nebo se jedná o součást mikroflóry či anamnestickou reakci lidského těla na již proběhlou infekci v případě sérologických vyšetření, je v řadě případů velmi obtížné. Nicméně právě tato skutečnost patří k základní charakteristice klinické mikrobiologie. Je nutné poukázat na další, neméně významnou, roli klinické mikrobiologie v rámci celé lidské společnosti, a to sledování nejvýznamnějších bakteriálních, mykotických, virových a parazitárních původců infekčních onemocnění a jejich vlastností. Klasickým příkladem je analýza vývoje rezistence bakterií k antibiotikům s cílem zachovat účinnost antibakteriálních přípravků, a tím schopnost léčit bakteriální infekce. Konkrétně se jedná například o významnou evropskou databázi EARS-Net, která je volně přístupná a představuje velmi důležitý zdroj informací o antimikrobiální rezistenci (AMR) (7). Neméně významným cílem je vytváření podkladů pro iniciální antibiotickou léčbu závažných bakteriálních infekcí (například sepsí), kdy není možné čekat na finální výsledek mikrobiologického vyšetření (1).

Právě na příkladu bakteriálních infekcí lze lépe vysvětlit definici klinické mikrobiologie. Tato onemocnění představují významný problém současné medicíny a hlavní důvody lze definovat následujícími body:

- bakteriální infekce jsou velmi často endogenního charakteru, resp. původce pochází z přirozeného mikrobiomu lidského těla (především v případě nozokomiálních infekcí),
- zvyšuje se rezistence bakterií k účinku antibakteriálních léčiv a s tím související riziko selhání nasazené antibiotické léčby,
- stoupá počet imunokompromitovaných pacientů a osob s umělými materiály, což ve svém důsledku zvyšuje pravděpodobnost rozvoje infekce vyvolané fakultativně patogenním mikroorganismem,
- stále více se používají invazivní diagnostické i léčebné postupy ovlivňující lidský mikrobiom.

Klinická mikrobiologie se významně podílí na diagnostice infekčního onemocnění. Je vhodné zdůraznit, že již vlastní význam slova infekce se postupně vyvíjí. Původně byl tento pojem chápán spíše epidemiologicky. Tedy jako přenos patogenní bakterie (nákaza) a její přítomnost v lidském těle. V současném pojetí tato definice již neodpovídá modernímu přístupu k problematice bakteriálních onemocnění. Samozřejmě nadále existují exogenní infekce, kdy patogenní bakterie pochází z vnějšího zdroje. Toto je typické pro zoonózy (infekční onemocnění se zdrojem v animální oblasti), jako jsou průjemovitá onemocnění

v komunitním prostředí, například kamylobakterií a salmonelózy. Nicméně značná část bakteriálních infekcí, v případě infekcí vzniklých v souvislosti s pobytem ve zdravotnickém zařízení dokonce ta větší, je vyvolána bakteriemi tvořícími normální mikrobiom lidského těla. V tomto případě je platnost výše uvedené epidemiologické definice limitována. Bakterie je již přítomna v lidském těle a bakteriální infekci lze definovat jako nefyziologickou interakci mezi bakterií a makroorganismem zahrnující nejen laboratorní (například hodnoty C-reaktivního proteinu, leukocytů, prokalcitoninu, presepsinu) a klinické známky onemocnění, ale i patofyziologické změny na úrovni buněk lidského těla (například exsudace, leukocytární infiltrace), které následně vedou (ale taky nemusí) ke klinickým projevům bakteriální infekce.

K hlavním úlohám klinické mikrobiologie patří poskytování správných výsledků mikrobiologických vyšetření s cílem snižovat možnost chybné interpretace, především přeceňování klinicky nevýznamných výsledků. Jako příklad lze uvést sdělování výsledků pozitivních hemokultur. Kolář et al. v multicentrické studii realizované v České republice prokázali, že v případě koaguláza-negativních stafylokoků lze za skutečného původce považovat pouze 10 % izolátů (8). Je tedy velmi vhodné předávat výsledek pozitivní hemokultury za současného zhodnocení klinického stavu pacienta a posouzení jeho klinického významu (antibiotická léčba není v řadě případů nutná). Již při vlastním zpracování klinických materiálů odebraných od pacientů s předpokládanou infekcí je zcela zásadní posouzení získaných výsledků v souvislosti s klinickou diagnózou. Toto posouzení musí probíhat jako součást mikrobiologického vyšetření a na jeho základě je možné určit pravděpodobné etiologické agens a v případě bakterií/kvasinek stanovit jejich citlivost/rezistenci k antibiotikům/antimykotikům. Nedílnou součástí je posouzení klinické významnosti výsledku, resp. přítomnosti přirozené mikroflóry bez klinického významu.

Současná klinická mikrobiologie přináší významné urychlení přesné detekce etiologického agens. Například diagnostický systém MALDI TOF založený na hmotnostní spektrometrii umožňuje, vedle téměř okamžitého (v průběhu 5 minut) určení bakteriálních kolonií na příslušné agarové půdě po 12–18hodinové inkubaci, i identifikaci bakteriálních patogenů přímo v klinickém materiálu, například v pozitivní hemokultuře. Pokud se navíc provede detekce vybraných genů rezistence na základě polymerázové řetězové reakce (PCR), tak přes skutečnost, že případný pozitivní výsledek nemusí nutně znamenat fenotypovou rezistenci, je vhodné jej vzít v potaz v antibiotické léčbě u závažných infekcí. Je nutné zdůraznit, že rychlá a přesná mikrobiologická diagnostika umožňuje:

- určení či potvrzení správné klinické diagnózy,
- zvolení vhodné terapie, včetně antibiotické léčby,
- zkrácení délky léčby, především antibiotické,
- deeskalaci širokospektré antibiotické léčby na aplikaci antibiotik s užším spektrem účinku,
- přechod z parenterální antibioterapie na perorální,
- redukcii případné toxicity a nežádoucích vedlejších účinků antibiotik,
- včasnou detekci MDR bakteriálních patogenů a zvýšení efektivity hygienicko-epidemiologických režimů,
- redukcii rozvoje AMR,
- redukcii celkových finančních nákladů na léčbu,
- zlepšení výsledku léčby pacienta a zkrácení délky hospitalizace.

Důležitým pojmem souvisejícím s klinickou mikrobiologií je diagnostický stewardship, který lze definovat jako soubor opatření vedoucích k racionální indikaci, správné realizaci a adekvátní interpretaci výsledků mikrobiologických vyšetření (9, 10). Tento pojem je sice chápán i jako součást antibiotického stewardshipu, ale jeho význam je mnohem širší a je vhodné tyto termíny odlišovat. Diagnostický stewardship zahrnuje tři fáze, a to preanalytickou (odebrání správného klinického vzorku a odpovídající transport do mikrobiologické laboratoře), analytickou (správný výběr a provedení mikrobiologického vyšetření) a postanalytickou (adekvátní interpretace mikrobiologických výsledků). Jeho definice je tedy mnohem širší než v případě antibiotického stewardshipu.

Aplikace diagnostického stewardshipu může významně zkvalitnit laboratorní diagnostiku infekčního onemocnění. Současně zlepšuje využívání zdrojů a zkvalitňuje údaje pro monitorovací programy, například sledování nejvýznamnějších bakteriálních původců infekcí a jejich AMR. Jednotlivé součásti diagnostického stewardshipu lze definovat následovně:

- správný výběr a odběr klinického materiálu k mikrobiologickému vyšetření (Tabulka 1),
- správné skladování a transport klinických vzorků do laboratoře (Tabulka 1),
- správné označení klinických materiálů, včetně uvedení předpokládané či potvrzené diagnózy,
- správná volba mikrobiologických vyšetření (kultivace, PCR, sérologie atd.) na základě pečlivého posouzení jejich výhod i nevýhod (resp. schopnosti potvrdit či vyloučit infekci) v kontextu klinických informací u konkrétního pacienta,
- správné provedení mikrobiologických vyšetření,
- správná interpretace a adekvátní předávání výsledků, včetně okamžitého informování o kritických výsledcích, například v případě pozitivních hemokultur či likvorů.

Nedílnou součástí léčby bakteriálních infekcí je aplikace antibiotik, která cíleně zasahují etiologická agens. Antibakteriální přípravky tak, jak je známe v současné medicíně, jsou používány více než 80 let. Přes jejich velký rozmach v 60. a 70. letech minulého století, dokumentovaný vývojem a zavedením celé řady nových přípravků do klinické praxe, představují bakteriální infekce stále velký problém, jehož významnost neustále stoupá. Současná medicína je dokonce konfrontována s reálnou hrozbou ztráty účinku antibiotik na bakterie a s tím související schopnosti, léčit bakteriální infekce (11, 12). Zvyšující se odolnost bakteriálních patogenů k antibakteriálním léčivům přináší možnost návratu do nové „bez-antibiotické éry“, v níž nebudou k dispozici adekvátní antibiotika pro léčbu infekcí s etiologickou rolí MDR a panrezistentních bakterií. Je nutné zdůraznit, že mikroorganismy jsou součástí živé přírody a mohou kontinuálně měnit své vlastnosti. Tato adaptabilita přináší pro lidskou společnost velký problém, protože bakterie, viry, kvasinky a další mikroorganismy se mohou přizpůsobovat vnějším podmínkám, měnit svoji schopnost vyvolávat onemocnění (například zvýšením virulence) a současně se adaptovat na příslušnou léčbu. Nezbytnou součástí terapeutického přístupu k pacientům s bakteriálními infekcemi je aplikace antibakteriálních přípravků. Účinnost antibiotické léčby je

však stále více limitována stoupající odolností patogenních bakterií, což výrazně zvyšuje pravděpodobnost selhání antibiototerapie a s tím související morbiditu i mortalitu pacientů (13–15).

Aplikace antibiotik snižuje přirozenou kolonizační (mikrobiomovou) rezistenci a vede k selekci MDR bakterií, negativnímu ovlivnění imunitního systému a vyšší pravděpodobnosti rozvoje nozokomiální infekce s etiologickou rolí MDR bakteriálních patogenů (11). MDR bakterie mohou být v gastrointestinálním traktu přítomné po dlouhou dobu a aplikace antibiotik prodlužuje jejich přetrvávání, čímž se zvyšuje možnost jejich uplatnění jako původců infekce, což bylo prokázáno ve studii Koláře et al. (16). Lze předpokládat, že značná část aplikací antibiotické léčby je nadbytečná, což vede k nejen k rozvoji AMR, zvýšenému riziku vedlejších nežádoucích účinků, ale současně k prodloužení celkové délky hospitalizace a zvyšování finančních nákladů. Nejčastější příčiny nevhodné antibiototerapie lze definovat následujícími body:

- léčba respiračních a gastrointestinálních infekcí způsobených viry,
- léčba klinicky nevýznamné bakteriurie (s výjimkou gravidních žen a pacientů postupujících urologické výkony),
- chybná interpretace mikrobiologických výsledků, především léčba bakterií či kvasinek patřících do normálního mikrobiomu,
- nevhodné spektrum antibiotika zvoleného pro léčbu předpokládané bakteriální infekce,
- nerespektování lokálních doporučených postupů,
- intravenózní aplikace v případě, kdy lze antibiotikum aplikovat perorálně,
- nevhodné dávkování (dávka, interval) a neodpovídající celková délka antibiototerapie,
- nerespektování případné alergie na antibiotika,
- prodloužení antibiotické profylaxe nad 24 hodin,
- nevyužívání principu deeskalace, především u pacientů v intenzivní péči.

Možným řešením uvedeného problému je aplikace antibiotického stewardshipu. Tento termín lze definovat jako soubor opatření vedoucích k racionální antibiotické léčbě založené na adekvátním výběru antibakteriálních léčiv, odpovídající délce jejich aplikace a současně vhodném způsobu podání (17–19). Primárním cílem je zabezpečit, aby každý pacient dostal adekvátní antibiotickou léčbu, tedy správné konkrétní antibiotikum, ve vhodné dávce, časování a celkové době aplikace a současně redukce možných nežádoucích účinků. Sekundárním cílem je omezit rozvoj AMR a riziko kolonizace pacienta MDR bakteriemi, včetně *Clostridioides difficile*, zkrátit délku hospitalizace a snížit celkové finanční náklady na léčbu. Systém antibiotického stewardshipu je velmi komplexní a obsahuje celou řadu jednotlivých programů a činností, které lze stručně charakterizovat následujícím přehledem:

- adekvátní identifikace bakteriálních patogenů, resp. správná interpretace mikrobiologických výsledků,
- hodnocení výskytu frekvence bakteriálních původců u jednotlivých infekcí či infekčních komplikací,
- analýza bakteriální rezistence k antibiotikům (včetně jejího vývoje) podle všech nutných kritérií a za definovaných pravidel,

- analýza cest a šíření MDR bakterií za využití moderních molekulárně-genetických metodik,
- tvorba lokálních a celostátních doporučených postupů pro iniciální antibiotickou léčbu,
- realizace antibiotické léčby na základě klinického stavu pacienta, mikrobiologických výsledků a vývoje příslušných zánětlivých markerů,
- adekvátní antibiotická profylaxe,
- hodnocení spotřeby antibiotik podle všech nutných kritérií, realizace antibiotických konzilií a schvalování vázaných antibiotik v rámci činnosti antibiotických středisek,
- zabezpečení adekvátního týmu a reálné spolupráce všech příslušných lékařských specializací,
- vzdělávání odborníků v problematice AMR i antibiotické léčby a současně informování laické veřejnosti o této problematice.

Důležitými činnostmi v rámci antibiotického stewardshipu je monitorování frekvence bakteriálních patogenů, včetně jejich rezistence k antibiotikům, a genetická analýza za účelem stanovení zdrojů a cest šíření MDR bakterií. Tyto činnosti úzce souvisí s realizací hygienicko-epidemiologických opatření, hodnocením jejich účinnosti a současně významně přispívají k prevenci šíření AMR.

V rámci dodržování kvality mikrobiologických výsledků je velmi důležité postupovat podle národních a mezinárodních doporučených postupů a současně akreditovat mikrobiologické metodiky dle příslušných standardů (například normy ISO 15189). Neméně důležitá je snaha o zabezpečení co nejširší možnosti mikrobiologických vyšetření, včetně doby provozu mikrobiologické laboratoře. V současné době je zřejmý rozvoj klinické mikrobiologie založený na nejnovějších technologických možnostech včasné mikrobiologické diagnostiky. Bohužel je zde významná limitace. Na jedné straně je reálná možnost ve zkrácené době identifikovat bakteriální patogeny a jejich rezistenci k antibiotikům, což může být pro řadu pacientů se závažnými bakteriálními infekcemi zcela zásadní pro úspěšnou léčbu. Na druhé straně je však nutné si položit otázku, jsou využívány všechny současné možnosti v mikrobiologické

diagnostice na 100 %? Je nutné přiznat, že nikoliv, například pro řadu pacientů by bylo velmi přínosné zpracovat pozitivní hemokulturu ihned při prvním signálu positivity, byť je tento ve večerních hodinách (a ne následující den ráno). Jinými slovy je to otázka organizace práce mikrobiologických laboratoří. Samozřejmě je nutné si uvědomit všechny překážky pro reorganizaci v tomto smyslu, především nedostatek lékařů, včetně mikrobiologů, a finanční náročnost. Světová pandemie covidu-19 jasně ukázala na výše uvedenou problematiku a je zřejmé, že v delším časovém horizontu bude nutné tímto směrem uvažovat.

V rámci klinické mikrobiologie lze definovat určité parametry, které lze aplikovat jako indikátory kvality v konkrétním zdravotnickém zařízení, například:

- 30denní mortalita vybraných infekčních onemocnění,
- délka hospitalizace v případě definovaných bakteriálních infekcí,
- procento infekcí vyvolaných *Clostridioides difficile*,
- struktura antibioterapie, hodnocení spotřeby vybraných antibiotických skupin či konkrétních antibiotik,
- úroveň AMR v rámci definovaných epidemiologických jednotek (úroveň celého zdravotnického zařízení i jednotlivých oddělení),
- klonální šíření bakteriálních patogenů v rámci definovaných epidemiologických jednotek,
- u všech výše uvedených parametrů je však nutná adaptace na lokální úroveň.

Závěrem lze konstatovat, že významnou roli v řešení infekčních nemocí v jejich plné šíři má moderní klinická mikrobiologie. Důsledné uplatňování zásad diagnostického a antibiotického stewardshipu umožní nejen správné určení diagnózy, ale současně i adekvátní léčbu. Neméně významný dopad klinické mikrobiologie lze spatřovat v řešení jednoho z nejdůležitějších problémů současné medicíny, a to problematiky AMR.

Podpořeno Projektem „Národní institut virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU“.

LITERATURA

1. Kolář M, Rejman D, Bardoň J. Zásady antibiotické léčby. Univerzita Palackého v Olomouci, 2020.
2. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ* 2017;356:j831.
3. Gronthoud FA. Practical clinical microbiology and infectious diseases a hands-on guide. CRC Press, 2020.
4. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533.
5. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020;8:103.
6. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017;3:71-82.
7. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>.
8. Kolář M, Heinigeová B, Bartoníková N et al. Grampozitivní patogeny při infekcích krevního řečiště – multicentrická studie. *Klin Mikrobiol Inf Léč*. 2003;9:244-252.
9. Patel R, Fang FC. Diagnostic stewardship: opportunity for a laboratory–infectious diseases partnership. *Clin Inf, Dis*. 2018; 67:799-801.
10. Curren EJ, Lutgring JD, Kabbani S, et al. Advancing diagnostic stewardship for healthcare-associated infections, antibiotic resistance, and sepsis. *Clin Inf, Dis*. 2022;74:723-728.
11. Kolář M. Bacterial infections, antimicrobial resistance and antibiotic therapy. *Life*. 2022; 12:468.
12. Laxminarayan R, Duse A, Watal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect, Dis*. 2013;13:1057-1098.
13. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1987-1994.
14. Kang CI, Chung DR, Ko KS, et al. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2012;91:115-121.
15. Herkel T, Uvizil R, Doubravská L, et al. Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomed Papers*. 2016;160:448-455.
16. Kolář M, Htoutou Sedláková M, Pudova V, et al. Incidence of fecal Enterobacteriaceae producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies. *Biomed Papers*. 2015;159:100-103.
17. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, et al. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:793-798.
18. Srinivasan A. Antibiotic stewardship: Why we must, how we can. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:673-679.
19. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18:480.

Optimální cévní přístup k hemodialýze aneb co nám současná medicína nabízí

Ondřej Hloch¹, Jan Brož¹, Jan Masopust¹, Dana Mokrá¹, Martin Souček¹, Sabina Pálová¹, Karel Vik², Ondřej Pátek¹, Jiří Charvát¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Klinika kardiovaskulární chirurgie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Hemodialýza představuje pro pacienty s akutním i chronickým selháním funkce ledvin život zachraňující metodu. Tato léčba vyžaduje dostatečně kapacitní a bezpečný cévní přístup. Zajištění optimálního cévního přístupu je tak předpokladem a nedílnou součástí péče o tyto nemocné. Kromě běžně známých cévních přístupů, jako jsou netunelizovaný nebo tunelizovaný hemodialyzační katétr a AV fistule, jsou k dispozici i metody méně známé, jako je translumbální nebo přímo do pravé síně chirurgicky zavedený hemodialyzační katétr. Tyto alternativní přístupy jsou však pro některé pacienty jedinou, život zachraňující alternativou. Ambicí tohoto přehledového článku je nabídnout ucelený pohled na dostupné možnosti cévního přístupu, algoritmus jeho volby a řešení nejčastějších komplikací v klinické praxi.

Klíčová slova: AV fistula, cévní přístup, hemodialýza, katétr.

Optimal vascular access to hemodialysis, or what modern medicine offers us

Hemodialysis is a life-saving method for patients with acute and chronic kidney failure. This treatment requires sufficiently large and safe vascular access. Ensuring optimal vascular access is therefore a prerequisite and an integral part of the care of these patients. In addition to commonly known vascular approaches such as non-tunneled or tunneled hemodialysis catheters and AV fistulas, less well-known methods are also available, such as a translumbar or directly surgically inserted hemodialysis catheter into the right atrium. However, these alternative approaches are the only, life-saving alternative for some patients. The ambition of this review article is to offer a comprehensive view of the available options for vascular access, the algorithm for its selection and solutions to the most common complications in clinical practice.

Key words: AV fistula, vascular access, hemodialysis, catheter.

Úvod

Z posledních dat z roku 2021 České nefrologické společnosti vyplývá, že v České republice vyžaduje pravidelnou hemodialyzační (HD) léčbu 5945 pacientů, kteří navštěvují jedno z 114 dialyzačních středisek. Celkový počet hemoeliminálních výkonů dosáhl za rok 2021 čísla 887 592. V posledním roce pak bylo do chronického HD programu zařazeno 2175 nových pacientů (1). Tato početná skupina, do které ročně přibývají tisíce nových nemocných, vyžaduje dlouhodobý cévní přístup, který vyhovuje nárokům přístrojové hemodialýzy a současně zajišťuje pacientům co možná nejlepší kvalitu života. Tyto skutečnosti činí z problematiky hemodialyzačního cévního přístupu důležité téma ovlivňující délku života těchto nemocných.

Z hlediska časové naléhavosti a trvání hemoeliminace (Tab. 1) rozdělujeme indikační skupiny na akutní a dlouhodobou hemodialyzační péči. V rozhodovacím procesu jaký typ vstupu zvolit dále sehrává klíčovou roli individuální posouzení každého pacienta se zohledněním anatomických poměrů, rizika selhání vstupu, předpokládaná délka použití a v neposlední řadě i preference samotného nemocného. Toto rozhodnutí patří do rukou interdisciplinárního týmu nefrologa, radiologa, cévního chirurga a v případě vstupu akutního intenzivisty. Základním cévním přístupem pro akutní nemocniční hemodialýzu je netunelizovaný hemodialyzační katétr zavedený do centrálního žilního řečiště. Pokud je předpoklad, že potřeba eliminačních metod přesáhne

Tab. 1. Volba typu cévního přístupu podle časového hlediska

Hemoeliminace akutní:	Možno ponechat
1. volba: netunelizovaný HD katétr cestou v. jug. l. dx.	7–14 dnů
* při předpokladu potřeby déle než 2 týdny zvolit tunelizovaný k.	měsíce/roky
2. volba: netunelizovaný HD katétr cestou v. jug. l. sin	7–14 dnů
3. volba: netunelizovaný HD katétr cestou v. femoralis	3–5 dnů
Hemoeliminace chronická:	
1. volba: A-V fistule na horní končetině	roky
2. volba: A-V graft na horní končetině	roky
3. volba: permanentní HD katétr (v. jug)	roky
4. volba: translumbální katétr	roky

dva týdny, je i v akutní péči vhodné zvolit rovnou hemodialyzační katétr tunelizovaný. Ten tak může být využit jak k hemodialýze akutní, tak u pacientů v následném chronickém HD programu. U dlouhodobé HD terapie je pak z pohledu bezpečnosti, četnosti komplikací i kvality života pacientů preferovaným přístupem arteriovenózní (A-V) fistule ev A-V graft (2). Při selhání výše uvedených metod s vyčerpáním standardních cévních struktur je ev. k dispozici translumbálně zavedený HD katétr a další raritní „rescue“ řešení.

Netunelizovaný hemodialyzační katétr

Zavedení netunelizovaného HD katétru je preferováno v akutních situacích vyžadujících neodkladné zahájení eliminačních metod (akutní selhání ledvin, hyperkalemie, intoxikace atd.), a ten by neměl sloužit k chronické ani ambulantní hemodialyzační péči. Katétr se liší délkou, tvarem a počtem lumen. Většina je vyrobena z polyuretanu, který má tenší stěnu než dříve používaný silikon. Vhodná volba typu a délky netunelizovaného katétru je podrobně uvedena v tabulce 2. Katétr má obvykle dvě lumen se dvěma porty – červeným a modrý. Červeným „arteriálním“ se označuje port odebírající krev z těla, modrým „žilní“ pak slouží k jejímu návratu do pacienta. I přes toto označení jsou oba konce umístěny nedaleko sebe v centrálním žilním řečišti. Katétr má průměr 12–14Fr (pro srovnání běžné centrální žilní katétr má průměr 7–8,5Fr). V některých případech je kanylou vybavena ještě třetí cestou určenou k aplikaci infuzní terapie a parenterálních léků. Pokud touto zvláštní cestou katétr nedisponuje, je jeho používání rezervováno pouze k účelům hemodialyzačním. Technika zavedení se neliší od jiných centrálních žilních katétrů a využívá Seldingerovy metody po vodícím drátu, která se v dnešní době již neobejde bez přímé UZ navigace. Použití UZ se stává zlatým standardem a výrazně snižuje výskyt periprocedurálních komplikací (3). Ke kontrole správné polohy konce katétru v oblasti kavoatriální junkce můžeme využít EKG navigaci založenou na principu snímání intrakardiálního EKG, UZ nebo na řadě pracovišť stále využívanou skioskopii. Při volbě cévy vhodné k zavedení katétru vycházíme ze snahy dosáhnout co největšího průtoku krve kanylou, a tím i objemu očištěné krve. Odpor kanyly závisí na její délce (čím delší, tím větší odpor), průměru a počtu ohybů, které odpor zvyšují. Z těchto důvodů je žílou první volby pravostranná vnitřní jugulární žíla. U levostranných žil je délka katétru o cca 5 cm delší a s dvojitým zakřivením kanyly snižují průtok krve kanylou a tím snižují efektivitu hemodialýzy (4). Levostranné zavedení katétru do v. jug. je ve srovnání s pravostranným spojeno s vyšším výskytem infekčních komplikací (0,50 vs. 0,27; $p = 0,005$) a dys-

Tab. 2. Volba typu a délky netunelizovaného katétru podle místa zavedení

Místo zavedení	Typ katétru
v. jugularis int l. dx.	15 cm zahnutý katétr
v. jug. int l. sin	20 cm zahnutý katétr
v. femoralis l. dx, l. sin	25–30cm rovný katétr

funkcí (0,25 vs. 0,11; $p = 0,036$) (5). Katétr ve v. femoralis je pak spojen se zvýšeným výskytem infekčních komplikací, které po dvou týdnech od zavedení dosahují více než dvojnásobku v porovnání s žílou jugulární (11 % vs. 5 %) (6). V. subclavia je pro hemodialyzační katétr nevhodná. Jedním z důvodů je omezená možnost přímé ultrazvukové navigace při kanylaci a dále vysoký výskyt trombotických a stenotických komplikací (15–50 %) (7). Zavedení katétru Seldingerovou metodou provádí v lokální anestezii v této činnosti erudovaný lékař za přísně sterilních kautel. Fixace katétru se dnes preferuje bezstehová. Netunelizovaný HD katétr slouží dominantně k přemostění období potřebného k obnově funkce ledvin nebo do zajištění vstupu dlouhodobého.

Tunelizovaný hemodialyzační katétr

Jedná se o centrální žilní HD katétr, který je konstrukčně uzpůsoben ke středně až dlouhodobému používání. Nejčastěji je využíván k překlenutí přechodného období, nezbytného pro založení AV fistule/graftu, nebo k dlouhodobé hemodialýze u pacientů s opakovaným selháním AV fistule/graftu, nebo jinou kontraindikací k jejich zavedení. Pro tunelizovaný HD katétr je první volbou stejně jako u katétru netunelizovaného v. jugularis interna vpravo. Katétr je vyroben z měkčího, poddajnějšího a méně traumatizujícího materiálu než katétr netunelizovaný, má obvykle průměr 15 Fr a je dlouhý nejčastěji 19 nebo 23 centimetrů. Jednotlivé typy katétru se liší intravaskulárním koncem, jehož tvar má vliv na míru recirkulace krve. Vzhledem k většímu průměru katétru je k zavedení do žíly nezbytná sada dilatátorů a roztrhovací sheet s chlopní. Větší průměr pak umožňuje dosáhnout vyšších průtoků krve a tím účinnější hemodialýzy. Zavádí se též za pomoci přímé UZ navigace a jeho poloha se upravuje skioskopicky, čímž lze dosáhnout správné polohy katétru v 95–100 % případů (8). Ve srovnání s netunelizovaným HD katétre je jeho část vedena v podkožním tunelu od místa vpichu do oblasti pod klíčkem, což snižuje riziko infekce. Nedílnou součástí katétru je dakronová manžeta umístěná v tunelu 1–2 cm od vyústění na kůži, do které vrůstá okolní vazivo a tvoří tím účinnou antibakteriální bariéru a ochranu před nechtěnou dislokací katétru. První použití tohoto typu katétru bylo publikováno již v roce 1986. Jde o typ vstupu dlouhodobého s délkou použitelnosti v horizontu měsíců až let. Jeho jednoletá životnost se v různých studiích pohybuje od 25–93 %. Ve srovnání s AV fistulí je nevýhodou část katétru vyčnívající nad úroveň kůže, která limituje pacienta v běžných každodenních činnostech a je náchylná k mechanickému poškození. Nejčastější příčinou selhání tunelizovaného katétru je jeho infekce s nutností odstranění (9). Mezi další komplikace patří okluze katétru nebo jeho dislokace (komplikace katétrů a jejich řešení viz tabulka 3).

Arteriovenózní spojka (AV fistula)

AV fistula je záměrné spojení mezi nativní žílou a tepnou, typicky end to side. Představuje optimální cévní přístup pro většinu

Tab. 3. Komplikace cévních přístupů k hemoeliminaci a jejich řešení

Komplikace	Řešení
Netunelizovaný HD katétr	
červená cesta nedává krev (vysoké negativní tlaky)	při probíhající HD prohodit hadice (červená za modrou)
(trombóza katétru)	do malfunkčního raménka aplikovat trombolýzu
katérová infekce	odstranění katétru a zajištění nového
částečná dislokace katétru	pokud katétr nedosahuje kavotriální junkce pak odstranit, nikdy nezasouvat zpět
mechanické poškození zevní části katétru	odstranění katétru
infekce v místě vpichu	odstranění katétru
Tunelizovaný HD katétr	
krvácení z tunelu po zavedení	mechanická komprese do zástavy krvácení
susp. katérová infekce	odběr hemokultur jak z periferie, tak z HD kanyly → <i>Staph. aureus</i> nebo kvasinky → katétr odstranit
	uzávěr katétru antimikrobiální zátkou (např. Taurolock, Taurosept atd.)
	systémová ATB terapie (10–14 dnů)
zánět v oblasti podkožního tunelu (tunelitida)	odstranění katétru
částečná dislokace katétru	kontrola polohy na rtg, při nevyhovující pozici nebo fixační manžetě mimo tunel odstranění
mechanické poškození zevní části katétru	oprava „repair kitem“ pokud výrobce dodává / výměna katétru
malfunkce (suspektní trombóza)	do malfunkčního raménka aplikovat trombolýzu
AV fistule / AV graft	
chybí šelest a vír	fistulografie s následnou endovaskulární rekanalizací
rozsáhlý hematom po extravazaci	dočasné zajištění jiným vstupem na dobu zhojení
Translumbální katétr	
malfunkce	do malfunkčního raménka aplikovat trombolýzu
malpozice (po vytažení katétru, poškození)	nutno kontaktovat specializované pracoviště, kde byl katétr zaveden

pacientů zařazených v chronickém HD programu. Ze všech zde uváděných typů cévních vstupů má nejnižší výskyt komplikací. Nejedná se o nový typ cévního přístupu, protože první AV fistula za účelem hemodialýzy byla vytvořena už v roce 1965 (10). Její vytvoření spadá nejčastěji do kompetencí cévního chirurga. Nově se můžeme setkat s jejím vytvořením i endovaskulárně intervenčním radiologem. Prvotním předpokladem vytvoření správně fungující AV fistuly je zhodnocení anatomických a funkčních poměrů na končetině. K tomu se využívá vaskulárního mapování pomocí ultrazvuku. Samotný výkon prováděný v lokální anestezii zahrnuje založení arteriovenózní spojky, a to co možná nejdál od horní končetiny. Distální lokalizace je pro pacienta komfortnější a také ponechává proximálnější části cévního řečiště jako rezervu v případě selhání stávající AV fistule. Nejčastějším typem AV fistuly je radiocephalická spojka (napojení v. cephalica na a. radialis), mezi další pak patří brachiocephalická spojka (v. cephalica – a. brachialis) nebo brachiobazilární spojka (v. basilica – a. brachialis).

Po napojení žíly na tepnu (end to side) dojde ke zvýšení intraluminálního tlaku a průtoku v dané žíle. Tyto hemodynamické změny vedou k dilataci žíly a zesílení její stěny – tzv. arteriolizaci žíly. Tento proces „vyzrávání“ žíly trvá přibližně 6 týdnů, po které není možné fistuli používat k hemodialýze. Po této adaptaci je žíla připravena k opakovanému použití, při kterém se zavádí vždy pouze na dobu eliminace hemodialyzační jehly. Funkčnost fistule lze ověřit palpačně přítomností hmatného víru a auskultačně detekovatelným šelestem. AV fistule je nejbezpečnějším hemodialyzačním přístupem s minimem infekčních komplikací. Její životnost se počítá v řádu let. Roční selhání AV fistule bylo v retrospektivní analýze více než 16 tisíc pacientů 27 %, u AV graftu pak 17 % (11). Tento rozdíl je způsoben vyšší mírou primárních selhání

AV fistulí časně po zavedení. Při hodnocení průchodnosti po více než dvou letech od zavedení už byla průchodnost vyšší u AV fistulí, což potvrzuje jejich dominantní postavení mezi cévními přístupy k chronické hemodialýze. K nejčastějším komplikacím patří stenózy a trombotické postižení AV fistule vyžadující zprůchodnění intervenčním radiologem. Tomu lze předcházet správně nastaveným preventivním programem vyšetřování průtoku AV fistulí ultrazvukem. Tato vyšetření probíhají v intervalu od 2 týdnů do čtyř měsíců a umožňují indikovat pacienta k intervenci dříve, než dojde často k nezvratným změnám. Důležité je také dbát na absolutní zákaz měření tlaku krve na končetině s AV fistulí.

Arteriovenózní graft

AV graft je chirurgicky implantovaný cizorodý materiál (expandovaný polytetrafluorethylen) spojující tepnu a žílu. Podle anatomických poměrů má tato spojka tvar smyčky (spojení a. brachialis a v. brachialis/v. cephalica) nebo rovný (spojení a. radialis a v. cephalica). AV graft lze na rozdíl od AV fistule používat již za 2–3 týdny po vytvoření a odpadá období vyzrávání žíly typické pro AV fistule. AV grafty jsou v porovnání s AV fistulemi zatíženy vyšším rizikem steal fenoménu, trombotických a infekčních komplikací. S přihlédnutím k nižší četnosti primárního selhání tak představují vhodný typ vstupu zvláště u pacientů s předpokládanou délkou léčby do 2 let (pacienti vysokého věku, jiné závažné komorbidity limitující délku života).

K nejčastějším komplikacím AV graftů patří infekční a trombotické.

Translumbální katétr

Translumbální centrální žilní katétr představuje bezpečnou alternativu cévního vstupu u pacientů s vyčerpanými klasickými cévními přístupy k hemodialýze. U těchto pacientů se stenózou nebo trombózou

jugulárních a brachycefalických žil je jednou z posledních technických možností, jak zajistit přístup k hemodialýze. S tímto typem výkonu se můžeme setkat už od roku 1971. Úspěšnost zavedení dosahuje v dnešní době vysokých 97,4 %. Primární průchodnost tohoto katétru dosahuje 76,7 % za první rok a 39,5 % za 4 roky (12). To jsou hodnoty plně srovnatelné s permanentním HD katétre. Výkon provádí intervenční radiolog, který pod skiaskopickou nebo CT kontrolou translumbálně kanylkuje dolní dutou žílu. Tam je po vodiči zaveden katétre délky 55 cm s průměrem 14Fr a dakronovou manžetou. Výkon se provádí pod clonou širokospektrých ATB, které se aplikují po dobu 5 dnů. Četnost infekčních komplikací a neprůchodnosti katétru vztažené k 1000 dnům používání byla 0,25 a 0,11 u translumbálního katétru a 0,33 a 0,25 u standardního katétru cestou v. jugularis (12).

„Ultimum refugium přístupy“

Pokrok zvláště v oblasti intervenční radiologie umožňuje řešení i u stavů donedávna neřešitelných. Mezi tyto situace patří např. trombotické postižení brachiocefalických nebo jugulárních žil, neumožňující běžnou kanylaci v. jugularis. Systém Surfacer se zavede přes femorální žílu a naviguje se do výstupního bodu v pravé vnitřní jugulární žíle. Tento patentovaný přístup Inside-Out dosahuje přístupu k okludované žíle, přes kterou je zaveden katétre do oblasti pravé síně (13).

LITERATURA

1. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice 2021. Česká nefrologická společnost; Dostupné z WWW: <http://www.nefro.cz/media/1088/rocenka2021.pdf>
2. Gorsane I, Chermiti M, Mechri E, Elloumi Z. Evolutive profile of hemodialysis vascular accesses Hemodialysis accesses. *Tunis Med.* 2021 Mai;99(5):575-581.
3. Franco-Sadud R, Schnobrich D, Mathews BK et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Central and Peripheral Vascular Access in Adults: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med.* 2019 Sep 6;14:E1-E22.
4. Oliver MJ, Edwards LJ, Treleven DJ et al. Randomized study of temporary hemodialysis catheters. *Int J Artif Organs.* 2002 Jan;25(1):40-4.
5. Engstrom BI, Horvath JJ, Stewart JK et al. Tunneled internal jugular hemodialysis catheters: impact of laterality and tip position on catheter dysfunction and infection rates. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Sep;24(9):1295-302.
6. Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE et al. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int.* 2000 Dec;58(6):2543-5.
7. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jul;48 Suppl 1:S2-90.
8. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med.* 2003 Mar 20;348(12):1123-33.
9. Szarnecka-Sojda A, Jacheć W, Polewicz M et al. Risk of Complications and Survival of Patients Dialyzed with Permanent Catheters. *Medicina (Kaunas).* 2019 Dec 19;56(1):2.
10. Brescia MJ, Cimino JE, Appel K et al. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med.* 1966 Nov 17;275(20):1089-92.
11. Woo K, Goldman DP, Romley JA. Early Failure of Dialysis Access among the Elderly in the Era of Fistula First. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct 7;10(10):1791-8.
12. Jonszta T., Czerný D et al. Translumbální hemodialyzační katétry. *Ces Radiol* 2019;73(4): 209 -219
13. Razavi MK, Peden EK, Sorial E et al. Efficacy and safety associated with the use of the Surfacer® Inside-Out® Access Catheter System: Results from a prospective, multicenter Food and Drug Administration-approved Investigational Device Exemption study. *J Vasc Access.* 2021 Jan;22(1):141-146.
14. Philipponnet C, Aniot J, Pereira B et al. Systematic Review of Atrial Vascular Access for Dialysis Catheter. *Kidney Int Rep.* 2020 Apr 17;5(7):1000-1006.

Při vyčerpání výše uvedených variant cévního přístupu zbývají pouze chirurgické přístupy se zavedením katétru přímo do pravé síně, duté žíly nebo veny azygos. Tyto varianty jsou však zatíženy potřebou celkové anestezie a jsou provázeny vyšší četností komplikací a vyšší mortalitou. V metaanalýze zahrnující celkem 51 pacientů se zavedeným hemodialyzačním katétre přímo do pravé síně byla mortalita 25 %. Nejčastějšími komplikacemi byla fibrilace komor, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda (14).

Závěr

Problematika optimálního cévního přístupu pro hemodialýzu vyžaduje multidisciplinární přístup zohledňující anatomické poměry, komorbidity, prognózu a v neposlední řadě i přání pacienta. U hemodialyzačních žilních katétrů (tunelizovaných i netunelizovaných) je první volbou zavedení do pravé vnitřní jugulární žíly. Za nevhodnější chronický cévní přístup je pak stále považována chirurgicky založená AV fistule na nedominantní horní končetině. Zlepšující se dostupnost a kvalita zdravotní péče prodlužuje výrazně pacientům s terminálním selháním ledvin život, a tím i čas závislosti na hemodialýze. Přibývá tak pacientů s „vyčerpanými“ možnostmi cévního vstupu, pro které existují záložní řešení typu translumbálního nebo přímo do pravé síně zavedeného hemodialyzačního katétru.

Vývoj chronického žilního onemocnění

Jiří Spáčil, Jaroslava Svobodová

Cévní ordinace, Spamed, Praha

Je známo, že chronické žilní onemocnění se v průběhu let zhoršuje. Klinických dat je však málo.

Soubor nemocných a metody: Z našich pacientů, kteří byli vyšetřeni klinicky, duplexní sonografií a fotopletysmografií, jsme vybrali 160 nemocných, kteří u nás byli vyšetřeni po 10 a více letech. Ženy tvořily 79 %. Průměrný věk byl 54 let (rozmezí 18–82 let). Varixy žil dolních končetin v rodině udávalo 49 % nemocných. Sklerotizaci žil prodělalo 6,3 %, operaci žil 10,6 % pacientů. Průměrný index tělesné hmotnosti byl 27. Použili jsme CEAP klasifikaci. V klinické třídě C1 bylo 50 pacientů, v C2 81, v C3 15 a v C4 14 pacientů. Regurgitaci v povrchových žilách jsme zjistili u 43 %. Průměrný čas žilního návratu po cvičení byl 24,5 s.

Výsledky: Poslední vyšetření bylo provedeno v průměru po 13 letech (rozmezí 10–28 let). Zhoršení klinického stavu, progresse do vyšší třídy nastalo u nemocných v třídě C1 u 36 %, u nemocných C2 u 23,5 %, u C3 u 13 % a C4 u 7 %. Neprokázali jsme statisticky významný vliv sledovaných parametrů na progresi onemocnění.

Závěr: Progrese onemocnění, u našeho souboru nemocných sledovaných 10 a více roků v cévní ambulanci, je menší než uvádějí populační studie.

Klíčová slova: chronické žilní onemocnění, progresse.

Development of chronic venous disease

Introduction: Chronic venous disease is known to gradually worsen in the course of years. However, little clinical data is available.

The patient group and methods: We used the set of our patients with completed clinical examination, duplex sonography and photoplethysmography and selected 160 patients examined at our office after 10 and more years. Females represented 79% in the group. The mean age was 54 years (range 18–82 years). Venous varices in lower limbs in the family were reported by 49% patients. Venous sclerotization had been undergone by 6.3% and venous surgery by 10.6% patients. The mean body mass index was 27. We used CEAP classification. The clinical class C1 included 50 patients, C2 included 81, C3 included 15 and C4 included 14 patients. Regurgitation in superficial veins was found in 43%. The mean venous return time after physical activity was 24.5 s.

Results: The last examination was performed after 13 years on average (range 10–28 years). Deterioration of the clinical condition and progression to a higher class were observed in 36% patients in class C1, in 23.5% patients in C2, in 13% patients in C3 and in 7% patients in C4. We did not demonstrate any statistically significant effect of the followed parameters on the progression of the disease.

Conclusion: The progression rate of the disease in our patient group followed at the vascular office for 10 and more years is lower compared to population studies.

Key words: chronic venous disease, progression.

Úvod

Chronické žilní onemocnění (CHŽO) dolních končetin (varixy, venektázie aj.) je časté a diagnóza se stanoví poměrně snadno. Vychází se

z anamnézy a fyzikálního vyšetření (včetně aspekce a palpáce končetin vstoje). Přesto se údaje o výskytu v četných různých studiích značně liší (od 1 do 83 %) (např. 1, 2, 3, 4). Výskyt je různý v různých částech světa

MUDr. Jiří Spáčil, CSc.
Cévní ordinace, Legerova 42, 120 00 Praha 2
drjirispacil@seznam.cz

Cit. zkr. Vnitř Lék. 2023;69(1):E19-E22
Článek přijat redakcí: 1. 12. 2022
Článek přijat po recenzích: 11. 1. 2023

a u různých populací. Nejvyšší je v zemích Západu. Rozdíl je však nejvíce dán tím, zda do CHŽO zahrnujeme jen varikózní žíly, nebo i retikulární žíly, pavoučkovité a metličkovité veneektázie. Diagnostika se sjednocuje a upřesňuje při použití klasifikace chronických žilních chorob CEAP (5, 6, 7). I tak přechody mezi jednotlivými kategoriemi nejsou jednoznačné. Podle jednoho z velkých přehledů z poslední doby je výskyt nemocných v klinickém stadiu C0 9 %, C1 (teleangiektázie, retikulární varixy) 26 %, C2 (varixy) 19 %, C3 (otok při CHŽO) 38 %, C4 (trofické žilní změny) 4 %, C5 (zhojený ulkus) 1 % a C6 (ulcus) 0,42 % (8). Stadia C3–6 jsou projevem chronické žilní insuficience (CHŽI). Odhaduje se, že v západních zemích péče o nemocné s CHŽO spotřebuje až 2 % nákladů na zdravotní péči (9).

Většina chronických chorob se v průběhu doby zhoršuje. CHŽO někteří lékaři i pacienti podceňují, jiní se příliš obávají vzniku bércového vředu. Studie, které se zabývaly vývojem onemocnění, jsou relativně vzácné. Widmerova Basilejská studie z roku 1978 u 1441 zaměstnanců chemického průmyslu ukázala po 11 letech progresi varixů u 1/3 a u pacientů s kmenovými varixy progresi do CHŽI dokonce u 1/2. Bonnská studie z r. 2010 prokázala po 6,6 letech progresi varixů (C2) do CHŽI u 31 % (10). Edinburghská studie (10) prokázala progresi onemocnění po 13 letech u 57,8 % nemocných a u 334 pacientů s kmenovými varixy vznik kožních změn při CHŽI u 31,9 %.

V naší ambulantní praxi tak závažnou progresi CHŽO nepozorujeme, a proto jsme se rozhodli analyzovat stav našich pacientů.

Soubor pacientů a metoda

Vybrali jsme zdravotnickou dokumentaci našich pacientů s CHŽO, kteří neprodělali trombózu žil dolních končetin (DK) a které máme v evidenci 10 a více let. Klinický stav jsme hodnotili podle CEAP klasifikace a použili jen klinickou část ve verzi z r. 2002. Za zhoršení jsme považovali zhoršení třídy C klinické klasifikace. Zjišťovali jsme přítomnost varixů DK v rodině a zda již nemocní prodělali sklerotizace nebo operace žil včetně endovenózních intervencí. Všichni pacienti prodělali vyšetření žil pomocí duplexní sonografie (Philips En Visor, později Mindray DC-8). Nemocné jsme vyšetřovali vleže. Regurgitaci

v povrchových žilách jsme považovali za pozitivní, pokud byl delší než 1 s u proximálních žil a 0,5 u žil na bérkách. U části nemocných bylo provedeno fotopletyzografické vyšetření (D-PPG) výkonnosti žilně svalové pumpy a použili jsme jen čas opětného plnění žil po cvičení (To). Klinické a sonografické vyšetření bylo provedeno u všech nemocných i při posledním vyšetření u nás.

Soubor našich pacientů s chronickým žilním onemocněním ukazuje tabulka 1.

Nemocným bylo doporučeno léčení odpovídající současným poznatkům. Ne všichni pacienti se tím řídili. Z venofarmak nejčastěji užívali Detralex® (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce). Jen někteří nemocní chodili na kontroly pravidelně.

Statistické zpracování provedl Mgr. M. Komarec z Biofyzikálního ústavu 1. LF UK Praha. Korelační matice je podle Pearsona, test rozdílů provedl pomocí t-testu (pro intervalově proměnné) a pomocí chi-kvadrátu (pro kategoričké proměnné).

Výsledky

Klinický stav našich pacientů při vstupním vyšetření ukazuje tabulka 2. Většinu pacientů tvořily ženy (79 %). Většina nemocných (82 %) byla v klinických třídách C1 a C2.

Korelace mezi studovanými parametry ukazuje korelační matice (Pearson), viz tabulka 3.

Z uvedených výsledků vyjímáme některé. Starší pacienti mají méně často stadium C1 a častěji stadium C4, častěji mají regurgitaci v žilách a nižší výkonnost žilněsvalové pumpy hodnocenou časem (s) To. Pacienti s vyšší hmotností mají méně často stadium C1, častěji stadium C4 a častěji je přítomna regurgitace. Operace žil v anamnéze je méně častá u pacientů s klinickým stadiem C1 a častější u pacientů ve stadiu C4 a mají menší výkonnost žilně svalové pumpy (menší, kratší To).

V naší skupině pacientů s CHŽO jsou nemocní, kteří byli u nás vyšetřeni po 10 a více letech. Průměrná doba sledování byla 12,9 let, rozmezí 10–28 let. Horní hranice je dána začátkem používání elektronické dokumentace. Během sledování podstoupilo sklerotizaci žil 20 pacientů a operaci žil 14 pacientů. Výskyt regurgitace v povrchových žilách se zvýšil z 43,1 % na 53,2 %. Progresi onemocnění jsme prokázali u 40 pacientů, tj. u 25 %. Jeden pacient v třídě C4 se dostavil na kontrolu po 10 letech s drobným kožním defektem 3 × 3 mm. Podrobnější údaje ukazuje tabulka 4.

Při porovnání pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění (přestup do vyšší klinické kategorie), s pacienty, kteří zůstali ve stejné kategorii onemocnění, jsme zjistili jen malé rozdíly, které nedosáhly statistické významnosti. Například progresie byla spíše u pacientů starších a ve stadiu C1. U nemocných s progresí byla regurgitace v žilách přítomna u 51,2 % oproti 40,5 % u nemocných bez progresie onemocnění.

Diskuze

U 90 pacientů čekajících na operaci žil pozorovali zhoršení klinické třídy u 11,2 % již po 19 měsících (11). V Bonnské studii u nemocných v klinické třídě C2 pozorovali vznik CHŽI u 31 % již po 6,6 letech

Tab. 1. Soubor pacientů s chronickým žilním onemocněním

	Počet	Průměr nebo %	SD	Min.	Max.
Věk (roky)	160	53,99	15,16	18	82
Muži		20,6 %			
Ženy		79,4 %			
Varixy v rodinné anamnéze		48,75 %			
Osobní anamnéza: sklerotizace operace varixů		6,3 %			
		10,6 %			
Hmotnost (kg)	102	77,84	15,00	48,00	125,00
Výška (cm)	102	170,00	9,6	147,00	198,00
BMI	102	26,88	4,71	18,00	40,40

Tab. 2. Klinický stav pacientů při vstupním vyšetření

	Počet	C1	C2	C3	C4
Počet	160	50	81	15	14
Počet v %	100	31,25	50,6	9,5	8,7
Pohlaví:					
Muži	33	18 %	17,3 %	9,5 %	8,8 %
Ženy	127	82 %	82,7 %	80 %	57,1 %
Věk (roky)	160	48,3	55,5	56,5	62,4
Varixy v rodinné anamnéze	160	42 %	46,9 %	66,6 %	64 %
Hmotnost (kg)	103	73,1	75,6	85,7	87,2
Výška (cm)	103	171,6	168,6	171,3	172,3
Index tělesné hmotnosti BMI	103	24,4	26,7	29,1	29,4
Reflux (regurgitace)	160	8 %	56,3 %	46,6 %	92,8 %
Čas žilního plnění po cvičení T0 (s)	120	32,9	22,19	19,8	7,14

Tab. 3. Korelace mezi uvedenými parametry

	Pohlaví	RA	skler	oper	reflux	C1	C2	C3	C4	C	věk	kg	cm	BMI	PTO
Pohlaví	1,000	-,076	,062	-,060	-,021	,050	,046	,005	-,170	-,167	,004	-,439	-,653	-,076	-,123
RA	-,076	1,000	-,064	,006	,191	-,161	,055	,027	,121	,198	-,148	0,19	-,061	,067	-,056
skler	,062	-,064	1,000	-,021	,035	-,067	,110	-,094	,010	,011	-,148	-,177	-,034	-,178	-,132
oper	-,060	,006	-,021	1,000	,163	-,260	,004	,123	,288	,331	,033	,118	,104	,071	-,284
reflux	-,021	,191	,035	,163	1,000	-,496	,272	,021	,310	,446	,264	,204	-,043	,278	-,490
C1	,050	-,161	-,067	-,260	-,493	1,000	-,684	-,220	-,212	-,713	-,244	-,196	,085	-,310	,471
C2	,046	,055	,110	,004	,272	-,684	1,000	-,322	-,310	,042	,098	-,076	-,154	,056	-,211
C3	,005	,027	-,094	,123	,021	-,220	-,322	1,000	-,100	,378	,054	,191	,051	,170	-,112
C4	-,170	,121	,010	,288	,310	-,212	-,310	-,100	1,000	,711	,173	,207	,079	,177	-,270
C	-,167	,198	,011	,331	,446	-,713	,042	,378	,711	1,000	,249	,292	,074	,294	-,452
věk	,004	-,148	-,148	,033	,264	-,244	,098	,054	,173	,249	1,000	-,010	-,318	,210	-,362
kg	-,439	,019	-,177	,188	,204	-,196	-,076	,191	,207	,292	-,010	1,000	,460	,797	-,046
cm	-,653	-,061	-,034	,104	-,043	,085	-,154	,051	,079	,074	-,318	,460	1,000	-,124	,247
BMI	-,076	,067	-,178	,071	,278	-,310	,056	,017	,177	,284	,210	,797	-,124	1,000	-,234
PTO	-,123	-,056	-,132	-,284	-,490	,471	-,221	-,112	-,270	-,452	-,362	-,046	,247	-,234	1,000

RA: varixy na dolních končetinách v rodinné anamnéze. Pohlaví: ženy. Skler, oper: sklerotizace nebo operace žil v osobní anamnéze. Reflux: regurgitace v povrchových žilách. C: klinické stadium. PTO: čas opětovného žilního plnění po cvičení při pletyzmografickém vyšetření (s). Znaménko minus: negativní korelace. Barva modrá: statisticky nevýznamný vztah, žlutá: $p < 0,05$, zelená: $p < 0,01$, červená: $p < 0,001$.

Tab. 4. Progresa onemocnění u pacientů sledovaných 10 a více let

	Roky sledování	Počet	Progresa do vyšší klinické třídy – počet, %					
			C1	C2	C3	C4	C5	C6
C1	12,6	50	18	17	1			
			36 %	34 %	2 %			
C2	13,2	81		19	7	12		
				23,5 %	8,6 %	14,8 %		
C3	12,7	15			2	2		
					13 %	13 %		
C4	12,8	14				1		1
						7 %		7 %

(10). Ve studii Basilejské pozorovali po 11 letech progresi varixů u 1/3 a u pacientů s kmenovými varixy (klinická třída C2) progresi do CHŽI u 1/2. Náš soubor nemocných dobou sledování téměř 13 let odpovídá Edinburské studii (10), ve které prokázali zhoršení u 57,8 % nemocných a u pacientů s varixy výskyt CHŽI u 31,9 %. Není uvedeno, jaká byla léčba nemocných. V našem souboru nemocných z cévní ambulance v klinické třídě C2 CEAP klasifikace jsme prokázali lepší výsledky. K progresi došlo jen u 23,5 % nemocných a kožní změny odpovídající CHŽI (C4) vznikly u 14,8 % nemocných. U žádného pacienta ve třídě C1, 2, 3 nevznikl ulcus cruris. V našem souboru nemocných byla poměrně překvapivě největší progresa onemocnění u nemocných v klinické třídě C1 do stadia C2. V uvedených studiích nebyla tato skupina nemocných samostatně uvedena a nemáme srovnání. Skupiny nemocných v třídě C3 a C4 jsou malé a progresa onemocnění byla překvapivě nízká a také nemáme srovnání s uvedenými studiemi. Prognóza onemocnění u našich pacientů sledovaných 10 a více let je lepší než uvádějí uvedené populační studie. Může to být způsobeno složením souboru nemocných. Dále tím, že jsme nehodnotili pouhé zvětšení, rozšíření žil jako v některých studiích. Progresa onemocnění vznikem chronické žilní insuficience jsme hodnotili podobně jako v jiných studiích. Nakonec je možné, že menší progresa onemocnění v našem souboru může být i vlivem léčení většiny pacientů.

Příčinu CHŽO neznáme. Prevence progresi onemocnění je tudíž obtížná. Již před mnoha lety byla prokázána vrozená porucha složení žilní stěny na dolních (i horních) končetinách u nemocných s varixy, která způsobuje nerovnoměrnou dilataci žil vlivem hydrostatického tlaku (12, 13). Významně se uplatňuje dědičnost. Známé rizikové faktory urychlí rozvoj onemocnění. Napětí ve stěně žilní se zvětšuje při zvětšování průměru žíly a dilatace pokračuje a chlopně se stanou insuficientními. Za příčinu rozvoje žilní insuficience se považuje ambulantní žilní hypertenze, to je nedostatečný pokles žilního tlaku při chůzi (13). Je možné, že se vedle žilního tlaku uplatňuje i zvýšená

zátěž endotelu (sheer stress) při regurgitacích (14, 15). Některé práce ukazují, že mikrocirkulace je poškozována zejména je-li regurgitace v malých žilách (6, 16, 17). Následkem těchto změn se rozvine kaskáda chronických zánětlivých změn v mikrocirkulaci v kůži, již velmi podrobně popsanych, zejména na vnitřní straně bérce nad kotníkem, vedoucím k otoku, pigmentacím, induraci a někdy i ke kožní ulceraci (5, 13, 18). Uvádí se, že i v chlopňích velkých žil dochází k chronickým zánětlivým změnám, které chlopňě poškozují a prohlubují poruchu žilní cirkulace (6).

Při léčbě CHŽO a prevenci progresu onemocnění a rozvoje chronické žilní insuficience je třeba upravit faktory, které chorobu zhoršují (obezita, stání, malá tělesná aktivita, omezená pohyblivost dolních končetin, obštipace, nošení těžkých břemen, teplé prostředí). Rizikový je vyšší věk a těhotenství. Dále doporučujeme nošení kompresivních punčoch, i když nejsou doklady, že příznivě ovlivníme prognózu (19). Velmi důležitá je eliminace regurgitace v žilách endovenózními technikami. Je nutná péče o kůži a prevence poranění dolních končetin,

zvláště kůže. Součástí je řádné léčení trombozy povrchových žil, pokud se vyskytne. Je naděje, že novější venofarmaka kromě prokázaného zmírnění obtíží mohou svým komplexním působením zpomalit progresi onemocnění (20, 21, 22).

Závěr

V souboru 160 pacientů s CHŽO, kteří byli u nás vyšetřeni po 10 a více letech, jsme sledovali progresi onemocnění. Zhoršení onemocnění jsme hodnotili podle posunu do vyšší třídy klinického hodnocení podle CEAP klasifikace. U nemocných v klinické třídě C1 jsme prokázali po 12,6 letech zhoršení u 36 % (přestup do C2 u 34 %, do C3 u 2 %). U nemocných třídě C2 po 13,2 letech nastala progresse u 23,5 % (přestup do C3 u 8,6 %, do C4 u 14,8 %). V menší skupině nemocných v třídě C3 a C4 byla progresse menší, 13 % a 7 %. U našich pacientů jsme neprokázali faktory, které mají vliv na zhoršování onemocnění. Naše výsledky jsou lepší, než uvádějí epidemiologické studie.

LITERATURA

- Bobek K, Cajzl L, Čepelák V, et al. Žilní onemocnění a role různých faktorů na jejich vývoj. Čas Lék čes. 1965;104:361-9.
- Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Ebgle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. Ann Epidemiol. 2005;15:175-84.
- Criqui MH, Jamosmos M, Froněk A, et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population. The San Diego population study. Am. J. Epidemiol. 2003; 158:448-456.
- Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein consult program. Int Angiol. 2012;31:105-15.
- Roztočil K, Piřha J, et al. Nemoci končetinových cév. Maxdorf, 2. vydání, 2021, s. 315-345.
- De Maeseneer MG, Kakos SK, Aherne T, et al. European society for vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;63:184-267.
- Musil D. Co nového přináší aktualizace CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění z roku 2020? Vnitř Lek. 2021;67(3):143-1148.
- Salim S, Machin M, Patterson BO, et al. Global epidemiology of chronic venous disease. Annals of Surgery. 2012;274:971-976.
- Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: A review of real-world evidence. Adv Ther. 2019;36:55-512.
- Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh vein study. J Vasc Surg Venous and Lym, DiS. 2015;3:1826.
- Labropoulos N, Leon L, Kwon S, et al. Study of the venous reflux progression. J Vasc Surg. 2005;41:291-5.
- Švejcar J, Přerovský I, Linhart J, Kruml J. Biochemical differences in the composition of primary veins. Am Heart J. 1964;67:572-4.
- Přerovský I. Patofyziologie žilní cirkulace. In: Fejfar, Z., Přerovský I a spol. Patofyziologie krevního oběhu. Avicenum, Praha, 1980, s. 392-9.
- Spáčil J, Svobodová J. Má tělesná výška vliv na závažnost chronického žilního onemocnění? Vnitř Lek. 2015;61(3):202-6.
- Spáčil J. The importance of ambulatory venous hypertension should be revised. Cardiology and Cardiovascular Research. 2019;3:14-17.
- Vincent JR, Jones GT, Hill GB, vanRij AM. Failure of microvenous valve in small superficial veins is a key to the skin gangues of velus insufficiency. J Vasc Surg. 2011; 54:625-95.
- Lugli M, Longhi M, Guerzoni S, Maletti O. Effect of micronized purified flavonoid fraction treatment on microscopic venous valves reflux in C0S and C1S patiens with chronic venous disease. <http://europeanvenous forum.org/wp-content/uploads/2021/06/EVF-2021-Scientific-Programme-and-Book-of-Abstracts.pdf> s. 81.
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation. 2014;130(4):33346.
- Shingler SL, Robertson L, Stewart M. Graduated compression stockings for the initial treatment of varicose veins in people without venous ulceration. Cochrane Database Syst. Rev. 2021;16:7(7).
- Nicolaidis A, Kakkos A, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. Int Angiol. 2018;37:181-254.
- Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part II. Int Angiol. 2020;3(3):175-240.
- Zimolová P. Proč je důležité léčbu chronického žilního onemocnění nepřerušovat. Cauasa subita. 2022; 25(2):13-15.

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

 **GEDEON RICHTER**
Health is our mission

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 Mokáň, 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., Lazebná 297/51, 779 00 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 nenes 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 1600 Kč.Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064**Předplatné v SR:**Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2023 je 64 €. Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk**Registrace MK ČR pod číslem E 1202****ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)****Citační zkratka: Vnitř Léč.****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