

svět praktické MEDICÍNY

ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ

PRO VŠECHNY AMBULANTNÍ I NEMOCNIČNÍ LÉKAŘE V PRAXI



6. ROČNÍK

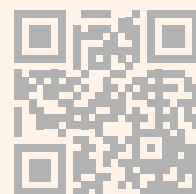
1 / 2024

Znalostní testy
s kredity ČLK

Hlavní téma čísla:

ANGIOLOGIE

- Rozhovor
s doc. Deborou Karetovou
- Nové registrace
 - Chronické onemocnění ledvin
 - Finerenon
 - Anatomie povrchových žil
 - Žilní hypertenze
 - Chronická žilní insuficience
 - Tromboembolie
 - Ultrasonografie
 - Paradoxní embolie
 - Potrombotický syndrom
 - Kavální filtry
 - Antikoagulancia
 - Karcinom prostaty
 - Leuprorelin
 - Novinky v Doporučených postupech Arteriální hypertenze
- Znalostní test: 2 kredity ČLK



AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury



- **20valentní vakcína APEXXNAR** představuje další generaci pneumokokové konjugované vakcíny pro dospělé ve věku **18 let a starší**.¹
- Vakcína je určena k **prevenci invazivních onemocnění a pneumonie**, vyvolaných bakterií *Streptococcus pneumoniae*.¹
- Aplikuje se v **1 dávce**, potřeba přeočkování nebyla stanovena.¹
- **Od 8. 2. 2024 vakcína hrazena vybraným rizikovým skupinám pacientů**.^{2,3}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Apexonar injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (20valentní, adsorbovaná). **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: *Streptococcus pneumoniae* polysacharidum serotypus 1*(2,2µg), 3*(2,2µg), 4*(2,2µg), 5*(2,2µg), 6A*(2,2µg), 6B*(4,4µg), 7F*(2,2µg), 9V*(2,2µg), 10A*(2,2µg), 11A*(2,2µg), 12F*(2,2µg), 14*(2,2µg), 15B*(2,2µg), 18C*(2,2µg), 19A*(2,2µg), 19F*(2,2µg), 22F*(2,2µg), 23F*(2,2µg), 33F*(2,2µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 (51µg) a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125mg hliníku); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u jedinců ve věku 18 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Apexonar bude podán jako jedna dávka jedincům ve věku 18 let a starším. Potřeba přeočkování následnou dávkou přípravku Apexonar nebyla stanovena. Pokud je použití 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, přípravek Apexonar má být podán jako první. Zvláštní populace: K dispozici nejsou žádné údaje o použití přípravku Apexonar u zvláštní populace. Způsob podání: Pouze k intramuskulární aplikaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. Zvláštní upozornění: Nepodávejte injekci přípravku Apexonar intravaskulárně. Pro zlepšení sledovatelnosti se má přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být vždy k dispozici dohled lékaře a má být připravena náležitá lékařská péče pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny. Očkování má být odloženo u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, nemá být příčinou odložení očkování. Vakcína musí být jedincům s trombocytopenií nebo poruchami krvácení podána s opatrností, protože po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení. Přípravek Apexonar chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje, a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění nebo pneumonii. Podobní jako jiné vakcíny nemůže ani přípravek Apexonar ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým invazivním onemocněním nebo pneumonií. Údaje o bezpečnosti a imunogenitě přípravku Apexonar nejsou dostupné u imunokompromitovaných skupin. Očkování by se mělo zvážit u každého jedince zvlášť. Ze zkušenosti s pneumokokovými vakcínami vyplývá, že někteří jedinci s pozměněnou imunokompetencí mohou mít sníženou imunitní odpověď na přípravek Apexonar. Jedinci se zhoršenou imunitní reaktivitou mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa očkování. Nemíchejte přípravek Apexonar s jinými vakcínami / léčivými přípravky ve stejné injekční stříkačce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o použití přípravku Apexonar u těhotných žen nejsou k dispozici. Podání přípravku Apexonar v těhotenství se má zvážit, pouze pokud možné přínosy převáží možná rizika pro matku a plod. Není známo, zda se přípravek Apexonar vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou dostupné žádné údaje o účinku přípravku Apexonar na fertilitu u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Apexonar nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé z nežádoucích účinků však dočasně ovlivňují schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily bolest hlavy, kloubů a svalů, bolest/citlivost, indurace/otok a erytém v místě očkování, pyrexie. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Apexonar není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C), předplněné injekční stříkačky mají být uchovávány v chladničce ve vodorovné poloze, aby se minimalizoval čas resuspenze. Chraňte před mrazem. Zlikvidujte vakcínu, byla-li vystavena mrazu. Z mikrobiologického hlediska by měla být vakcína po vyjmutí z chladničky ihned použita. Vakcína je stabilní po dobu 96 hodin, je-li uchovávána při teplotách od 8 °C do 25 °C, nebo 72 hodin, je-li uchovávána při teplotách od 0 °C do 2 °C. Na konci tohoto časového období musí být přípravek Apexonar použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze předplněné injekční stříkačky s krytým hrotem a píšťovou zátkou s injekční jehlou. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1612/002. **Datum poslední revize textu:** 1.12.2022. Vydej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku.

*Ve srovnání s vakcínou Prevenar 13. | **Reference:** 1. Apexonar SPC. 2. Sdělení Ministerstva zdravotnictví č. 23/2024 Sb. Dostupné na <https://www.e-sbirka.cz/sb/2024/23/zalozka=text>. Staženo dne 27. 2. 2024. 3. Metodický postup k vykazování očkování vydaný v návaznosti na legislativní změny platné od 8. 2. a 22. 2. 2024. Dostupné na: https://media.vzpstatiz.cz/media/Default/dokumenty/240208_metodicky-postup-ockovani.pdf. Staženo dne 27. 2. 2024.

Úvodní slovo



Vážení a milí čtenáři Světa praktické medicíny,

prvé číslo roku 2024, které se vám dostává do ruky, obsahuje mnoho zajímavých témat. Již v aktualitách z Evropské lékové agentury z pera doc. Slívy mě zaujalo vyjádření o nutné obezřetnosti při užívání přípravků s pseudoefedrinem. Lékaři, a zejména jejich pacienti by měli být obeznámeni s tím, že nesmí pseudoefedrin užívat ti, jejichž vysoký krevní tlak není dostatečně léčbou korigovaný nebo mají významné postižení renálních funkcí. Následuje přehledový článek dvou amerických autorů na téma Chronické onemocnění ledvin – prevence, diagnostika a léčba. Výstižným komentářem jej doplnil nefrolog prim. Vachek, který zdůraznil nutnost provádění vyšetření močového sedimentu (jenž bývá v záplavě moderních vyšetřovacích metod zapomínán), samozřejmě pak vhodnost sonografického vyšetření ledvin. Léčebně máme v rukou nové skupiny léků k příznivému ovlivnění renální funkce – zejména ze skupiny inhibitorů SGLT2, ev. léků ze skupiny antagonistů receptorů GLP-1. Důležité je i omezení působení nefrotoxických léků (a dotaz na míru jejich užívání), především jde o nesteroidní antirevmatika. Vhodně pak navazuje informace o finerenonu, léku pro pacienty s diabetem a chronickým onemocněním ledvin, který je od loňska v České republice registrovaný. Jde o antagonistu mineralokortikoidních receptorů, který však na rozdíl od spironolaktону a eplerenonu nemá steroidní strukturu a je indikován k oddálení progresu chronického onemocnění ledvin.

Nosným tématem celého čísla jsou žilní onemocnění. Články sepsali autoři z II. interní kliniky kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, tedy moji blízcí kolegové. Autorka M. Veselá začíná didakticky – rekapitulací novinek týkajících se anatomie povrchových žil a jejich názvosloví. Sonografické mapování povrchových žil, zejména velké a malé safény, má velký význam při posuzování jejich funkce a také slouží v rámci léčebného přístupu k žilní varikozitě. Variabilita povrchových žil je obrovská, a především u vyústění malé safény do hlubokého žilního systému mají autoři článku řadu významných podnětů, nejen pro cévní chirurgy. Žilní funkce, a hlavně rozvoj nežádoucí žilní hypertenze shrnuje patofyziologicky laděný článek D. Ambrože. Souhrnný článek o chronické žilní nedostatečnosti je vodítkem pro všechny, kteří se zajímají o nové možnosti odstranění varixů a ošetření inkompetentních perforátorů – autorem je angiolog J.-C. Lubanda. Následuje několik článků, jejichž společným jmenovatelem je trombus v hluboké žíle, vedoucí k paradoxní embolizaci (autorky K. Bayerové), způsobující potrombotický syndrom (autora P. Procházky). Souhrn indikací pro zavedení kaválního filtru najdete v článku M. Chocholy. Samozřejmě na začátku i konci příběhu o žilní trombóze stojí vyšetření duplexní ultrasonografií (S. Kuchynková). A i když v současnosti máme účinné léky na žilní trombózu, je dobré se zajímat o nové molekuly, které by při zachování anti-trombotického účinku vykazovaly vyšší bezpečnost než antikoagulanty stávající – jde o inhibitory funkce XI. koagulačního faktoru.

Vám všem přeju, abyste byli v letošním roce zdraví a mohli nadále aktivně pracovat. Ať i Svět praktické medicíny je vám v tomto pomocníkem.

Debora Karetová

Obsah

Úvodní slovo	1
Rozhovor: Angiologie Rozhovor s doc. MUDr. Deborou Karetovou, CSc. Ani venofarmakum nespasí zcela pacienta, který se 150 kg hmotnosti zůstává sedět u televize	5
Aktuality doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Nové registrace EMA a zprávy z PRAC	8
MEDICÍNA VE SVĚTĚ	
Chronické onemocnění ledvin Andrew J. Goodbred, MD , Robert C. Langan, MD Chronické onemocnění ledvin: prevence, diagnostika a léčba	10
Komentář k článku Chronické onemocnění ledvin: prevence, diagnostika a léčba MUDr. Jan Vachek, MHA	17
MEDICÍNA V ČR	
Finerenon MUDr. Igor Karen, MUDr. Jan Vachek, MHA Finerenon chrání ledviny a srdce	19
Anatomie povrchových žil MUDr. Michaela Veselá, prof. MUDr. David Kachlík, Ph.D. Anatomie povrchových žil dolních končetin	23
Funkce MUDr. David Ambrož Jak funguje žilní návrat a proč vzniká žilní hypertenze?	29
Chronická žilní insuficience doc. MUDr. Jean-Claude Lubanda, Ph.D., MHA, MUDr. Hana Lubanda Role vaskulárního specialisty v léčbě chronické žilní insuficience, přehled endovenózních technik	32
Tromboembolie MUDr. Sylvie Kuchynková, MUDr. Jana Hudská, doc. MUDr. Debora Karetová, CSc. Ultrasonografická diagnostika hluboké žilní trombózy a jejích recidiv	40
MUDr. Kristýna Bayerová Paradoxní embolie	44
MUDr. Pavel Procházka Potrombotický syndrom – pokročili jsme v možnosti rekanalizace chronických žilních uzávěrů?	46
MUDr. Miroslav Chochola, CSc. Kavální filtry	49

ELIQUIS®

BEZPEČNOST A ÚČINNOST, KTEROU BYCH VOLIL¹

Eliquis® apixaban



PRO SEBE

MOU RODINU

MÉ PŘÁTELE

MÉ PACIENTY

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

1. Souhrn informací o přípravku ELIQUIS®

Redakční rada

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Členové redakční rady:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc.

prof. MUDr. Lucie Bankovská

Motlová, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

MUDr. Igor Karen

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

MUDr. Michal Prokeš

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

MUDr. Alena Šebková

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek

MUDr. Jan Vachek, MHA

prof. MUDr. Martina Kozíar

Vašáková, Ph.D.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.

Vyloučení odpovědnosti

Autoři, vydavatel i recenzenti věnovali maximální možnou péči správnosti informací uvedených v této publikaci – všechny byly kontrolovány a uváděny do souladu s aktuálním stavem znalostí v době přípravy díla. Přesto však nelze s naprostou jistotou zaručit absolutní bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu přímých či nepřímých škod.

Redakce nezodpovídá za obsah a kvalitu uveřejněné inzerce.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Antikoagulancia

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.,

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Budoucnost antikoagulační léčby – inhibicí koagulačního faktoru XIa?..... 55

Leuprorelin

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Leuprorelin v inovativních lékových formách..... 60

Karcinom prostaty

MUDr. Lenka Plincelnerová

Léčebné možnosti pomocí hormonální manipulace

u karcinomu prostaty..... 65

Doporučené postupy

MUDr. Igor Karen

Co přináší novelizace Doporučeného postupu

Arteriální hypertenze pro všeobecné praktické lékaře? 70

ZNALOSTNÍ TEST

Znalostní test: 2 kredity ČLK 76

svět praktické MEDICÍNY

Vydavatel: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2

Evidenční číslo MK ČR: E 23475, **ISSN** 2694-8516

Zpracování: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh, IČ: 287 33 681, www.axonite.cz

Svět praktické medicíny | **číslo:** 1/2024 | **ročník:** 6 | **vedoucí vydání:** doc. MUDr. Debora Karetová, CSc. |

adresa redakce: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh | telefon +420 222 544 852 |

redakce: Jindra Moravcová, jindra.moravcova@axonite.cz | **grafická úprava:** Jindřich Studnička | **jazyková úprava:** Jindra Bláhová |

obchodní ředitelka: Mgr. Dana Stripaiová, dana.stripaiova@axonite.cz, tel.: 730 813 592 |

ředitel společnosti: Mgr. Jiří Šíroký, jiri.siroky@axonite.cz, tel.: 777 219 123 |

ekonomický ředitel: Petr Suchanka, petr.suchanka@axonite.cz, tel.: 608 058 398 |

tisk: Marten, spol. s r.o., Českobrodská 876/48, 190 00 Praha 9 |

Dáno do tisku 8. 3. 2024 | Určeno odbornou zdravotnické veřejnosti.

Recenzované články.

Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

Nevyžádané příspěvky se nevracejí. Redakce neodpovídá za věcnou a jazykovou správnost inzerátů |

Copyright © Axonite CZ s.r.o., 2024



9 772694 851008

Ani venofarmakum nespasí zcela pacienta, který se 150 kg hmotnosti zůstává sedět u televize

Rozhovor vedla
Jindra Moravcová

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

- Internistka, specialista v oboru angiologie
- 1. LF UK a VFN, II. interní klinika kardiologie a angiologie
- Předsedkyně České angiologické společnosti ČLS JEP
- Aktivně organizuje pregraduální výchovu mediků a postgraduální vzdělávání lékařů v oboru kardiiovaskulární medicíny
- Autorka a spoluautorka více než sta článků, hlavní autorka dvou vydání publikace pro postgraduální vzdělávání Vaskulární medicína, Angiologie pro praxi, autorka monografie Farmakoterapie tromboembolické nemoci, spoluautorka slovenské učebnice Choroby ciev

▣ **K medicíně jste tíhla už od dětství, prý jste jako malá ošetřovala svoje medvídky. Je to pravda?**

Je to pravda a také po píchání injekcí mi jeden z nich zplesnivěl a byl to můj první „zesnulý“ pacient. Maminka byla zdravotní sestra a chtěla, abych se stala někým výše postaveným v medicíně. V té době, kdy politika ovlivňovala kdekomu kariéru, otec jako právník svoji profesi dlouho vykonávat nemohl. Tudíž mě oba rodiče směřovali k něčemu exaktnímu, a ne třeba k jazykům, ke kterým jsem tehdy inklinovala. Považovali medicínu za takové politicky nezávislé zaměstnání a vždycky říkali: „I za války je lékař lékařem.“ To vše, myslím, rozhodlo o tom, že jsem už od dětství chtěla být lékařkou.

▣ **Vy jste od studií věrná jedné instituci – studovala jste Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy a dodnes na ní působíte. Nelákalo vás někdy „změnit firmu“?**

Ano, dostudovala jsem roku 1983 a od té doby jsem tu nepřetržitě. A měnit působišť mě nelákalo, jsem tady celý život spokojená. Myslím, že jsem měla štěstí na



doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

přednosty – nejprve prof. Horkého, poté prof. Aschermanna a nyní prof. Linharta. Řekla bych, že vedení kliniky tu člověka vždycky motivovalo k tomu, aby odváděl svoji práci dobře. Já jsem jako medička stážovala na 4. interní klinice, kde v té době byla angiologická skupina, která

začínala pod prof. Prusíkem. Tam jsem už ve čtvrtém ročníku měla možnost začít s žilní problematikou u doc. Krčílka a s tepennou problematikou u doc. Puchmajera, což byly takové ikony české angiologie. A pak jsem přešla na druhou internu, kde vždy byla stěžejní kardiologická problematika, ale díky tomu, že se tady začala tvořit cévní skupina, převedli jsme celou angiologii sem. Od té doby jsme školicí centrum a pracoviště, kde se dělá velká šíře výkonů, rozvíjejí se tu léčebné i diagnostické metodiky.

▣ **Angiologie vás tedy drží od studijních let, jiný obor vás nikdy nelákal?**

Moje generace měla do jisté míry to štěstí, že když jsem se rozhodovala o oboru, základem byla interní medicína v celé šíři. A v té době i zde na 2. interní klinice, ještě v těch 80. a 90. letech, byla interna v absolutní šíři. Čili jsem se setkávala nejen s kardiiovaskulární problematikou, ale i s gastroenterologickou, nefrologickou atd., což je k prohloubení specializace v nějakém suboboru interny výhodou, protože stále má člověk



Docentka Karetová je Všeobecné fakultní nemocnici v Praze věrná celý život.

komplexní internistický náhled. Chirurgii jsem nikdy dělat nechtěla a nemohla, protože nejsem manuálně šikovný člověk. Interna už je dnes atomizovaná, ale na druhou stranu mám ten široký základ a myslím, že to je výhoda pro pacienta.

▼ Vy jste v podstatě prošla celým vývojem angiologie jako specializovaného oboru. Když byste měla vybrat nějaké nejzásadnější objevy či milníky, které v této sféře nastaly, které by to byly?

Za převrat rozhodně musím označit zobrazovací metody tepenného a žilního řečiště. Velký posun nastal ve chvíli, kdy přišla možnost rutinně provádět zobrazení pomocí sofistikovaných dopplerovských ultrasonografických přístrojů. Když jsme začínali, byli jsme vůbec rádi, že používáme dopplerovský princip. Ale měli jsme jenom takové ty tužkové dopplery, které v podstatě umožnily jen základní orientaci v tom, jestli tam ta žíla či tepna je, nebo není. Následoval obrovský skok – přímá angiografie punkcí peririferní tepny (a ne aorty) se stala dostupnou. Dnes se diagnostika opírá zejména o CT angiografii a MR angiografii, což je obrovský přínos. A ve smyslu léčebném doznaly největšího rozmachu metody tepenných intervencí. V 80. letech se začaly dělat balonkové angioplastiky, pak se přidaly stenty a další metody dilatace a rekanalizace tepen. Metodiky se dál a dál vyvíjely. A co se žilní problematiky týče, tam jsme dříve mívali obtíže zjistit,

jestli je přítomna žilní trombóza, nebo ne, měli jsme jenom nepřímé známky. A opět dopplerovská sonografie vyvolala zásadní posun. Léčebně jsme v žilní oblasti také mnohem dál. Od heparinu, při jehož aplikaci pacienti týden leželi na infuzích a nebylo jim dovoleno ani jít na toaletu, se pokrok posouval přes nízko-molekulární hepariny až po léky, které dovolují i ambulantní léčbu trombóz. A zrovna tak se vyvíjí léčba povrchových žilních abnormit, zejména varixů dolních končetin. Klasická chirurgie zůstala, ale objevily se moderní endovaskulární metody termické i netermické, které umožňují jednodenní chirurgii v této oblasti. A to zmiňuji jen základní oblasti, kde jsme se takto významně posunuli.

▼ Velký pokrok zaznamenala i farmakologie. Když srovnáte venofarmaka například před dvacátkou let a nyní, jak jste s tím vývojem spokojená?

Máme v rukou venofarmaka už přes padesát let a většinou to byly léky na přírodní bázi, extrakty z různých přírodnin. Jejich problém byl, že se v minulosti nikdy nevyžadovaly průkazy účinku. Byl tam předpoklad jisté tonizace rozšířených žil a zlepšení jejich funkce, ale do devadesátých let se valně většině z této skupiny léků nikdo nevěnoval v rámci klinického výzkumu, randomizovaných studií nebo placebem kontrolovaných studií. Tak jak přišla éra medicíny, která žádá důkazy, určité léky pokročily v tom, že v jednotlivých indikacích a subtypech postižení se snažily studie dodat důkazy, že jejich přípravek je dostatečně účinný, rozhodně signifikantně proti placebu. Díky tomu se všechna ta venofarmaka dala hierarchizovat. Ti výrobci, kteří do toho nejvíc šli a kteří skutečně dali na pozitivní výsledky, se dnes dostali na vrchol doporučení. Pro venofarmaka jsou v současnosti seriózní data, vznikají seriózní guidelines, která se inovují tak, jak přibývají studie. A určitě dnes víme, že nejvyšší jsou dva přípravky – jistě na prvním místě stojí mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce a průkaz účinku podal i Cyclo 3 Fort – tříslučkový přípravek s *Ruscus aculeatus*, hesperidinem a kyselinou askorbovou. Řekla bych, že tyto dvě substance v té soutěži vedou. A protože u mikronizované purifikované flavonoidní frakce je nosnou substancí diosmin, řada výrobců se dostala do vleku tohoto průkazu a je tu dnes řada podobných přípravků, které diosmin obsahují.

▼ Vedle těchto farmak existuje také velké množství volně prodejných léčivých prostředků. A hodně lidí se „stará“ o svoje žíly tak, že než by se šli nechat vyšetřit, koupí si za pár stovek mast na oteklé nohy a mají pocit, že udělali dost. Jak na to hledíte?

Z pozice lékaře si myslím, že mnoho těch peněz je špatně investovaných. Také to sleduji, když se ocitnu v lékárně. Samozřejmě že to nejsou škodlivé látky, ale v řadě případů zbytečné nebo málo účinné. Kdyby se při dostupnosti péče ten pacient poradil s lékařem, možná by šel cestou účinnějších přípravků. Zdá se mi, že mnohdy nemocní zehrají na doplatek za některý z účinných léků, který dostávají cestou předpisu, ale jsou pak ochotní nesmyslné částky vynaložit za přípravky, které jsou hodně komerční, které jim sice neuškodí, ale zdravotní stav nijak výrazně nezlepší.

Myslím, že je dobré vždy konzultovat možnosti léčby a pak se rozhodnout, jestli investovat do nějakých podobných produktů, anebo se držet léčby, u které je prokázána účinnost.

▼ Víím, že hodně spolupracujete s praktickými lékaři. Uvedla jste například do praxe projekt na včasnou detekci ischemické choroby dolních končetin.

Na začátku tohoto milénia jsme s praktickými lékaři začali vést odborné semináře, na nichž jsme vysvětlovali, že včasné odhalení ischemické choroby dolních končetin je důležité pro oddálení těžších stadií. Pokud se léčí dříve, tak nejenže se zlepšuje prognóza té končetiny, ale i celková prognóza pacienta. Protože pokud pacient včas ví o svojí ateroskleróze a dostane adekvátní léčbu, snižujeme tím riziko jeho úmrtí na infarkt a mozkovou mrtvici. V rámci projektu Czech ABI lékaři získali možnost hrazeného kódu pro měření ischemického indexu na dolních končetinách a začali to využívat během preventivních prohlídek u rizikových pacientů – hypertoniků, diabetiků, kuřáků a podobně. Díky tomu jsme zjistili, že v populaci těchto pacientů nad 50 let je 13 % nemocných ischemickou chorobou dolních končetin. Ale ve většině případů zachycenou v časných stadiích, protože jsme používali docela jemnou oscilometrickou diagnostiku. Na základě toho jsme pak vydali také doporučené postupy pro ischemickou chorobu dolních končetin – takový souhrnný manuál diagnostiky a terapie v oblasti tepen. A v oblasti žilní se hodně snažíme edukovat lékaře, aby uměli dobře rozlišovat tíži chronického žilního

onemocnění. Víme, že varixy má nad 50 let věku v různé míře 60–70 % populace. A je důležité vědět, jaké symptomy k tomu patří, které jsou ty první varující a jaké další změny na končetině už by měly praktického lékaře vést k tomu, aby odeslal pacienta ke specializovanému vyšetření. Mnozí pacienti patří do specializované poradny a posléze k cévnímu chirurgovi, ale specialista nemůže vyšetřit úplně všechny. Základ té péče je na praktických lékařích.

▣ Pamatuji na obecné povědomí v generaci mých prarodičů, kdy se například mělo za to, že křečové žíly jsou jen estetický, nikoliv zdravotní problém. Vnímáte za dobu své praxe i posun v přístupu pacientů k problematice žilních onemocnění?

Myslím si, že se celkově pacienti dnes více zajímají o toto degenerativní onemocnění žil, tedy varixy. Typické to je pro ženy. Jednak tam hraje roli kosmetické hledisko, ale jednak slyší, že je to rizikový faktor pro vznik trombózy, takže docela vnímají hrozbu embolií a potenciálních úmrtí. A také dneska nikdo nechce dojít do stadia bércových vředů. Ty také umíme léčit lépe než před dvaceti lety, ale stále je to chronické, nepříjemné a hendikepující onemocnění. Takže pacienti ho chtějí řešit a více se dožadují péče.

▣ Když se zaměříme na populaci 50+, je v tomto věku ještě možné zachovat bez vážnějších následků (nebo třeba i zlepšit) stav cév pouhou úpravou životosprávy?

Pro zdravý cévní systém je zásadní pohybový režim a hmotnost. Pro tepny i žíly je důležité nemít nadváhu a v pravidelném režimu se hýbat. A nekouřit. To je jediné a zásadní, co by měl pacient vědět a co může ovlivnit. Co bohužel ovlivnit nelze, je dědičná predispozice. Pokud je cévní onemocnění v rodinné anamnéze a začíná se projevovat, pacient se musí spolehnout na moudrého lékaře, který zjistí, jak pokročilé onemocnění je a zda je potřeba sáhnout po farmakoterapii nebo dokonce jiném přístupu.

▣ Pro většinu pacientů je snazší polykat pilulky než řešit něco preventivně režimovým opatřením. Kdy je farmakoterapie nevyhnutelná?

Je pravda, že český pacient není spokojen, pokud neodchází od lékaře s receptem na léčiva. Aby odešel jenom s nějakými doporučeními na úpravu

životosprávy, na to není většinou zvědavý, chce medikamenty. Pokud to tedy není čtyřicátník, který si ještě nechce zvyknout na nějakou dlouhodobou medikaci. Ale když už se pacient dostane ke specializovanému vyšetření a má potíže, tak je asi namíste, minimálně u ischemické choroby dolních končetin, podat hypolipidemikum a nějaký antitrombotický lék. U žil jsou životospráva, komprese a posilování svalstva lýtkového hodně důležité. Má-li pacient křečové žíly a současně obtíže k tomu se vázící, pak je namíste mu podat účinné venofarmakum. Ale to nemůže úplně spasit pacienta, který zůstane se 150 kilogramy váhy pořád sedět u televize. Farmakoterapie je důležitá, ale je nutné ji propojit s nějakou intervencí životního stylu. U tepen je to trochu jinak. Upřímně řečeno, existující léky jsou samy o sobě tak průkazně aterogenezi brzdící, že režimová opatření jsou – nechci říci, že nedůležitá – ale jsou tak trochu na druhé koleji, kromě nekouření.



Ač není otrokem diet, hlídá si docentka Karetová svůj BMI a snaží se žít aktivně, dobře naladěná a bez extrémních stresů.

▣ A co vy a životospráva? Hřešíte někdy, nebo dbáte toho, co doporučujete pacientům?

Pobavilo mě, že když jsem přišla na preventivní prohlídku ke své lékařce, radostně vykřikla: „Vy také máte křečovou žílu!“ ☺

Ale o životosprávu se starám. Dělam, co můžu, abych se nedostala přes svůj BMI 28, který by klidně mohl být nižší. Chválím dnešní trend chytrých hodinek, na ně se s radostí dívám, jestli mám nachozených těch průměrných pět kilometrů denně. O víkendu se to snažím zvýšit. Jsem také přítelkyní všech aktivit, které se dají považovat za bezpečný sport. Nejbezpečnější je chůze, takže se snažím hodně chodit, také se snažím plavat a jezdit na kole. A myslím, že kaloricky se také držím. Nejsem otrokem diet, ale jím menší porce. To jsou takové základní předpoklady, aby člověk mohl říci, že dělá ve své životosprávě tolik, aby ho to neutrávalo.

Za důležitý také považuji stav mysli. Naštěstí žiji bez nějakých extrémních stresů a občas si dělám radost. Třeba dobrým jídlem nebo si občas koupím něco hezkého, hodně s manželem cestujeme. A docela radostnou součástí naší rodinné strategie je pomáhat tam, kde to jde.

▣ Zaznamenala jsem, že máte čtyři potomky. Když se podívám na seznam vašich pracovních aktivit, členství v mnoha sdruženích, rozsáhlou publikační činnost, tak mi nedá, abych se nezeptala, jak jste k tomu všemu zvládla mateřství?

Jsme taková „patchwork rodina“. Já mám jednoho syna, můj muž dva syny a spolu máme dceru. Už jsou dospělí a žádné z dětí se kupodivu nestalo lékařem. Máme v rodině tři právníky a dceru ekonomku, která se navíc oddala práci v humanitární činnosti pro Člověka v tísní a momentálně nám trochu dělá starost, protože je na Ukrajině.

Ale úspěšně jsme je dovedli do dospělosti. A musím říct, že to je hodně zásluha mého muže prof. Bultase, který je velice zdatný ve spoluvedení domácnosti, takže na tom zázemí a záležitostech kolem rodinného provozu jsme se hodně podíleli oba. Museli jsme racionalizovat svoje počínání a být v mnoha záležitostech rychlejší a nastavovat o víkendech – v dobách, kdy to bylo opravdu nutné. Teď, když už jsou děti dospělé, je ten režim mnohem volnější a na stíhání příjmenější.

Nové registrace EMA a zprávy z PRAC

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Na svém lednovém zasedání Výbor CHMP při Evropské lékové agentuře (EMA) doporučil schválení tří léčivých přípravků. Výbor doporučil udělení rozhodnutí o registraci přípravku Exblifep (cefepim/enmetazobaktam) k léčbě komplikovaných infekcí močových cest, včetně pyelonefritidy, nemocniční pneumonie, včetně ventilátorové pneumonie, a k léčbě pacientů s bakteriemií způsobenou výše uvedenými infekcemi. Ryzneuta (efbmalenograstim alfa) obdržel od CHMP kladné stanovisko ke zkrácení doby trvání neutropenie a výskytu febrilní neutropenie v důsledku chemoterapie. Výbor CHMP rovněž vydal kladné stanovisko k přípravku Niapelf (paliperidon), tedy generického přípravku určeného pro léčbu schizofrenie.

Výbor CHMP naopak doporučil zamítnout rozhodnutí o registraci pro přípravky Nezglal (leriglita-zon) a Syfovre (pegcetacoplan) a neobnovit podmíněnou registraci přípravku Translarna (ataluren) a potvrdil opatření doporučená výborem EMA pro bezpečnost humánních léčiv (PRAC) pro léky obsahující pseudoefedrin.

Inovace v léčbě infekcí

Rezistence gramnegativních bakterií vůči antimikrobiálním látkám zaznamenala v posledních desetiletích na celosvětové úrovni exponenciální nárůst a představuje každodenní výzvu, zejména pro nemocniční praxi. Společné úsilí výzkumníků a průmyslu nedávno poskytlo několik nových slibných antimikrobiálních látek, odolných vůči různým mechanismům bakteriální rezistence. Během posledních pěti let se staly komerčně dostupnými nové antimikrobiální látky cefiderokol, imipenem-cilastatin-relebaktam, eravacyklin, omadacyklin a plazomicin. Kromě toho jsou další látky v pokročilé fázi výzkumu, např. cefepim-taniborbaktam, cefepim-zidebaktam, sulopenem, tebipenem a benapenem.

Výbor CHMP se nyní kladně vyjádřil pro schválení fixní kombinace léčivých látek **cefepimu s enmetazobaktamem**. Enmetazobaktam, dříve AAI101, je nový širokospektrální inhibitor beta-laktamáz s unikátním mechanismem, který překonává tazobaktam-rezistentní varianty beta-laktamáz třídy A. Kombinace enmetazobaktamu s cefalosporinem 4. generace cefepimem byla stejně účinná jako meropenem a překonala piperacilin/tazobaktam, když byla testována *in vitro* proti souboru klinických izolátů *Enterobacteriaceae*, a byla také účinnější než cefepim/tazobaktam proti izolátům *Klebsiella pneumoniae* produkujícím širokospektrou beta-laktamázu ESBL.¹

Nově doporučený léčivý přípravek **Exblifep** bude k dispozici jako 2 g/0,5 g prášku pro koncentrát pro infuzní roztok. V průběhu klinického zkoušení se ukázalo, že je stejně účinný jako piperacilin/tazobaktam při léčbě komplikovaných infekcí močových cest, včetně pyelonefritidy (n = 1041). V hodnoceném souboru se primární výsledek (tj. úspěch léčby definovaný jako klinické vyléčení kombinované s mikrobiologickou eradikací [$< 10^3$ CFU/ml v moči] infekce) vyskytl u 79,1 % pacientů užívajících cefepim/enmetazobaktam ve srov-

nání s 58,9 % užívajících piperacilin/tazobaktam (95% CI: 14,3 % až 27,9 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bolest a zánět v místě infuze, průjem, kožní vyrážka a bolest hlavy.²

Inovace v léčbě neutropenie

Léčba onkologických onemocnění myelosupresivní chemoterapií vystavuje pacienty riziku rozvoje neutropenie (CIN). Ta predisponuje pacienty k potenciálně život ohrožujícím komplikacím, včetně febrilní neutropenie (FN), užívání antibiotik, hospitalizace a zvýšené mortality. Snížení dávky chemoterapie pak může negativně ovlivnit výsledky léčby. Faktory stimulující kolonie granulocytů (G-CSF), které byly do klinické praxe zavedeny v 90. letech 20. století, snížily výskyt těchto komplikací a zásadně zlepšily účinnost léčby. Potřeba každodenních injekcí byla zmírněna vývojem dlouhodobě působícího G-CSF pegfilgrastimu.

Další významný krok v boji s neutropenií představuje výše zmíněný **efbmalenograstim alfa (Ryzneuta)**, jenž má být dostupný ve formě roztoku o obsahu 20 mg účinné látky určeného k podkožnímu podání. I tato látka působí

imunostimulačně, respektive jako stimulator kolonií, a tedy zvyšuje tvorbu a diferenciaci zralých a funkčních neutrofilů.³

Očekávaným přínosem jeho podávání je zkrácení doby trvání těžké neutropenie během prvního cyklu chemoterapie ve srovnání s placebem⁴ a v podobném rozsahu s pegfilgrastimem.⁵ Nejčastější nežádoucí účinky se týkají muskuloskeletálních bolestí, jako jsou bolesti kostí a zad, artralgie a bolesti končetin.

Generika v léčbě schizofrenie

Výbor CHMP přijal kladné stanovisko, které doporučilo udělení registrace pro léčivý přípravek **Niapelf** určený k léčbě schizofrenie. Žadatelem o tento léčivý přípravek je Neuraxpharm Pharmaceuticals SL. Lék bude dostupný jako 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg + 100mg a 150mg injekční suspenze s prodlouženým uvolňováním. Léčivou látkou zde je atypické antipsychotikum **paliperidon** – jedná se o generikum přípravku Xeplion, který je v EU registrován od 4. března 2011. Studie prokázaly uspokojivou kvalitu přípravku Niapelf a jeho bioekvivalenci s referenčním přípravkem Xeplion. U vybraných dospělých pacientů se schizofrenií a předchozí odpovědí na perorální paliperidon nebo risperidon lze přípravek Niapelf použít bez předchozí stabilizace perorální léčbou, pokud jsou psychotické příznaky mírné až středně závažné a je zapotřebí dlouhodobě působící injekční léčba. Přípravek Niapelf by měl předepisovat lékař se zkušenostmi s léčbou schizofrenie.⁶

Literatura

- Bernhard F, Odedra R, Sordello S, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of enmetazobactam combined with cefepime in a neutropenic murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(6):e00078-20.
- Kaye KS, Belley A, Barth P, et al. Effect of cefepime/enmetazobactam vs piperacillin/tazobactam on clinical cure and microbiological eradication in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2022;328(13):1304–1314.
- Blayne DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: A review. *Cancer Treat Rev* 2022;109:102427.

Negativní stanoviska

Naopak Výbor CHMP doporučil zamítnout rozhodnutí o registraci přípravků **Nezglyal (leriglitzon)**, který je určen k léčbě dětských a dospělých pacientů mužského pohlaví ve věku od dvou let a starších s mozkovou adrenoleukodystrofií, a **Syfovre (pegcetacoplan)** pro léčbu geografické atrofie sekundární k věkem podmíněné makulární degeneraci u starších osob.

Po opětovném přezkoumání Výbor CHMP potvrdil své původní doporučení neobnovovat podmíněnou registraci přípravku **Translarna (ataluren)** k léčbě pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií, a to s odůvodněním, že výsledky studie 041 neprokázaly účinnost léku u pacientů s progresivním zhoršováním schopnosti chůze. U těchto pacientů se vzdálenost, kterou mohli ujít za šest minut po 18 měsících léčby, snížila o přibližně 82 metrů ve srovnání s 90 metry ve skupině s placebem (p = n. s.). Kromě toho výbor poznamenal, že mechanismus účinku přípravku nebyl potvrzen v dalších studiích, které prokázaly pouze velmi malý účinek na produkci dystrofinového proteinu.

Opatření pro léky obsahující pseudoefedrin

Výbor schválil opatření doporučená výborem EMA pro bezpečnost humánních léčiv (PRAC), s cílem minimalizovat rizika syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) a syndromu reverzibilní cerebrální vazokonstrikce (RCVS)

pro léky obsahující pseudoefedrin. PRES a RCVS jsou vzácné stavy, které mohou zahrnovat snížený přívod krve do mozku, což může způsobit vážné, život ohrožující komplikace. S rychlou diagnózou a léčbou příznaky PRES a RCVS obvykle vymizí. Výbor PRAC doporučil, že **léčivé přípravky s obsahem pseudoefedrinu nesmí užívat pacienti s vysokým krevním tlakem, který je závažný nebo nekontrolovaný (neléčený nebo rezistentní na léčbu) nebo se závažným akutním (náhlým) nebo chronickým (dlouhodobým) onemocněním nebo selháním ledvin.**⁷ Výbor PRAC rovněž doporučil, aby zdravotníci pracovníci upozornili pacienty, že **musí okamžitě přerušit užívání těchto léků a vyhledat lékařskou péči, pokud se u nich objeví příznaky PRES nebo RCVS**, jako je silná bolest hlavy s náhlým nástupem, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost, křeče a poruchy zraku.⁷ Léky obsahující pseudoefedrin jsou v různých členských státech EU registrovány samostatně nebo v kombinaci s přípravky k léčbě příznaků nachlazení a chřipky, jako je bolest hlavy, horečka a bolest nebo alergická rýma (zánět nosních cest) u lidí s ucpaným nosem. Pseudoefedrin je také povolen v některých členských státech EU k léčbě aerotitidy (zánět středního ucha v důsledku náhlých změn tlaku vzduchu) ve fixní kombinaci s triprolidinem. V ČR jsou dostupné pouze léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin v kombinaci, a to s analgetiky (**Grippec-ton, Modafen, Nurofen Stop Grip, Paralen Plus**) anebo antihistaminiky (**Aerinaze, Clarinase Repetabs**).⁷

- Glaspy J, Bondarenko I, Burdaeva O, et al. Efbemalenograstim alfa, an Fc fusion protein, long-acting granulocyte-colony stimulating factor for reducing the risk of febrile neutropenia following chemotherapy: results of a phase III trial. *Support Care Cancer* 2023;32(1):34.
- Glaspy J, Bondarenko I, Krasnozhan D, et al. Efbemalenograstim alfa not inferior to pegfilgrastim in providing neutrophil support in women with breast cancer undergoing myelotoxic chemotherapy: results of a phase 2 randomized, multicenter, open-label trial. *Support Care Cancer* 2024;32(2):91.
- EMA/CHMP. Niapelf. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/niapelf>.
- SÚKL. Pseudoefedrin – potvrzení závěrů výboru PRAC. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/pseudoefedrin-potvrzeni-zaveru-vyboru-prac>.

Chronické onemocnění ledvin: prevence, diagnóza a léčba

Za článkem následuje komentář

Andrew J. Goodbred, MD

St. Luke's Family Medicine Residency – Anderson, Easton, Pennsylvania; Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania

Robert C. Langan, MD

St. Luke's Family Medicine Residency – Sacred Heart, Allentown, Pennsylvania; Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania

Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje přibližně 15 % americké populace a spousta pacientů si postižení není vědoma. Screening by měl být prováděn u všech pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, diabetes mellitus, hypertenzí a ve věkové kategorii 60 a více let, u jedinců s pozitivní rodinnou anamnézou onemocnění ledvin, předchozím akutním postižením ledvin nebo preeklampsií. Diagnóza a určení stadia postižení ledvin se opírá o hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR), albuminurie nebo postižení parenchymu ledvin trvajících déle než tři měsíce. Odhadovaná glomerulární filtrace se stanovuje na základě vzorce CKD-EPI.

Ke zhodnocení progresu do terminálního stadia postižení ledvin jsou k dispozici různé kalkulatory. Pro potvrzení hodnoty eGFR u pacientů s chronickým onemocněním ledvin se měří hodnota cystatinu C v krevním séru. Hodnoty krevního tlaku je nutné udržovat pod 140/90 mmHg, s cílovou hodnotou systolického tlaku 120 mmHg a méně, rovněž u pacientů tolerujících terapii inhibitory ACE nebo blokátory angiotenzinových receptorů. Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru-2 a metformin jsou lékem první volby u pacientů s CKD a diabetem 2. typu, kteří nedosáhli cílové hodnoty glykemie.

Intravenózně aplikovaná jodová kontrastní látka dočasně snižuje hodnotu eGFR a její použití je kontraindikováno u pacientů v pokročilé fázi CKD. Mezioborový přístup u pacientů s CKD je klíčový pro redukci morbidity a mortality a pacienti s vysokým rizikem progresu do terminálního stadia onemocnění ledvin mají být referováni do nefrologické ambulance.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje asi 15 % americké populace, ovšem 9 z 10 postižených o postižení neví.¹ U černošské populace je výskyt třikrát častější než u bílé rasy.^{1,2} Častěji se CKD vyskytuje u žen než u mužů, u mužů je naproti tomu vyšší pravděpodobnost progresu do terminálního stadia choroby (ESRD – end-stage renal disease).^{1,2} Vyšší výskyt je v populaci ve věku 60 let a více a pokročilejší formy nemoci jsou spojeny s vyšším rizikem výskytu kardiovaskulární morbidity nebo mortality.^{1,3}

Definice a stadia nemoci

CKD je definována hodnotou eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² nebo markery postižení ledvin včetně funkčních nebo strukturních abnormalit, jako jsou albuminurie (vylučování albuminu \geq 30 mg/den nebo poměr albumin/kreatinin \geq 30 mg/g), abnormality při analýze moči a polycystické nebo dysplastické ledviny.⁴ Podle globální iniciativy KDIGO (Kidney Disease Initiative Global Outcome) je CKD určena podle eGFR a hodnoty přetrvávající albuminurie (Tab. 1).⁵ Vysoké

hladiny proteinurie znamenají vyšší riziko progresu choroby i v případě normální hodnoty eGFR. Terminální stadium selhání ledvin je definováno potřebou náhrady funkce ledvin nebo transplantace ledvin. Kalkulatory pomohou odborné veřejnosti identifikovat pacienty s CKD s vysokým rizikem přechodu do terminálního stadia (<https://www.mdcalc.com/kidney-failure-risk-calculator>); ovšem není jisté, zda tyto kalkulatory pomohou při léčbě CKD.³



Tab. 1 – KDIGO a riziko progresse chronického onemocnění ledvin

Odhadovaná glomerulární filtrace	rozmezí [ml/min/1,73 m ²]	Hladiny albuminurie		
		A1 < 30 mg/24 hod.	A2 30–300 mg/24 hod.	A3 > 300 mg/24 hod.
G1 (normální nebo vysoká)	≥ 90	nízká	střední	vysoká
G2 (mírně snížená)	60–89	nízká	střední	vysoká
G3a (mírně až středně snížená)	45–59	střední	vysoká	velmi vysoká
G3b (středně až závažně snížená)	30–44	vysoká	velmi vysoká	velmi vysoká
G4 (závažně snížená)	15–29	velmi vysoká	velmi vysoká	velmi vysoká
G5 (selhání ledvin)	< 15	velmi vysoká	velmi vysoká	velmi vysoká

Poznámka:

Chronické onemocnění ledvin odpovídá hodnotě odhadované glomerulární filtrace eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo přítomnosti znaků poškození ledvin, jako je albuminurie (alespoň 30 mg/24 hodin nebo 30 mg/g poměru albumin/kreatinin), a trvá nejméně tři měsíce. Klasifikace zahrnuje stadia eGFR a albuminurie. Riziko progresse nemoci se odvíjí od eGFR a albuminurie. Nízké riziko progresse koreluje s prvním stadiem CKD pouze tehdy, má-li nemocný i známky poškození ledvin (např. hematurie, polycystická nemoc ledvin) po dobu tří a více měsíců. Pokud nejsou známky poškození přítomny, jedinci s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a ve stadiu A1 chronického onemocnění ledvin nemají.

[Upraveno se svolením globální iniciativy Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):6.]

Podle The National Kidney Foundation/American Society of Nephrology Task Force je doporučeno pro vyhodnocení eGFR používat vzorec CKD-EPI



(<https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>).

Tento vzorec zahrnuje při výpočtu rasu, je široce dostupný a má vysokou klinickou výtěžnost.⁶ Cystatin C, který je vytvářen konstantním tempem, by měl být použit ke komparaci s eGFR u pacientů s CKD; v kombinaci s CKD-EPI nebo hodnotou kreatininu je přesnější než stanovení cystatinu C samotného. Hladina cystatinu C není relevantní u akutního selhání ledvin, při zánětlivých stavech nebo u dysfunkce štítné žlázy a nelze jej využít tak jako vzorec CKD-EPI na základě hodnoty kreatininu.⁷

Albuminurie koreluje s hodnotou ACR (albumin/creatinine ratio), tj. poměru albuminu a kreatininu v moči. Je preferována před hodnotou ACR, najde širší uplatnění jako standardizovaná metoda a více koreluje s odhadem postižení při nízké úrovni albuminurie.⁵ Vzorek k vyšetření by měl pocházet z první ranní moči nebo 24hodinového sběru pro lepší přesnost.^{5,8} Zvýšený poměr albumin/

kreatinin ve dvou a více vzorcích za poslední alespoň tři měsíce znamená CKD, přičemž přechodný vzestup poměru albumin/kreatinin může reprezentovat infekci močového traktu, akutní postižení ledvin nebo systémovou infekci.^{5,8}

Screening a indikace

Většina pacientů s chronickým onemocněním ledvin nemá příznaky. Symptomy se objevují u pokročilejších forem nemoci a zahrnují nevolnost, nechutenství, zvracení, anorexii, nespavost a otoky.³ KDIGO doporučuje screening u pacientů s kardiovaskulárním postižením, diabetes mellitus nebo arteriální hypertenzí, rovněž u pacientů ≥ 60 let, s pozitivní rodinnou anamnézou nemoci ledvin, s předchozím akutním postižením ledvin nebo preklampsii a s naměřenou relevantní hodnotou eGFR a ACR.⁹ Žádné randomizované studie však neprokázaly dosažení lepších výsledků léčby u asymptomatických pacientů, u kterých byl prováděn výše popsany screening.

Vyhodnocení

Nejčastějšími příčinami chronického onemocnění ledvin jsou diabetes (38 %) a hypertenze (26 %).¹¹ Ostatní příčiny

zahrnují nefrotoxické léky, malignity a procesy anatomické, autoimunitní, vrozené, infekční, metabolické, obstrukční a cévní (Tab. 2^{3,5}). Může se jednat pouze o jeden proces. Je třeba brát ohled i na anamnézu, klinický nále (včetně hodnot krevního tlaku a hmotnosti). Doporučená úvodní laboratoř a zobrazovací metody u všech pacientů s CKD jsou na seznamu v tabulce 3.^{3,5}

Záchyt CKD při autoimunitních chorobách nebo polycystické nemoci ledvin vychází z anamnézy a klinického nálezu. Důvodem pro včasnou referenci do nefrologické ambulance je hematurie, dědičná nemoc ledvin, vysoké riziko progresse do terminálního stadia selhání ledvin, nefrotický syndrom, rychle progresující onemocnění, těžký minerálový rozvrat, strukturální postižení nebo nekontrolovaná hypertenze.³ Obrázek 1 ukazuje jednotlivé kroky při diagnostice, různých stadiích postižení a léčbě CKD.^{3,5,12}

Tab. 2 – Příčiny chronického onemocnění ledvin

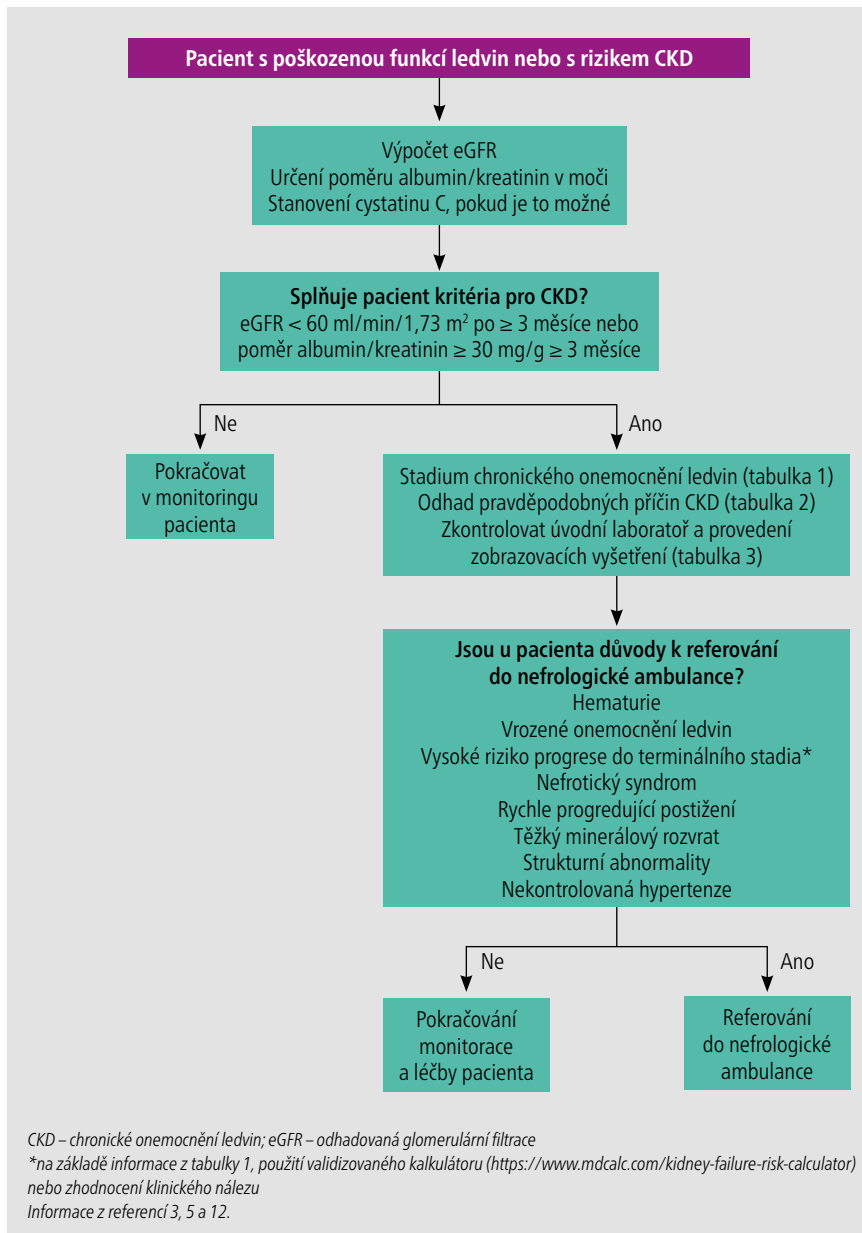
Postižení	Příklad
Anatomické	<ul style="list-style-type: none"> • Vrozené anomálie močového traktu • Refluxní nefropatie • Nepárová ledvina
Autoimunitní	<ul style="list-style-type: none"> • Kryoglobulinemie • Poststreptokoková glomerulonefritida • Systémový lupus erythematoses
Genetické	<ul style="list-style-type: none"> • Alportův syndrom • Polycystická nemoc ledvin
Infekční	<ul style="list-style-type: none"> • Virová hepatitida B • Virová hepatitida C • HIV
Maligní	<ul style="list-style-type: none"> • Mnohočetný myelom • Renální karcinom
Lékové	<ul style="list-style-type: none"> • Chemoterapie • Bylinné přípravky (antrachiny, aristocholová kyselina) • Imunoterapie • Intravenózní podání léků (kokain, heroin) • Lithium • Nesteroidní antirevmatika
Metabolické	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus*
Obstrukční	<ul style="list-style-type: none"> • Benigní hyperplazie prostaty • Ledvinné kameny • Tumor v pánvi
Cévní	<ul style="list-style-type: none"> • Srdeční selhání • Hypertenze* • Nemoc periferních tepen

* Nejčastější příčiny chronického onemocnění ledvin. Informace z referencí 3 a 5.

Tab. 3 – Úvodní laboratoř a zobrazovací vyšetření u chronického onemocnění ledvin

Vyšetření	Rozvaha
ACR (poměr albumin/kreatinin)	Zhodnocení albuminurie; vyloučení tranzientních příčin a zvážení rizika progresse
HbA _{1c}	Záchyt diabetes mellitus a kontrola dosavadních hladin glykemie
Lipidogram	Současný záchyt dyslipidemie
Ultrazvuk ledvin	Záchyt strukturálního poškození
Mineralogram	Vyhodnocení mineralogramu, možné abnormality vyvolané chronickým onemocněním ledvin
Analýza moči, mikroskopické vyšetření moči	Možné příčiny chronického onemocnění ledvin (např. shluky buněk, hematurie, pyurie, tubulointersticiální nefritida)

Reference 3–5.



Obř. 1 – Úvodní diagnóza, stadia nemoci a léčba chronického onemocnění ledvin.

Prevence a léčba

Mnohá doporučení pro snížení rizika progresse CKD odpovídají i doporučením pro prevenci CKD u pacientů s více rizikovými faktory. Pacienti mají prospěch z úpravy životního stylu, zamezení působení nefrotoxických látek a léčby komorbidit.

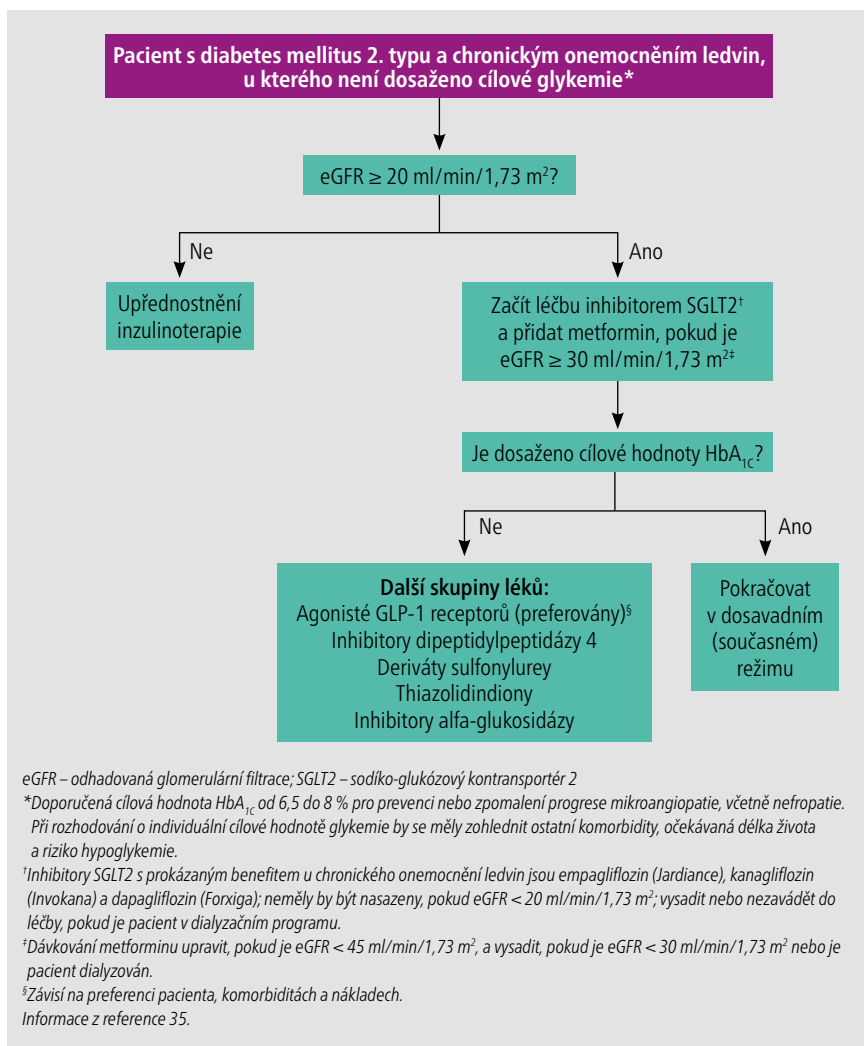
Úpravy životního stylu s evidencí medicíny založené na důkazech pro prevenci a léčbu CKD zahrnují dietu s nízkým příjmem sodíku (méně než 2–2,3 g/24 h), strukturované cvičení mírné intenzity alespoň 150 minut týdně a abstinenci kouření.^{13,15–17} Příjem bílkovin by měl být omezen na 0,6–0,8 g/kg/den u pacientů s CKD ve stadiu 3 nebo 4 s cílem zpomalení progresse onemocnění.

Cvičení s odporem a adekvátní příjem kalorií a mikronutrientů je doporučen pro snížení rizika sarkopenie.^{13,15–17} Dieta založená na příjmu rostlinných přípravků prokázala pozitivní účinek v prevenci a léčbě CKD z důvodu snížené konzumace zvířecích bílkovin, zvýšeného příjmu protizánětlivých rostlinných živin a jejich pozitivního účinku na kontrolu tělesné hmotnosti, krevního tlaku a hladiny glykemie.^{18–21}

Pacienti provozující namáhavé vytrvalostní cvičení by měli dbát na adekvátní hydrataci s cílem vyhnout se poškození ledvin v souvislosti s dehydratací a rhabdomyolýzou.²² Měli by minimalizovat příjem nefrotoxických látek nebo se jim pokud možno zcela vyhnout.²³ U mnoha léčiv je nutná úprava dávkování z důvodu rizika přímého poškození ledvin nebo změny jejich účinku, především u pacientů se sníženou funkcí ledvin.^{5,13} Pokud se jedná o vhodnost vakcinace na základě věku, měla by být aplikována pneumokoková vakcína všem pacientům ve věku 19–64 let v terminálním stadiu selhání ledvin a dialyzovaným pacientům.^{24,25}

Hypertenze

Dle doporučení globální iniciativy KDIGO z roku 2021 by měl být cílový systolický krevní tlak u všech hypertenziků s CKD po úpravě životního stylu a medikace ≤ 120 mmHg, pokud je dobře tolerován. Toto doporučení vychází z vysoce kvalitních randomizovaných kontrolních studií, které prokázaly, že snížení systolického krevního tlaku pod 120 mmHg je spojeno se snížením výskytu kardiovaskulárních příhod a celkové mortality u pacientů bez diabetu, ale ve zvýšeném riziku kardio-



Obř. 2 – Léčba hyperglykemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetes mellitus.

vaskulárních příhod (např. známé kardiovaskulární onemocnění jiné než cévní mozková příhoda, CKD s eGFR mezi 20 až 60 ml/min/1,73 m², včetně polycystické nemoci ledvin, 10leté riziko kardiovaskulárního onemocnění vyšší než 15 % podle Framinghamského rizikového skóre nebo věk nad 75 let).^{26, 27} Benefit agresivnějšího přístupu u pacientů s CKD ve stadiu 4 nebo 5 a u pacientů s komorbiditami a diabetem je méně jistý ve srovnání s rizikem výskytu nežádoucích událostí, jako je akutní postižení ledvin a minerálový vzrůst. Toto doporučení je v rozporu s doporučeními U.S. Department of Veterans Affairs/Department of Defense s cílovým tlakem pod 140/90 mmHg.¹³ Pacienti se známým kardiovaskulárním onemocněním a pacienti ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku budou s nejvyšší pravděpodobností profitovat z více intenzivní léčby.²⁶

Pacienti s hypertenzí, diabetem, CKD a středně těžkou až těžkou albuminurií

(A2 až A3) by měli být léčeni ACEI nebo blokátorem angiotenzinových receptorů.^{5, 13, 26} Obě skupiny jsou upřednostněny v léčbě pacientů s CKD, mikroalbuminurií, ale bez diabetu z důvodu prokázaného snížení progresu do terminálního stadia selhání ledvin se snahou o dosažení maximální tolerované dávky léku s cílem maximalizace benefitu.^{5, 13, 24, 28}

U pacientů s CKD a diabetem 2. typu by mělo být zvaženo podání nesteroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů finerenonu (Kerendia), který snižuje riziko progresu onemocnění a výskyt kardiovaskulárních příhod, pokud dochází k pokračování progresu nemoci navzdory maximalizaci farmakoterapie.^{29, 30} Vysazení RAAS u pacientů s CKD ve stadiu 4 nebo 5 se rutinně nedoporučuje. Existuje však velmi málo evidence o tom, že vysazení RAAS vede ke zhoršeným výsledkům.^{31–33} Další strategie redukce kardiovaskulárního rizika, jako užití statinů, by měly být zvaženy podle

zavedených doporučení.³⁴ Dospělí ve věku 50 let a více s CKD bez dialýzy a ve věku 18–49 let s CKD a rizikovými faktory jsou indikováni ke statinové terapii.³⁴

Diabetes

U pacientů s CKD a diabetem je v rámci prevence nebo zpomalení progresu mikroangiopatie, včetně nefropatie, doporučena cílová hodnota HbA_{1c} 6,5 až 8,5 %.^{5, 13} Komorbidity, očekávaná délka života a riziko hypoglykemie by měly být zvaženy při rozhodování o individuální cílové hodnotě glykemie.^{5, 35} Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) a metformin jsou doporučeny jako léky první linie u pacientů s CKD a diabetem 2. typu, kteří nedosáhli své cílové hodnoty glykemie. Inhibitory SGLT2 snižují riziko progresu onemocnění ledvin a výskyt kardiovaskulárních chorob nezávisle na vlivu na glykémii, s redukcí rizika progresu u pacientů s CKD, kteří nemají diagnostikovaný diabetes.^{35–38} Z důvodu rizika diabetické ketoacidózy jsou inhibitory SGLT2 kontraindikovány u pacientů s diabetem 1. typu.¹³ Metformin je doporučen u CKD ve stadiu 1–3 s hodnotou eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² a je kontraindikován ve stadiích 4 a 5.^{33, 35} Agonisté receptoru GLP-1 prokázali protektivní účinek na progresi CKD, kardiovaskulární onemocnění a celkovou mortalitu.^{13, 35, 39} Inhibitory SGLT2 a agonisté receptoru GLP-1 sdílejí benefit velmi nízkého rizika hypoglykemie.^{5, 38–40} **Obř. 2** uvádí doporučení pro léčbu ke snížení glykemie u pacientů s CKD a diabetem.³⁵

Anemie

Sérová hladina hemoglobinu by měla být vyšetřena alespoň jednou za rok, a to u pacientů s CKD ve stadiu 3 a výše z důvodu zvýšeného rizika anemie při screeningu a monitoraci komplikací CKD jsou seřazeny v **tabulce 4**.^{5, 13, 41, 42} **Tabulka 5** zahrnuje doporučená vyšetření a léčebný management při komplikacích CKD.^{3, 5, 13, 41, 42} Anemie může mít několik příčin. Proto je pro zjištění etiologie anemie u pacientů s CKD klíčové stanovení počtu retikulocytů, hladiny feritinu, saturace transferinu, folátu a vitamínu B₁₂.⁴¹ U pacientů vyžadujících substituci železa záleží rozhodnutí o cestě podání na stupni deficitu železa, předchozí odpovědi na orální podání, nákladech a umožnění žilního vstupu.⁴¹ Podání přípravků stimulujících erythropoézu má vliv na redukci podávaných

Tab. 4 – Screening a monitoring komplikací chronického onemocnění ledvin

Komplikace	Doporučené vyšetření	CKD stadia 1 a 2	CKD stadium 3	CKD stadium 4	CKD stadium 5
Anemie (screening)	Hemoglobin	Podle indikace	Alespoň ročně	Alespoň dvakrát za rok	
Anemie (monitorování)	Hemoglobin	Podle indikace	Nejméně každé tři měsíce		
	Feritin, foláty, retikulocyty, transferin, vitamin B ₁₂	Na úvod za účelem stanovení diagnózy, dále podle indikace			
Poškození denzity kostního minerálu	Hladina sérového vápníku a fosforu	Není indikováno	Každých 6 až 12 měsíců	Každé 3 až 6 měsíců	Jednou za měsíc až 3 měsíce
	Duální rentgenová absorpciometrie	Není indikováno	1× u pacientů se známým postižením denzity kostního minerálu nebo rizikem řídnutí kostí, dále podle indikace		
	Parathormon	Není indikováno	Na úvod, dále podle indikace	Každých 6 až 12 měsíců	Každé 3 až 6 měsíců
	25-hydroxycholecalciferol v séru	Není indikováno	Na úvod, dále podle indikace		
Kardiovaskulární onemocnění	Lipidogram	Na úvod, dále podle indikace			
Hyperkalemie	Draslík v séru	Na úvod, dále podle indikace			
Metabolická acidóza	Bikarbonát v séru	Na úvod, dále podle indikace			

CKD – chronické onemocnění ledvin
Informace z referencí 5, 13, 41 a 42.

Tab. 5 – Vyšetření a léčba komplikací chronického onemocnění ledvin

Komplikace	Vhodné testy	Doporučení
Anemie	Hematokrit Hemoglobin	<ul style="list-style-type: none"> Určení etiologie anemie podle hodnoty feritinu, folátu, retikulocytů, saturace transferinu a vitamínu B₁₂ Zvážení suplementace železa, při deficitu železa a pokud při nefrologem indikované stimulační terapii erythropoetinem je hodnota hemoglobinu < 100 g/l
Postižení denzity kostního minerálu	Duální energetická absorpciometrie Vápník, parathormon, fosfor, 25-hydroxycholecalciferol v séru	<ul style="list-style-type: none"> Zvážení terapie ke snížení fosfatemie u pacientů s CKD ve stadiu 5 nebo v terminálním stadiu selhání ledvin Zvážení suplementace vitamínu D v případě jeho deficitu Léčba osteoporózy podle obecně platných doporučení
Hyperkalemie	Draslík v séru	<ul style="list-style-type: none"> Zvážit dietu chudou na draslík Zvážit podání iontoměničů (sodík zirkon cyklosilikát [Lokelma], patiromer [Veltassa]) u pacientů s refrakterní hyperkalemií
Metabolická acidóza	Bikarbonát v séru	<ul style="list-style-type: none"> Zvážit orální suplementaci bikarbonátu při refrakterní acidóze

Informace z referencí 3, 5, 13, 41 a 42.

transfuzí erymasy a příznaků anemického syndromu vzhledem k riziku komplikací, jako je cévní mozková příhoda, ztráta cévního vstupu a hypertenze.⁴¹

Erytropoezu stimulující léčba by neměla být zahájena u pacientů s CKD a při úvodní získané hodnotě hemoglobinu

nad 100 g/l, doporučená cílová hodnota by neměla být vyšší než 115 g/l.¹³

Poruchy kostního metabolismu

Ve stadiu CKD 3a je doporučeno vyšetření hladiny vápníku, fosforu, parathormonu a alkalické fosfatázy v krvi,

frekvence odběru závisí na stadiu CKD a předchozích výsledcích.⁴² Zjištění hladiny 25-hydroxyvitamínu D se doporučuje u pacientů ve stadiu 3 a více s následnou suplementací při jeho nedostatku nebo deficitu v těle. Vyšetření denzity kostního minerálu pomocí duální rentgenové absorpciometrie je doporučeno u pacientů s CKD ve stadiu 3 a více, vyšetření biomarkerů kostního metabolismu, odebrání anamnézy fraktur na podkladě fragility kostí nebo zvýšeného rizika osteoporózy podle definice U.S. Preventive Services Task Force, za předpokladu, že by výše zmíněné proměnné ovlivnily způsob léčby.⁴² Léčba osteoporózy u pacientů s CKD je shodná s léčbou v obecných doporučeních.^{42,43}

Analoga aktivní formy vitamínu D, kalcitriolu a kalcimimetika, se nepodávají pro redukcí hladiny parathormonu u pacientů s CKD ve stadiích 3 nebo 4 kvůli nejasnému účinku na kostní metabolismus a riziku abnormálních hodnot vápníku a fosforu v krvi.^{13,42} Mohou sehrát určitou roli v léčbě sekundárního hyperparatyroidismu u pacientů s CKD ve stadiu 5 nebo v terminální fázi selhání ledvin.⁴²

Použití kontrastních látek u pacientů s CKD

Intravenózně podané kontrastní látky dočasně snižují hodnotu eGFR a nemají se aplikovat pacientům s CKD. Izotopické nitrožilní roztoky se podávají při plánovaném, neurgentním zobrazení před výkonem a po výkonu s cílem snížení rizika horšíci se funkce ledvin a pro zlepšení perfuze ledvin a naředění kontrastní látky. Nitrožilně podávané jodové kontrastní látky nejsou doporučeny u pacientů s diabetem a CKD ve stadiu 3 nebo u pacientů bez diabetu a CKD ve stadiu 3b a více.¹³ Před použitím kontrastní látky u pacientů s CKD ve stadiu 4 nebo 5 by měl být včas kontaktován nefrolog pro další postup. Nebylo prokázáno, že by inhibitory ACE, sartany, diuretika nebo další léčiva při použití kontrastní látky snižovaly riziko postižení ledvin.⁴⁴ Nebyl ani dostatečně prokázán zcela zřetelný ochranný efekt N-acetylcysteinu podaného před výkonem. Navíc tato látka vykazuje ve vysokých nitrožilních dávkách potenciálně nežádoucí účinky na funkci myokardu a koagulační děje.^{13,44} O náhradní funkci ledvin nelze uvažovat rutinně jako o profylaxi proti postižení ledvin navozenému kontrastní látkou.¹³ Nejnovější kontrastní látky na bázi gadolinia je možné u pacientů s CKD užívat bezpečně.⁴⁵

Klíčová doporučení pro praxi

Doporučení pro praxi	Úroveň evidence důkazu	Poznámka
U pacientů s CKD použít vzorec CKD-EPI, změřit poměr albumin/kreatinin ze vzorku ranní moči a určit albuminurii. ^{6,8}	C	Doporučení podle National Kidney Foundation a Americké nefrologické společnosti pro široké využití v klinické praxi
Změřit hodnotu cystatinu C pro potvrzení odhadované glomerulární filtrace u pacientů s CKD, jelikož kombinace této hodnoty a CKD-EPI je přesnější než jiná samostatná metoda. ^{6,7}	C	Doporučení podle National Kidney Foundation a Americké nefrologické společnosti z důvodu lepší přesnosti
Doporučit úpravy v životním stylu pro prevenci a léčbu CKD, včetně denního příjmu sodíku, a to méně než 2,3 g/24 h, cvičení střední intenzity po dobu 150 minut týdně a abstinence kouření. ^{5,13}	C	Doporučení podle VA/DoD a globální iniciativy KDIGO – pracovní skupiny pro CKD na základě observačních studií
Cílová hodnota systolického krevního tlaku ≤ 120 mmHg u pacientů s CKD, pokud je dobře tolerována. ^{26,27}	B	Doporučení založené na výsledcích randomizovaných kontrolních studií a podle globální iniciativy KDIGO – pracovní skupiny pro CKD
Nasadit inhibitor SGLT2 a metformin jako medikaci první linie u pacientů s CKD ve stadiu 1 až 3 a s diabetes mellitus 2. typu. ³⁵	C	Doporučení podle globální iniciativy KDIGO – pracovní skupiny pro CKD podle velké randomizované klinické studie
Měřit hemoglobin v krvi alespoň jednou ročně u pacientů s CKD ve stadiu 3 a více a podle indikace u pacientů s lehčím průběhem onemocnění. ⁴¹	C	Doporučení podle VA/DoD a globální iniciativy KDIGO – pracovní skupiny pro CKD
U pacientů s CKD ve stadiu 3a až 5 měřit hladinu vápníku, fosforu, 25-hydroxyvitaminu D a parathormonu pro zhodnocení postižení kostního metabolismu. ⁴²	C	Doporučení podle VA/DoD a globální iniciativy KDIGO – pracovní skupiny pro CKD
Používat kontrastní látku selektivně pouze u pacientů ve stadiu 3 nebo vyšším a zvážit hydrataci před výkonem a po výkonu. ¹³	C	Doporučení podle VA/DoD na základě prospektivních kohortových studií

CKD – chronické onemocnění ledvin; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RCT – randomizovaná kontrolní studie; VA/DoD – odbor pro záležitosti válečných veteránů/ministerstvo spravedlnosti, Department of Veterans Affairs/Department of Defense.
A – konzistentní, důkazy s dobrou kvalitou, s orientací na klinické výsledky; B – nekonzistentní nebo limitovaná kvalita, důkazy s orientací na klinické výsledky; C – na základě přijatého konsenzu, evidence orientovaná na onemocnění, praktické výsledky, názory expertů nebo kazuistiky. Informace o systému SORT na <https://www.aafp.org/afpsort>.

Poznámky k odkazům na literaturu

Časná spolupráce mezi rodinnými lékaři a nefrology vede k časnému zachytu pacienta, jeho edukaci a léčbě komplikací a plánování postupu v případě progresse onemocnění ledvin.

Tento článek představuje aktualizaci předchozích článků na toto téma od autorů Gaitonde et al.⁴⁶; Rivera et al.⁴⁷; Baumgarten a Gehr.⁴⁸

Zdroje dat: Vyhledávání v PubMed bylo uskutečněno s použitím klíčových pojmů chronické onemocnění ledvin a jeho léčba. Vyhledávání zahrnovalo

metaanalýzy, randomizované kontrolní studie, klinické studie a přehledy. Mezi zdroji pro vyhledávání byly i Cochranova databáze, DynaMed a Essential Evidence Plus. Pokud studie zahrnovaly kategorie pacientů podle rasy nebo pohlaví, ale nebylo to nijak definováno, pak nebyly zahrnuty v konečném přehledu. Studie, které se zabývaly obavami o zahrnutí rasy do diagnostiky a léčby, jsou uvedeny v přehledu literatury.

ANDREW J. GOODBRED, MD, FAAFP, je programový ředitel St. Luke's Family Medicine Residency – Anderson, Easton, Pa., a hostující profesor v Department of Family and Community Me-

dicine na the Lewis Katz School of Medicine na Temple University, Philadelphia, Pa.

ROBERT C. LANGAN, MD, FAAFP, je programový ředitel St. Luke's Family Medicine Residency – Sacred Heart, Allentown, Pa., a hostující profesor v Department of Family and Community Medicine na the Lewis Katz School of Medicine na Temple University.

Článek v původním znění:
Am Fam Physician 2023;108(6):554–561.

Překlad: MUDr. Karel Metyš, MBA
Publikováno se souhlasem AAFP.

Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease in the United States, 2021. Accessed February 3, 2023. <https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/Chronic-Kidney-Disease-in-the-US-2021-h.pdf>.
- Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis 2020;75(1 suppl. 1):A6–A7.
- Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. JAMA 2019;322(13):1294–1304.
- Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus conference. Kidney Int 2020;97(6):1117–1129.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3(1):1–150.
- Delgado C, Baweja M, Crews DC, et al. A unifying approach for GFR estimation: recommendations of the NKF-ASN Task Force on reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney disease. Am J Kidney Dis 2022;79(2):268–288.e1.
- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine. Am J Kidney Dis 2008;51(3):395–406.
- Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, et al. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. J Am Soc Nephrol 2009;20(2):436–443.

9. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al.; Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2021;99(1):34–47.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Chronic kidney disease: screening. Updated July 13, 2023. Accessed September 21, 2023. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-update-summary/chronic-kidney-disease-screening>.
11. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017;389(10075):1238–1252.
12. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al.; CKD Prognosis Consortium. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis [published correction appears in *JAMA* 2016;315(8):822]. *JAMA* 2016;315(2):164–174.
13. U.S. Department of Veterans Affairs. VA/DoD clinical practice guidelines. Management of chronic kidney disease. 2019. Accessed September 21, 2023. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd>.
14. Espeland MA, Gaussoin SA, Bahnson J, et al. Impact of an 8-year intensive lifestyle intervention on an index of multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 2020;68(10):2249–2256.
15. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD [published correction appears in *Am J Kidney Dis* 2021;77(2):308]. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 suppl. 1):S1–S107.
16. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;(10):CD001892.
17. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(2):235–245.
18. Chauveau P, Koppe L, Combe C, et al. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(2):199–207.
19. Joshi S, Hashmi S, Shah S, et al. Plant-based diets for prevention and management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29(1):16–21.
20. Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, et al. Associations of dietary macronutrients with glomerular filtration rate and kidney dysfunction: Tehran lipid and glucose study. *J Nephrol* 2015;28(2):173–180.
21. Oosterwijk MM, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, et al. High dietary intake of vegetable protein is associated with lower prevalence of renal function impairment. *Kidney Int Rep* 2019;4(5):710–719.
22. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, et al. Rhabdomyolysis. *Dis Mon* 2020;66(8):101015.
23. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(12):1897–1908.
24. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(7):229–233.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccination: summary of who and when to vaccinate. February 13, 2023. Accessed June 1, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1–S87.
27. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control [published correction appears in *N Engl J Med* 2017;377(25):2506]. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103–2116.
28. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;67(5):728–741.
29. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(23):2219–2229.
30. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(24):2252–2263.
31. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(2):424–435.
32. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al.; STOP ACEI Trial Investigators. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2022;387(22):2021–2032.
33. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2023;46(suppl. 1):S140–S157.
34. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD. *Kidney Int* 2014;85(6):1303–1309.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;102(5S):S1–S127.
36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–2128.
37. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al.; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117–127.
38. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(5):1237–1250.
39. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(3):e2]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(10):776–785.
40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–322.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2(4):279–335.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder [published correction appears in *Kidney Int Suppl* 2017;7(3):e1]. *Kidney Int Suppl* 2017;7(1):1–59.
43. Hara T, Hijikata Y, Matsubara Y, et al. Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with CKD stages 3–5D. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;(7):CD013424.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2(1):1–138.
45. Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, et al. Use of intravenous gadolinium-based contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology* 2021;298(1):28–35.
46. Gaitonde DY, Cook DL, Rivera IM. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam Physician* 2017;96(12):776–783.
47. Rivera JA, O'Hare AM, Harper GM. Update on the management of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2012;86(8):749–754.
48. Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam Physician* 2011;84(10):1138–1148.

Komentář k článku Chronické onemocnění ledvin: prevence, diagnóza a léčba

MUDr. Jan Vachek, MHA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení Klatovské nemocnice a.s.

Předkládané sdělení amerických rodinných lékařů (Andrew J. Goodbred a Robert C. Langan) shrnuje přehledně a výstižně diagnosticko-terapeutický postup u chronického onemocnění ledvin, přičemž klade důraz jak na aktuálnost, tak na racionalitu a nákladovou efektivitu vyšetřování, kdy základem jsou anamnestické údaje a dobrá znalost pacientova onemocnění.

Z tohoto důvodu lze tento překladový článek doporučit všem lékařům klinických oborů, zejména pak těm, kteří mají v péči nemocné se zhoršenou funkcí ledvin (diabetologové, kardiologové, internisté, praktičtí lékaři) dosud nefrologicky nesledované.

Prevalence klinicky významného onemocnění ledvin se odhaduje globálně na 10–13 %, v podmínkách České republiky jde tedy o asi milion potenciálních klientů nefrologických ambulancí. Je zřejmé, že při aktuálním počtu a kapacitě nefrologických ambulancí není reálné, aby byl každý nemocný s poruchou funkce ledvin sledován nefrologem. Nefrologické ambulance se tedy soustředí především na péči o pacienty s pokročilejším onemocněním ledvin (CKD G4 a G5) nebo nemocné v dřívějších stádiích s jiným abnormálním nálezem (zobrazovací vyšetření, patologie v moči, závažná rodinná anamnéza, suspekce na systémové onemocnění, onemocnění s možností kauzální či cílené léčby apod.). V těchto stádiích je však již zpravidla pozdě na precizní diagnostiku (např. identifikaci imunitních nefropatií), protože již jde o pokročilý nález, kdy je zapotřebí začít s pacientem diskutovat budoucí možnosti náhrady funkce ledvin. Naopak **při včasné vyslovení suspekce na lé-**

čebně ovlivnitelné onemocnění ledvin a referenci pacienta na specializované pracoviště lze často zásadně zlepšit prognózu.

Zároveň je zřejmé, že existuje mnoho pacientů **bez kumulace rizikových faktorů progresu, s relativně stabilní či jen pomalu se zhoršující funkcí ledvin** (typicky s negativním močovým nálezem, bez alarmujících údajů v anamnéze a s přítomností vysvětlitelné příčiny chronického onemocnění ledvin) a **ti mohou být bezpečně sledováni u svých stávajících lékařů.** Toto je zcela v souladu se stávajícím trendem, kdy na praktické lékaře přechází sledování chronických nekomplikovaných nemocných s nemocemi, jako je arteriální hypertenze, diabetes mellitus apod.

Informace z článku je tedy možno chápat jako jakýsi **praktický checklist, který pomůže odlišit pacienty s pravděpodobnou pomalou progresí choroby** (kteří tak mohou být bezpečně sledováni stávajícími ošetřujícími lékaři) a ty, u nichž je zapotřebí podrobnější specializované vyšetření. Současně článek zahrnuje i cenná vodítka ke stanovení pravděpodobné diagnózy (anamnestické údaje). Dává **praktický návod, jak postupovat terapeuticky u pacientů v různých stádiích**, jak léčit přidružená onemocnění a na co nezapomínat v denní praxi (např. hypolipidemická

léčba, očkování proti pneumokoku, nutnost úpravy ostatní medikace...).

Klíčové informace

Pokud by autor měl vybrat na základě vlastních zkušeností klíčové informace z článku, na něž se často zapomíná, bylo by to:

1. Nezapomínat na **zhodnocení močového nálezu** (často se setkáváme s pacienty, u nichž je zvažována kardiální příčina otoků, ale záhy je zjištěn nefrotický syndrom...).
2. U každého pacienta se zhoršením funkce ledvin je třeba **vyločit městnání** (tedy provést sonografii ledvin). Toto již provádí řada praktických lékařů v rámci iniciální diagnostiky přímo ve své ordinaci, součástí těchto zjednodušených protokolů je vždy i vyloučení dilatace dutého systému.
3. Velká část pacientů s progresí onemocnění ledvin **profituje z inhibitorů SGLT2**. Ty je **možno předepisovat z více indikací, nejen nefrologické**. Jsou k dispozici nové **údaje o pravděpodobném renálním benefitu u GLP-1 receptorových agonistů** – ty již předepisuje řada praktických lékařů v p. o. formě či obezitologické indikaci.
4. Je třeba se **vyvarovat nefrotoxicke medikace**.

5. V současnosti je **riziko poškození ledvin v souvislosti s aplikací kontrastní látky považováno za malé**, existence tzv. kontrastem indukované nefropatie je některými autory dokonce zpochybňována. Vždy je třeba zhodnotit přínos vyšetření nad (obvykle malým) rizikem zhoršení funkce ledvin, a jak je uvedeno v článku, měl by být konzultován nefrolog.

6. Přítomnost **onemocnění ledvin v anamnéze** (či dokonce údaj o léčbě

dialýzou u pokrevních příbuzných) je třeba chápat jako **alarmující signál** a musí vést k podrobné rozvaze. Často je namísto renální biopsie, popř. i genetické vyšetření přes spolupracujícího nefrologa.

7. Ve farmakologické anamnéze je třeba se aktivně ptát na **užívání nesteroidních antiflogistik**.

8. **Včasné předání pacienta se zhoršující se funkcí ledvin nefrologovi** může pacientovi úplně ušetřit léčbu dialýzou, protože často lze realizovat

kroky před preemptivní transplantací ledviny. Ideálně se podaří identifikovat léčitelné onemocnění ledvin a jeho vývoj tak zastavit či zpomalit.

9. **Anemie u onemocnění ledvin má být léčena specificky** s ohledem na patofyziologii a rozhodně není automatickou indikací k transfuzní léčbě.

10. Přibývá důkazů o prospěšnosti rostlinné diety. Každý pacient by měl být poučen o možnostech **dieterapie chronického onemocnění ledvin**.

Literatura

1. Block B. Facharztprüfung Innere Medizin: 3000 kommentierte Prüfungsfragen. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2017.
2. Kuhlmann U, Halb D, Luft FC. Nephrologie: Pathophysiologie, Klinik, Nierensatzverfahren. 5th rev. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2008.
3. Rislér T, Kühn KW. Facharzt Nephrologie. München: Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH, 2008.
4. Ročenka České nefrologické společnosti.
5. Ryšavá R, Viklický O, Tesař V, et al. Doporučený postup pro praktické lékaře. Základy nefrologie. Definice pojmů, akutní selhání ledvin, chronické onemocnění ledvin, hypertenze a ledviny, diabetes mellitus a ledviny, 2023. Dostupné z: <https://www.nefrol.cz/odbornici/doprocene-postupy-cns/doproceny-postup-pro-prakticke-lekare>.
6. Schwenger V. Klinikleitfaden Nephrologie. München: Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH, 2021.

Inzerce



Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.

✉ czma@cls.cz

📘 facebook

www.cls.cz

Finerenon

chrání ledviny a srdce

MUDr. Igor Karen
všeobecný praktický lékař a diabetolog,
Benátky nad Jizerou

MUDr. Jan Vachek, MHA
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze
Interní oddělení a HDS Klatovy

Finerenon, lék pro pacienty s diabetem a chronickým onemocněním ledvin, je k dispozici v České republice od září 2023. Jde o antagonistu mineralokortikoidních receptorů, který však na rozdíl od spironolaktону a eplerenonu nemá steroidní strukturu a je indikován k oddálení progresu chronického onemocnění ledvin.

Na progresi chronického onemocnění ledvin (CKD) se podílí kombinace hemodynamických a metabolických účinků, ale i zánětlivých a fibrotických faktorů. Přírozený průběh diabetického onemocnění ledvin (DKD) je charakterizován glomerulární hyperfiltrací, progresivní albuminurií, klesající glomerulární filtrací (GFR) a nakonec dosažením konečného stadia onemocnění ledvin. Metabolické změny spojené s diabetem vedou ke glomerulární hypertrofii, glomeruloskleróze a tubulointersticiálnímu poškození a zánětu. Většina současných a nově vznikajících léčebných postupů DKD (blokádá RAS, inhibice SGLT2 receptorů) se zaměřuje především na kompenzaci glykemie a intraglomerulárního tlaku. I přesto zůstává vysoké reziduální riziko progresu do konečného stadia onemocnění ledvin a rozvoje kardiovaskulárních komplikací. Jedněmi z faktorů ovlivňujících nepříznivě progresi onemocnění a související morbidity jsou zánět a fibróza, které jsou způsobeny nadměrnou aktivací mineralokortikoidního receptoru (MR). Stávající modality inhibice mineralokortikoidního receptoru (spironolaktón a eplerenon) nacházely dosud u nemocných s onemocněním ledvin jen minimální uplatnění vzhledem k riziku hyperkalemie a častým nežádoucími účinkům. Od letošního září je i v České republice nově k dispozici antagonist mineralokortikoidních receptorů nové generace finerenon s prokázaným nefroprotektivním účinkem.

U 40 % všech diabetiků se vyvine chronické onemocnění ledvin, přičemž kardio-

vaskulární mortalita se s postupujícím onemocněním zvyšuje. S inhibitory ACE nebo blokátory AT1, inhibitory SGLT2 a nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů (nsMRA) finerenonem již jsou k dispozici tři terapeutické pilíře, které zlepšují prognózu onemocnění. Důležitými parametry pro včasnou diagnózu jsou odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) a kvocient albumin/kreatinin v moči (UACR). S cílem zlepšit terapii pacientů s diabetem a CKD a podpořit využívání nových možností léčby vydala ADA s KDIGO společně prohlášení, v němž se doporučuje, aby pacienti s diabetem mellitus byli pravidelně vyšetřováni na albuminurii (UACR) a byla jim měřena eGFR. Kombinaci eGFR a albuminurie lze také použít k posouzení rizika progresu CKD. Na základě těchto informací lze rozhodnout, jak často pacienta kontrolovat a kdy ho odeslat ke specialistovi.

Finerenon

Finerenon (Kerendia® 10 a 20 mg, Bayer) je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) u dospělých s diabetem 2. typu. Jde o nesteroidního selektivního antagonistu mineralokortikoidního receptoru (MR), který je aktivován aldosteronem a kortizolem a reguluje transkripci genů. Vazba na MR vytváří specifický komplex receptor–ligand. Zablokováním nadměrné aktivity receptoru aldosteronem dojde k potlačení exprese zánětlivých a profibrotických mediátorů. To v konečném důsledku vede k redukci renálních a kardiovaskulárních

příhod, což bylo prokázáno rozsáhlými klinickými studii.

Studie FIDELIO-DKD

V randomizované, dvojité zaslepené studii fáze III FIDELIO-DKD publikované v časopise *New England Journal of Medicine* v roce 2020 bylo léčeno přes 5600 pacientů s CKD a diabetem 2. typu kromě standardní léčby buď finerenonem, nebo placebem. Medián doby sledování byl 2,6 roku.

Primárním koncovým ukazatelem byl složený ukazatel doby do první epizody selhání ledvin (chronická dialýza nebo transplantace ledviny nebo trvalý pokles eGFR na < 15 ml/min/1,73 m² po dobu nejméně čtyř týdnů), trvalý pokles eGFR o nejméně 40 % oproti výchozí hodnotě nebo úmrtí na selhání ledvin. Hlavním sekundárním koncovým ukazatelem byl složený čas do kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

U pacientů v aktivní větvi byla významně snížena progresu CKD i riziko kardiovaskulárních příhod. Ve studii došlo ke statisticky významně nižší ztrátě funkce ledvin u 17,8 % pacientů užívajících finerenon (kombinovaný primární cílový ukazatel) ve srovnání s 21,1 % pacientů užívajících placebo. Kombinovaného sekundárního cílového koncového ukazatele dosáhlo významně méně pacientů léčených finerenonem oproti pacientům v kontrolní skupině (13 oproti 14,8 %). Zemřelo 7,7 procenta pacientů

v rameni s finerenonem (úmrť z jakékoli příčiny) oproti 8,6 procenta v rameni s placebem. Autoři ze studie vyvozují, že finerenon snižuje riziko progresu CKD a kardiovaskulárního poškození.

FIGARO-DKD

Studie FIGARO-DKD zkoumala účinnost finerenonu ve srovnání s placebem u přibližně 7400 pacientů s diabetem 2. typu a méně závažným poškozením ledvin (stadium 2 až 4). Zaměřila se zde na kardiovaskulární komplikace jako primární koncový ukazatel. Během průměrné doby sledování 3,4 roku došlo u 12,4 % pacientů ve skupině s finerenonem a u 14,2 % pacientů ve skupině s placebem ke kardiovaskulární příhodě (úmrť z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a srdeční selhání s hospitalizací). Pacienti léčení finerenonem profitovali zejména z nižšího počtu hospitalizací pro srdeční selhání.

I ve studii FIGARO-DKD byla u finerenonu ve srovnání s placebem pozorována nižší míra výskytu složeného renálního endpointu, ale rozdíl mezi skupinami nebyl významný. Větší efekt finerenonu na albuminurii byl pozorován u pacientů se silně zvýšenou albuminurií než u pacientů se středně zvýšenou albuminurií. Zlepšení UACR, sklonu eGFR a kardiovaskulárního rizika bylo u finerenonu patrné v obou podskupinách. Výsledky tedy ukazují, že z finerenonu kardiovaskulárně profitují i pacienti s diabetem a s méně výrazným poškozením ledvin.

Klinické údaje

Zahajovací dávka je 10 mg nebo 20 mg jednou denně a doporučená cílová denní dávka je 20 mg jednou denně, ale závisí na funkci ledvin pacienta (odhadovaná glomerulární filtrace, eGFR) a hladině draslíku v séru. Léčbu finerenonem lze zahájit při sérovém draslíku do 4,8 mmol/l, při hraniční kalemii do 5 mmol/l jen za podmínky pečlivého sledování. Při kalemii nad 5 mmol/l již léčba finerenonem nemá být zahájena.

Sérový draslík a eGFR je třeba vyšetřit opět čtyři týdny od zahájení léčby nebo po navýšení dávky finerenonu. Následně je třeba kalemii pravidelně kontrolovat. Na základě omezených klinických údajů by mělo být užívání přerušeno při progresi do konečného stadia selhání ledvin (eGFR nižší než 15 ml/min/1,73 m²) a nemělo by být zahájeno při těžkém jaterním selhání.

Nežádoucí účinky

Finerenon ve srovnání s placebem nevykazoval žádné zvýšení frekvence výskytu nežádoucích účinků souvisejících s blokadou androgenního receptoru (gynekomastie, hyperplazie prsu). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu byla hyperkalemie (18,3 % ve studii -DKD). Mezi další časté nežádoucí účinky patří hyponatremie, hypotenze, pruritus a zhoršení funkce ledvin. Většina příhod hypotenze a poklesu GFR byla mírná nebo středně závažná a u pacientů léčených finerenonem odezněla. Příležitostně může také dojít k poklesu hladiny hemoglobinu.

Kontraindikace a interakce

Přípravek se nesmí používat u pacientů s Addisonovou chorobou. Současné užívání se silnými inhibitory CYP3A4 je rovněž kontraindikováno. Těmi jsou např. některé makrolidy, virostatika a azolová antimykotika. Finerenon je metabolizován přibližně z 90 % CYP3A4 a z 10 % CYP2C8. Všechny čtyři hlavní metabolity jsou farmakologicky neaktivní.

Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem finerenonu se nedoporučuje kombinace s rifampicinem a jinými silnými induktory CYP3A4, jako je karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a třezalka tečkovaná, nebo s efavirenzem a jinými středně silnými induktory CYP3A4. Očekává se, že induktory značně sníží plazmatickou koncentraci finerenonu, což oslabuje jeho terapeutický účinek.

Rovněž se nedoporučuje kombinace s kalium šetřícími diuretiky, jako je amilorid a triamteren, a dalšími antagonisty mineralokortikoidních receptorů, jako je eplerenon, spironolakton a kanrenon, protože může dojít ke zvýšení rizika hyperkalemie.

Těhotenství

Ženy ve fertilním věku musí během léčby finerenonem používat spolehlivou antikoncepci. S použitím u těhotných žen nejsou žádné zkušenosti, nicméně studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Ze studií na zvířatech je rovněž známo, že finerenon a jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka.

Úhrada

V České republice je od 1. září 2023 finerenon hrazen z prostředků veřejného

zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin spojeným s diabetem 2. typu s albuminurií. Finerenon je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a současným diabetickým onemocněním ledvin (DKD) stupně 3 a 4, s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 25 až méně než 60 ml/min/1,73 m² a albuminurií (alespoň 33,9 g/mol, odpovídá 300 mg/g kreatininu), kteří jsou léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a u kterých není možná nebo vhodná léčba gliflozinem; případně jsou léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a gliflozinem. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně 1 tableta denně. Léčba finerenonem je hrazena do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73 m² nebo do transplantace ledviny.

Závěrem

Chronické onemocnění ledvin je jednou z nejčastějších komplikací diabetu 2. typu a je celosvětově spojeno s vysokou zátěží. Je známo několik patofyziologických mechanismů poškození ledvin. Kromě metabolických a hemodynamických faktorů hrají roli také faktory zánětlivé a fibrotické. V současné době je známo, že blokování nadměrné aktivity mineralokortikoidního receptoru může zabránit nežádoucím renálním a kardiovaskulárním příhodám zprostředkovaným zánětlivými a fibrotickými cestami.

Dosud však tyto poznatky nebyly prakticky využity v terapii CKD při diabetu 2. typu. Důvodem je skutečnost, že známí steroidní antagonisté na aldosteronovém receptoru nebyli dostatečně prozkoumání a jejich vysoké riziko hyperkalemie je důležitým omezením terapie. Finerenon má strukturální odlišnosti od eplerenonu a spironolaktonu, ale důležité je zejména odlišné vazebné chování na receptoru. Moduluje tedy genovou expresi jinak než antagonisté steroidních receptorů, a tím snižuje prozánětlivé a fibrotické procesy. Kromě toho je zde rozdílná distribuce v organismu a také rozdíly v selektivitě a afinitě k receptoru. **Z farmaceutického hlediska lze první nesteroidní blokátor mineralokortikoidního receptoru považovat za zásadní**

Kerendia® je doporučena pacientům s DM2 a CKD pro snížení rizika KV událostí a progresu CKD následujícími odbornými společnostmi:

AACE 2022 - A1¹

KDIGO 2022 - 2A²

ADA 2023 - A³

ESC 2023 - IA^{4,5}

ESH - IA⁶

**EXPERTNÍ STANOVISKO
ZÁSTUPCŮ ODBORNÝCH
SPOLEČNOSTÍ (CZ)⁸**

3 pilíře léčby u dospělých pacientů s DM2 a CKD⁷

ACEi
nebo
ARB



NESTEROIDNÍ
MRA

SGLT2i

Změňte prognózu Vašich pacientů s DM2 a CKD

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; KV, kardiovaskulární; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; MRA, antagonist mineralokortikoidního receptoru; SGLT2i, inhibitor sodíkovo-glukózového kotransportéru 2.

Podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění najdete na www.suk.cz

Reference: 1. Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update Endocrine Practice 2022, Oct; 28(10): 923-1049; 2. Rossing P, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. Kidney Int. 2022 Nov; 102(5): 990-999; 3. ElSayed NA, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S191-S202; 4. Marx N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14; 44(39): 4043-4140; 5. McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1; 44(37): 3627-3639; 6. Mancía G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1; 41(12): 1874-2071; 7. Blazek O, Bakris GL. The evolution of "pillars of therapy" to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. Am Heart J Plus 2022; 19: 100187; 8. Expertní stanovisko zástupců odborných společností k postavení finerenonu v léčbě diabetiků 2. typu s chronickým onemocněním ledvin; Vnitřní lékařství 2024; 70(1): 44-48

Materiál je určen osobám oprávněným předepisovat a vydávat léky.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU KERENDIA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenonum 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR ≥ 25 až < 60 ml/min/1,73 m² je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/L, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru $> 4,8$ až $5,0$ mmol/L, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,0$ mmol/L, u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,5$ mmol/L, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/L, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefrútem nebo grapefrútovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekouřily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Držitel rozhodnutí o registraci: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023. Výdej přípravků Kerendia 10 mg a 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.suk.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-M_FIN_CZ-0028-1

09/2023

2/2024 PP-KER-CZ-0226-1

Bayer s.r.o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika

Recepce: Tel: +420 266 101 111, Fax: +420 266 101 957, www.bayer.cz

inovaci, což potvrzují data z velkých studií. Současně byl prokázán **významný kardiorenální přínos**. U finerenonu se může vyskytnout také hyperkalemie, ale její riziko je ve srovnání se starými látkami výrazně sníženo.

Budoucnost léčby CKD u pacientů s diabetem 2. typu zřejmě spočívá v polymodální léčbě, podobně jako je tomu v současnosti u srdečního selhání. V blízké budoucnosti se dají očekávat pozitivní data ze studií s GLP-1 agonisty,

čímž se zřejmě dále obohatí náš arzenál léčby CKD u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.

*Podpořeno společností Bayer, s.r.o.
1/2024 PP-KER-CZ-0220-1.*

Literatura

1. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43(6):474–484.
2. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(23):2219–2229.
3. Emrich IE, Tokcan M, Al Ghorani H, Schwenger V, Mahfoud F. Aktuelles zur Herz-Nieren-Interaktion: Zusammenfassung wichtiger klinischer Studien aus 2020 [Current aspects of heart-kidney interactions: Summary of important clinical studies from 2020]. *Herz* 2022;47(2):150–157.
4. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(24):2252–2263.
5. Stiefelhagen P. Finerenon schützt Herz und Niere. *MMW Fortschr Med* 2022;164(5):64.
6. Vachek J, Tesař V. Finerenon. *Vnitr Lek* 2023;69(3):E20–E23.
7. Wanner C, Nitschmann S. Finerenon bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Diabetes mellitus Typ 2 [Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus]. *Internist (Berl)* 2021;62(5):577–580.

Zkrácené informace o léku Kerendia® naleznete na straně 21.

Anatomie povrchových žil dolních končetin

MUDr. Michaela Veselá

II. interní klinika – klinika kardiologie
a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Ústav anatomie 2. LF UK
Centrum endoskopické, chirurgické a klinické
anatomie (CESKA), 2. LF UK

prof. MUDr. David Kachlík, Ph.D.

Ústav anatomie 2. LF UK
Centrum endoskopické, chirurgické a klinické
anatomie (CESKA), 2. LF UK

Povrchové žíly dolních končetin se vyznačují velkou variabilitou. Právě kvůli své variabilitě se stále řadí do aktuálních témat postgraduální výuky i vědeckého výzkumu. V klinické praxi je znalost typických a netypických variant průběhu povrchových žil dolních končetin důležitá, ať při vyšetřování tromboembolické nemoci či varixů, při chirurgických (endovenózních i otevřených) výkonech nebo při hledání vhodných žilních štěpů pro bypassy. Tento článek připomíná typické průběhy hlavních povrchových žil (*vena saphena magna*, *vena saphena parva*) včetně jejich vústění do žil hlubokých (*junctio saphenofemoralis*, *junctio saphenopoplitea*) a upozorňuje na jejich nejčastější odlišnosti od normy. Na závěr článek shrnuje poslední verzi názvosloví povrchových žil, která vede k větší přehlednosti a přesnosti jejich pojmenování.

Klinická anatomie povrchových žil dolních končetin se vyznačuje především svou rozmanitostí. Je známo několik významných variant uspořádání žil jak v **povodí velké skryté žíly** (*vena saphena magna*, VSM), tak v povodí malé skryté žíly (*vena saphena parva*, VSP). Pestrostí se vyznačují i vústění povrchových žil do hlubokého žilního systému, tedy *junctio saphenofemoralis* (a vůbec celý *confluens venosus subinguinalis*) pro *vena saphena magna* v třísele a *junctio saphenopoplitea* pro *vena saphena parva* v zákolenní.

Další klinicky významnou jednotkou jsou **prorážející žíly čili perforátory** (*venae perforantes*) zabezpečující propojení povrchového a hlubokého žilního systému. Právě v názvosloví perforátorů došlo v posledních letech k zásadním změnám. Nyní je **upřednostňován anatomický systematický název** před eponymem. Samotné názvy povrchových žil prošly revizí především v anglickém jazyce, v němž názvy nyní více odpovídají latinským ekvivalentům a více se odvíjejí od anatomického umístění na dolní končetině. Tyto změny vedou ke snadší orientaci při vyšetřování a ošet-

řování žil, stejně jako předcházejí nedorozuměním při komunikaci mezi odborníky.¹

Povodí *vena saphena magna*

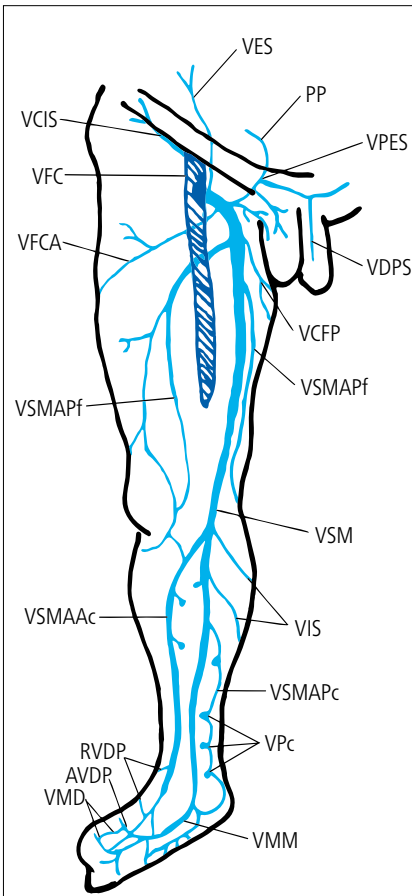
Vena saphena magna vybíhá z *rete venosum dorsale pedis*, obvykle vznikající soutokem *arcus venosus dorsalis pedis* a *vena digitalis dorsalis pedis prima*. Ze sítě odstupuje *vena marginalis medialis*, probíhá po mediálním okraji hřbetu nohy, před mediálním kotníkem a přestupem přes hlezno (a spojením s *vena perforans malleolaris*) se mění na VSM. Vzestupuje dále po mediální straně bérce, kolena a stehna proximálně do oblasti *trigonum femorale*, v níž proráží *fascia lata* v *hiatus saphenus* a vlévá se do *vena femoralis communis*^{1,13} (Obr. 1).

V oblasti *confluens venosus subinguinalis* (crosse; často nesprávně nazýváno safenofemorální junkce; koncový úsek VSM ohraničený *valva terminalis* a *valva preterminalis*) se do VSM před *junctio saphenofemoralis* vlévá několik dalších povrchových žil, a to v proximodistálním pořadí: *vena epigastrica superficialis*, *vena circumflexa ilium superficialis*, *vena*

pudenda externa superficialis, *vena saphena magna accessoria anterior*, popřípadě i *vena saphena magna accessoria posterior* a *vena circumflexa femoris anterior et posterior*. Tyto žíly ústí do VSM v 75 % případů, ve zbytku případů se vlévají přímo do *vena femoralis communis* či do *vena saphena magna accessoria*.¹

VSM probíhá v podkoží v prostoru ohraničeném fasciemi a označovaném jako *compartimentum saphenum*. Díky fasciálnímu ohraničení připomíná VSM v ultrazvukovém vyšetření typický obraz „egyptského oka“. Průsvit VSM se podle literatury pohybuje okolo $5,0 \pm 2,4$ mm.^{1,3}

VSM má ve svém průběhu obvykle 10 až 20 chlopní, které usměrňují tok krve. Klinicky nejdůležitějšími jsou *valva preterminalis* a *valva terminalis*, ohraničující *confluens venosus subinguinalis* a předcházející *junctio saphenofemoralis*. *Valva terminalis*, přítomná v 94–100 % případů, předchází vústění VSM do *vena femoralis communis* o 1–2 mm, zatímco *valva preterminalis* je od ní vzdálená 3–5 cm. Terminální (koncová) chlopeň je klinicky důležitá při endovaskulárním ošetření varikozit VSM, při němž vytváří

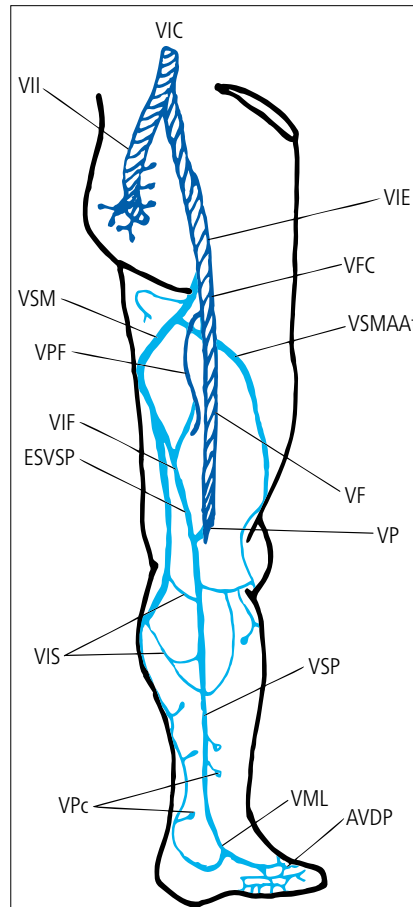


AVDP – arcus venosus dorsalis pedis, ECVSP – extensio cranialis venae saphenae parvae, PP – plexus pampiniformis, RVDP – rete venosum dorsale pedis, VCFA – vena circumflexa femoris anterior, VCFP – vena circumflexa femoris posterior, VCIP – vena circumflexa ilium profunda, VCIS – vena circumflexa ilium superficialis, VDPS – vena dorsalis penis superficialis, VEI – vena epigastrica inferior, VF – vena femoralis, VFC – vena femoralis communis, VIF – vena intersaphena femoris, VIC – vena iliaca communis, VIE – vena iliaca externa, VII – vena iliaca interna, VIs – vena intersaphena, VES – vena epigastrica superficialis, VMD – vena metatarsalis dorsalis, VMM – vena marginalis medialis, VML – vena marginalis lateralis, VP – vena poplitea, VPe – vena perforans, VPI – vena pudenda interna, VPES – vena pudenda externa superficialis, VPF – vena profunda femoris, VSM – vena saphena magna, VSMAAf – vena saphena magna accessoria anterior femoris, VSMAAc – vena saphena magna accessoria anterior cruris, VSMAPf – vena saphena magna accessoria posterior femoris, VSMAPc – vena saphena magna accessoria posterior cruris, VSP – vena saphena parva

Obr. 1 – Povrchové žíly dolní končetiny – laterální pohled.

fyzilogickou překážku před průnikem sklerotizační látky do hlubokého žilního systému. Další prevenci embolizace představuje započítí endovaskulárního ošetření s dostatečným odstupem od junctce.⁴

Klinicky důležitý je topografický vztah mezi *nervus saphenus* a VSM. *Nervus*



AVDP – arcus venosus dorsalis pedis, ECVSP – extensio cranialis venae saphenae parvae, PP – plexus pampiniformis, RVDP – rete venosum dorsale pedis, VCFA – vena circumflexa femoris anterior, VCFP – vena circumflexa femoris posterior, VCIP – vena circumflexa ilium profunda, VCIS – vena circumflexa ilium superficialis, VDPS – vena dorsalis penis superficialis, VEI – vena epigastrica inferior, VF – vena femoralis, VFC – vena femoralis communis, VIF – vena intersaphena femoris, VIC – vena iliaca communis, VIE – vena iliaca externa, VII – vena iliaca interna, VIs – vena intersaphena, VES – vena epigastrica superficialis, VMD – vena metatarsalis dorsalis, VMM – vena marginalis medialis, VML – vena marginalis lateralis, VP – vena poplitea, VPe – vena perforans, VPI – vena pudenda interna, VPES – vena pudenda externa superficialis, VPF – vena profunda femoris, VSM – vena saphena magna, VSMAAf – vena saphena magna accessoria anterior femoris, VSMAAc – vena saphena magna accessoria anterior cruris, VSMAPf – vena saphena magna accessoria posterior femoris, VSMAPc – vena saphena magna accessoria posterior cruris, VSP – vena saphena parva

Obr. 2 – VSP – povrchový žilní systém, dorzolaterální pohled.

saphenus doprovází VSM v *compartmentum saphenum* v jejím průběhu na lýtku, někdy jej kříží (jednou či dvakrát) a právě v této oblasti může při odstraňování (strippingu) VSM dojít k poškození *nervus saphenus*, a tím i k poruše senzitivního cití na mediální straně bérce.^{1,5}

Mezi nejčastější variace v povodí VSM řadíme přidatné skryté žíly, které nejprve distálně běží povrchově a postupně prorážejí fascii do *compartmentum saphenum*. Podle jejich umístění je pojmenováváme jako *vena saphena magna accessoria anterior*, *posterior* či *superficialis*, popřípadě *vena saphena magna accessoria cruris*. Incidence přidatných VvSM v české populaci dosahuje 54,8 %.^{1,6}

V ultrazvukovém obraze lze velmi dobře odlišit VSM *anterior accessoria* do vlastní VSM, protože se nachází povrchově, kolmo nad *vasa femoralia* probíhajícími v hloubce, tedy laterálně od kmene vlastní VSM.

Povodí vena saphena parva

Vena saphena parva vybíhá z *rete venosum dorsale pedis*, obvykle z *arcus venosus dorsalis pedis*. Ze sítě odstupuje *vena marginalis lateralis*, probíhá po laterálním okraji hřbetu nohy, za laterálním kotníkem a přestupem přes hlezno (a spojením s *vena perforans pedis lateralis communis* a *plexus malleolaris lateralis*) se mění na VSP. Vzestupuje po zadní straně lýtku, doprovázená ve velmi těsném vztahu *nervus suralis*, a postupně se přibližně v proximální třetině výšky bérce zanořuje do hloubi (neporáží fascií, nýbrž zde dochází ke změně tloušťky povrchovější *fascia saphena* a hlubší *fascia cruris*) do oblasti *fossa poplitea*, v níž obvykle ústí do *vena poplitea* v *junctio saphenopoplitea* (JSP) (Obr. 2). Při ultrazvukovém vyšetření se VSP v oblasti *fossa poplitea* nachází v *tiobiogastroknemickém trojúhelníku* (úhlu), jehož vrcholy tvoří VSP a holenní kost a stěny hlavy *musculus gastrocnemius*.¹ (Obr. 3).

Junctio saphenopoplitea je možné klasifikovat na základě výšky vústění:

1. klasicky v oblasti *fossa poplitea*,
2. do 5 cm proximálně od zákolenní ohybové rýhy,
3. proximálně více než 5 cm nad zákolenní ohybovou rýhou,
4. nejvýznamněji distálně od zákolenní ohybové rýhy.⁷

V poslední době se vědecký výzkum věnuje spíše morfologii vústění než jeho výšce. Podle morfologie vústění lze dále JSP klasifikovat především s ohledem na velikost kraniálního pokračování VSP (*extensio cranialis venae saphenae parvae*, ECVSP) a na průsvit vústění samotné VSP do *vena poplitea*. Poměrně často (druhá nejčastější varianta) dokonce není přítomné žádné propojení

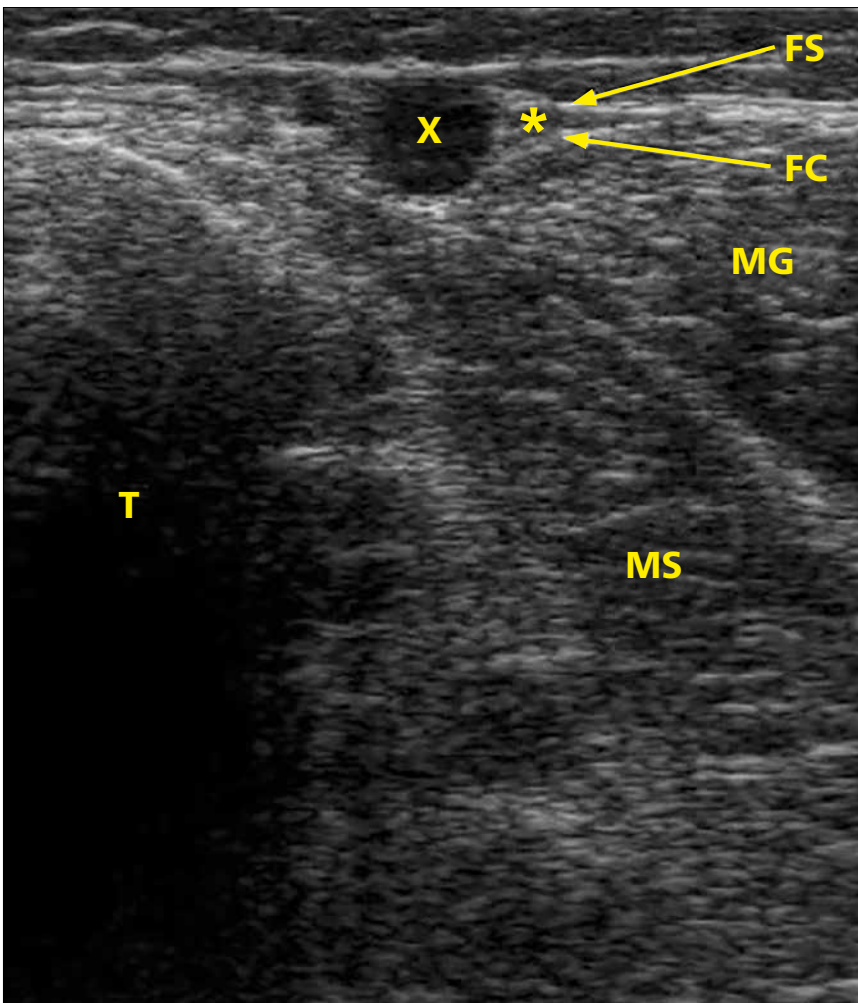
NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
 SOKOLSKÁ 31, 120 26 PRAHA 2
 tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
www.cls.cz





Obr. 3 – Ultrazvukový obrázek transverzálního řezu proximální části nohy – tibiogastrocnemický trojúhelník či úhel.

FS – fascia saphena, FC – fascia cruris (fascia muscularis), MG – musculus gastrocnemius, MS – musculus soleus, T – tibia, x – vena saphena magna, * – compartimentum saphenum
[Převzato z: Kachlik D, Pechacek V, Baca V, et al. The superficial venous system of the lower extremity: new nomenclature. *Phlebology* 2010;25(3):113–23. doi: 10.1258/phleb.2009.009046. PMID: 20483860.]

mezi VSP a vena poplitea a celý tok krve z VSP pokračuje do ECVSP^{2,8,9} (Obr. 4).

Krevní tok v povodí VSP usměrňuje průměrně 7 až 13 chlopní, přičemž poslední (*valva terminalis*) předchází JSP. Průsvit VSP se pohybuje kolem 3,1 ± 1,3 mm.^{3,5}

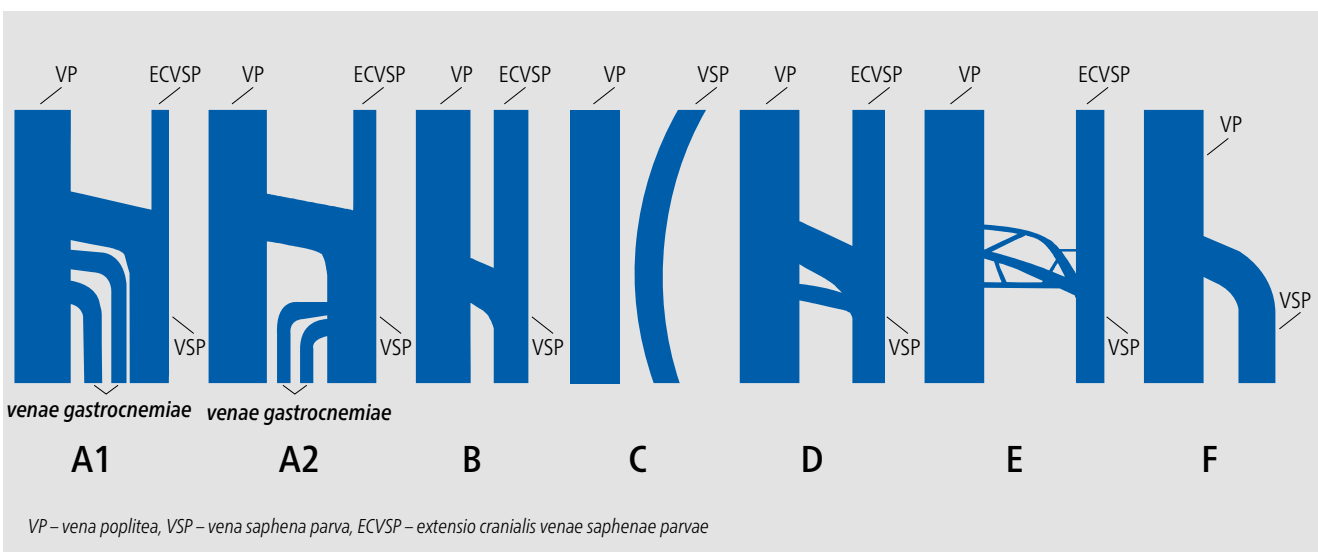
Mezi nejčastější variace v povodí VSP, kromě její junkce, patří výskyt *vena saphena parva accessoria*, jež probíhá v *compartimentum saphenum* v různém dlouhém úseku po zadní straně lýtka. Výskyt VSP *accessoria* se pohybuje kolem 4 %.²

Venae intersaphenae

Spojky mezi VSM a VSP se označují *venae intersaphenae*. Tyto žíly probíhají v *compartimentum saphenum*, neprorážejí ve svém průběhu žádnou fascii a řadí se tak do skupiny *venae communicantes*.¹ Kvůli jejich velké variabilitě není dosud k dispozici dostatek vědeckých dat. V literatuře se nejvíce zmiňuje *vena intersaphena femoris* (Giacominioho žíla), spojující VSP a VSM skrze ECVSP. Pokračuje z *fossa poplitea* povrchově vzhůru po zadní straně stehna, proniká epifasciálně a v jeho proximální polovině se stáčí mediálně a dostává se na přední stranu stehna, na níž ústí do VSM poměrně blízko k *junctio saphenofemoralis* (často jako *vena circumflexa femoris posterior*).¹⁰ Výskyt *vena intersaphena femoris* se v literatuře udává až v 95 % případů.¹¹

Venae perforantes

Žilní perforátory spojují povrchový žilní systém s hlubokým a vždy prorážejí svalovou (hlubokou) fascii. Směr toku je



Obr. 4 – JSP – junctio saphenopoplitea.

Tab. 1 – Eponyma a odpovídající platné systematické názvy nejčastějších žilních perforátorů na dolní končetině¹³

Eponymum	Anatomická terminologie
Cockett	<i>Venae perforantes cruris posteriores tibiales</i>
Boyd	<i>Vena perforans cruris paratibialis superior</i>
Dodd	<i>Venae perforantes canalis adductorii</i>
Hach	<i>Venae perforantes femoris posterolaterales</i>
Sherman (24 cm)	<i>Vena perforans cruris paratibialis inferior</i>
May	<i>Venae perforantes intergemellares</i>
Gillot	<i>Venae perforantes mediales gastrocnemii</i>
Bassi	<i>Venae perforantes paraachillares</i>
Kuster (May-Kuster)	<i>Venae perforantes tarsales mediales</i>
Thierry	<i>Venae perforantes genus popliteae</i>

z povrchových žil do hlubokých usměrněn pomocí chlopní, s výjimkou nohy a nejdálších bércových perforátorů, v nichž naopak krev teče z hloubi na povrch kvůli došlapu na chodidlo a vytlačení krve z hlubokých žil. V případě chronické žilní insuficience dochází k turbulencím a k nedostatečnosti (insuficienci) chlopní a tok krve se může obrátit z hlubokého systému do povrchového, což vede k dalšímu zhoršení stavu povrchových žil. Na druhou stranu je

možnost obráceného proudění výhodná při hluboké žilní trombóze, u níž je odtok krve z dolní končetiny zabezpečen cestou povrchového žilního systému právě díky přítomnosti žilních perforátorů.^{1,12}

Venae perforantes se dříve pojmenovávaly jen eponymicky. V posledních 20 letech však i zde oficiálně dochází k odklonu od eponym (v klasické anatomii opuštěných oficiálně již v roce 1955) a upřednostňují se systematické názvy, což vede k větší přehlednosti – viz **Tab. 1**.¹³

Názvosloví povrchových žil dolních končetin

V názvosloví povrchových žil se nyní řídíme názvoslovnou normou z roku 2001, která byla ustanovena v rámci 14. světového kongresu International Union of Phlebology, pro názvosloví žilních perforátorů dolní končetiny pak normou z roku 2004, přijatou během 21. světového kongresu International Union of Angiology.¹⁴

Nejčastější názvy, jak v angličtině, tak i v latině, shrnuje **tabulka 2**, která uvádí i obsoletní varianty.²

Závěr

Znalost povrchových žil dolních končetin je v klinické praxi důležitá, kvůli své značné variabilitě stále ještě nebyly dokonale zmapovány, a mohou proto skrývat mnohá překvapení.

Věříme, že díky našemu článku bude vaše orientace na poli povrchových žil snadnější.

V případě zájmu o velmi zevrubné informace doporučujeme rozsáhlou kapitolu v knize Nemoci končetinových cév.¹⁵

Tab. 2 – Eponyma: srovnání aktuálních názvů v latině a v angličtině s obsoletními synonymy

Platný latinský název	Platný anglický název	Obsoletní synonyma
<i>Vena saphena magna</i>	Great saphenous vein	Long saphenous vein; greater saphenous vein; internal saphenous vein; la veine saphène interne
<i>Confluens venosus subinguinalis</i>	Confluence of superficial inguinal veins	subinguinal venous star; venous star of Paturet or Cockett; Crosse; Venenstem unter dem Leistenband; bulbus venae saphenae magnae
<i>Vena saphena magna accessoria anterior</i>	Anterior accessory great saphenous vein	Pre-saphenous arch vein (in thigh); anterior saphenous vein of leg; anterior superficial tibial vein; vena arcuata cruris anterior; anterior tributary vein (in leg); anterior calf vein
<i>Vena saphena magna accessoria posterior</i>	Posterior accessory great saphenous vein	Post-saphenous arch vein (in thigh); posterior leg vein; vena arcuata cruris posterior
<i>Vena circumflexa femoris anterior</i>	Anterior thigh circumflex vein	Lateral accessory saphenous vein; anterolateral (superficial) vein of the thigh; anterior lateral tributary; anterior femoral cutaneous vein; vena semicircularia anterior; ramus descendens lateralis anterior
<i>Vena circumflexa femoris posterior</i>	Posterior thigh circumflex vein	Medial accessory saphenous vein; posteromedial (superficial) vein of the thigh; posteromedial thigh vein; posterior medial tributary; large accessory saphenous vein; Cruveilhier's vein; cutaneo-femoral superficial interna vein; vena semicircularia posterior; ramus descendens lateralis posterior
<i>Vena saphena parva</i>	Small saphenous vein	Short saphenous vein; external saphenous vein; lesser saphenous vein; little saphenous vein; peroneo-malleolar vein; la veine saphène externe
<i>Extensio cranialis venae saphenae parvae</i>	Cranial extension of small saphenous vein	Vena femoropoplitea; vena subcutanea femoris; vena subaponeurotica; femoropopliteal vein; thigh extension of small saphenous vein; posterior cutaneous vein (of femur); vein of small ischiatic nerve; la veine sous-aponérotique postérieure de la cuisse
<i>Vena intersaphena femoris</i>	Giocomini's vein	Vena giacomini; vena Giacomini; vena femoralis posterior; vena saphena accessoria medialis
<i>Systema venosum laterale membri inferioris</i>	Lateral venous system	Lateral thigh vein; lateral subdermic (venous) system, Albanese vein, Albanese venous system, systema venosa lateralis

[Převzato z: Kachlik D, Pechacek V, Baca V, Musil V. The superficial venous system of the lower extremity: new nomenclature. *Phlebology* 2010;25(3):113–23. doi: 10.1258/phleb.2009.009046. PMID: 20483860.]

Literatura

- Kachlik D, Pechacek V, Baca V, et al. The superficial venous system of the lower extremity: new nomenclature. *Phlebology* 2010;25(3):113–123.
- Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, et al. Nomenclature of the veins of the lower limbs: An international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg* 2002;36(2):416–422.
- Joh JH, Park HC. The cutoff value of saphenous vein diameter to predict reflux. *J Korean Surg Soc* 2013;85(4):169–174.
- Meissner MH. Lower extremity venous anatomy. *Semin Intervent Radiol* 2005;22:147–156.
- Oğuzkurt L. Ultrasonographic anatomy of the lower extremity superficial veins. *Diagn Interv Radio* 2012;18(4):423–430.
- Musil D, Herman J. Anatomické a hemodynamické změny na žilním řečišti dolních končetin postižených chronickou žilní insuficiencí. *Vnitř Lék* 2003;49:610–617.
- Creton D. Saphenopopliteal junctions are significantly lower when incompetent. Embryological hypothesis and surgical implications. *Phlebology* 2005;47:347–354.
- Schweighofer G, Mühlberger D, Brenner E. The anatomy of the small saphenous vein: fascial and neural relations, saphenofemoral junction, and valves. *J Vasc Surg* 2010;51:982–989.
- Veselá M, Beneš M, Dostálová G, et al. Variations of the saphenopopliteal junction: an ultrasonography study in a young population, a systematic review and a meta-analysis. *Angiology* 2023;33197231164433.
- Giacomini C. Osservazioni anatomiche per servire allo studio della circolazione venosa delle estremità inferiori. Parte I: delle vene superficiali dell'arto addominale e principalmente della saphena esterna. *Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino* 1873;14:109–136.
- Stolic E. [Posterior subaponeurotic vein of the thigh]. *C R Assoc Anat* 1970;149:1016–1026.
- Karetová D, Chochola M. *Vaskulární medicína*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2017. ISBN 978-80-7345-536-1.
- Kachlik D, Pechacek V, Hnatkova G, et al. The venous perforators of the lower limb – A new terminology. *Phlebology* 2019;34(10):650–668
- Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, et al. International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology. Nomenclature of the veins of the lower limb: extensions, refinements, and clinical application. *J Vasc Surg* 2005(4);41:719–724.
- Roztočil K, Piňha J. *Nemoci končetinových cév. 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2021. ISBN 978-80-7345-707-5.

Inzerce



Odbornou lékařskou literaturu naleznete
na stránkách **www.axonite.cz**

AXONITE s. r. o.
nakladatelství
lékařské literatury



Jak funguje žilní návrat a proč vzniká žilní hypertenze?

MUDr. David Ambrož

II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta UK a VFN v Praze

Žilní návrat a s tím spojená správná funkce žilního a lymfatického systému jsou nezbytnou podmínkou pro dobré fungování celého krevního oběhu. Žilní systém není pouze pasivní systém pro přepravu odkysličené krve se zplodinami metabolismu k srdci, ale je to aktivní cévní systém, který zajišťuje optimální plnění srdce a napomáhá regulaci celého oběhu. Jeho nesprávná funkce, která typicky vede k rozvoji žilní hypertenze, má mnoho negativních důsledků pro celý organismus. Pochopení správné funkce žilního systému a patofyziologie žilní hypertenze pomáhá v léčbě jejích důsledků.

Ke správnému pochopení funkce žilního návratu je nutné si připomenout **anatomii žil dolních končetin**. Již tradiční dělení, které má také funkční význam, je na hluboký žilní systém, povrchový žilní systém a spojující systém perforátorů. **Hluboký systém** začíná na chodidle, respektive na nártu (rete venosum plantare a dorsale pedis), dále pak pokračuje systémem tří, většinou zdvojených žilních kmenů, a to *vv. tibiales anteriores*, *vv. tibiales posteriores* a *vv. fibulares*. Do nich se vlévají (žilní confluens) svalové žilní větve. Tyto bérkové žíly se spojují do *v. poplitea*, která přechodem v Hunterově kanálu zamíří na stehno jako *v. femoralis superficialis* (také často zdvojená). Po soutoku s *v. profunda femoris* vzniká *v. femorales communis*. Přechodem přes tříselný vaz pokračuje jako *v. iliaca externa* a po soutoku s *v. iliaca interna* se mění na *v. iliaca communis*, která s druhostrannou cévou vytváří dolní dutou žílu.

Povrchový žilní systém zase začíná v podkoží (epifasciálně) a hlavní žilní kmen vytváří od vnitřního kotníku *v. saphena magna*, která má na bérce a stehnu vícero nekonstantních variabilních přítoků a v místě safenofemorální junkce se spojuje s hlubokým žilním systémem. Druhý povrchový systém začíná u laterálního kotníku a pokračuje po zadní

straně lýtku jako *v. saphena parva*, která má svoje confluens do hlubokého žilního systému v podkolení, kde se v safenopopliteální junkci spojuje s *vena poplitea*.

Mezi povrchovým systémem a hlubokým systémem jsou klíčové transfasciální spojky, tzv. **perforátory**. Tradičně jsou popisovány v tzv. Lintonově linii na bérce (Cockettovy perforátory, Boydovy perforátory atd.). Dnes, vzhledem k znalosti, že perforátorů je daleko větší množství než pouze výše uvedené, se řídíme spíše sonografickým popisem vzdálenosti perforátoru od pevně definovaného bodu (typicky podložka pod chodidlem) a případně jejich přímým zakreslením v případě jejich operace. Funkční perforátory jsou kritickým místem pro správný koordinovaný tok směřující z povrchového žilního systému do hlubokého. **Zásadním anatomickým rozdílem mezi hlubokým a povrchovým systémem je přítomnost a množství bikuspidálních semilunárních chlopní**. Ty se vyskytují jen v hlubokém žilním systému. Největší množství chlopní se vyskytuje na bérce a kraniálním směrem jich ubývá. Povrchový žilní systém má typicky chlopně bránící zpětnému toku pouze v junkci s hlubokým žilním systémem. Tradičně se uvádí, že jsou chlopně také v perforátorech, ale toto je zpochybňováno. Jednosměrné proudění spíše zajišťuje jejich

šikmá poloha při průchodu fascií v kombinaci s prací svalové pumpy.

Jak funguje žilní návrat?

Žilní návrat je komplexní proces zajišťující kontinuální a optimální plnění pravé komory srdce nezávisle na poloze těla. Je nutné si uvědomit, že ve vzpřímené poloze velmi rychle stoupne tlak v žilním systému na dorzu nohy až na 100 mm rtuťového sloupce (mmHg). Bez aktivního transportu krve směrem k srdci krev stagnuje a rozvíjí se žilní hypertenze.

Za normální situace asi 90 % žilního návratu zajišťuje hluboký žilní systém a asi 10 % povrchový systém cestou jednak perforátorů a jednak přes junkce s hlubokým žilním systémem. Reziduální tkáňový mok je dále odváděn lymfatickým systémem.

Na žilním návratu se podílí několik složek. Je to samonasávací funkce pravé síně a pravé komory, negativní nasávací nitrohruční tlak při inspiriu, autonomní žilní stah a ta nejdůležitější složka – svalová pumpa. Jak se jednotlivé složky podílejí na velikosti žilního návratu, je uvedeno v **tabulce 1**.

Z tohoto jednoznačně vyplývá, že nejdůležitější složkou je správná funkce žilní svalové pumpy. Pro její dobré fungování

Tab. 1 – Složky žilního návratu a jejich význam

	V klidu	Při zátěži
Sací výkon srdce	-5 mmHg	není známo
Negativní hrudní tlak	-10 mmHg	až -30 mmHg (Müllerův manévr)
Samostatný žilní stah	není známo	není známo
Svalová pumpa	neuplatňuje se	až -90 až -150 mmHg

je nutná správná součinnost zdravého chlopního aparátu, dobrá průchodnost hlavních kmenových žil, správná funkce svalů bérce a stehna včetně zachovalého rozsahu hybnosti kloubů, a to zejména kotníku a kolene.

Vlastní **mechanismus svalové pumpy** spočívá v kompresi žilního segmentu svaly, kdy dojde ke zvýšení tlaku a otevření kraniálně umístěné chlopně, a naopak uzavření kaudální chlopně. Ve svalové diastole dojde k rozšíření žilního segmentu mezi chlopněmi, kde vznikne podtlak, uzavře se kraniální chlopeň a otevře se kaudální chlopeň, což vede k nasátí krve přes perforátory z povrchového žilního systému.

Současně otvírání a zavírání chlopní přerušuje celý sloupec krve mezi jednotlivými žilními segmenty a snižuje tak působení hydrostatického tlaku.

Co je žilní hypertenze a jak vzniká?

Při klidném stání stoupne během několika minut tlak na noze v žilním systému až na hodnoty 90–150 mmHg. Při zapojení svalové pumpy velmi rychle klesá tento tlak v žilním systému na hodnoty 20–30 mmHg, které umožňují účinný průtok přes kapilární řečiště a dostatečný žilní návrat. V případě, že je žilní systém poškozen (potrombotické postižení s poškozením chlopní, dilatace žil vedoucí k refluxu na chlopních či mechanická obstrukce při nerekanalizované trombóze nebo vnějším útlaku atd.), nedochází při zapojení žilní pumpy k výraznému poklesu TK v hlubokém žilním systému. Vzniká tak žilní hypertenze. Ta má důsledky v poruše cirkulace, kdy povrchový systém začne sloužit jako kolaterální oběh, a to vede typicky k rozvoji varixů a dále postižení žilního a kapilárního endotelu, což dále vede k rozvoji chronického žilního zánětu s porušenou mikrocirkulací.

Zvýšený žilní tlak a porušená mikrocirkulace vedou k patologické aktivaci cévního endotelu. Cévní výstelka má za normálních okolností anti-

trombotické a protizánětlivé vlastnosti. Avšak po aktivaci endotelu třeba i jen zvýšeným napětím cévní stěny daným žilní hypertenzí (zvýšený shear stress) začne endotel měnit svoje vlastnosti. Začne exprimovat celou plejádu cytoadhezivních molekul (např. VCAM 1 – vascular cell adhesion molecule, ICAM 1 – intercellular adhesion molecule). Tyto molekuly patřící do imunoglobulinové superrodiny vedou k aktivaci leukocytů. Ty dále uvolňují prozánětlivé cytokiny. Aktivované leukocyty adherují na cévní endotel, ale také procházejí přes kapilární membránu do intersticia. Zde dochází k rozvoji sterilního zánětu a dále se zvyšuje propustnost endotelu. Do extravaskulárního prostoru se tak dostávají nejen leukocyty, ale i trombocyty a například i fibrinogen, který pod vlivem aktivace endotelu, trombocytů a koagulační kaskády začne pomoci trombinu polymerovat na fibrin. Kolem kapilár pak vzniká tzv. fibrinová manžeta, která zhoršuje difuzi kyslíku a obecně látkovou výměnu. Leukocyty také uvolňují metaloproteinázy, jež štěpí kolagen a elastin v extracelulární matrix a poškozují mikrocirkulaci. Vznikají tedy podmínky špatné výživy tkání a rozvoj až trofických defektů.

Rizikové faktory rozvoje žilní hypertenze mohou být zjednodušeně rozděleny do dvou kategorií: získané a vrozené. Tyto rizikové faktory jsou uvedeny v **tabulce 2**. Potrombotický syndrom je nejzávažnější chronickou komplikací hluboké žilní trombózy. Patofyziologickým podkladem rozvoje žilní hypertenze jsou potrombo-

Tab. 2 – Rizikové faktory rozvoje žilní hypertenze

Získané faktory	Vrozené faktory
Potrombotický syndrom	Dědičnost
Nadváha a obezita	Nadprůměrná výška
Počet těhotenství	Ženské pohlaví
Sedavý životní styl	
Vyšší věk	

tické žilní změny typu stenóz, přetrvávajících sept a blán či úplných žilních trombotických uzávěrů a destrukce chlopní. Největší negativní vliv má destrukce žil, která zcela vyřazuje svalovou pumpu. Stejný patofyziologický důsledek ale bude mít selhání svalové pumpy například u nemocných s parézou končetiny, omezením funkce kloubů, dlouhodobou imobilizací.

Ovlivnění žilní hypertenze

Vzhledem k výše uvedeným rizikovým faktorům a patofyziologické příčině rozvoje žilní hypertenze je jasné, že kauzální ovlivnění je velmi složité, až nemožné. Ale i přesto je nutné pátrat po příčině rozvoje žilní hypertenze. Genetickou predispozici ani třeba počet porodů nemáme pochopitelně možnost zpětně ovlivnit, ale například nadváhu nebo životní styl jistě ano. V určitých případech (chronický žilní pánevní uzávěr) jsme schopni nově ovlivnit i přímo patofyziologickou příčinu.

Základní podmínkou snížení žilní hypertenze je ovlivnění příčin vzniku žilní hypertenze a zlepšení funkce svalové pumpy. Snížení dlouhodobého stání/sezení a pravidelný pohyb jsou základní podmínkou pro zapojení žilní pumpy. Redukce hmotnosti zlepšuje žilní návrat snížením tlakového gradientu v oblasti břicha a lepší využití negativního nitrohručního tlaku při dýchání.

Potrombotický syndrom s poškozenými chlopněmi v hlubokém žilním systému můžeme zlepšit především **kompresivní terapií**, která má potenciál ovlivnit negativní hemodynamické důsledky refluxu. Komprese povrchových žil zabraňuje patologickému reverznímu toku z hlubokého žilního systému do povrchového. Dále zvýšený tlak v intrafasciálním svalovém kompartmentu zmenšuje průměr hlubokých žil a zlepšuje funkci poškozených chlopní v potromboticky dilatovaných hlubokých žilách. Vlastní zvýšený intersticiální tlak vyvolaný zevní kompresí vede k zmenšení extravazace tekutin v kapilárním segmentu.

Negativní důsledky žilní hypertenze může v indikovaných případech zmírnit **chirurgický nebo miniinvasivní výkon** na povrchových žilách. Nutné je ale důkladné sonografické vyšetření, které vyloučí postižení hlubokého žilního systému.

Další možností je léčba pomocí venofarmak. **Venofarmaka** jsou heterogenní

skupina přírodních, semisyntetických a syntetických léků, které zlepšují funkci mikrocirkulace. Snižují žilní zánět a redukuje velikost edému. Současně snižují subjektivní obtíže typu bolestí, pocitu pálení, brnění, svalové křeče. Komplexní účinek má zejména mikronizovaná frakce flavonoidů.

Závěr

Žilní návrat je komplexní děj závislý na správném fungování několika aktivních i pasivních mechanismů, které zahrnují svalovou pumpu, nitrohruční a břišní tlak a činnost levé komory. Tyto mechanismy zajišťují správné plnění pravé ko-

mory a současně zabraňují rozvoji žilní hypertenze.

Klíčovými léčebnými postupy k redukci negativních důsledků žilní hypertenze jsou **úpravy životního stylu, kompresivní terapie, užívání venofarmak** a v indikovaných případech **katetrizační či chirurgické výkony** na žilním systému.

Literatura

1. Čihák R. Anatomie III. 2., upr. a dopl. vydání. Praha: Grada Publishing, 2004:146–147.
2. Karetová D. Vaskulární medicína. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0243-6
3. Kittnar O, et al. Lékařská fyziologie. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
4. Musil D. Chronic venous disease of the lower limbs – Diagnosis and conservative treatment. *Kardiologicka Revue* 2014;16:312–6.
5. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *Int Angiol* 2018;37(3):181–254.
6. Raju S, Walker W, May C. Measurement of ambulatory venous pressure and column interruption duration in normal volunteers. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8(1):127–36.

Role vaskulárního specialisty v léčbě chronické žilní insuficience, přehled endovenózních technik

doc. MUDr. Jean-Claude Lubanda, Ph.D., MHA
2. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
Centrum kardiovaskulární medicíny Praha

MUDr. Hana Lubanda
Centrum kardiovaskulární medicíny Praha

Péče o nemocné s chronickou venózní insuficiencí je multioborová činnost vyžadující kooperaci všech odborníků, kteří jsou zainteresovaní. V moderní době se neobejde bez použití endovenózních technik. O vaskulárním specialistovi hovoříme, pokud se jedná o lékaře se specializací, který pečuje o pacienty s vaskulární problematikou včetně chronické venózní insuficience.

Může se tedy jednat primárně o angiologa či cévního chirurga, ale také v širším kontextu o dalšího specialistu s dostatečnou erudicí, jako je kardiolog, dermatolog, všeobecný chirurg, internista či diabetolog aj.

Tito odborníci zajišťují adekvátní **diagnostiku chronických žilních onemocnění** podle klinického obrazu a platné klasifikace (CEAP klasifikace).^{1,2} Hodnotí obtíže adekvátní uznávanou škálou symptomů, například pomocí systému VCSS (Venous Clinical Severity Scoring System).³⁻⁵ Duplexní ultrasonografie je nedílnou součástí managementu těchto pacientů. V předoperační fázi musí být provedeno detailní mapování postižení žilního systému.⁶ Vždy je nutné hodnotit lokální nález ve vztahu k možné chirurgické či miniinvazivní terapii. Operátér se musí přesně dozvědět, zda se jedná o trunkální reflux či obstrukci a kde se nachází. Nedílnou součástí vyšetření je podrobný popis hlubokého a povrchového žilního systému. V rámci výkonu je ultrasonografie hlavní zobrazovací modalitou, bez které výkon nelze uskutečnit. Další sledování pacientů po výkonu se provádí také pomocí duplexní ultrasonografie, která odhalí komplikace jak časné, např. EHIT (endovenous heat-induced thrombosis) (viz níže), tak pozdní, jako je rekanalizace či recidiva varixů.^{7,8}

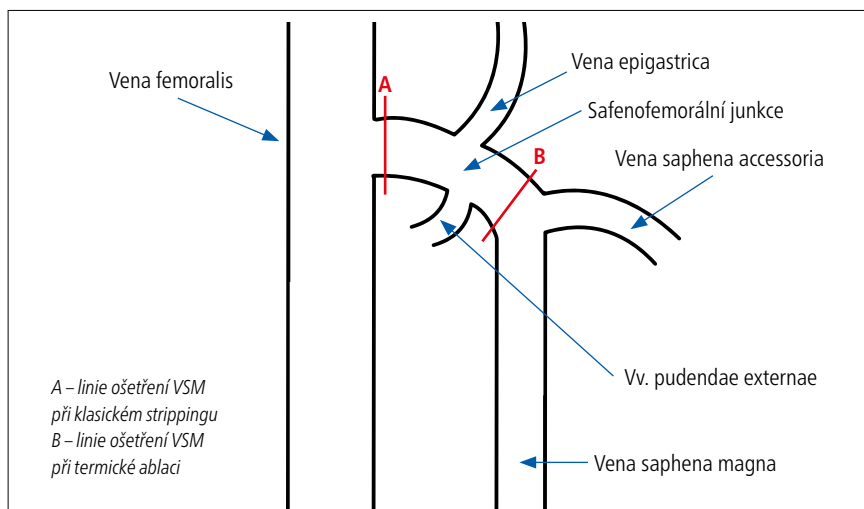
Léčba pacientů s chronickou žilní insuficiencí je buď konzervativní (stadium C1 podle klasifikace CEAP), nebo invazivní pro vyšší stadia (C3–C6 podle klasifikace CEAP). U pacientů s nízkým stupněm postižení (C2 podle klasifikace CEAP) postupujeme individuálně podle závažnosti nálezů s ohledem na přání pacienta.

Pro dosažení optimálního výsledku je nutné dodržovat zavedené postupy: **vhodná kompresivní terapie, farmakoterapie s využitím venotonik s dostatečnou evidencí v rámci EBM (eviden-**

ce-based medicine) a účinná režimová opatření včetně cvičení. Péče o defekty pomocí moderního a kvalitního krycího materiálu je samostatnou kapitolou vyžadující mnohaletou zkušenost a spolupráci pacienta a specialisty na hojení chronických ran. Bez této kombinace nelze dosáhnout optimálního zlepšení nálezů.^{1,9} Rozbor problematiky v celé šíři přesahuje rozsah tohoto článku, proto se zaměříme především na miniinvazivní terapii trunkální a netrunkální chronické venózní insuficience.

Tab. 1 – Základní rozdělení endovenózních technik – termální (T) a nontermální techniky (NT)

Metoda	Energie/agens	Tumescence/lokální anestezie	Termální (T)/nontermální (NT)	Nutnost nosit kompresi po výkonu
Radiofrekvenční ablace	termální ablace pomocí RF energie	tumescence	T	ano
Laserová ablace	termální ablace pomocí laseru	tumescence	T	ano
Kyanoakrylát ablace (lepidlo, VenaSeal)	okluze pomocí žilního lepidla	jen lokální na místo vpichu, bez tumescence	NT	ne
Mechanochemická ablace (ClariVein)	ablace pomocí rotujícího katétru a sklerotizační látky	jen lokální na místo vpichu, bez tumescence	NT	ano
Pěnová sklerotizace	okluze pomocí pěny sklerotizační látky	není nutná anestezie	NT	ano



Obr. 1 – Linie ošetření VSM při klasickém strippingu ve srovnání s linií při ošetření pomocí termální ablace. [Upraveno podle: Novotný K. Ambulantní operace křečových žil: miniinvazivní a endovaskulární přístupy. Praha: Maxdorf Jessenius, 2014.]

Invazivní terapie chronické venózní insuficience (CVI) se provádí pomocí otevřené chirurgie nebo pomocí dnes ověřených miniinvazivních endovenózních postupů.^{3–5,9}

Endovenózní terapie chronické venózní insuficience a primárních varixů

Jedná se o soubor miniinvazivních technik používaných k léčbě CVI a primárních varixů. Zahrnuje všechny metody léčby CVI kromě otevřené chirurgie. Je to tedy **souhrnné označení pro nechirurgické techniky**. Mezi klasické otevřené chirurgické postupy patří: vysoká ligatura, stripping, krosektomie a flebektomie.^{10,11}

Všechny endovenózní metody jsou provedeny ambulantně pod přímou kontrolou ultrazvukem.

Za posledních 20 let prošly endovenózní techniky velkým vývojem a dnes jsou již standardem pro léčbu CVI (Tab. 1). Mezinárodní doporučení je označují jako metody první volby (RFA a laser, IA guidelines, ESVS guidelines, AVF guidelines atd.).^{1,3–5}

Endovenózní terapie je indikována a má nejlepší výsledky, pokud jsou splněné následující podmínky:

- Venózní insuficience v povrchového systému.
- Průkaz refluxu nad 500 ms.
- Průchodný hluboký žilní systém.
- Žíla vhodná pro zavedení instrumentária.
- Dostatečná mobilita pacienta.
- Schopnost tolerovat kompresi (kromě okluze pomocí kyanoakrylátu).

Hlavní kontraindikace jsou: AV malformace, špatná mobilita, obstrukce v hlubokém systému.

Současně ESVS doporučuje intervenční léčbu CVI pro pacienty ve stadiu C2–C6 (úroveň I, třída důkazů B).³

Endovenózní techniky – široké portfolio Termální techniky (EVTA – endovenous thermal ablation):

- Radiofrekvenční ablace (RFA – radiofrequency ablation)
- Endovenózní ablace pomocí laseru (EVLA – endovenous laser ablation)

Nontermální nontumescentní metody (NTNT):

- Pěnová skleroterapie pod ultrazvukem (UGFS – ultrasound guided foam sclerotherapy)
- Mechanochemická ablace (MOCA, systémy: ClariVein, Flebogrif)
- Okluze pomocí lepidla – kyanoakrylát (CAC – cyanoacrylate adhesive closure, systémy: VenaSeal, Venablock, Variclose)



Obr. 2 – RFA ablace systémem Closurefast (Medtronic) – endovenózní radiofrekvenční ablační katétr a generátor.¹³

Termální techniky

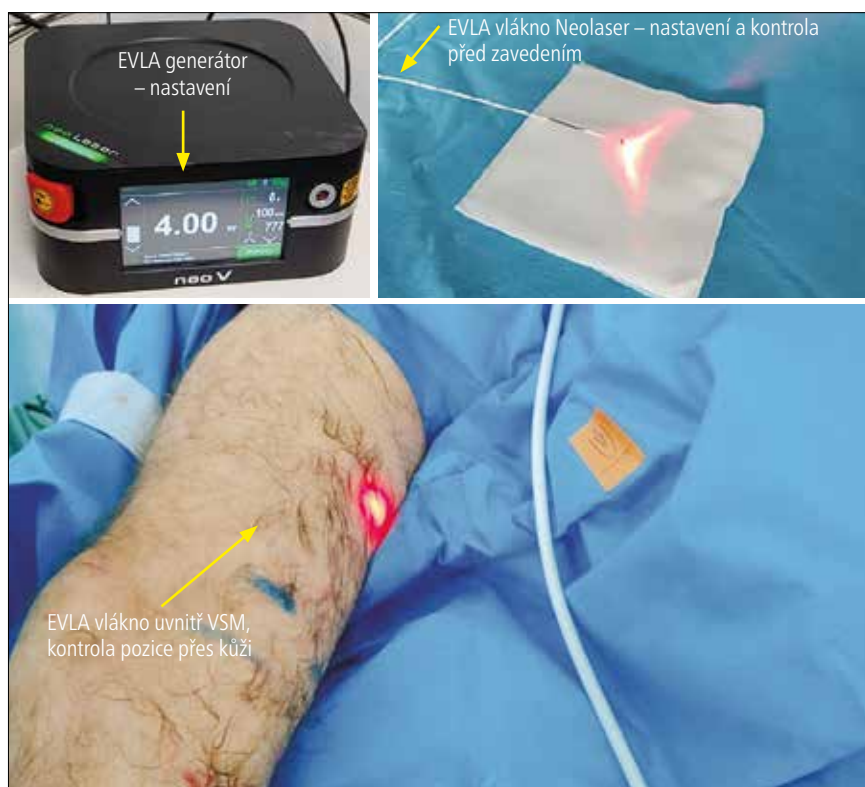
Radiofrekvenční ablace (RFA, RFIT)

Jedná se o ablaci trunkální insuficientní žíly za použití radiofrekvenční energie, která produkuje teplo do žilní stěny. Efekt je okamžitý. Teploty jsou kolem 85 °C až 93 °C. V následujících měsících dochází k fibrotizaci žíly, která není detekovatelná na ultrazvuku až v 86 %. Výkon se provádí s pomalým pullbackem katétru rychlostí 2–4 cm/min. Vždy je nutná tumescentní anestezie. Metoda je vhodná i pro žíly většího kalibru (≥ 12 mm). Hlavní nevýhodou je riziko termálního poškození nervů, např. při výkonu pod kolenem, n. saphenus! Dále riziko vzniku ARTE (EHIT), riziko poškození kůže a vznik dočasné flebitidy. Jedná se o ambulantní zákrok, který je díky pracovní teplotě velmi šetrný k okolním tkáním (nerv, podkoží, kůže) a má malý výskyt lokálních komplikací (bolest, hematoma). Vždy je indikována časná rehabilitace. V některých centrech je v jedné době doplněna o flebektomii.¹²

Ablace pomocí laseru (EVLA)

Metoda využívající teplo produkované laserovým generátorem (vlnová délka 1940 nm, 1470 nm, 980 nm; vlákno 600 μm). Postup je podobný jako u RFA. Provádí se pomalý pullback katétru rychlostí 2–4 cm/min. Metoda taktéž vyžaduje tumescentní anestezii a je vhodná pro žíly většího kalibru (≥ 12 mm).^{14,15}

Z malého vpichu je zavedeno laserové vlákno do lumina varikózní žíly a následně je aplikována termická energie podle vlnové délky použitého laseru (vlákna). Dochází k termickému poškození endotelu vena saphena magna, vena saphena parva nebo vena saphena accessoria. Doporučené energie se liší podle výrobců a pracovních vlnových délek vláken.



Obr. 3 – Systém Neolaser. [Archiv autora]



Obr. 4 – Efekt terapie je velmi pěkný a vede k regresi symptomů. Pacientka před a po EVLA VSM dx. [Archiv autora]

Rizika jsou podobná: poškození nervů (výkon pod kolenem, n. saphenus), riziko ARTE (EHIT), poškození kůže, vznik dočasné flebitidy.

Příklady použití režimů pro systém Neolaser (Obr. 3):

- Vlnová délka 1940 nm: VSM: 30–40 J/cm²; 4–5 W
- Vlnová délka 1470 nm: VSM: 64 J/cm²; 8 a 8,3 W
- Vlnová délka 1470 nm: VSP: 40 J/cm²; 6 a 8 W

Termální metody volíme optimálně, pokud máme široce dilatovanou žílu. V USA tvoří kolem 80 % všech výkonů i díky dostupnosti úhrady (Medicare, Medicaid).

Kontraindikacemi termálních metod jsou AV malformace, špatná mobilita, obstrukce v hlubokém systému. Relativními kontraindikacemi jsou reflux v hlubokém systému, neúspěšná léčba v minulosti, tortuózní žíly. ESVS guidelines doporučují termální metody jako první volbu oproti

chirurgii či pěnové sklerotizaci pro léčbu VSM nebo VSP (IA doporučení). Volba termální metody je ponechána na rozhodnutí operátora (IIB doporučení).

Metaanalýza studií srovnávající chirurgickou krosektomií vs. EVTA ukazuje srovnatelnou pětiletou technickou úspěšnost obou postupů.¹⁶

Nontumescenční nontermální metody (NTNT)

Mechanochemická endovenózní ablace (MOCA) – systém ClariVein/Flebogriff

Jedná se o mechanochemickou ablaci trunkální insuficientní žíly pomocí rotujícího katétru vedoucí k abrazi endotelu a vazospasmu žíly. Během výkonu se aplikuje sklerotizační látka (3% aetoxysklerol nebo 3% fibrovein, lze ve formě pěny). Výkon je nebolestivý. Je možné ošetřit kmenové varixy – VSM, VSP, VSA. Doporučený průměr žíly je 4–10 mm. Při větším průměru je nutná komprese žíly a větší zkušenosti pro vyšší riziko rekanalizací. Je to velmi dobrá metoda pro varikózní žíly pod kolenem, protože nepředstavuje riziko poškození nervu. Taktéž je vhodná pro insuficientní kolaterály a insuficientní perforátory. V rámci jednoho sezení je možné ošetřit tributární žíly pěnou. Většinou se vyznačuje velmi dobrým pooperačním průběhem, bez rizika poškození nervu, protože nevyužívá teplo.

Není potřeba tumescence a není riziko větší alergie. Lze použít při rekanalizaci či neúspěchu jiných metod. Je to velmi vhodná metoda pro anxiózní pacienty s nízkou tolerancí bolesti a opakovaných vpichů. Stačí použít 4F instrumentarium či větší kanylu. Technika je nevhodná pro tortuózní žíly, žíly s velkým diametrem a aneurysmaticky změněné.^{17,18}

Tab. 2 – Srovnání komplikací EVTA vs. MOCA

Možné komplikace v procentech	Metoda	
	RFA/EVLA	ClariVein
Popálení kůže	11–92 %	0 %
Bolest po výkonu	4–85 %	5 %
Poškození n. saphenus	0,5–5 %	0 %
Povrchnový zánět žil	0–22 %	0–25 %
Hluboký zánět žil	0–4 %	0–5 %
Plicní embolizace	0–4 %	0–5 %
Zatuhnutí tkáně v okolí ošetřované žíly	15–84 %	5–10 %

Souhrn efektu obou systémů autorem.¹²⁻¹⁸
Současné ESVS guidelines doporučují MOCA jako vhodnou alternativu (doporučení IIb/A).³

ÚLEVA PRO VAŠE NOHY

Osvědčená kombinace pro léčbu
křečových žil, otoků, pocitu
těžkých nohou i hemoroidů.

Devenal



Diosmin
450 mg

+

Hesperidin
50 mg

- ⊙ Bolavé nohy
- ⊙ Oteklé nohy

- ⊙ Těžké nohy
- ⊙ Křečové žíly



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU — **Název a složení přípravku:** Devenal 500 mg potahované tablety. Flavonoida micronisata 500 mg (obsahující 450 mg diosminu a 50 mg dalších flavonoidů vyjádřených jako hesperidin). **Indikace:** Léčba chronické žilní insuficience dolních končetin s následujícími funkčními symptomy: pocit těžkých nohou a otoky dolních končetin, bolest, noční křeče dolních končetin. Symptomatická léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění (hemoroidální krize). **Dávkování a způsob podání:** Chronická žilní insuficience 1 tableta dvakrát denně (v poledne a večer). Akutní ataka hemoroidálního onemocnění: první 4 dny léčby 3 tablety dvakrát denně. Následujících 3 dny 2 tablety dvakrát denně. Udržovací léčba 1 tableta dvakrát denně. Devenal je indikován k léčbě dospělých. **Pediatrická populace:** použití u pediatrické populace nedoporučuje. **Pacienti s renální a/nebo hepatální insuficiencí:** Doposud nejsou k dispozici žádné údaje, které by poukazovaly na nutnost úpravy dávkování u těchto skupin pacientů. Starší populace: Není nutná úprava dávkování. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety se mají užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nenahrazuje jinou specifickou léčbu onemocnění konečnicku. Pokud symptomy při krátkodobé léčbě neodezní, doporučuje se proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Při léčbě chronické žilní insuficience je lepší výsledků dosaženo, pokud je léčba doplněna vhodným životním stylem. **Klinicky významné interakce:** nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Těhotenství, kojení a fertilita:** Nejsou žádné údaje o vlivu na fertilitu. Jako preventivní opatření je doporučeno vyhnout se používání přípravku Devenal během těhotenství a kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Ovšem s ohledem k obecnému bezpečnostnímu profilu Devenal nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: nauzea, vomitus, průjem, dyspepsie. Méně časté: kolitida. **Vzácné:** bolesti hlavy, závratě, malátnost, vyrážka, svědění, kopřivka. Není známo: ojedinelý otok obličeje, rtů a očních víček spojený s hypersenzitivní reakcí, ve výjimečných případech Quinckeho edém. Úplný seznam viz SPC. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Velikost balení:** 60, 180 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu SPC:** 1. 11. 2022 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 1662/27, Krč, 140 00 Praha. Registrační číslo: 85/515/18-C 9. **Výdej přípravku Devenal 500 mg potahované tablety 180 tbl. je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej přípravku Devenal 500 mg potahované tablety 60 tbl. není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku (SPC).**



Obr. 5 – Systém ClariVein. [Archiv autora]



Obr. 6 – Systém VenaSeal (Medtronic). [Zdroj: www.medtronic.com]

<p>Třída 1</p> <p>Hluboké žíly (v. femoralis nebo v. poplitea)</p>	<p>Třída 2</p> <p>..... 50 %</p>
<p>Třída 3</p> <p>..... 50 %</p>	<p>Třída 4</p> <p>..... 50 %</p>

Obr. 7 – Ablation related thrombus extension (ARTE, dříve EHIT). [Upraveno podle: Haruta, Naoki. (2018). Recent progress of varicose vein treatment especially about endovascular heat ablation, SEPS and foam sclerotherapy. Ann Vasc Dis 11. 10.3400/avd.ra.18-00005. Figure – available via license: Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0].

Cyanoacrylate adhesive closure (CAC) – žilní lepidlo – VenaSeal®

Použití biolepidla na bázi kyanoakrylátu k provedení okluze varikózní žíly. Nejpoužívanější systém v České republice je VenaSeal (Medtronic) (Obr. 6), celým názvem VenaSeal cyanoacrylate adhesive closure (CAC). Metoda je taktéž endovenózní, z jednoho vpichu. Není nutné podávat sklerotizant ani tumescenční anestezii. Žíla se rovnou zalepí kyanoakrylátem (biolepidlo). Je vhodná pro suprafasciálně uložené žíly a pro pacientky netolerující kompresi. Hlavní riziko je spojené se zavedením trvalého implantátu do cévního systému a s možností vzniku alergické reakce. V lehčí formě je alergická reakce podobná alergii na náplast! Bohužel je relativně častá – až 6 %. Vyšší výskyt je popisován u psoriatiků, atopiků, pacientů se sarkoidózou atd. Nejzávažnější formou alergické reakce je hypersenzitivní flebitická reakce (10–20 %) se vznikem granulomatózního zánětu žíly s nutností chirurgické explantace. Další nevýhodou je vysoká cena. V Evropě jsou dostupné další systémy biolepidel pomocí CAC: Variclose, Venablock.^{19,20}

Ve studii Garcia-Carpentero bylo prokázáno, že technika CAC byla stejně účinná jako EVTA po 24 měsících sledování. Výskyt alergie byl pozorován až v 6–7 %.^{21,22}

ESVS doporučuje CAC jako alternativu pro trunkální léčbu u vhodných pacientů (doporučení IIa/A).³

ARTE: ablation related thrombus extension, dříve EHIT – endovenous heat-induced thrombosis

Po endovenózní terapii CVI existuje jisté malé riziko vzniku trombózy spojené s ablací, tzv. ablation related thrombus extension (ARTE, Obr. 7). Pro tuto komplikaci se tedy nově používá termín ARTE. Zahrnuje trombózu vyvolanou teplem (EHIT), lepidlem – glue (EGIT), mechanochemicky (EMIT) nebo pěnou – foam (EFIT). Dělí se na čtyři stadia, podle toho, kam zasahuje trombus v hlubokém žilním systému (Class 1 – jen v oblasti okraje junkce; Class 2 – zasahuje do 50 % lumen hluboké žíly; Class 3 – zasahuje více než 50 % lumen hluboké žíly; Class 4 – vyplňuje celé lumen hluboké žíly). Stadia Class 1 a 2 se doporučuje pouze sledovat. Ve stadiu ARTE Class 3 a 4 je indikovaná antikoagulační terapie. Pokud se jedná o vysoce rizikového pacienta po TEN, přistupuje se někdy k antikoagulační terapii i v nižších stadiích. Zároveň někteří autoři z tohoto

důvodu doporučují po výkonu časnou duplexní ultrasonografií. Nicméně v expertních centrech je riziko vzniku ARTE velmi nízké, srovnatelné s běžnou populací (asi 0,004 %), a proto se časné rutinní kontrolní ultrasonografické vyšetření u nerizikových pacientů neprovádí.^{23,24}

Pěnová sklerotizace pod ultrazvukem (ultrasound guided foam sclerotherapy – UGFS)

Metoda byla prvně popsána dr. L. Tessarim v roce 2001. Jedná se o okluzi žíly pomocí napěněné sklerotizační látky v definované koncentraci. Sklerotizační látka detergentního typu je přeměněna speciální technikou na pěnu s jemnými bublinkami, jejichž průměrná velikost by neměla být větší než 100 µm. Mikrobubliny jsou používány proto, že s klesající velikostí bublin stoupá plocha, na které účinná látka může působit. Detergent bezprostředně a přímo poškozuje endoteliální výstelku, pravděpodobně denaturací proteinů. Můžeme využít pěnu vyrobenou lékařem nebo přímo dodanou od výrobce (např. Varithena – nedostupná v Evropě).^{25,26}



Obr. 8 – Pacient před a po MOCA + UGFS VSM sin. Finální výsledek – kombinace ClariVein + pěnová skleroterapie. [Archiv autora]

Inzerce

ADYTON[®]

medical devices

Laser 980nm, 1470nm, 1940nm

neoLaser



www.neo-laser.com

Monika Šveřepová
+420 602 487 646, msverepova@adyton.org

Sklerotizační látky

Polidocanol: jedná se o syntetickou mastnou kyselinu s dlouhým řetězcem. Původně byl vyvinut jako lokální anestetikum. Vyznačuje se téměř bezbolestnou aplikací. Má velmi dobrý bezpečnostní profil a malé riziko vzniku extravazální nekrózy a alergických reakcí. Nejčastěji jej lze získat pod obchodním názvem Aethoxysklerol. Maximální denní dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Předpřipravená pěnová forma je Varithena[™] (polidocanol injectable foam) 1%.

Natrium tetradecyl sulfát (STS): Fibrovein (STD Pharmaceutical, Velká Británie). Jedná se o látku detergentního typu. Efekt je obdobný jako u polidocanolu, avšak s dvojnásobně silným účinkem. Má větší riziko extravazální nekrózy.

Pěnová sklerotizace pod ultrazvukovou kontrolou – UGFS se používá:

- Pro léčbu insuficientních perforátorů – metoda první volby!
- Je vhodná pro dořešení reziduí po EVT.
- Pro léčbu větších varixů.
- Má vyšší riziko rekanalizace oproti ostatním metodám.
- Má limitovanou úspěšnost u morbidní obezity (BMI > 50 kg/m²).
- Při úspěchu vede k rychlému zhojení ulcerací.
- Je levná.

Metaanalýzy Hamanna a spol. z roku 2017 a Khereilseida a spol. v roce

2018 ukazují, že dlouhodobě je neúčinnější EVLA, RFA a HLS, které jsou zároveň srovnatelné. UGFS měla oproti těmto metodám nižší účinnost.^{27,28}

Často je pěnová sklerotizace použita jako doplněk jiné metody, např. mecha-
nochemické ablace či endovenózní laserové ablace (**Obr. 8**).

Chirurgická léčba

Pro klasickou otevřenou chirurgii na povrchovém žilním systému se používají zavedené techniky: vysoká ligatura (high ligation), stripping (HLS), krosektomie, flebektomie. Všechny tyto metody jsou prověřené mnohaletými zkušenostmi, mají velmi dobré dlouhodobé výsledky a jsou stále používány. Nicméně celosvětově již nepředstavují metodu první volby pro většinu pacientů. Ve vybraných případech zůstávají chirurgické metody nezastupitelné díky prokázanému dlouhodobému efektu. Jedná se např. o aneurysmata povrchového žilního systému či perzistující laterální marginální žílu v rámci vzácných syndromů, jako je Klippelův-Trénaunayův syndrom. V českých podmínkách se chirurgická léčba stále těší velké oblibě i díky skutečnosti, že je plně hrazena zdravotními pojišťovnami. Hlavní nevýhodou je nutnost anestezie (celková či svodná) a delší rekonvalescence. V současnosti se v klinické praxi uplatňují kombinace technik s minimální

traumatizací tkání vedoucí ke kratší hospitalizaci a rekonvalescenci.^{10,11}

Závěr

Endovenózní metody léčby jsou dnes již etablované modality řešení chronické žilní insuficience. Výsledky EVLA/RFA/MOCA/CAC jsou srovnatelné. Sklerotizace pomocí pěny pod ultrasonografickou kontrolou má nejnižší účinnost a využívá se především jako doplněk po trun-
kální ablaci. Chirurgická krosektomie, stripping a flebektomie jsou stále používány s dobrými výsledky. Ve vybraných případech zůstávají chirurgické metody nezastupitelné díky prokázanému dlouhodobému efektu, ale nepředstavují metodu první volby pro většinu pacientů. Chirurgická léčba je vhodnou alternativou v centrech, kde není dostupný operatér se zkušenostmi s endovenózními technikami. Využití endovenózních technik v České republice je limitované kvůli ceně a nedostupnosti úhrady z veřejných zdravotních prostředků. Volba dané techniky pro konkrétního pacienta musí být v souladu s doporučením pro použití od výrobce (Instruction for use – IFU), současnými doporučeními (ESVS/SVS/IUP GDL) a vždy ve vztahu ke zkušenostem daného centra s uvedenou technikou. Výkony jsou elektivní, proto musí být vždy provedeny v souladu i s volbou plně informovaného pacienta.

Literatura

1. National Institute for Health and Care Excellence. Varicose veins in the legs: the diagnosis and management of varicose veins. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg168>. Accessed february 21, 2021.
2. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248–52.
3. De Maeseeneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. Editor's choice 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.
4. Gloviczki P, et al. The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I. Duplex Scanning and Treatment of Superficial Truncal Reflux Endorsed by the Society for Vascular Medicine and the International Union of Phlebology. *JVS. Venous and Lymphatic Disorders*, March 2023.
5. Gloviczki P, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II. Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *JVS. Venous and Lymphatic Disorders*, August 2023.
6. Mercer KG, Scott DJ, Berridge DC. Preoperative duplex imaging is required before all operations for primary varicose veins. *Br J Surg* 1998;85: 1495–7.
7. Rautio T, Perala J, Wiik H, et al. Influence of preoperative duplex ultrasonography on the operative procedure for primary varicose vein surgery. *Phlebology* 2002;16:149–53.
8. Darke SG, Vetrivel S, Foy DM, et al. A comparison of duplex scanning and continuous wave Doppler in the assessment of primary and uncomplicated varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:457–61.
9. Karetová D, Chochola M. Vaskulární medicína. Praha: Maxdorf Jessenius, 2017. ISBN 978-80-7345-536-1.
10. Gloviczki P, Dalsing MC, Eklof B, et al. Handbook of venous and lymphatic disorders: Guidelines of the American Venous Forum. 4th ed. CRC Press, 2017.
11. Novotný K. Ambulantní operace křečových žil: miniinvasivní a endovaskulární přístupy. Praha: Maxdorf Jessenius, 2014. ISBN 978-80-7345-363-3.
12. Almeida JI, Kaufman J, Göckeritz O, et al. Radiofrequency endovenous ClosureFAST versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter, single-blinded, randomized study (RECOVERY study). *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(6):75–79.
13. Systém ClosureFast[™] RFA. Online. Dostupné z: <https://www.medtronic.com/me-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/superficial-vein/closurefast-rfa-system.html>. [cit. 2024-02-04].
14. Theivacumar NS, Gough MJ. Endovenous laser ablation (EVLA) to treat recurrent varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:691–6.
15. Basel H, Aydin C, Ay Y, et al. Endovenous laser ablation (EVLA) versus high ligation and stripping (HL/S): two years follow up. *East J Med* 2012;17:83–7.
16. Whing J, Nandhra S, Nesbitt C, et al. Interventions for great saphenous vein incompetence. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;8(8):CD005624.

17. Elias S, Raines JK. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology* 2012;27(2):67–72.
18. Boersma D, van Eekeren RR, Werson DA, et al. Mechanochemical endovenous ablation of small saphenous vein insufficiency using the ClariVein(®) device: one-year results of a prospective series. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45(3):299–303.
19. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay EG, Bautista C, Cher DJ, Proebstle TM. Thirty-six-month follow-up of first-in-human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:658–66.
20. Eroglu E, Yasim A. A randomised clinical trial comparing n-butyl cyanoacrylate, radiofrequency ablation and endovenous laser ablation for the treatment of superficial venous incompetence: two year follow up results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56:553–60.
21. García-Carpintero E, Carmona M, Chalco-Orrego JP, et al. Systematic review and meta-analysis of endovenous cyanoacrylate adhesive ablation for incompetent saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8(2):287–296.
22. Morrison N, Gibson K, Vasquez M, et al. Five-year extension study of patients from a randomized clinical trial (VeClose) comparing cyanoacrylate closure vs radiofrequency ablation for the treatment of incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8:978–89.
23. Kabnick LS, Sadek M, Bjarnason H, et al. Classification and treatment of endothermal heat-induced thrombosis: recommendations from the American venous Forum and the society for vascular surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021;9:6–22.
24. Haruta, Naoki. (2018). Recent Progress of Varicose Vein Treatment Especially about Endovascular Heat Ablation, SEPS and Foam Sclerotherapy. *Annals of Vascular Diseases*. 11. 10.3400/avd.ra.18-00005. figure – available via license: Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0.
25. Deak ST. Treatment of superficial venous insufficiency in a large patient cohort with retrograde administration of ultrasound-guided polidocanol endovenous microfoam versus endovenous laser ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2022;10:999–1006.e2.
26. Jimenez JC, Lawrence PF, Pavlyha M, et al. Endovenous microfoam ablation of below knee superficial truncal veins is safe and effective in patients with prior saphenous treatment across a wide range of CEAP classes. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2022;10:390–4.
27. Hamann SAS, Giang J, De Maeseneer MGR, et al. Editor's choice – five year results of great saphenous vein treatment: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54(6):760–770.
28. Kheirleseid EAH, Crowe G, Sehgal R, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating long-term outcomes of endovenous management of lower extremity varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6(2):256–270.

Inzerce



**Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.**

✉ czma@cls.cz
 f [facebook](#)
www.cls.cz

Ultrasonografická diagnostika hluboké žilní trombózy a jejích recidiv

MUDr. Sylvie Kuchynková
II. interní klinika – klinika kardiologie
a angiologie, 1. lékařská fakulta
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Jana Hudská
II. interní klinika – klinika kardiologie
a angiologie, 1. lékařská fakulta
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika – klinika kardiologie
a angiologie, 1. lékařská fakulta
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Flebotrombóza představuje závažné onemocnění žilního systému, u kterého je klíčová včasná a správná diagnostika. Sonografie má zásadní význam nejen v iniciální diagnostice tohoto onemocnění, ale může nám rovněž pomoci v určení délky cílené antikoagulační léčby a pátrání po následcích flebotrombózy v případě rozvoje posttrombotického syndromu.

Výhodou sonografie je její neinvazivita, dobrá dostupnost a vysoká diagnostická přesnost. Tuto diagnostickou metodu lze také v případě potřeby vícekrát opakovat.

Diagnostika flebotrombózy pomocí ultrazvuku

Duplexní ultrasonografie (DUS) je v dnešní době v průkazu či vyloučení hluboké žilní trombózy stále metodou první volby. Rychlé stanovení diagnózy může urychlit zahájení léčby a snížit riziko život ohrožujících komplikací. Sonografie je neinvazivní, dobře dostupná zobrazovací metoda, kterou lze v případě potřeby vícekrát opakovat. Jedná se navíc o modalitu cenově přijatelnou s vysokou senzitivitou i specificitou (94 % a 98 % u proximálních, resp. 90 % a 97 % u distálních flebotrombóz).

Při vyšetření se využívají různé ultrazukové modality: klasické dvourozměrné zobrazení (2D), duplexní sonografie – pulzní dopplerovské zobrazení (pulsed-wave doppler – PW) a barevné dvourozměrné dopplerovské mapování (color flow mapping – CFM). V našich podmínkách je nejčastěji užívaná tzv. celokončetinová kompresní sonografie (oproti limitované sonografii či tzv. POCUS – point of care ultrasonography, kdy jsou vyšetřeny jen určité úseky žil dolních končetin).



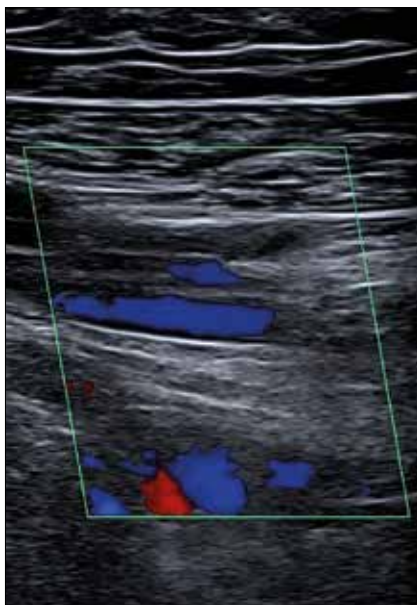
Obr. 1 – Dilatovaná, nekompresibilní levostranná vena femoralis communis u pacienta s akutní ileofemorální flebotrombózou.

Ultrazukové vyšetření žil dolních končetin k vyloučení žilní trombózy zahrnuje kompresní sonografii ve dvourozměrném zobrazení od vena femoralis communis až k venae tibiales a venae fibulares a zároveň pulzní dopplerovské zobrazení vena femoralis communis. Využíváme nejčastěji lineární sondu s frekvencí 7–10 MHz, u obézních pacientů

a nemocných s výrazným edémem je vhodná konvexní abdominální sonda (3,5–5 MHz), kterou běžně využíváme pro zobrazení pánevních žil.¹ Při vyšetření by měla být zobrazena nejen vena femoralis communis, vena femoralis a vena poplitea, ale i alespoň ústí vena profunda femoris, vena saphena magna a vena saphena parva a také svalové žíly bérce (gastroknemické a soleální žíly).



Obr. 2 – Obtékaný trombus vena femoralis communis v longitudinálním zobrazení u pacienta s akutní flebotrombózou.



Obr. 3 – Chronické potrombotické změny vena femoralis v longitudinálním zobrazení s viditelnými septacemi v lumen.

V závislosti na klinických obtížích a sonografických nálezech lze doplnit vyšetření pánevních či povrchových žil dolní končetiny. Barevné mapování může pomoci k vyhledání a sledování průběhu žil, a to především u žil bérce či ústí vena profunda femoris, nebo zobrazit reziduální tok v případě incompletně trombotizované žíly.²

Kompresní sonografie je hlavní vyšetřovací modalitou. Při vyšetření se postupuje od tříselného vazů až ke kotníku, přičemž v krátkých úsecích (přibližně každé 1–2 cm – šíře lineární sondy) komprimujeme v příčném zobrazení lumen žil a zjišťujeme, zda je pomocí sondy plně stlačitelné. Pokud tomu tak je, považujeme trombózu ve vyšetřené lokalitě za vyloučenou. V případě přítomnosti trombózy mohou být postižené žilní segmenty zcela nekomprimibilní (tlak sondou může začít komprimovat i přilehlou tepnu)¹ či jen částečně komprimibilní. Při akutní žilní trombóze je trombotizovaná žíla často distendovaná a vyplněná anechogenním materiálem.² Hlavním kritériem pro potvrzení trombózy je ovšem ztráta kompresibility (diagnóza flebotrombózy by neměla být stanovena pouze na podkladě chybějícího signálu barevného mapování).

Vlastní vyšetření

Vyšetření zahajujeme u ležícího pacienta v oblasti třísla, kdy v příčném řezu zobrazujeme cévní svazek arteria femoralis communis a mediálněji uloženou

vena femoralis communis. Žilní confluens obvykle nacházíme o několik centimetrů kaudálněji než tepennou bifurkaci. Hluboké žíly pak dále doprovázejí stejnojmenné tepny. Flebotrombóza vena profunda femoris je sice relativně vzácná, nicméně je nutné na její postižení pomýšlet a žílu se snažit vyšetřit v celém zobrazitelném rozsahu. Vlastní vena femoralis je až u 20 % nemocných zdvojena či ztrojena. Přehlédnutí jedné z větví je tedy častou chybou a po duplikaturách je vhodné aktivně pátrat.³ V distálním úseku vena femoralis je často tlak sondy nedostatečný a kompresi je vhodné doplnit o protitlak dorzální části stehna volnou rukou vyšetřujícího.

Vena poplitea je zdvojena až ve 40 % případů.³ Její vyšetření probíhá nejčastěji vleže na břiše s vypodložením nártů. Alternativně lze u hůře mobilních pacientů zvolit polohu vsedě či vleže na boku. Hluboké a svalové žíly bérce vyšetříme nejlépe u sedícího či stojícího pacienta, kdy jsou lépe naplněny. V orientaci nám pomáhají tibia a fibula a také stejnojmenné tepny, které jsou zpravidla párovými žilami doprovázeny. Venae tibiales posteriores i venae fibulares můžeme často již z dorzálního pohledu zobrazit současně a komprimovat postupně distálním směrem. U hůře vyšetřitelných pacientů či v přítomnosti výrazného otoku je výhodnější postupovat směrem od kotníku proximálně, kdy můžeme žilní skupiny spolehlivě přiřadit. Ke spolehlivější lokalizaci můžeme využít i barevné mapování a augmentační manévr – distální kompresi lýtko. Venae tibiales anteriores jsou uloženy povrchověji, a jsou tedy zpravidla dobře zobrazitelné, jejich trombotizace je však raritní. K vyšetření bérce patří i vyšetření mediální a laterální žilní skupiny muscu-



Obr. 4 – Chronické potrombotické změny vena femoralis communis – viditelné septace v lumen.

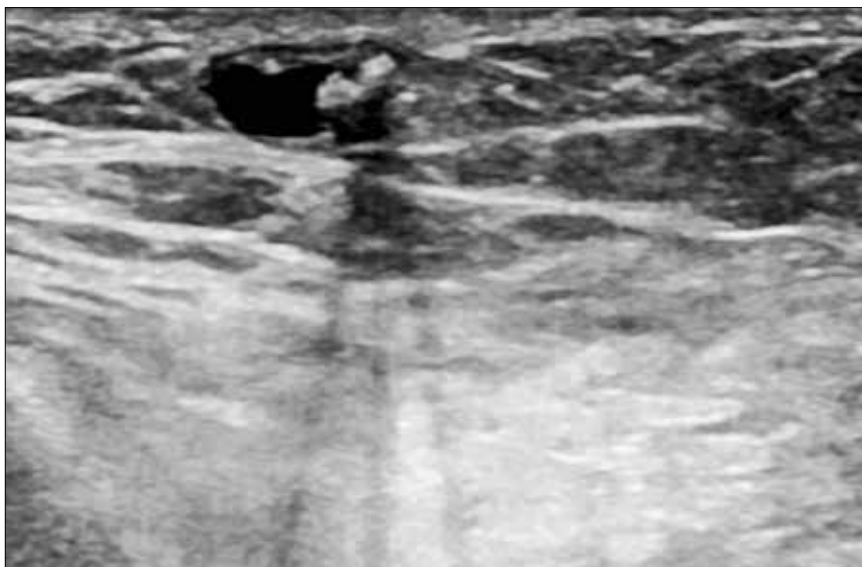
lus gastrocnemius a (na proximálním lýtku) hlouběji uloženého musculus soleus. V případě udávané bolesti je vhodné nemocného požádat o upřesnění lokalizace a cíleně v této oblasti pátrat.⁴

Pulzní dopplerovské zobrazení žilního toku ve vena femoralis communis je nedílnou součástí vyšetření. Jednostranně změněná dechová či kardiální variabilita toku může být známkou proximální žilní obstrukce (vnitřní či vnější) a vyšetření je pak nutno doplnit o zobrazení vena iliaca externa a vena iliaca communis (taktéž v případě normálního nálezu kompresní sonografie u jednostranného otoku dolní končetiny).^{2,4} Porovnání s kontralaterální stranou je obecně platným doporučením v případě nejistého nálezu.

Diagnostika recidivy flebotrombózy, rozlišení akutních a chronických změn v ultrazvukovém zobrazení

Stanovení diagnózy rekurence flebotrombózy zpravidla vede k obnově antikoagulační terapie a případně nešprávné stanovení diagnózy vystavuje pacienta zbytečnému riziku krvácivých komplikací, především je-li antikoagulace doporučována trvale. Posouzení rekurence flebotrombózy může být obtížné, jsou-li postiženy již dříve trombotizované žilní segmenty a pokud je klinická prezentace rekurence flebotrombózy spíše subakutní a stírají se rozdíly s příznaky potrombotického syndromu (post-thrombotic syndrome – PTS).⁵ **Potrombotický syndrom** je častou komplikací hluboké žilní trombózy především u dolních končetin, 20–50 % nemocných vyvine PTS během měsíců až několika let a sonografické známky potrombotických změn různého rozsahu jsou přítomny až u 50 % pacientů jeden rok po proběhlé hluboké žilní trombóze i přes plnou antikoagulační terapii.⁵

Za **nejjistější sonografickou známku čerstvě vzniklé trombózy** lze považovat dilataci nekomprimibilní žíly (oproti kontralaterální straně nebo kompresibilním úsekům).² V případě i přetrvávajících trombotických změn může být porovnáván jejich rozsah oproti výchozímu stavu. Tento parametr kvantifikující trombotické masy se jeví jako poměrně spolehlivý, je-li nárůst rozměru trombu větší než 4 mm – v tomto případě lze recidivu považovat za prokázanou.⁶ Takovéto vyšetření je však vázáno na přesnost předchozího popisu



Obr. 5 – Flebolit vena saphena magna s akustickým stínem.

sonografického nálezu a nelze zaručit měření ve stejném úseku žíly.

Popisované změny jako echogenita či homogenita trombu, vzhled žilní stěny, míra kompresibility, měření reziduální

obstrukce, funkce chlopní, přítomnost kolaterál se jeví jako méně přesné v rozlišení čerstvosti trombu.^{2,5,7}

Za chronické potrombotické změny lze považovat zesílení žilní stěny, re-

trakci lumen, septaci žil či vzácně přítomnost flebolitů (postupně kalcifikované tromby).^{2,4,6,8}

Opakování sonografického vyšetření před ukončením antikoagulační terapie (v rozmezí 3–12 měsíců od stanovení diagnózy akutní trombózy) se jeví jako klinicky přínosné a je obvykle doporučované. Toto vyšetření nám může rovněž sloužit jako referenční nález v případě rekurence symptomů a při potřebě vyloučit recidivu flebotrombózy.^{2,4,6}

V případě nejasného sonografického nálezu lze v diagnostice rekurence flebotrombózy využít vyšetření D-dimerů. Negativní hodnoty těchto fibrin-degradačních produktů v kombinaci s negativním kontrolním sonografickým vyšetřením recidivu prakticky vylučují.^{4,6}

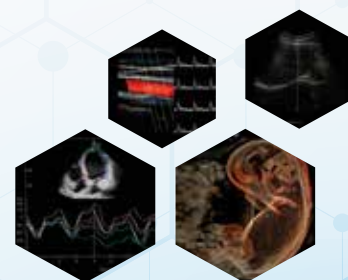
Je-li vysoká klinická pravděpodobnost rekurence flebotrombózy i přes negativní sonografický nález, je vhodné vyšetření zopakovat s odstupem 5–7 dnů.^{4,5} Je-li ultrazvukové vyšetření nedostupné či nehodnotitelné, současná doporučení navrhuji vyšetření pomocí invazivní flebografie nebo CT flebografie. Obě metody za-

Inzerce



ViaMED

VÁŠ PARTNER PRO SONOGRAFII



PŘÍSTROJE



Vyberte si u nás ze široké nabídky přístrojů a multioborových ultrazvukových kurzů.

KURZY



Viamed s. r. o. | Březinova 4 | Praha 8 – Karlín | 186 00 | IČ: 06147917 | DIČ: 06147917

Info linka: +420 252 548 601 | info@viamed.cz | www.viamed.cz

„Via je cesta ke kvalitní MEDicíně!“

tím nemají přesvědčivé výsledky stran hodnocení rekurence flebotrombóz. Slibně se vyvíjí zobrazování pomocí ultrazvukové elastografie,^{7,9} a především magnetické rezonance (MRDTI – magnetic resonance direct thrombus imaging). Tato metoda využívá ke stanovení stáří trombu přítomnosti methemoglobinu a čerstvý trombus se jeví v T1 váženém obraze jako hypersignální masa v lumen cévy. Signál zcela vymizí během šesti měsíců po vzniku flebotrombózy. Toto vyšetření

magnetickou rezonancí, u kterého není nutné podávat nemocným kontrastní látku a které je na rozdíl od CT vyšetření bez radiační zátěže, by mohlo být velice přínosné v budoucnosti v situacích, kdy má ultrazvukové vyšetření nedostatečnou výpovědní hodnotu.^{5,6,9}

Závěr

Ultrazvukové vyšetření má zásadní význam v diagnostice flebotrombózy, v mo-

nitorování její léčby, hodnocení potrombotického syndromu a zjišťování rekurence flebotrombózy. Jedná se o zobrazovací metodu, která je zcela neinvazivní, klinicky dobře dostupná a má vysokou diagnostickou výpovědní hodnotu. Znalost referenčního sonografického nálezu při ukončování antikoagulační léčby je velice přínosná a někdy dokonce nenahraditelná za situace, kdy je potřebné odlišit rekurenci flebotrombózy od přetrvávajících potrombotických změn.

Literatura

1. Barrosse-Antle ME, Patel KH, Kramer JA, et al. Point-of-care ultrasound for bedside diagnosis of lower extremity DVT. *Chest* 2021;160(5):1853–1863.
2. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation* 2014;129(8):917–21.
3. Köhler A. Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose mit Kompressionssonografie. Teil 1: Untersuchung und Normalbefunde. *Phlebologie* 2023;52(03):121–128.
4. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 2018;137(14):1505–1515.
5. Gautam G, Sebastian T, Klok FA. How to differentiate recurrent deep vein thrombosis from postthrombotic syndrome. *Hamostaseologie* 2020;40(3):280–291.
6. Schellong SM. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. *Hamostaseologie* 2013;33(3):195–200.
7. Mumoli N, Mastroiacovo D, Giorgi-Pierfranceschi M, et al. Ultrasound elastography is useful to distinguish acute and chronic deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2018;16(12):2482–2491.
8. Naringrekar H, Sun J, Ko C, et al. It's not all deep vein thrombosis: sonography of the painful lower extremity with multimodality correlation. *J Ultrasound Med* 2019;38(4):1075–1089.
9. Dharmarajah B, Sounderajah V, Rowland SP, et al. Aging techniques for deep vein thrombosis: a systematic review. *Phlebology* 2015;30(2):77–84.

Paradoxní embolie

MUDr. Kristýna Bayerová

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

Při paradoxní embolii dochází k embolizaci trombu s původem v žilním systému, nejčastěji dolních končetin, do tepen systémového oběhu, nejčastěji mozkové cirkulace. Tato situace může nastat pouze za předpokladu existující komunikace mezi levou a pravou srdeční síní a současně za přítomnosti tlakového gradientu směřujícího z pravé síně do levé, přičemž ale fyziologicky je gradient mezi síněmi právě opačný. K obrácení interatriálního gradientu může dojít při současné plicní embolii, která vede k navýšení tlaku v plicním řečišti, případně u pacientů s preexistující plicní hypertenzí. Klinická manifestace paradoxní embolie může být velice široká od ischemických mozkových iktů, přes akutní koronární syndrom až po akutní viscerální či končetinovou ischemii. Léčba se potom již neliší od standardní léčby systémové embolie a je závislá na tíži embolie a typu postiženého orgánu. Zásadní součástí léčby paradoxní embolie je prevence její recidivy.

Prevalence paradoxní embolie není známa. Důvodem je praktická nemožnost přímého průkazu souvislosti žilní trombózy a systémové embolizace. Nicméně dokumentované kauzistiky detekce embolu zachyceného v otevřeném foramen ovale tento patofyziologický mechanismus vcelku dobře dokládají. Řada studií rovněž shodně prokázala, že prevalence otevřeného foramen ovale u nemocných s mozkovou ischemií je vyšší než v kontrolních skupinách bez mozkové ischemie. Ve většině případů je však žilní trombóza pouze předpokládaným zdrojem a diagnóza paradoxní embolizace je v případě potvrzení komunikace v síňovém septu diagnózou per exclusionem.

Patofyziologie

V naprosté většině případů dochází k embolizaci trombu z žilního systému (nejčastěji s původem v žilách dolních končetin) nebo z pravostranných srdečních oddílů do plic. Následkem je plicní embolie různého stupně klinické závažnosti od zcela asymptomatických s možností ambulantní léčby až po akutní srdeční selhání či náhlou smrt.

Paradoxní embolie je však specifickým typem embolie, při které dochází k embolizaci trombu původem z žilního systému nebo plicního oběhu do systému tepenného, nejčastěji do mozkové cirkulace s obrazem ischemické cévní mozkové příhody.

Výjimkami nejsou ale ani embolizace do viscerálních tepen či tepen končetin rezultující v akutní viscerální, potažmo končetinovou ischemii. Aby tato situace mohla nastat, musí být splněny dvě podmínky. A to **přítomnost komunikace mezi pravou a levou srdeční síní**, kterou je nejčastěji perzistující otevřené foramen ovale (PFO). To je přítomno u 25–35 % populace a je pozůstatkem fetální cirkulace, kdy otevřeným foramen ovale dochází ke zkratu krevního proudu z pravé síně do levé tak, aby živinami a kyslíkem bohatá krev z placenty obcházela nezralé fetální plíce a mířila přímo do systémového oběhu. Po porodu s prvním nádechem poté fyziologicky dochází ke změně tlakových poměrů intrakardiálně a ke spontánnímu uzavření foramen ovale.

Další možnou komunikací na úrovni síní je defekt septa síní (ASD), který je nejčastější vrozenou srdeční vadou

(tvoří až 1/3 vrozených srdečních vad). Velmi vzácné, avšak v literatuře dokumentované, jsou pak komunikace na úrovni plicní cirkulace v podobě plicní arteriovenózní malformace a paradoxní embolie cestou defektu komorového septa nebo u pacientů s vrozenými cyanotickými srdečními vadami. Druhou podmínkou je **existence tlakového gradientu směřujícího z pravé síně do levé**, přičemž fyziologicky je interatriální tlakový gradient právě opačný a tlak v levé síni je vyšší než tlak v síni pravé. Situací, kdy může dojít k nárůstu tlaku v pravé síni a tím ke změně tlakového gradientu, je například plicní embolie nebo preexistující plicní hypertenze. Přejížděnými situacemi obrácení tlakového gradientu je i například kašel, kýčání nebo defekace a obecně všechny Valsalvovy manévry.

Diagnostika

Při projevech systémové embolizace pochopitelně nejprve pátráme po možném zdroji trombu v levostranných srdečních oddílech, neboť tyto jsou zdrojem naprosté většiny systémových embolizací. Nejčastějším zdrojem je (často

dilatovaná) levá síň při současné fibrilaci síní (ta je příčinou až 2/3 systémových embolizací) či při mitrální stenóze, případně poinfarktové aneurysma levé komory, jednostranné chlopenní vady (kalcifikace aortální chlopně, porevmatické či degenerativní změny mitrální chlopně) nebo elektrody intrakardiálních kardiostimulátorů a defibrilátorů. Častým zdrojem systémové embolizace jsou také tepenná aneurysmata, na jejichž přítomnost je nutno pomýšlet. Vzácněji pak mohou embolizovat intrakardiální tumory, z nichž nejčastější je myxom levé síně, septické emboly při infekční endokarditidě, případně ateromové hmoty exulcerovaných aterosklerotických plátů z oblouku aorty nebo velkých tepen (často z tepen karotických). Mimosrdeční původ má ale pouze 5–10 % systémových embolií. Většina embolů obsahuje trombotický materiál, embolizovat ale mohou i hmoty tukové, kostní dřev, vzduch nebo amniová tekutina. K průkazu většiny těchto patologií postačí transthorakální echokardiografie (TTE). Pokud žádný z těchto zdrojů není odhalen, je nutné pátrat po zdroji v žilním systému provedením duplexního sonografického vyšetření žil (nejčastěji dolních končetin) a současně provést kontrastní transezofageální echokardiografické vyšetření (c-TOE) k vyloučení zkratového proudění skrze síňové septum. Velmi dobrým nástrojem k diagnostice paradoxní embolizace je i transkraniální doppler (TCD), který vykazuje vyšší senzitivitu než transezofageální echokardiografie. Vhodným vyšetřením je i CT angiografie. U nemocných s ischemickou cévní

mozkovou příhodou může být ale průkaz hluboké žilní trombózy zavádějící z důvodu, že nejsme schopni objasnit, zda žilní trombóza byla zdrojem trombu, nebo pouze následkem imobilizace po prodělané ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP), neboť četnost hluboké žilní trombózy u pacientů s iCMP je až 30 %.

Klinický obraz

Klinické projevy paradoxní embolizace mohou být velmi široké v závislosti na postiženém orgánu. Nejčastější manifestací paradoxní embolie je však iCMP nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA), která bývá po vyloučení intrakardiální trombózy často falešně označována jako kryptogenní. Kryptogenních iktů je mezi všemi ischemickými cévními mozkovými příhodami zhruba 30 %, velmi však závisí na použité metodice vyšetřování potenciálních zdrojů embolizace. Dalšími možnými klinickými manifestacemi, i když nepoměrně vzácnějšími, jsou akutní koronární syndrom při embolii do koronárních tepen, akutní mezenterální ischemie, akutní infarkt ledvin, akutní míšní ischemie, akutní ischemie horních i dolních končetin a další orgánové manifestace.

Léčba

Léčba paradoxní embolie se pak již dále neliší od klasické léčby systémové embolie a spočívá buď ve farmakologické antikoagulační, ev. trombolytické terapii, případně v mechanické tromboektomii, a to cestou endovaskulární

nebo chirurgickou. Stále častější jsou potom hybridní metody farmakomechanické disoluce trombu, kombinující výhody obou strategií a minimalizující rizika pro pacienta. Zvolená strategie léčby je vysoce individualizovaná a přímo závislá na tíži embolie a postiženém orgánu a její podrobnější popis přesahuje rámec tohoto textu. Indikace k uzavěru perzistujícího foramen ovale je po proběhlé paradoxní embolizaci silná, neboť snižuje riziko recidivy ischemické cévní mozkové příhody ročně o 80 %, nicméně klinický benefit uzavěru PFO v primární prevenci ischemické cévní mozkové příhody zůstává nejasný. Zásadní součástí léčby paradoxní embolie je prevence její recidivy.

Závěr

Navzdory tomu, že první kazuistika pacienta s klinickými projevy systémové embolizace bez jasného zdroje byla v literatuře popsána již v roce 1876, stále se stává, že diagnóza paradoxní embolie není správně stanovena. Je tedy třeba na ni pomýšlet zejména v případech, kdy dojde k systémové embolizaci bez obvyklých predisponujících příčin, jako jsou fibrilace síní, mitrální vady, jednostranné chlopenní náhrady, přítomnost intrakardiálních elektrod, prodělaný infarkt myokardu, endokarditidy, jednostranné srdeční tumory, aneurysmata, aterosklerotické postižení karotid, ev. oblouku aorty aj. při současné prokázané přítomnosti žilní trombózy, jakékoliv lokalizace, nebo plicní embolie jako potenciálních zdrojů trombu.

Literatura

1. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005;112:1063–1072.
2. Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32:262–267.
3. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946–1951.
4. Loscalzo J. Paradoxical embolism: clinical presentation, diagnostic strategies, and therapeutic options. *Am Heart J* 1986;112:141–145.
5. Ostřanský J, Marek D. Kryptogenní CMP a patentní foramen ovale – indikační kritéria intervenčního uzavěru na našem pracovišti. *Inter Med* 2014;16(3):98–100.
6. Riedel M. Paradoxní embolie a kryptogenní cévní mozková příhoda. *Interv Akut Kardiol* 2003;2:82–85.
7. Thompson T, Evans W. Paradoxical embolism. *Int J Med* 1930;90:135–150.
8. Travis JA, Fuller SB, Ligush J, et al. Diagnosis and treatment of paradoxical embolus. *J Vasc Surg* 2001;34:860–865.
9. Ukponmwan EU, Banga S, Kim AG, et al. Cryptogenic stroke caused by a newly diagnosed patent foramen ovale in a healthy young adult. *Cureus* 2023;15(10):e46895.
10. Varvařovský I, Mates M, Horák D, et al. Odborné stanovisko pro uzavěr otevřeného foramen ovale (PFO). Společný dokument České asociace intervenční kardiologie České kardiologické společnosti, České neurologické společnosti a České asociace kardiiovaskulárních zobrazovacích metod České kardiologické společnosti. *Interv Akut Kardiol* 2020;19(1):18–23.
11. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *JACC* 2014;64:403–415.

Potrombotický syndrom – pokročili jsme v možnosti rekanalizace chronických žilních uzávěrů?

MUDr. Pavel Procházka
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. LF UK a VFN

Potrombotický syndrom je onemocnění významně snižující kvalitu života pacientů. Příčiny mohou být získané i vrozené. Selektovaným pacientům s chronickým žilním uzávěrem můžeme nabídnout intervenční rekanalizaci uzavřených žil, která poskytuje dobré dlouhodobé výsledky a zlepšuje kvalitu života.

Potrombotický syndrom představuje souhrn příznaků vznikajících v důsledku proběhlé hluboké žilní trombózy. Častěji se vyskytuje na dolních končetinách, na horních končetinách je jeho výskyt vzácný. Potrombotický syndrom významně ovlivňuje kvalitu života nemocných, nejpokročilejší fází tohoto onemocnění je bércová ulcerace. Léčba nemocných s bérčovými vředy, vzhledem k jejich chronicitě, představuje vysoké finanční zatížení pro zdravotní systém.

Příznaky potrombotického syndromu jsou následující: vlekly recidivující otok končetiny, horšící se v průběhu dne, zvětšení objemu končetiny, vznik varixů povrchových žil dolních končetin. V případě chronické obliterace pánevních žil a dolní duté žíly varixy nacházíme i v oblasti třísla a břicha (**Obr. 1**). Dalším stadiem potrombotického syndromu je vznik kožních změn v distální části bérce s vývojem hemosideronových hyperpigmentací a zhoršené trofiky kůže. Nejtěžším projevem je pak vznik bércového vředu, nejčastěji provokovaný minimálním traumatem již atrofické kůže. Vzácnejším projevem potrombotického syndromu, na který často nepomýšlíme, jsou bolesti končetiny při chůzi – žilní klaudikace.

Terapie

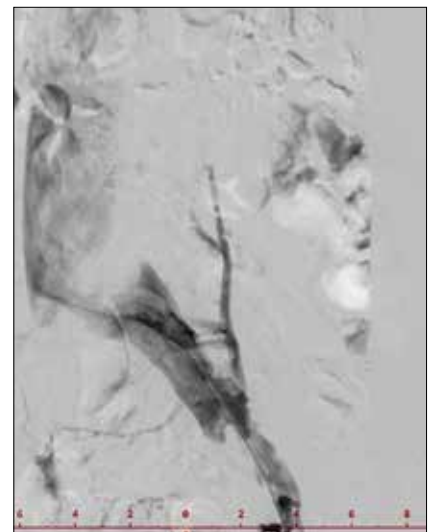
Příčinou potrombotického syndromu je nejčastěji trombóza hlubokého



Obr. 1 – Žilní varixy v oblasti třísla a břicha u pacienta s uzávěrem dolní duté žíly a pánevních žil.

žilního systému. **Standardní léčbou** akutní žilní trombózy je stále **antikoagulační terapie**, která má dobrou úspěšnost ve smyslu rekanalizace postižené žíly v distálních partiích (rekanalizace bércových žil dosahuje 95% úspěšnosti),

v oblasti pánevních žil je však kompletní rekanalizace při antikoagulační léčbě výrazně omezená, dochází k ní jen asi u 20% léčených. Dalšími příčinami uzávěru nebo zúžení pánevních žil je Mayův-Thurnerův syndrom vznikající v důsledku dlouhodobé komprese společné ilické žíly vlevo naléhající společnou ilickou pravostrannou tepnou (**Obr. 2**). V důsledku dlouhodobé komprese může být ilická žíla těžce postižena, často nacházíme i její kompletní uzávěr. V současné době jsou v anglosaské literatuře



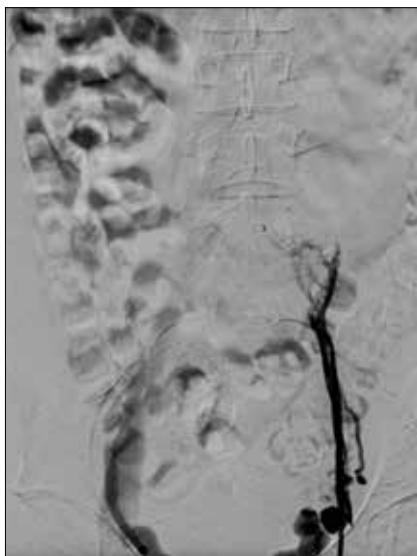
Obr. 2 – Angiografický obraz Mayova-Thurnerova syndromu.

žilní kompresní syndromy označovány zkratkou NIVL (nonthrombotic iliac vein lesion). Dalšími důvody uzávěru žilního řečiště jsou vrozené atrezie žil, zejména v oblasti dolní duté žíly, také může jít o stavy po nitrobršních operacích nebo mohou být utlačeny nádory vycházejícími z okolních orgánů. Výše uvedené příčiny se mohou kombinovat.

Optimálním cílem terapie je vzniku potrombotického syndromu zabránit. Riziko jeho vzniku klesá při zprůchodnění hlubokého žilního systému. Proto jsou dnes, zejména mladí pacienti s nízkým rizikem krvácivých komplikací a ileofemorální trombózou, indikováni k **intervenční léčbě akutní hluboké žilní trombózy**. V klinické praxi se však setkáváme se situacemi, kdy pacientům tento typ terapie v akutní fázi nabídnout nemůžeme. Jde například o gravidní pacientky s ileofemorální trombózou, pacienty s přechodným vysokým rizikem krvácení, například při trombóze provokované chirurgickým výkonem. V některých případech není pacientům katetrizační léčba primárně nabízena a výsledkem konzervativní léčby může být trvající obstrukce pánevních žil.

Rekanalizace

Pacienti indikováni k rekanalizaci chronického žilního uzávěru musí být pečlivě selektováni. V první řadě musí být pacient výrazně symptomatický, technicky je možné provést rekanalizaci jen v oblasti dolní duté žíly a v oblasti ilického žilního řečiště a částečně i společné femorální žíly. Předpokladem dlouhodobé průchodnosti intervenovaného



Obr. 3 – Angiografický obraz u pacienta s potrombotickým uzávěrem levostranných pánevních žil.



Obr. 4 – Dilatace chronického uzávěru 14,0mm PTA balonkem.

úseku je dostatečný přítok krve do zprůchodněného úseku, při rozsáhlém potrombotickém postižení infrainguinálních žil je tento výkon kontraindikován. Ke zhodnocení vhodnosti náleží použít sonografické vyšetření žil, užitečná může být i CT nebo MR flebografie.

Výkon je prováděn za angiografické kontroly. Dilatace chronicky uzavřených žil je bolestivá, proto je vhodné provedení výkonu při analgosedaci, na některých pracovištích se provádí v celkové anestezii. Vždy je podávána antikoagulační terapie. Nejčastější přístupovou žílou (všechny punkce žil jsou vedené pod sonografickou kontrolou) je popliteální žíla, méně často femorální žíla, při komplexních výkonech je rekanalizace vedena i z žíly jugulární. Primárně je nutné přes uzavřenou žílu proniknout vodičem, nejvhodnějšími vodiči jsou tuhé hydrofilní vodiče. Tato fáze výkonu může být velmi časově náročná. Po průniku vodičem následuje postupná dilatace uzavřených žil PTA katétry, cílem je dilatace uzávěrů balonky o průměru 12–16 mm (Obr. 3, 4). Následně je vždy nutná **implantace stentů** v rozsahu původního uzávěru. Jednoznačně doporučujeme použití dedikovaných žilních stentů, jejich dostupnost je na trhu velmi dobrá. Stenty od různých výrobců mají srovnatelné výsledky dlouhodobé průchodnosti ošetřených žil. Stenty poskytují dostatečnou míru flexibility a je

možné je implantovat i do společné femorální žíly (Obr. 5). V současnosti probíhá vývoj žilních stentů druhé generace. Vlastností těchto stentů je vysoká radiální síla se současně zachovanou flexibilitou, cílem je také rychlá epitelizace stentu po implantaci. Při rekanalizaci chronického žilního uzávěru je vhodné **použití intravaskulárního ultrazvuku (IVUS)**, který může významně měnit strategii výkonu ve srovnání s prostou angiografickou kontrolou. IVUS dobře identifikuje místo začátku implantace stentů („zdravá žíla“), také dokonale zhodnotí technický výsledek intervence. Technická **úspěšnost rekanalizace** chronického žilního uzávěru je velmi vysoká a dosahuje 90–95 %. Po výkonu jsou pacienti indikováni k antikoagulační terapii. Na našem pracovišti již máme dobrou zkušenost s přímými antikoagulanty, pokud nemá pacient jinou indikaci, podáváme je na dobu tří měsíců od výkonu. Otázná je současné podávání antiagregační terapie, které pravděpodobně zlepšuje průchodnost žíly po intervenci, ale za cenu vyššího rizika krvácivých komplikací.

Dlouhodobá průchodnost po intervenci se liší podle původního žilního postižení, u NIVL dosahuje pětiletá průchodnost 90 %, u potrombotických okluzí je menší a pohybuje se kolem 80 %. Rekanalizace chronických žilních uzávěrů vede ke zlepšení kvality života.



Obr. 5 – Zrekanalizované levostranné pánevní řečiště pacienta z obrázku 3.

Slabinou rekanalizace chronického žilního uzávěru je rozvoj **instent restenózy**. Její příčinou je fibromuskulární hyperplazie, a je tedy neovlivnitelná anti-koagulační terapií. Dilatace lékovými balonky nemá v žilní oblasti dosud dostupná vědecká data.

Nadějí pro pacienty s pozdní instent restenózou může být katétr RevCore

(Inari Medical, USA), který umožňuje odstranit i tuhý materiál z implantovaných stentů. Zařízení je prozatím dostupné pouze v USA.

Závěr

Potrombotický syndrom je onemocnění významně zhoršující kvalitu života

pacientů. Pokud je jeho příčinou obstrukce nebo stenóza ilického žilního řečiště či dolní duté žíly, můžeme provést intervenční rekanalizaci postižených žil.

Technická úspěšnost výkonu je vysoká a má dobré dlouhodobé výsledky. Tato terapie vede ke zlepšení kvality života pacientů.

Literatura

1. Badesha AS, Bains PRS, Bains BRS, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatment of obstructive chronic deep venous disease using dedicated venous stents. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2022;10(1):267–282.e4.
2. Endo M, Jahangiri Y, Horikawa M, et al. Antiplatelet therapy is associated with stent patency after ilio caval venous stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41(11):1691–1698.
3. Gagne PJ, Gasparis A, Black S, et al. Analysis of threshold stenosis by multiplanar venogram and intravascular ultrasound examination for predicting clinical improvement after iliofemoral vein stenting in the VIDIO trial. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018;6(1):48–56.
4. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology* 1957;8(5):419–27.
5. Shekarchian S, Van Laanen J, Esmail Barbaty M, et al. Editor's choice – quality of life after stenting for iliofemoral venous obstruction: a randomised controlled trial with one year follow up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;66(5):678–685.

Inzerce



Odbornou lékařskou literaturu naleznete
na stránkách **www.axonite.cz**

AXONITE S.T.O.
nakladatelství
lékařské literatury



Kavální filtry

MUDr. Miroslav Chochola, CSc.
II. interní klinika kardiologie a angiologie
1. LF UK a VFN v Praze

Venózní tromboembolismus (TEN) je stále častou příčinou morbidity a mortality u hospitalizovaných nemocných. Přerušení dolní duté žíly (DDŽ) perkutánním zavedením kaválního filtru (KF) je důležitou alternativní terapeutickou možností prevence TEN u vybraných pacientů, kteří mají kontraindikaci antikoagulační léčby. Použití KF se exponenciálně rozšířilo se zavedením odstranitelných KF na trh, což ale vedlo k liberalizaci indikací pro zavedení KF i přes omezené důkazy podporující tuto praxi s řadou závažných komplikací. V tomto článku se snažíme podat ucelený pohled na problematiku KF.

Plicní embolie (PE) je nejzávažnější komplikací akutního stadia HŽT. Jde o třetí nejčastější příčinu úmrtí u hospitalizovaných osob. Její udávaná incidence je přibližně 100 na 100 000 obyvatel za rok. Fatální embolizace jsou uváděny v počtu 5 případů na 100 000 osob. Výskyt PE je závislý na věku a významně se zvyšuje po 50. roce života. V kategorii 70letých osob je asi 6krát vyšší než u pacientů do 30 let. Obdobně se exponenciálně zvyšuje procento fatálně probíhajících případů – z 3 % ve věku do 35 let na více než 17 % v 8. decenniu.¹ U většiny pacientů postaruje k prevenci TEN farmakologická a/nebo mechanická tromboprotaxie. U akutní TEN je antikoagulační léčba (AK) metodou volby. U pacientů s aktivním krvácením nebo vysokým rizikem krvácení lze jako prevenci velké PE zvážit zavedení KF.²

Typy KF

Kavální filtr (KF) je speciální „kovový košíček“, který se zavádí většinou do dolní duté žíly (DDŽ) jako prevence vzniku plicní embolie (PE). Odpovídá jednoduché představě mechanické překážky pro utržený embolus. KF trombózu neléčí, pouze mechanicky brání průniku embolů do plicního řečiště. Navrhnout KF, který lze bezpečně zavést tak, aby zachytil tromby, zajistil laminární tok v DDŽ a minimalizoval vlastní trombogenicitu, je stále obtížné. KF by měly

splňovat určité požadavky (biokompatibilita, odolnost vůči zalomení, malý profil zaváděcího zařízení, 100% účinnost zachycení embolů, jednoduchost zavádění, musí být nekorozivní, bez migrace a nebezpečí perforace žíly, netrombogenní, MR kompatibilní, musí udržet průchodnou DDŽ, být snadno odstranitelný a musí mít nízkou cenu). I když vývoj KF dosáhl obrovského pokroku, nemáme stále k dispozici ideální KF. K dispozici je v současnosti řada KF od různých výrobců. Neexistují žádná data, že jeden typ filtru je lepší než druhý. U odstranitelných KF nemáme vyřešenou časovou indikaci jejich odstranění. Nemáme jasně stanovená indikační kritéria pro zavedení KF. Chybí i opora ve velkých randomizovaných klinických studiích. Žádný používaný KF tak není optimální.

V současnosti máme k dispozici dva typy KF, trvalé a odstranitelné.³ Dříve často používané dočasné KF, např. Prolyser, Tempofilter II (B. Braun, Melsungen, Německo), se zaváděly pomocí vodiče – katétru, na kterém byly přichyceny a odstraňovány. Používaly se během žilní trombolýzy. Pro nízkou účinnost a vysoké procento komplikací byly zrušeny. Nicméně v poslední době, s rozvojem mechanických rekanalizací iliofemorální trombózy, se na některých pracovištích začaly užívat nové typy těchto KF jako prevence procedurální PE (Angel Catheter, Bio2 Medical).⁴ **Permanentní filtry** se používají od 70. let 20. století a jsou implantovány pacientům s dlou-

hodobou potřebou mechanické profylaxe PE a absolutní kontraindikací AK. Design těchto KF je navržen tak, aby optimalizoval dynamiku toku a maximalizoval kapacitu zachycování sraženin. Kromě rozdílů v designu a materiálu se každý liší v průměru zaváděcího systému (6F–14F). Důležitý konstrukční znak zahrnuje i maximální průměr KF. TrapEase (Cordis) lze použít až do průměru 30 mm a pouze Bird's Nest filtr (Cook) lze umístit do DDŽ až do průměru



Obr. 1 – Kavální filtr ALN (Francie) s extraktory.



Obr. 2 – Cook Celect® Platinum Vena Cava Filter.

40 mm. Alternativní strategií pro pacienty s DDŽ, která je širší než 40 mm, je alternativní umístění KF do obou pánevních žil.⁵

Odstranitelné (retrievable) KF (Obr. 1, 2) jsou k dispozici od konce 90. let 20. století a jsou navrženy tak, aby mohly být endovaskulární cestou odstraněny nebo ponechány na místě po vyřešení dočasného rizika PE nebo kontraindikace AK. Odstranění KF nabízí teoretickou výhodu menšího počtu dlouhodobých komplikací spojených s permanentními KF (zvýšené riziko následné HŽT, migrace/embolizace filtru a stenóza nebo okluze DDŽ). Odstranitelné KF musí splňovat stejné požadavky jako KF permanentní a lze je odstranit dříve, než jsou přerostlé intimou a pevně zakorporovány vazivem do stěny DDŽ. Každý KF má určenu dobu, kdy může být bez komplikací z DDŽ odstraněn. Všeobecně se doporučuje odstranit KF co nejdříve, kdy mizí riziko recidivy TEN. Včasné odstranění minimalizuje i vznik nežádoucích účinků. Většinu KF lze umístit do DDŽ o průměru 28–32 mm.⁶

Metodika implantace KF

U každého pacienta před implantací KF by mělo být zváženo několik faktorů, které mohou ovlivnit rozhodnutí o umístění filtru:

- místo původu embolické události musí být distálně od KF,
- možné komplikace při zavádění a umístění KF (ruptura cévy, lokální krvácení, fraktura a migrace KF, trombotizace, embolizace),
- zvážit zavedení KF u pacientů s PE, u nichž se neprokázala jasná trombóza dolních končetin a kteří mají kontraindikaci AK.

Důvodem indikace může být skutečnost, že sraženina se může v žilách dolních končetin znovu rychle zformovat. Rovněž nekvalitní průkaz HŽT v žilách malé pánve s vysokým potenciálem recidivy PE (např. obézní nemocní). Pacient před zaváděním podepíše informovaný souhlas a měl by být poučen o faktu, že nelze 100% zajistit odstranění KF. KF jsou dodávány ve speciálních zaváděcích setech, které se liší podle výrobce KF. Zavádění KF se provádí perkutánně, Seldingerovou technikou v lokální anestezii pod skioskopickou kontrolou. KF lze zavést přes femorální, jugulární a podklíčkové žíly. Před implantací KF je nutné provést kavografii ve Valsalvově manévru. Získáme tak údaj o průměru DDŽ, jejím průběhu, detekci ústí renálních žil, ev. přítomnosti trombu či ev. její anomálie. Při standardní anatomii DDŽ má být KF umístěn tak, aby svojí proximální špičkou zasahoval těsně k odstupu renálních žil z teoretického rizika trombózy renálních žil. Při duplicitě DDŽ má být KF umístěn v obou segmentech. Suprarenální umístění KF je rovněž bezpečné (v USA je ale považováno za off-label). Indikace pro toto umístění je:

- suprarenálně zasahující trombus DDŽ,
- těhotenství (i plánované),
- trombóza renálních žil, trombóza ovariálních či testikulárních žil,
- opakovaná PE po trombóze infrarenálně zavedeného KF.

Umístění KF do horní duté žíly se provádí minimálně (PE z oblasti horních končetin je vzácná). Pacienti se zavedeným KF by měli obdržet speciální průkaz s informacemi, kdy, kde a kým byl KF zaveden; lokalizace a typ KF; možné komplikace a časový údaj jeho odstranění.

Odstranění KF

Doporučení výrobce pro načasování odstranění KF se liší typem filtru.



Obr. 3 – Perkutánní odstranění dočasného kaválního filtru.

OptEase (Cordis) má doporučené odstranění do 23 dní, ale např. Celect (Cook) (Obr. 3) nemá časový limit. Při rozhodování o odstranění si musíme být jisti negativní odpovědí na otázky:

- Trvá kontraindikace AK?
- Je riziko další PE?
- Neselže AK?
- Měl pacient s KF další PE?

Zásadně platí, že čím dříve je KF odstraněn, tím se snižuje počet a závažnost možných komplikací. Odstranění musí být bezpečné a technicky možné. Určitou výhodou dočasného KF může být jeho konverze na trvalý. Všichni pacienti a jejich ošetřující lékař by měli být seznámeni s časovým úsekem poslední možnosti zdárného odstranění KF. Odstranění KF může být technicky náročné a potenciálně neúspěšné (Tab. 1). V literatuře je

Tab 1. – Nejčastější příčiny neúspěšných pokusů odstranění KF⁷

Epitelizace kontaktních částí KF a zavzetí do stěny DDŽ
Vznik velkého trombu uvnitř KF a jeho vazivová přeměna
Nekoaxiální umístění KF
Penetrace částí KF skrze stěnu DDŽ
Prolongovaná doba k odstranění KF
Nemožnost žilního přístupu (trombóza)



Obr. 4 – Záchycené tromby v distální části kaválního filtru.

popisáno mnoho technik, manévrů k jejich odstranění (použití biopptomů, technik za pomoci vodiče, různých smyček, laserů atd.) (Obr. 1). Každá z těchto technik nese potenciální riziko ruptury žíly s krvácením a poškozením filtru. Tyto složité výkony by měly být prováděny jen zkušenými specialisty. Pokud hrozí riziko ruptury DDŽ při agresivním odstraňování, je rozumnější převést KF na trvalý.⁷ KF s velkým trombem se doporučuje ponechat na místě, a pokud je to možné, podat AK, resp. trombolytickou léčbu. Pokud při další kontrole je trombus stále v KF, je nutné při odstraňování zohlednit riziko následné PE, zvláště u nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (Obr. 4). V současné době již existují systémy, které dokážou takto ztrombotizovaný KF odstranit z jugulárního přístupu (Protrieve™ systém, INARI Medical).⁸

Komplikace spojené s KF

Klinicky závažné komplikace (Tab. 2) vedoucí k úmrtí nebo poškození pacienta

Tab. 2 – Komplikace zavedení KF²¹

Problém s inzercí, malpozice KF	5–23 %
Nekoaxiální postavení	1–5 %
Pneumothorax	0,02 %
Vzduchová embolie	0,02 %
AV fistula	0,02 %
Punkce tepny	0,04 %
Hematom	0,60 %
Trombóza v místě punkce	0–25 %
Retroperitoneální hematom	< 2 %
Infekce v místě punkce	< 0,1 %
Migrace KF (Obr. 8)	0–18 %
Penetrace KF (Obr. 6)	0–41 %
Fraktura KF	< 1 %
Trombóza KF (Obr. 7)	2–30 %
Rekurence HŽT/PE	5–35 %
PE	0,5–6 %
Posttrombotický syndrom	15–40 %
Úmrtí	< 0,5 %
Alergie na kov KF	< 0,1 %

v souvislosti se zavedením KF jsou velmi vzácné (0,12–0,3 %).⁹ Komplikace související s implantací jsou spojeny většinou s místem perkutánního přístupu (Obr. 5). Komplikace spojené s umístěním KF pak představují závažnější problém, jenž může vést k perforaci okolních struktur nebo k selhání odstranění KF (např. nekoaxiální postavení KF). Je třeba, aby každý pacient, který má zavedený KF, při katetrizaci v oblasti zavedeného KF na toto upozornil



Obr. 5 – Infekce hematomu po punkci pravostranné femorální žíly.

vyšetřující lékaře. Při nešetrných opakovaných katetrizacích může dojít při násilném průniku vodičem skrze KF k jeho migraci, resp. strukturálnímu poškození. Ve srovnání s permanentními KF se post-procedurální komplikace vyskytují mnohem častěji při použití dočasných KF. Fraktura stentu je nejčastější komplikací dočasných KF konvertovaných na trvalé. Vyšší četnost fraktur a perforací KF byla nalezena u KF s cylindrickou morfologií. Dočasné KF jsou navíc vyrobeny z méně odolného materiálu, tedy s větším rizikem jejich ruptury. Závažnou komplikací je penetrace KF (Obr. 6) žilní stěnou, která až v 5 % vyžaduje chirurgické odstranění.¹⁰ Počty komplikací se zaváděním či odstraňováním KF jsou na velkoobjemových pracovištích se zkušeným personálem výrazně nižší.¹¹

Současná indikační kritéria

Směrnice jako American Heart Association (AHA), American College of Chest Physicians (ACCP) a American College of Radiology (ACR)/Society of Interventional Radiology (SIR) doporučují použití KF u pacientů, kteří mají TEN a absolutní kontraindikaci či komplikace AK nebo mají recidivující TEN i přes adekvátní AK¹² (Tab. 3, 4, 5). I když není znám jasný klinický benefit KF, často se používají jako doplňující terapie u pacientů s recidivující PE (navzdory přiměřené AK), u pacientů, u nichž by byla další embolická příhoda špatně tolerována (např. u pacientů se

Tab. 3 – Klasické, relativní a profylaktické indikace k zavedení KF

Klasické indikace u pacientů s TEN	Relativní indikace u pacientů s TEN	Profylaktické indikace k zavedení KF u pacientů bez TEN
Kontraindikace antikoagulace	Vlající trombus v DDŽ	Trauma u pacienta s vysokým rizikem TEN
Komplikace antikoagulace vyžadující přerušeni léčby	Neschopnost udržet adekvátní hodnoty antikoagulační léčby	Velký chirurgický výkon u pacienta s vysokým rizikem TEN
Selhání antikoagulace	Masivní PE s reziduální HŽT u pacienta s rizikem další PE	Závažný zdravotní stav s vysokým rizikem TEN
Progrese HŽT při antikoagulaci	Chronická plicní tromboembolická nemoc léčená endarterektomií	
	Trombolýza u pacientů s iliofemorální HŽT	
	TEN u pacientů s malou kardiopulmonální rezervou	
	Rekurence PE u pacienta se zavedeným KF	
	Non-compliance k antikoagulační léčbě	
	Vysoké riziko komplikací antikoagulační léčby	

Upraveno autorem dle doporučení Society of Interventional Radiology (SIR), in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American College of Chest Physicians (ACCP), the American College of Surgeons (ACS) Committee on Trauma, the American Heart Association (AHA), the Society for Vascular Surgery (SVS), and the Society for Vascular Medicine (SVM).²²

Tab. 4 – Akceptovaná kritéria kontraindikace antikoagulace k zavedení KF při TEN

Stavy s vysokým rizikem nekontrolovaného krvácení (např. poruchy koagulace, trombocytopenie < 50 000)
Nekontrolovatelné aktivní krvácení (např. gastrointestinální krvácení z jakékoli příčiny)
Akutní hemoragická mrtvice, mozkové léze s vysokým rizikem krvácení
Závažná nekontrolovaná hypertenze a závažné renální a/nebo jaterní selhávání
Neschopnost dosáhnout terapeutické hladiny antikoagulace či ji udržet
Dokumentovaná progrese HŽT nebo recidiva PE během léčby antikoagulací
Masivní PE u pacienta ohroženého smrtí při další embolii bez ohledu na antikoagulaci
Významné neprovokované krvácení během antikoagulační terapie
Komplikace antikoagulace, pokud vyžadují přerušeni terapie
+ životní prognóza > 6 měsíců

špatnou kardiopulmonální funkcí). Podle některých studií u pacientů s kontraindikací AK je četnost rekurencí PE po zavedení KF nízká (2–4 %). Nicméně není prokázáno, že KF zásadně snižují mortalitu spojenou s PE.¹³ Zavedením dočasných KF do praxe došlo k rozšíření pře-

Tab. 5 – Kontraindikace zavedení KF

Absolutní
Atrézie DDŽ
Trombóza DDŽ
Nádorový trombus
Nemožnost cévního přístupu
Průměr DDŽ > 40 mm (zavést KF do obou pánevních žil, pokud jsou průchodné)
Relativní
Sepse
Alergie na kov filtru
Prognóza < 6 měsíců
Generalizované nádorové onemocnění

devším relativních indikací (Tab. 3). Řada studií prokázala, že velké množství dočasných KF nebylo z různých důvodů odstraněno.¹⁴

Studie s KF

Permanentní KF

Studie PREPIC 1¹⁵ je jedinou kvalitní randomizovanou studií, která zkoumala klinickou účinnost permanentních KF na 400 pacientech s proximální HŽT s PE nebo bez PE, kteří byli náhodně randomizováni ke standardní AK nebo kombinaci AK a zavedení KF. Prokázalo se snížení počtu PE (6 % vs. 15 %) u filtrova-

ných pacientů, ale za cenu vyššího výskytu trombóz (35,7 % vs. 27,5 %) a bez snížení celkové mortality. Další osmileté sledování však prokázalo srovnání výskytu trombóz v obou skupinách a proti předpokladům rovněž nedošlo ke zhoršení protrombotického syndromu (PSTsy) u pacientů ve filtrované skupině. Vyšší počet recidivy HŽT ale vedl k vzestupu PSTsy. Studie byla uzavřena s tím, že použití KF není jednoduchou indikací k proylaxi PE. Trvalé KF jsou v současné době zaváděny jen u pacientů, kde jsme si jisti, že v budoucnu nenastane indikace k jejich odstranění (např. trvalé riziko PE při onkologickém onemocnění).

Odstranitelné KF

Klinická efektivita odstranitelných KF (Obr. 1, 2) byla zkoumána ve studii PREPIC 2¹⁶ s otázkou, zda použití odstranitelných KF vyřeší nežádoucí nárůst recidiv HŽT (> 6 měsíců) po zavedení KF (jako ve studii PREPIC 1) a zdali dojde ke snížení počtu PE < 1 měsíc. Randomizováno bylo 399 pacientů s PE se závažnými komorbiditami s vysokým rizikem PE léčených samostatně standardní AK nebo AK a KF. Primárním cílem byla rekurence PE (< 3 měsíce), sekundárním cílem pak



Obr. 6 Penetrace oblasti háčku KF do stěny DDŽ



Obr. 7 – Trombóza stentu v pánevní žíle vlevo a kaválního filtru.

vznik HŽT za 3 a 6 měsíců, velké krvácení, celková mortalita a komplikace KF. Přidání KF k AK nezměnilo významně četnost recidiv PE (1,5 % vs. 3 %), recidenci HŽT (0,5 % v obou skupinách) nebo mortalitu (7,5 % vs. 6 %). Tento klinický stav přetrvával 6 měsíců. Výsledky studie nepodporují nutnost zavedení odstranitelného KF při PE, pokud není přítomna kontraindikace AK. Nižší počet PE při zavedení KF zaznamenaný v akutní fázi ve studii PREPIC 1 se nepotvrdil.

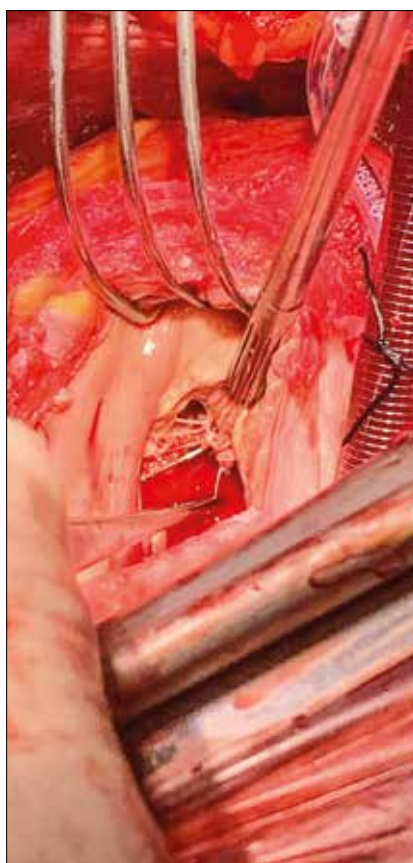
Snaha ospravedlnit zavádění dočasných i trvalých KF vedla v USA k velkým analýzám dat v období 1999–2008. KF nevedly ke snížení mortality u hospitalizovaných stabilních pacientů s HŽT. U nestabilních pacientů ve vyšším věku lze zvážit zavedení KF.¹⁷ Metaanalýza 11 studií¹³ prokázala, že zavedení KF bylo spojeno s 50% poklesem výskytu PE a asi 70% nárůstem HŽT v čase. Úmrtnost ze všech příčin ani úmrtnost související s PE se významně nelišila mezi dvěma skupinami s umístěním KF nebo bez něj.

Nedošlo k žádnému významnému snížení hospitalizační mortality u stabilních pacientů < 80 let, snížení rizika symptomatické, nefatální PE u pacientů s velkým traumatem s profylaktickým užitím KF.¹⁸ Tento „indikační zmatek“ v zavádění KF neřeší ani doporučení jednotlivých společností. Zatímco pokyny SIR a ACR uvádějí, že KF může být umístěn jako profylaxe pro pacienty s vysokým rizikem rozvoje HŽT nebo PE, doporučení ACCP a ESC doporučují zavedení KF jen v případě, že má pacient akutní proximální HŽT se selháním nebo intolerancí AK.¹⁹ V současnosti probíhá studie PRESERVE, organizována Society for Vascular Surgery (SVS), SIR, FDA. Tato multicentrická, prospektivní, otevřená,

nerandomizovaná studie komerčně dostupných KF (trvalých i dočasných) od sedmi výrobců: ALN (ALN, Francie), Argon (Option Elite), B. Braun (LP, Vena Tech Convertible), CR Bard (Denali), Cook (Günther Tulip), Cordis (OptEase, TrapEase) a Philips Volcano (Crux) má za cíl zhodnotit bezpečnost a účinnost jednotlivých KF. Jsou sledovány indikace, komplikace, stabilita, frekvence a úspěšnost odstranění s klinickou účinností každého KF. Do studie má být zahrnuto 2100 pacientů (300 pro každý typ KF) v 60 centrech v USA.²⁰

Závěr

Implantace KF je stále kontroverzním výkonem s otáznou účinností. Efektivita zavedení KF je stále zkoumána, ale i často zpochybňována. Navzdory dostupnosti bezpečných a účinných antikoagulancií bude malá skupina pacientů s akutní TEN a absolutní kontraindikací antikoagulace nadále vyžadovat zavedení KF. Přes rozšířené indikace však neexistují dostatečné důkazy na podporu rutinního používání KF. Je důležité pečlivě sledování všech pacientů s KF s důrazem na obnovení antikoagulační léčby (je-li to bezpečné), se současným odstraněním KF. Je potřeba určit lékaře, který bude pacienta s KF sledovat a vytvoří plán pro bezpečné odstranění KF. Doba k odstranění KF musí být co nejkratší (30–60 dní). V současnosti nemáme k dispozici dostatečné údaje k porovnání bezpečnosti a účinnosti konkrétních typů KF. Na druhé straně je s podivem, že používání KF i přes absenci těchto dat stále stoupá, především díky profylaktické indikaci. Dokud nebudou k dispozici dobře navržené studie, užití KF zůstane sporným tématem. Je zřejmé, že při začleňování KF do klinické praxe není vhodný přístup „čím více, tím lépe“, a proto si musí kliničtí lékaři osvojit dostupné důkazy o indikacích, účinnosti a komplikacích KF, aby mohli rozhodovat případ od případu.



Obr. 8 – Migrace KF do pravého srdce.

Literatura

- Hirmerová J, Karetová D, Malý R, et al. Akutní žilní trombóza: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. Aktualizace 2020.
- Afshari A, Ageno W, Ahmed A, et al. Guidelines Task Force: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35(2):73–76.
- Doe C, Ryu RK. Anatomic and technical considerations: inferior vena cava filter placement. *Semin Intervent Radiol* 2016;33(2):88–92.
- Abramowitz S, Bunte MC, Maldonado TS, et al. CLOUT study collaborators. Mechanical thrombectomy vs. pharmacomechanical catheter directed thrombolysis for the treatment of iliofemoral deep vein thrombosis: a propensity score matched exploratory analysis of 12 month clinical outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023;S1078-5884(23)00945-0.
- Ghandour A, Partovi S, Karuppasamy K, et al. Congenital anomalies of the IVC-embryological perspective and clinical relevance. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(6):482–492.

6. Everhart D, Vaccaro J, Worley K, et al. Retrospective analysis of outcomes following inferior vena cava (IVC) filter placement in a managed care population. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44(2):179–189.
7. Grewal S, Chamarthy MR, Kalva SP. Complications of inferior vena cava filters. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6:632–641.
8. Quinn E, Arndt M, Capanegro J, et al. Successful removal of an acute deep vein thrombosis by the INARI ClotTrieve system. *Radiol Case Rep* 2021;16(6):1433–1437.
9. Buso G, Alatri A, Calanca L, et al. Why optional inferior vena cava filters are not always retrieved? A real world 19 years experience in a Swiss tertiary care university hospital. *Eur J Int Med* 2020;76:64–70.
10. Desai TR, Morcos OC, Lind BB, et al. Complications of indwelling retrievable versus permanent inferior vena cava filters. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2014;2(2):166–173.
11. Quencer KB, Smith TA, Deipolyi A, et al. Procedural complications of inferior vena cava filter retrieval, an illustrated review. *CVIR Endovasc* 2020;3:23.
12. Malhotra A, Kishore S, Trost D, et al. Inferior vena cava filters and prevention of recurrent pulmonary embolism. *Semin Intervent Radiol* 2018;35(2):105–10.
13. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, et al. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(13):1587–1597.
14. Duffett L, Carrier M. Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost* 2017;15(1):3–12.
15. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998;338(7):409–415.
16. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1627–1635.
17. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, et al. RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(16):1675–168.
18. Shariff M, Kumar A, Adalja D, et al. Inferior vena cava filters reduce symptomatic but not fatal pulmonary emboli after major trauma: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2020;47:1805–1811.
19. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Oxford Univ Press* 2019;40:3453–3455.
20. Gillespie L, Spies JB, Siami FS, et al. Predicting the Safety and Effectiveness of Inferior Vena Cava Filters Study: Design of a unique safety and effectiveness study of inferior vena cava filters in clinical practice. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020;8(2):187–194.
21. Caplin DM, Nikolic B, Kalva SP, et al. Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(11):1499–506.
22. Kaufman JA, Barnes GD, Chaer RA, et al. Society of Interventional Radiology Clinical practice guideline for inferior vena cava filters in the treatment of patients with venous thromboembolic disease: developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31(10):1529–434.

Budoucnost antikoagulační léčby – inhibicí koagulačního faktoru XIa?

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta UK a VFN v Praze

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Farmakologický ústav,
3. lékařská fakulta UK Praha

V poměrně široce rozšířené dlouhodobé antikoagulační léčbě disponujeme řadou orálních přípravků inhibujících buď koagulační faktor Xa, trombin, či více koagulačních faktorů současně – všechny cílí na společnou cestu koagulační kaskády. Přímá perorální antikoagulancia mají řadu výhod, ale stále je přítomno jisté riziko krvácení, které se pohybuje podle indikace a konkrétního léčiva mezi 1 až 3 % ročně. Proto se hledají léky s cílem zachování antitrombotického efektu a snížení rizika krvácení. V posledních letech se objevuje výrazný pokrok v oblasti inhibitorů vnitřní cesty koagulační kaskády. Zachování aktivní vnější cesty koagulace pak umožní účinnou hemostázu při poškození cévní stěny. V inhibici této vnitřní cesty koagulace je v pokročilé fázi klinického hodnocení řada inhibitorů faktoru XI/XIa na bázi klasických malomolekulárních léčiv (např. asundexian, milvexian), monoklonálních protilátek (např. abelacimab, osocimab) či oligonukleotidů inhibujících syntézu faktoru XI (např. fesomersen). Klinické hodnocení probíhá v rámci profylaxe tromboembolické nemoci, v rámci prevence tromboembolických příhod při fibrilaci síní či v indikaci sekundární prevence po infarktu myokardu nebo iktu.

Antikoagulační léčba má v současnosti řadu indikací a ve většině případů se jedná o medikaci dlouhodobou, ne-li celoživotní. Proto je velmi důležité, aby antikoagulancia byla dostatečně účinná a současně bezpečná. Vysokou bezpečností myslíme zejména minimum krvácení při jejich užívání. Z orálních přípravků poslední generace máme již léta dostupné **xabany** (inhibitory koagulačního faktoru Xa) a **dabigatran** (inhibitor faktoru II – trombinu), které mají oproti léčbě warfarinem řadu předností: stabilní dávkovací schémata bez nutnosti úpravy dávek podle koagulačních testů a také vyšší bezpečnost léčby (zejména snížení rizika intrakraniálního krvácení). Výzkum v oblasti antikoagulancí však pokračuje a směřuje nyní k **ovlivnění XI. koagulačního faktoru**, který je aktivován za patologických stavů v rámci tzv. vnitřní cesty hemokoa-

gulace. Ta je aktivována kontaktem, záznětlivě-reparačními pochody a stagnací krve. Zachována je pak aktivace tzv. vnější cesty, spouštěné zejména poškozením cévní stěny.

Důležitým mechanismem omezujícím krevní ztráty při poškození cévní stěny je hemostáza. Ta má složku destičkovou (primární) a hemokoagulační (aktivace koagulační kaskády). Agregace trombocytů při poškození cévní stěny vytvoří prozatímní zátku, která je posléze stabilizována sítí fibrinu. Hemokoagulace je proces spočívající v kaskádě postupně se aktivujících proteáz a vytvoření účinné koncentrace multifunkčně působící serinové proteázy – trombinu, který polymerizuje fibrinogen na fibrinovou síť stabilizující trombus. V mnoha situacích však výsledek této aktivace je příčinou nevýhodné, i život ohrožující cévní trombozy.

Proč právě faktor XI je léčebně perspektivní? Zachování účinnosti při zvýšené bezpečnosti antikoagulační léčby

Zásah do hemostázy, tedy její inhibice, snižuje na jedné straně riziko trombotických (a tromboembolických) komplikací, na straně druhé však zvyšuje riziko krvácení. To je tím větší, čím je zásah výraznější. Naopak nedostatečný útlum hemostázy přináší riziko trombózy a tromboembolie. Metaanalýza bezpečnosti různých antikoagulancí v různých indikacích dokládá, že riziko velkých a klinicky významných hemoragických příhod se stále pohybuje mezi 1–3 % ročně a není zásadní rozdíl mezi jednotlivými antikoagulancii.

Současná strategie antikoagulační léčby je cílena na inhibici trombinu (heparin, hirudiny, dabigatran a částečně

i nízkomolekulární hepariny a antivitaminy K), na inhibici faktoru Xa (xabany, fondaparinux, nízkomolekulární hepariny a částečně též antivitaminy K) či na více koagulačních faktorů (antivitaminy K). Cílem je inhibice společné cesty koagulační kaskády.

Selektivní blokáda vnitřní cesty koagulační kaskády – jaké lze očekávat výhody?

Velmi nadějně se jeví selektivní inhibice vnitřní cesty koagulace při zachování funkčnosti vnější a společné cesty koagulační kaskády. Tato strategie cílí na koagulaci navozenou stagnací krve, kontaktem s trombogenními povrchy či závažnými cytokiny a aktivovanými makrofágy. Se stagnací krve v srdečních předsíních se setkáváme též při fibrilaci síní, dominantní indikaci antikoagulační léčby. Oblnění krevního toku v žilním systému patří do pretrombotického stavu v hlubokých žilách. Tato cesta je aktivována též kontaktem s arteficiálními povrchy, nabízí se proto využití i v rámci mimotělních cirkulací (hemodialýzy, ECMO apod.).

Výhodnost selektivní inhibice vnitřní cesty vychází z předpokladu nižšího rizika krvácení při zachování vnější cesty, tedy funkční hemostázy při poškození integrity cévní stěny. Vnitřní cestu koagulační kaskády zajišťují dva koagulační faktory: faktor XIIa a XIa. Možnost blokády obou koagulačních proteáz je v posledních letech intenzivně prověřována.

Strategie vývoje nových antikoagulancií

Současná antikoagulancia jsou dvou typů. První vychází z biologicky aktivních polysacharidových řetězců (heparinu a jeho derivátů) nebo polypeptidů (hirudinů), druhý má charakter klasických malomolekulárních léčiv (warfarin, dabigatran, apixaban, edoxaban či rivaroxaban).

Nová vyvíjená antikoagulancia jsou jak na principu blokády katalytického centra faktoru, tak na bázi inhibice syntézy koagulačního faktoru. Ke klasickým lékům tak nově přistupují monoklonální protilátky a aptamery, proteiny RBD (receptor binding domain) či inhibující oligonukleotidy typu siranů či ASO (antisense oligonucleotide). Zejména inhibující oligonukleotidy, zpravidla na bázi krátkých řetězců ribonukleové kyseliny, jsou již postupem odpovídajícím současnosti.

Charakteristika jednotlivých strategií nových léčebných přípravků je uvedena v **tabulce 1**.

Inhibice faktoru XI/XIa

Faktor XIa má dominantní funkci v aktivaci vnitřní cesty koagulační kaskády (**Obr. 1**). Tato cesta je spouštěna řadou již zmíněných patologických stavů (závažně-reparačními pochody spojenými s uvolněním řady cytokinů a aktivací neutrofilů, aktivovanými trombocyty či kontaktem s negativně nabitými umělými povrchy). Iničiálně se faktor XII váže na trombogenní povrch, což vyvolá konformační změny s následnou autoaktivací faktoru XII na XIIa. Tento aktivovaný faktor XIIa spustí katalýzou faktoru XI na XIa vnitřní cestu koagulace. O extrakoagulační aktivitě není mnoho známo, v experimentu je doloženo, že deficiencie faktoru XI vede k omezení migrace makrofágů, např. též snížení infiltrace aterosklerotického plátu makrofágy.

Jak vznikla myšlenka inhibovat faktor XI? Fenotyp spojený s deficiencí faktoru XI (hemofilie C) je charakterizován

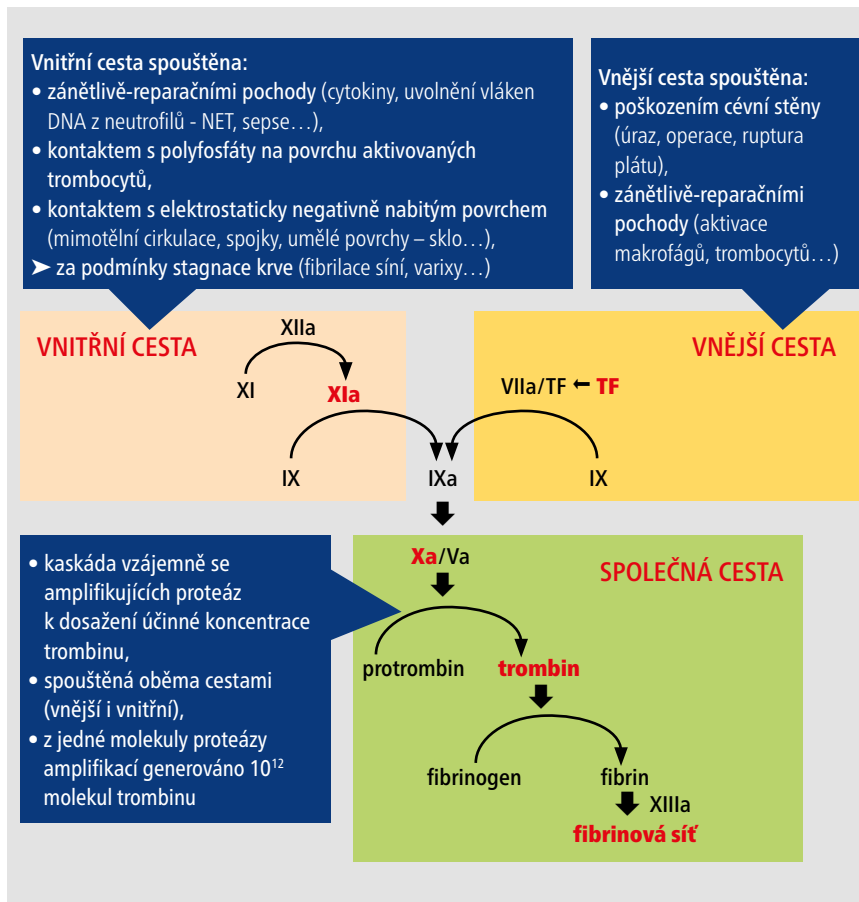
jen malým sklonem ke krvácení při traumatu či při operacích a nižším výskytem trombotických příhod. Naopak zvýšená koncentrace faktoru XI je spojena s násobným rizikem tromboembolických příhod či ischemického iktu. Tyto nálezy naznačují, že faktor XI má úlohu jak v etiopatogenezi tromboembolické nemoci, tak v aterotrombóze.

Výzkum blokády aktivace faktoru XIa již probíhá v rámci posledních fází klinického hodnocení hned u několika léčiv – jak klasických malomolekulárních, tak monoklonálních protilátek. Časně fáze pak u typu interferujících oligonukleotidů – ASO i siRNA (siranů) či aptamerů působících podobně jako monoklonální protilátky. Jednotlivé strategie působí na různých úrovních – inhibují syntézu, aktivaci či katalytickou funkci faktoru (**Obr. 2**). Název pro skupinu perorálně účinných inhibitorů – **xiany** – je odvozen od inhibice faktoru XIa (stejně jako xabany od faktoru Xa). Ke sledování efektu je vhodný běžně dostupný test aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) či protrombinový čas. Antidotem může být čerstvá mražená plazma. Vlastnosti inhibitorů faktoru

Tab. 1 – Možnosti inhibice funkce či syntézy koagulačních faktorů

Možnosti inhibice koagulačních faktorů		
Typ léčiva	Mechanismus působení	Charakteristika
Léčiva blokující funkci faktoru		
malomolekulární léčiva	přímá vazba (reverzibilní či ireverzibilní) na katalytické místo faktoru XIa	zpravidla perorálně účinná, rychlý nástup účinku, trvání efektu hodiny až desítky hodin
monoklonální protilátka (MAB)	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo f. XIa s eliminací komplexu faktor/MAB	parenterální aplikace (s. c. či i. v.), rychlý nástup účinku, trvání efektu 2–8 týdnů
inhibující protein RBD	vazba (reverzibilní) v oblasti katalytického místa f. XIa vazbou sekvencí (RBD) odpovídajících aminokyselin	zpravidla nitrožilní aplikace, rychlý nástup účinku, trvání efektu hodiny až desítky hodin
aptamer	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo f. XIa specificky poskládaným řetězcem RNA, efekt obdobný monoklonálním protilátkám	parenterální aplikace, rychlý nástup účinku, trvání efektu 2–8 týdnů
Léčiva inhibující syntézu faktoru		
siran (siRNA – small interfering RNA)	krátké inhibující oligonukleotidy (RNA) vázající se v cytoplasmě na komplementární mRNA v komplexu RISC s následnou degradací mRNA a zastavením syntézy f. XIa	parenterální aplikace, nástup účinku během 1–3 týdnů, trvání efektu 3–6 měsíců
ASO (antisense oligonucleotide)	krátké inhibující oligonukleotidy (RNA či DNA) inhibující v jádře expresi genu vazbou na specifickou mRNA se zástavou syntézy f. XIa	parenterální aplikace, nástup účinku během 1–3 týdnů, trvání efektu 3–6 měsíců

RBD – receptor binding domain, RISC – RNA-induced silencing complex



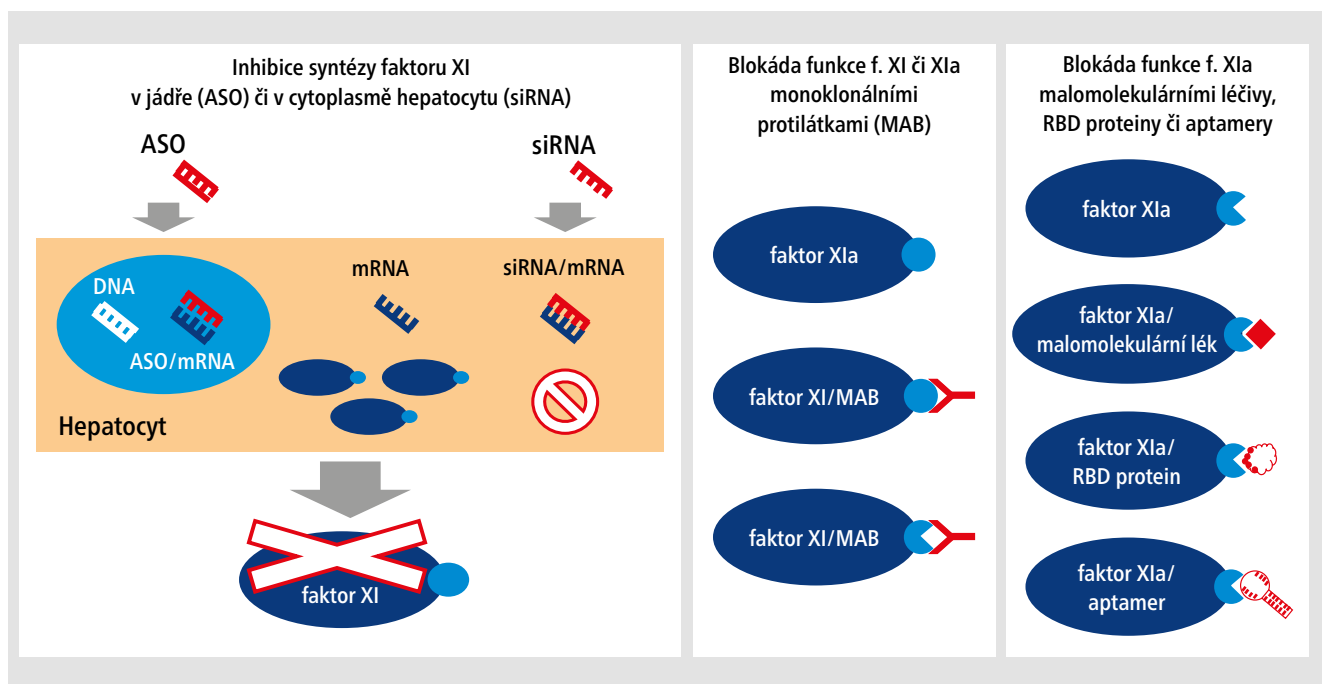
Obr. 1 – Aktivace vnitřní a vnější cesty koagulační kaskády je iniciována řadou podnětů. Obě větve pak aktivují cestu společnou. Dosud užívaná antikoagulancia inhibovala výhradně či převážně společnou cestu koagulace. Selektivní blokáda vnitřní cesty zachovává funkční odpověď na poškození cévních stěn a je předpokladem nižšího rizika krvácení.

XIa, které jsou v pokročilých fázích klinického hodnocení, jsou uvedeny v **tabulce 2**.

Klinické studie s inhibitory fXI/XIa v různých indikacích

Nejdříve bývá u antikoagulancií prověřován efekt v **indikaci prevence tromboembolických příhod provázejících zákroky na velkých nosných kloubech**. Profylaxe je zde krátkodobá, omezená na několik týdnů, incidence trombotických komplikací je vysoká. To je předpokladem rychlého získání validních výsledků o účinnosti a bezpečnosti léčby.

Nejvíce dat je k dispozici u inhibitorů faktoru XI na bázi monoklonálních protilátek – **abelacimabu** a **osocimabu**. Obě léčiva jsou plně humánní monoklonální protilátky inhibující aktivaci faktoru XI. Abelacimab se navíc selektivně váže na katalytickou doménu a inhibuje i katalytickou funkci faktoru XIa. Aplikují se až 30 dnů podkožně, resp. první dávka nitrožilně, nástup účinku je dosažen do jedné hodiny, eliminační poločas se pohybuje kolem 30 dnů, resp. délka trvání efektu kolem 30 dnů u abelacimabu, resp. 60 dnů u osocimabu. Tedy rychlý a dlouhodobý účinek bez rizika lékových interakcí. Charakter plně humánních protilátek zaručuje minimální riziko vzniku inaktivujících protilátek i při dlouhodobém podávání.



Obr. 2 – Možnosti inhibice syntézy faktoru XI inhibujícími oligonukleotidy (ASO či siRNA) nebo blokádu aktivity faktoru XI/XIa monoklonálními protilátkami (MAB) či obsazením katalytického místa faktoru XIa klasickými malomolekulárními léčivy, RBD proteiny či aptamery.

Tab. 2 – Vlastnosti jednotlivých inhibitorů faktoru XI

	Asundexian	Milvexian	Abelacimab	Osocimab, xisomab	Fesomersen
Typ léčiva	Klasické	Klasické	MAB	MAB	ASO
Mechanismus	inhibice f. XIa	inhibice f. XIa	inhibice f. XI/XIa	inhibice f. XIa	snížení syntézy f. XI
Eliminační poločas	14–18 hod.	8–14 hod.	asi 4 týdny	asi 4 týdny	není uvedeno
Podání	perorální	perorální	s. c./i. v.	s. c./i. v.	s. c.
Frekvence podání	à 24 hod.	à 12–24 hod.	à 4 týdny	à 4 týdny	à 4 týdny (ev. déle)
Nástup účinku	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	po 4 týdnech
Ukončení účinku	24–48 hod.	18–32 hod.	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech
Eliminace	hepatální > 80 %	hepatální > 80 %	eliminace komplexu MAB/f. XIa v RES		degradace v cytoplasmě

ASO – interferující oligonukleotidy, MAB – monoklonální protilátka, RES – retikuloendoteliální systém

Účinnost a bezpečnost abelacimabu i osocimabu v profylaxi symptomatických či asymptomatických tromboembolických příhod byla prověřována u nemocných po náhradě kolenního kloubu ve studii ANT-005 TKA, resp. FOXTROT. Obě léčiva byla v porovnání s enoxaparinem významně účinnější (pokles převážně asymptomatických trombotických příhod), výskyt krvácení byl srovnatelný. Třetí fáze hodnocení běží.

V indikaci profylaxe tromboembolické nemoci (TEN) byl prověřován též efekt **milvexianu**, malomolekulárního selektivního inhibitoru katalytické domény faktoru XIa. Poločas plazmatické eliminace je o něco kratší, 8 až 14 hodin, prověřována proto byla perorální aplikace jak v jedné, tak ve dvou denních dávkách. Nástup účinku se objevuje asi za 1 hodinu, maximální koncentrace je dosaženo za 2–4 hodiny. Biodegradace a eliminace probíhá dominantně játry. V indikaci prevence TEN při ortopedických výkonech byl milvexian proti enoxaparinu mírně účinnější, výskyt tromboembolických komplikací byl numericky méně častý (souhrnná analýza), výskyt krvácení byl srovnatelný. Podobné vlastnosti má též další perorálně účinný xian – **asundexian**, pouze poločas plazmatické eliminace je delší – 14 až 17 hodin.

Ve stejné indikaci byl též prověřován inhibující oligonukleotid typu ASO (ISIS 416858) snižující syntézu faktoru XI. Efekt se dostavuje asi měsíc po aplikaci, trvá minimálně dva měsíce. V indikaci prevence TEN u ortopedických výkonů byl ASO podán tedy měsíc před výko-

nem. Bylo doloženo snížení syntézy faktoru XI o více než 80 %. V porovnání s enoxaparinem byl výskyt symptomatické i asymptomatické TEN snížen z 30 % na 4 %, významné krvácení kleslo z 8 % na 3 %.

Účinek v indikaci profylaxe CMP u fibrilace síní

Průkaz účinnosti a bezpečnosti vyžaduje v této indikaci větší počet nemocných, sledovaných po delší období. Nicméně jde o nejběžnější indikaci dlouhodobé léčby, tedy o nejdůležitější indikaci.

Celkem tři inhibitory faktoru XIa byly, resp. jsou, prověřovány v této indikaci. Dva perorální inhibitory, tedy xiany – asundexian (ve studii OCEANIC-AF), milvexian (ve studii LIBREXIA-AF) v rámci III. fáze hodnocení (studie prověřující účinnost i bezpečnost) a jedna monoklonální protilátka – abelacimab (ve studii AZALEA-TIMI 71) ve fázi IIa (studie prověřující bezpečnost dvou různých dávek léčiva, nikoli však účinnost).

Ve studii OCEANIC-AF byl prověřován účinek asundexianu. V této studii byl porovnáván s apixabanem v rámci profylaxe tromboembolických příhod při fibrilaci síní. V listopadu 2023 byla studie zastavena pro významně horší efekt (inferioritu) asundexianu proti apixabanu, pozorován byl nárůst tromboembolizačních iktů při léčbě asundexianem. Druhá studie III. fáze, studie OCEANIC STROKE, u osob s non-kardioembolizačním iktem pokračuje. Vývoj asundexianu nebyl zastaven.

Obdobná studie LIBREXIA-AF s milvexianem probíhá. Ukončení se očekává

v roce 2027. O jejím průběhu nebyly uvolněny žádné údaje.

Účinnost a bezpečnost v indikaci profylaxe tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní je prověřována též u inhibitoru na bázi monoklonální protilátky. Studie fáze IIb (AZALEA-TIMI 71) porovnávající abelacimab (v dávkách 90 mg a 150 mg) s rivaroxabanem (20 mg) byla ukončena pro doložení významně nižšího výskytu krvácení (2,7 % vs. 1,9 % vs. 8,1 %, $p < 0,001$) pro superioritu, platící pro obě dávky abelacimabu. Nutno zdůraznit, že v této menší studii nebyla prověřována účinnost, tato studie teprve proběhne v rámci III. fáze hodnocení. Doložena byla pouze vyšší bezpečnost inhibitoru faktoru XI/XIa abelacimabem.

Účinek v sekundární prevenci atherotrombotických příhod

Sekundární prevence atherotrombotických příhod je další významnou indikací antitrombotik, realizována je zpravidla v kombinaci s protidestičkovou terapií. Posuzován byl efekt na prevenci recidivy infarktu myokardu či ischemické mozkové příhody. Zde máme jen studie s asundexianem. Jeho účinnost a bezpečnost v rámci studií II. fáze byla prověřována v podstudii programu PACIFIC (PACIFIC-AMI a PACIFIC-STROKE).

Studie fáze IIb – PACIFIC-AMI – byla provedena u 1600 nemocných s akutním infarktem myokardu. Různé dávky asundexianu byly testovány proti placebu při současné duální protidestičkové léčbě. Během roku trvání studie nebylo zvýšeno riziko velkého a klinicky významného krvácení proti placebu, nicméně nebyl doložen ani trend ke snížení atherotrombotických příhod.

Další studií fáze IIb byla PACIFIC-STROKE. U nemocných po akutní non-embolizační mozkové příhodě byl prověřován efekt různých dávek asundexianu při základní protidestičkové léčbě v porovnání s placebem. Bylo zařazeno 1800 nemocných, hodnocen byl efekt na výskyt symptomatických či asymptomatických příhod po 26 týdnech léčby. Ani v jedné aktivní větvi nedošlo ke snížení výskytu mozkových příhod proti placebu, riziko krvácení (velkých a významných) nebylo významně zvýšeno.

Účinek v ostatních indikacích

Inhibitory faktoru XIa byly prověřovány též u mimotělních cirkulací, tedy v indikaci antikoagulační léčby při hemodialyzační léčbě či při ECMO. Všechny

studie však jsou teprve v preklinické fázi či v časných fázích klinického hodnocení. Preklinické modely ukazují nižší výskyt krvácení při zachované účinnosti v porovnání s heparinem. Aplikace xisomabu, monoklonální protilátky podobné abelacimabu, u malého vzorku pacientů v hemodialyzační léčbě snížila

výskyt lokálních trombotických komplikací proti placebo při dobré bezpečnosti.

Závěr

Současný vývoj antikoagulační léčby je cílen na inhibici aktivity faktoru XI, resp.

XIa. Prověřována je účinnost a bezpečnost inhibice na bázi monoklonálních protilátek, malomolekulárních klasických léčiv či inhibujících oligonukleotidů. Řada léčiv pokročila do třetí fáze hodnocení. Uvidíme, zda při stejném (či dokonce větším) efektu bude potvrzen předpokládaný nižší výskyt krvácení.

Literatura

- Adachi T, Nakamura Y. Aptamers. A review of their chemical properties and modifications for therapeutic application. *Molecules* 2019;24(23):4229.
- Asundexian Phase 3 AF Study Halted for Lack of Efficacy – Medscape – Nov 20, 2023.
- Büller HR; for the FXI-ASO TKA Investigators. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015;372:232–240.
- Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Hamostaseologie* 2021;41(2):104–10.
- Grover SP, Mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(3):331–338.
- Grover SP, Mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(3):331–338.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05643573>.
- Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood* 2021;138(22):2173–2184.
- Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696–701.
- Piccini JP, et PACIFIC-AF study investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 2022;399(10333):1383–1390.
- Rao SV; on behalf of the PACIFIC AMI Investigators. A multicenter, phase 2, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, dose-finding trial of the oral factor XIa inhibitor asundexian to prevent adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction. *Circulation* 2022;146:1196–1206.
- Reed CR, Bonadonna D, Otto JC, et al. Aptamer-based factor IXa inhibition preserves hemostasis and prevents thrombosis in a piglet model of ECMO. *Mol Ther Nucleic Acids* 2021;27:524–534.
- Shnerb Ganor R, Harats D, Schiby G, et al. Factor XI deficiency protects against atherogenesis in apolipoprotein E/factor XI double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:475–481.
- Shoamanesh A; on behalf of the PACIFIC stroke Investigators Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2022;400(10357):997–1007.
- Verhamme P, Yi A, Segers A, et al. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2021;385:609–17.
- Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2021;385:2161–72.
- Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty. *JAMA* 2020;323(2):130–139.



Leuprorelin v inovativních lékových formách

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Karcinom prostaty (PCa) je druhým nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním u mužů. Kupříkladu v roce 2012 se celosvětově odhaduje na 1,1 milionu diagnóz, což představuje 15 % všech diagnostikovaných případů nádorového onemocnění.¹ Systematický přehled pitevních studií ukázal prevalenci PCa ve věku < 30 let 5 % s postupným nárůstem až k 59 % u mužů starších 79 let.²

Četnost PCa se mezi různými geografickými oblastmi značně liší, nejvyšší je v Austrálii/Novém Zélandu a v Severní Americe – 111,6 a 97,2 na 100 000 osob – pravděpodobně z důvodu demografického stárnutí populace a současně častého monitoringu hladiny prostatického specifického antigenu (PSA).^{1,3} Obecně má incidence rostoucí charakter. Například podle údajů ÚZIS (www.uzis.cz) v České republice v roce 2015 dosahovala hodnoty dokonce 137,6 na 100 tisíc osob při prevalenci 1042,92 osob na 100 tisíc obyvatel. Ve srovnání s rokem 2000 jde o více než dvojnásobný výskyt (57,67 nových případů), avšak díky nově zavedeným léčebným postupům s víceméně stabilní mortalitou, tj. 27,76 na 100 tisíc obyvatel v roce 2015 vs. 27,6 na 100 tisíc obyvatel v roce 2000. V obecné rovině jde o nejčastější malignitu postihující muže – ročně je diagnostikována u 8000 mužů a vyžádá si přibližně 1500 životů. V současné době v ČR žije téměř 60 000 mužů s anamnézou tohoto onemocnění.

Důležitá role LHRH agonistů v terapii Pca

Terapie PCa je vždy komplexní a koresponduje se stupněm pokročilosti onemocnění, stejně tak jako s celkovým klinickým stavem nemocného. Stále jedním z pilířů léčby podle platných doporučení Evropské urologické společnosti (EAU) je **hormonální léčba, jejímž cílem je**

potlačení tvorby/aktivity androgenů – tzv. androgen deprivační léčba (ADT). Té lze dosáhnout buď potlačením sekrece testikulárních androgenů, nebo inhibicí působení cirkulujících androgenů na úrovni jejich receptoru či postreceptorové signalizace.⁴

Úroveň kastrace definovaná hladinou testosteronu pod 50 ng/dl (1,7 nmol/l) byla stanovena před více než 40 lety, kdy byly detekční metody obecně méně citlivé. Stávající metody totiž ukázaly, že průměrná testosteronemie po chirurgické kastraci je 15 ng/dl,⁵ a proto by mělo být za optimální hodnotu považováno množství < 20 ng/dl (1 nmol/l).⁴

U zdravého dospělého muže je androgenní homeostázy dosaženo pulzním uvolňováním hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH), označovaného také jako hormon uvolňující luteinizační hormon (LHRH), hypotalamem do předního laloku hypofýzy přibližně každých 90 až 120 minut. Důsledkem je uvolňování hypofyzárních hormonů do systémového krevního oběhu, což dále indukuje produkci testosteronu jejich vazbou na receptory Leydigových buněk ve varlatech. Negativní zpětnou vazbu na GnRH vytváří testosteron prostřednictvím androgenních receptorů v hypotalamu a hypofýze. Tento objev počátkem 70. let tak lze považovat za historický milník v léčbě karcinomu prostaty.

Z logiky se nabízí možnost využití LHRH antagonistů (např. degarelix) okamžitě blokujících cílové receptory, s po-

klesem folikuly stimulujícího hormonu (FSH), luteinizačního hormonu (LH) i testosteronu, avšak nepodařilo se u nich prokázat superioritu oproti agonistům. Právě **agonisté LHRH** (buserelin, goserelin, leuprorelin či triptorelin) jsou dnes samozřejmou a hlavní součástí androgen deprivační léčby, přičemž jsou dostupní v různých formách, obvykle určených k subkutánnímu či intramuskulárnímu způsobu podání, přičemž jejich výhodou je dostupnost v déle účinkujících lékových formách. Tato syntetická analoga LHRH se dodávají jako **depotní injekce** na 1-, 2-, 3-, 6měsíční nebo roční bázi. První injekce vyvolává přechodný vzestup luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH), což vede k fenoménu známému jako „vzplanutí“ (častěji je užíván anglický termín „flare“). Ten obvykle začíná dva až tři dny po podání a trvá přibližně jeden týden. **Chronická expozice agonistům LHRH má za následek down-regulaci receptorů LHRH, potlačení sekrece LH a FSH a tím i produkci testosteronu.** Úroveň kastrace je obvykle dosažena během 2 až 4 týdnů.⁶

Leuprorelin mezi LHRH agonisty

Leuprorelin acetát je syntetický nonapeptidový agonista přirozeně vznikajícího gonadoliberinu (GnRH), jenž při trvalém podávání vyvolává inhibici hypofyzární sekrece gonadotropinu a potlačuje tvorbu steroidů ve varlatech



LEPTOPROL®
leuprorelinum

**IMPLANTÁT
S LEUPRORELINEM**
v předplněné injekční
stříkačce určený
**K OKAMŽITÉMU
POUŽITÍ.**

**Předchází chybám
spojeným s rekonstitucí
vedoucím ke snížené
účinnosti.**

**MANŽEL
OTEC
SPORTOVEC ... MUŽ**

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Leptoprol 5 mg implantát v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** Jeden implantát obsahuje leuprorelin 5 mg. **Indikace:** Paliativní léčba pacientů s pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prostaty. Léčba lokálně pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty, souběžně nebo po radioterapii a lokalizovaného, hormonálně dependentního karcinomu prostaty u pacientů se středním až vysokým profilem rizika v kombinaci s radioterapií.

Dávkování a způsob podání: Indikace k léčbě má být stanovena a monitoring dlouhodobé léčby prováděn pod dohledem lékaře se zkušeností s onkologickou léčbou. Doporučená je jednorázová dávka 5 mg přípravku Leptoprol každé 3 měsíce. Přípravek se může použít jako neoadjuvantní a adjuvantní léčba v kombinaci s radioterapií u lokálně pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty a lokalizovaného karcinomu prostaty u pacientů se středním až vysokým rizikovým profilem. Jeden implantát se injikuje podkožně do přední břišní stěny. Doporučuje se, aby aplikace antiandrogenu jako podpůrné terapie byla zahájena asi 5 dní před zahájením terapie přípravkem Leptoprol. Přípravek musí být připravován a podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou seznámeni s těmito postupy. Podrobný návod a další důležitá upozornění – viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Hormonální independence karcinomu. Ženy a pediatričtí pacienti. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s hypertenzí nutno pečlivě sledovat. Zvýšené riziko závažných depresivních epizod. Byly zaznamenány výskyty křečí u pacientů s epilepsií. Alergické a anafylaktické reakce. Je nutné sledovat na počátku léčby pacienty s rizikem neurologických komplikací, metastáz do míchy a obstrukce močových cest. Při dlouhodobé léčbě riziko osteoporózy. Možná změna glukózové tolerance; pečlivě sledování diabetických pacientů. Terapie může prodlužovat QT interval. Idiopatická intrakraniální hypertenze. **Interakce:** Léčivé přípravky prodlužující QT interval; chinidin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další. Těhotenství a kojení: Přípravek je určen k používání pouze u mužů. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek může narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nárůst nebo ztráta tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu, zvýšení chuti k jídlu, změny nálady, deprese, poruchy spánku, bolest hlavy, parestezie, návaly horka, nauzea, zvracení, kostní bolest, bolest kloubů a/nebo zad, myastenie, bolest v perineu, bolest v nadbřišku, nykturie, dysurie, polakisurie, gynekomastie, snížení nebo ztráta libida a sexuální potence, zmenšení velikosti varlat, zvýšené pocení; reakce v místě vpichu, např. zarudnutí, bolest, otok, svědění, únava, periferní edém, celková slabost, vzestup LDH, ALT, AST, gamma-GT a alkalické fosfatázy. **Uchovávání:** Při teplotě do 30 °C. **Druh obalu a velikost balení:** Jednorázová polykarbonátová předplněná injekční stříkačka s písmem a s jehlou, hermeticky uzavřená ve vaku z kompozitní fólie. **Balení:** 1 implantát s leuprorelinum 5 mg.

Doba použitelnosti: 4 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika. **Registrační číslo:** 44/076/15-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 4.2.2015/14.10.2019. **Pouze na lékařský předpis.** Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLÚ hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.

SANDOZ

SANDOZ s.r.o., Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

a vaječnicích. Tento účinek je po přerušení léčivé terapie reverzibilní. Zároveň je dokonce účinnější než přirozený hormon. Chemický název účinné látky přípravku je 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamid acetát.

Záhy po iniciálním podání leuprorelinu dochází k přechodnému zvýšení koncentrace testosteronu, avšak během tří týdnů jeho množství klesá pod úroveň orchiektomovaných pacientů, přičemž tento pokles je setrvalý v průběhu celé léčby.

Po prvním subkutánním podání se koncentrace leuprorelinu postupně zvyšuje, až dosáhne maximální koncentrace 25,3 ng/ml (v případě trojnásobné dávky je to 127 ng/ml). Poté zůstává plazmatická hladina poměrně stabilní (0,28–2,00 ng/ml – velmi podobná je situace i při podání 22,5 mg, tj. 0,2–2,0 ng/ml), a to bez jakýchkoliv známek kumulace za dosažení distribučního objemu o hodnotě 27 l. Vazba na plazmatické bílkoviny se *in vitro* pohybuje v rozmezí 43–49 %.^{7,8} U zdravých dobrovolníků vedlo podání 1 mg bolusu k systémové clearance 8,34 l/h s terminálním biologickým poločasem kolem 3 hodin.⁹

Inovaci dnes mj. představuje možnost aplikace leuprorelinu ve formě implantátu určeného pro subkutánní podání do přední břišní stěny. Leuprorelin se průběžně uvolňuje z polymeru kyseliny mléčné po dobu 182 dnů (26 týdnů). Polymer se absorbuje stejným způsobem jako chirurgický stehový materiál.

Během dvou hodin po jednorázové subkutánní aplikaci implantátu s obsahem 5 mg účinné látky byla naměřena maximální sérová hladina leuprorelinu (C_{\max}) 5216 pg/ml (5,2 ng/ml). Plocha koncentrace pod křivkou (AUC) během tříměsíční léčby implantátem byla 32,4 ng/ml × d. Distribuční objem (Vd) leuprorelinu u mužů je 36 l; celková clearance (CLTOT) je 139,6 ml/min. U nemocných se zhoršenou funkcí ledvin či jater byly naměřeny hladiny leuprorelinu v rámci rozsahu obdobného jako u osob bez takového zhoršení.¹⁰

Klinické zkušenosti s leuprorelinem v indikaci PCa

Depotní léčivé přípravky obsahující leuprorelin jsou dnes prakticky celosvětově využívány v léčbě karcinomu prostaty, karcinomu prsu, gynekologických

patologií (např. endometriózy, děložních myomů) či u předčasné puberty. Lze je injekčně podávat subkutánně nebo intramuskulárně a dostupné jsou rovněž jako implantáty v předplněných injekčních stříkačkách, jako prášek a rozpouštědlo pro injekci (roztoku nebo suspenze) a jako prášek a rozpouštědlo pro injekci v předplněné injekční stříkačce.

Od doby, kdy byla molekula leuprorelinu patentována (roku 1973), respektive kdy úspěšně vstoupila do klinického užívání (roku 1985 ve Spojených státech), byla realizována celá škála klinických studií jasně dokumentujících jeho terapeutický přínos. Vlastní léčba je přitom nemocnými veskrze velmi dobře snášena, přičemž nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou návaly horka, nauzea, malátnost a únava a přechodné místní podráždění v místě vpichu.

Perez-Marreno et al. při aplikaci 7,5 mg leuprorelinu s. c. ve 28denních intervalech u osob s pokročilým PCa (n = 117) po šesti měsících uvádí hladinu testosteronu na úrovni 6,12 ± 4,3 ng/dl; **současně poklesla též hladina PSA**, a sice z 32,9 na 3,2 ng/ml.⁸ Obdobně též šestiměsíční další studie (n = 111) sledující význam podávání dávky 22,5 mg každé tři měsíce prokazuje výrazný pokles testosteronemie (< 20 ng/dl dosaženo u 94 % osob) i PSA (významný pokles u 98 % osob).¹¹

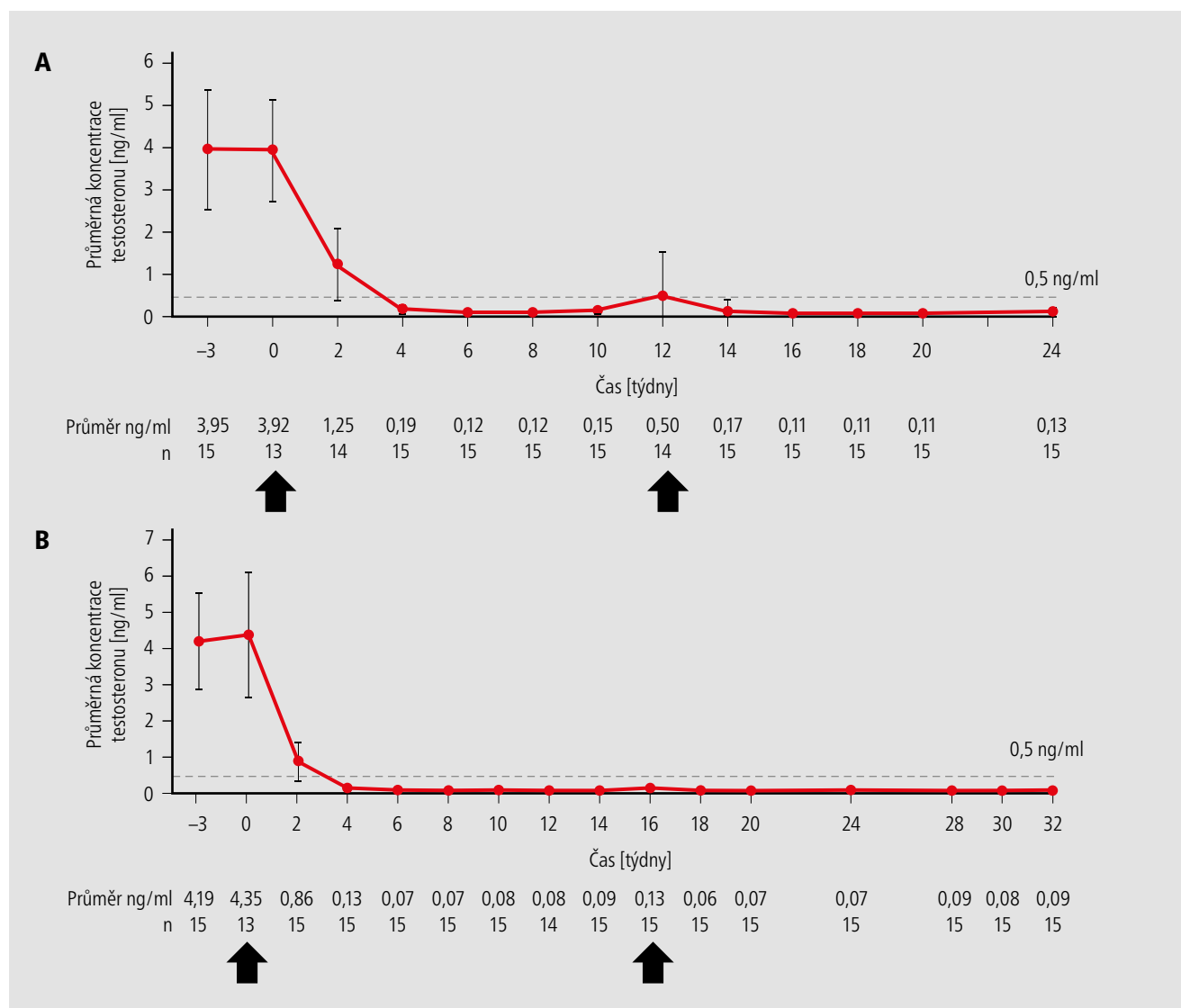
V otevřené multicentrické studii s 228 pacienty s pokročilým karcinomem prostaty (89 ve stadiu C, 31 ve stadiu D) léčeným leuprorelinem acetátem byla hodnocena jeho schopnost vyvolat a udržet pokles hladiny testosteronu po dobu šesti měsíců léčby. Třetí den po aplikaci došlo k významnému zvýšení hladiny (z 361,3 na 574,6 ng/dl), záhy však následoval významný pokles k původním hodnotám (10. den) a dále až na úroveň ≤ 20 ng/ml (28. den), a to u 98 a 94 % pacientů léčených jednoměsíční, resp. tříměsíční formou přípravku. Tato úroveň zůstala stabilní v průběhu 6 měsíců u všech pacientů léčených dávkou 7,5 mg, u dávky 22,5 mg byla u 0,9 % pacientů překročena hranice 50 ng/ml. U pacientů docházelo zároveň k významnému poklesu sérového PSA. S ohledem na symptomy onemocnění **podávání léčby zabránilo zhoršení onemocnění** ve smyslu zhoršených denních aktivit; podobně se nezhoršovala ani bolest kostí či bolest spojená s močením. U pacientů však bylo pozorováno snížení počtu abnormalit hodnocených v rámci rutinního fyzikálního vyšetření per rectum.¹²

Konečně též nejvyšší dávka 45 mg podávaná v šestiměsíčních intervalech (n = 103) vedla po 12 měsících k dosažení testosteronemie < 50 ng/dl u 99 % a < 20 ng/dl u 88 % mužů. Pozorován byl i 97 % pokles hladin PSA z 39,8 ± 21,5 ng/ml na 1,2 ± 0,3 ng/ml.¹³ Dlouhodobá účinnost této depotní formy byla ověřena v neintervenční klinické studii čítající 1273 nemocných. Sérové koncentrace PSA a testosteronu (již během prvních 6 měsíců hladina poklesla v průměru ze 150 ng/dl na 17,3 ng/dl!) byly podstatně sníženy. Po 12 měsících byl pozorován medián snížení 96 % (na 0,5 ng/ml) u PSA a 90 % (až 8,9 ng/dl) u sérového testosteronu.

Další pokles PSA a sérového testosteronu byl také pozorován u subpopulace pacientů, kteří přešli na 6měsíční leuprorelin acetát z jiných analogů GnRH. Šlo o neintervenční prospektivní studii zahrnující 1273 mužů s pokročilým testosteron-dependentním karcinomem prostaty. Přibližně polovina pacientů (48 %) byla leuprorelinem acetátem léčena poprvé. Ze zbývajících pacientů byla jedna třetina předléčena jeho jednoměsíční nebo tříměsíční depotní formou a zbylé dvě třetiny byly předem léčeny jinými analogy GnRH. Většina pacientů dostala monoterapii analogem GnRH a 35,3 % pak další léčbu. Tou byla ve většině případů antiandrogenní terapie (78,9 %).¹⁴

Koncentrace PSA a testosteronu byly také analyzovány ve dvou subpopulacích pacientů, kteří byli předem léčeni jinými analogy GnRH. V jedné z nich nemocní přešli z leuprorelinu acetátu od jiného výrobce (Takeda Pharmaceutical; n = 99), ve druhé pak z goserelinu acetátu (n = 57) na šestiměsíční monoterapii leuprorelinu acetátem (Astellas Pharma GmbH). Během šesti měsíců byl u první subpopulace pozorován 93 % pokles střední hodnoty PSA z 5,8 ng/ml na 0,4 ng/ml. Ve druhém případě byl pozorován 96,5 % pokles střední hodnoty PSA z 8,6 ng/ml na 0,3 ng/ml. Analogicky klesly též střední hladiny sérového testosteronu, a sice ze 150 ng/dl na 17,3 ng/dl a ze 72,3 ng/dl na 18,0 ng/dl.¹⁴

Ohlmann et al. ve své souhrnné analýze dvou německých neintervenčních studií s celkovým počtem 1906 mužů s pokročilým PCa léčených po dobu 1 roku leuprorelinem acetátem ve 3- nebo 6měsíčních intervalech zaznamenali významný pokles hladiny PSA, a sice z iniciální hodnoty 12 ng/ml na 0,5 ng/ml. Z celého souboru nemocných bylo



Obr. 1 – Dlouhodobá suprese testosteronu s 3měsíčním implantátem leuprorelinu v dlouhodobých studiích s více dávkami. Dlouhodobá suprese testosteronu trvající až (A) 6 měsíců při studii s 12týdenním intervalem podávání, $n = 15$ a (B) 8 měsíců při studii s 16týdenním intervalem podávání, $n = 15$. Černé šipky označují čas dávkování. [Upraveno podle 20]

hormonální léčbou předléčeno 824 nemocných ($n = 43,2\%$; tj. 235 leuprorelinem spol. Takeda, 157 goserelinem, 144 buserelinem a 32 jinými látkami; u 15 nemocných nebyla data k dispozici). Medián sérových hladin PSA klesl o 96 %, a to u pacientů předem léčených leuprorelin acetátem všemi uvedenými přístupy.¹⁵

Jisté zajímavou prací je popis korelace mezi dosaženou androgenní deprivací navozenou ADT a klinickým nálezem. Analýzou dat od 153 mužů s PCa bylo zjištěno, že **sérová hladina testosteronu < 20 ng/dl je spojena s nižším rizikem progresu** (HR: 0,58; 95% CI: 0,30–1,15; $p < 0,12$) a **významně nižším rizikem úmrtí** (HR: 0,19; 95% CI: 0,04–0,76; $p < 0,02$).¹⁶ Rovněž další studie prokázala jasný vztah mezi

dosaženou nízkou sérovou hladinou testosteronu v prvním roce započaté léčby a zlepšeným přežíváním či trváním léčebné odpovědi.¹⁷

Pieczonka et al. zpětně souhrnně analyzovali pilotní studie se subkutánně podávaným leuprorelin acetátem v různých dávkových režimech s cílem stanovení nejnižší dosažené hladiny testosteronu. Prokázali, že 99 %, 97 % a 91 % pacientů dosáhlo nadiru testosteronu ≤ 20 , ≤ 10 a ≤ 5 ng/dl; 80 % nemocných dokonce dosáhlo nadiru ≤ 3 ng/dl.¹⁸

Výsledky zmíněných klinických studií implikují nejenom klinickou účinnost subkutánně aplikovaného leuprorelin acetátu, nýbrž implikují i jeho nákladovou efektivitu ve skupinách se středním a vysokým rizikem.¹⁹

Terapeutickou účinností solidních lékových forem s leuprorelinem se nejnoveji zabývá analýza celkem čtyř klinických studií. Již dříve se ukázalo, že **implantáty jsou stejně účinné jako tradiční mikrosféry leuprorelin acetátu pro dosažení úspěšné suprese testosteronu** ($\leq 0,5$ ng/ml) a snížení hladin PSA. Nově tato práce hodnotila dosažení suprese testosteronu, včetně hodnot pod kastracní hladinou podle Evropské urologické společnosti (EAU) ($< 0,2$ ng/ml).²⁰

Všechny čtyři zmíněné studie byly provedeny u pacientů s lokálně pokročilým/metastatickým karcinomem prostaty, a to s různým designem: 1. randomizovaná, kontrolovaná studie s jednorázovou dávkou srovnávající implantát leuprorelinu s mikrosférami leuprorelinu;

2. jednoramenná studie s jednou dávkou implantátu leuproreluinu; 3. a 4. dvě dlouhodobé studie s implantátem leuproreluinu podávaným dvakrát, s odstupem 12 nebo 16 týdnů. Pacienti dostávali tříměsíční implantát leuproreluinu (5 mg) nebo tříměsíční mikrosféry leuproreluinu (10,72 mg).²⁰

Jak leuprorelinový implantát, tak leuprorelinové mikrosféry dosáhly průměrné suprese testosteronu ($\leq 0,5$ ng/ml) během 4 týdnů po dobu > 3 měsíců. V obou dlouhodobých jednoramenných studiích s leuprorelinovým implantátem byly střední hodnoty testosteronu $\leq 0,2$ ng/ml dosaženy ve 4. týdnu a udržovány až do dokončení studie (6 a 8 měsíců). Bylo také pozorováno výrazné snížení PSA oproti výchozí hodnotě (**Obr. 1**).²⁰

Leuprorelin ve formě implantátu

Depotní léčivé přípravky s leuprorelinem se vzájemně liší ve složitosti a počtu kroků rekonstituce a podání, a nesou tedy s sebou riziko chyb v medikaci. To pak může v některých případech vést k poddávkování a následně k nedostačce účinnosti. Právě tato problematika byla předmětem hodnocení Výborem PRAC (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) z května 2020, které bylo podkladem pro vyjádření CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) s příslušnými implementacemi v létě téhož roku.²¹ CMDh i nadále považuje poměr přínosů a rizik depotních léčivých přípravků obsahujících

leuprorelin za příznivý, a to za předpokladu **modifikace lékové formy tak, že tato zajistí výrazné snížení pravděpodobnosti chyby v medikaci**, a to jak u přípravku originálního, tak i generických analog.

Nově se tak mj. etabluje již výše zmíněná **forma implantátu s obsahem 5 mg účinné látky podávané 1× za 3 měsíce**. Určen je k paliativní léčbě nemocných s pokročilým, hormonálně závislým karcinomem prostaty, k léčbě lokálně pokročilého, hormonálně závislého karcinomu prostaty, souběžně s radioterapií a po ní a/nebo k léčbě lokalizovaného, hormonálně závislého karcinomu prostaty u pacientů se středně a vysoce rizikovým profilem v kombinaci s radioterapií.

Literatura

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–E386.
- Bell KJ, Del MC, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137:1749–1757.
- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866–3871.
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer-2020 update. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2021;79:243–262.
- Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56:1021–1024.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531–1538.
- Perez-Marreno R, Chu FM, Gleason D, et al. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther* 2002;24:1902–1914.
- Persad R. Leuprorelin acetate in prostate cancer: a European update. *Int J Clin Pract* 2002;56:389–396.
- Sennello LT, Finley RA, Chu SY, et al. Single-dose pharmacokinetics of leuprolide in humans following intravenous and subcutaneous administration. *J Pharm Sci* 1986;75:158–160.
- SPC. Leuprorelin Sandoz 5 mg implantát. Dostupné na: www.sukl.sk.
- Chu FM, Jayson M, Dineen MK, et al. A clinical study of 22.5 mg. La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1199–1203.
- Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology* 2003;61:25–31.
- Crawford ED, Sartor O, Chu F, et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006;175:533–536.
- Tunn UW. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urol* 2011;11:15.
- Ohlmann CH, Gross-Langenhoff M. Efficacy and tolerability of leuprorelin acetate (Eligard(R)) in daily practice in Germany: pooled data from 2 prospective, non-interventional studies with 3- or 6-month depot formulations in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2018;100:66–71.
- Bertaglia V, Tucci M, Fiori C, et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:325–330.
- Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol* 2015;33:1151–1156.
- Pieczonka CM, Twardowski P, Renzulli J, et al. Effectiveness of subcutaneously administered leuprolide acetate to achieve low nadir testosterone in prostate cancer patients. *Rev Urol* 2018;20:63–68.
- Ozyigit G, Akyol F. Cost-effectiveness analysis of leuprorelin acetate atrigel in the treatment of prostate cancer. *Turk J Oncol* 2020;35:430–437.
- Solarić M, Bjartell A, Thyroff-Friesinger U, et al. Testosterone suppression with a unique form of leuprorelin acetate as a solid biodegradable implant in patients with advanced prostate cancer: results from four trials and comparison with the traditional leuprorelin acetate microspheres formulation. *Ther Adv Urol* 2017;9(6):127–136.
- Recommendation for implementation of Commission decisions or CMDh agreements following union referral procedures where the Marketing Authorisation is maintained or varied. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/PostReferral_Phase/CMDh_318_2014_Rev.1_2019_02_clean_Implementation_of_EC_Decisions.pdf.

Léčebné možnosti pomocí hormonální manipulace u karcinomu prostaty

MUDr. Lenka Plincelnerová
Urologické oddělení
Oblastní nemocnice Kladno a.s.

Karcinom prostaty (KP) je nejčastějším onkologickým onemocněním mužů v České republice (ČR). Ačkoliv incidence KP v posledních dekádách významně vzrostla, mortalita zůstává prakticky stejná. Důvodem této zdánlivé diskrepance je kromě zlepšujících se diagnostických postupů, které vedou k detekci časnějších, a tedy snáze léčitelných stadií, také rychle se rozvíjející terapeutické možnosti aplikované na pokročilejší stadia. To vede k významnému prodloužení doby do progresu onemocnění a rovněž nádorově specifického i celkového přežití pacienta. Vznik a růst klasického KP (adenokarcinomu) je podmíněn přítomností androgenů. Kromě lokalizovaného KP nízkého rizika se tak v podstatě u všech stadií, včetně případů selhání primární léčby, uplatňuje léčba pomocí hormonální manipulace neboli androgen deprivace (ADT).

V České republice ročně onemocní karcinomem prostaty asi 8000 mužů. Histologicky se obvykle jedná o adenokarcinom (95 % všech zhoubných tumorů prostaty). Méně často se setkáváme s malobuněčným karcinomem prostaty či jinými, takřka extrémně vzácnými formami, včetně metastáz jiných tumorů do prostaty (př. kolorektální karcinom). Velká část KP je diagnostikována ve stadiu lokalizovaného onemocnění, které lze kompletně vyléčit. V pozdějších stadiích se setkáváme s onemocněním lokálně pokročilým, zhruba v 10 % pak s primárně metastatickým karcinomem prostaty. Jedinými prokázanými rizikovými faktory podílejícími se na vzniku KP jsou věk a etnikum. Nejvyšší výskyt KP zaznamenáváme od šesté dekády života, ale v současné době – právě díky pokročilým diagnostickým možnostem – nejsou výjimkou případy pacientů, kteří ještě nedovršili 45. rok života. Z pohledu etnického původu je prokazatelně nejvyšší výskyt KP u Afroameričanů ziji-

cích v Severní Americe a na Karibských ostrovech, nejnižší pak u Asiatů (Japonci, Číňané). Ostatní rizikové faktory jako hypertenze, chronická prostatitida, expozice zplodinám vznikajícím při kouření tabáku a jiné jsou pouze předmětem diskusí a jejich vliv na vyšší výskyt KP nebyl signifikantně prokázán. Na výskytu KP se pak v určité míře uplatňuje rodinná zátěž (10–15 % pacientů s KP má pozitivní rodinnou anamnézu). Ačkoliv incidence KP za poslední dekádu násobně vzrostla, mortalita zůstává takřka na stejné úrovni, nebo je dokonce mírně nižší. To je vysvětlitelné dvěma zásadními skutečnostmi. Tou první jsou zlepšující se diagnostické možnosti zahrnující snadnou dostupnost vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) z odběru krve a dále čím dál citlivější a specifitější zobrazovací metody (multiparametrická magnetická rezonance prostaty, 18F-cholin PET/CT, 68Ga-PSMA). Dále jsou to rychle se vyvíjející terapeutické možnosti ve sféře jak chirurgické léčby,

radioterapie, tak farmakoterapie s širokou paletou léčiv, aplikovatelných s úspěchem na různá stadia onemocnění. Neradikální (paliativní) léčbou, byť tato nevede k úplnému vyléčení pacienta, lze dosáhnout prodloužení doby do progresu onemocnění, a tím často významně prodloužuje přežití pacienta i o několik let. Právě na poli farmakoterapie se v posledních letech objevují stále nové a účinnější preparáty z oblasti hormonální manipulace, chemoterapie a v menší míře i imunoterapie. Následující text se věnuje dominantně hormonální léčbě KP.

Karcinom prostaty – základní staging

Karcinom prostaty, který je v době diagnózy lokalizovaný, lze klasifikovat a rozdělit do tří základních skupin, a to na **nízko-, středně a vysokorizikový KP**. Klasifikačními kritérii jsou kromě histologického typu hladina PSA v době diagnózy, přesný histologický nálezh včetně

Gleasonova skóre (GS) a samotný rozsah postižené tkáně z biopsie prostaty. **Gleasonovo skóre** je zhodnocení stupně diferenciace žlázek prostaty patologem. Podle jejich architektiky se rozlišuje pět stupňů. Ve stupnici je G1 dobře diferencovaný a G5 velmi špatně diferencovaný. Dva nejčastěji zastoupené stupně se pak sčítají a dostáváme Gleasonovo skóre.

Lokalizovaný karcinom prostaty:

- Nízké riziko (cT1-2a, GS ≈ 6, PSA nižší než 10 µg/l).
- Střední riziko (cT2b, GS ≈ 7, PSA v rozmezí 10–20 µg/l).
- Vysoké riziko (cT2c-3a, GS ≥ 8, PSA vyšší než 20 µg/l).

V dalších stádiích pak hovoříme o lokálně pokročilém KP (cT3b-4, N1, jakékoliv PSA) a dále o primárně metastatickém KP (jakékoliv cT, jakékoliv PSA, M1). Vstupní staging je pak určující pro správnou volbu léčby KP.

Léčba karcinomu prostaty

V závislosti na stadiu, ve kterém je onemocnění KP zachyceno, rozdělujeme terapii na **konzervativní**, **kurativní** (radikální) a **paliativní** (neradikální).

Konzervativní přístup

U pacientů s nízkým (středním) rizikem lokalizovaného KP lze v indikovaných případech postupovat konzervativně, tj. nabídnout pacientovi **active surveillance** (AS, aktivní sledování) či **watchfull waiting** (WW, pečlivé vyčkávání). Oba postupy jsou rezervované pro selektované pacienty. V případě AS zahrnuje postup kromě pravidelného sledování vývoje PSA kontrolní magnetické rezonance a opakované biopsie (rebiopsie) prostaty. Vhodný je pacient pečlivě poučený a spolupracující, u kterého zahájíme léčbu v případě známek progresu KP (nejčastěji progresu PSA či zhoršení histologického nálezu v rebiopsii prostaty). Naopak u pacientů zařazených do programu WW se jedná pouze o sledování PSA a opakované klinické vyšetření a zařazují se sem pacienti polymorbidní, pro jejichž celkový stav a předpokládanou kratší dobu přežití je radikální léčba nevhodná.

Kurativní metody

Mezi **kurativní (radikální)** metody patří **radikální prostatektomie** a **radikální radioterapie**. Při **radikální prostatektomii** se chirurgicky odstraňuje prostata a semenné vajíčky a v indi-

kovaných případech i regionální (pánevní) lymfatické uzliny. Mezi operačními přístupy je v dnešní době, tak jako obecně v chirurgii, tendence směřovat k méně invazivním přístupům a dominantně se dnes provádí roboticky asistovaná radikální prostatektomie, která má ve zkušených rukou velmi dobré onkologické i funkční výsledky. Při **radikální radioterapii** se uplatňuje teleradioterapie (nejčastěji fotonová či protonová) a brachyterapie (za využití implantace radioaktivních zrn do prostaty).

Paliativní postupy

Jak již bylo řečeno, **paliativní léčebné postupy** sice nevedou k úplnému vyléčení pacienta, ale jejich podávání napomáhá v mnoha případech k výraznému zpomalení progresu KP. U stadií středně rizikových a vyšších je potřeba se dobře seznámit s patofyziologií KP.

Patofyziologie karcinomu prostaty, princip farmakologické kastrace

Vzhledem k tomu, že tento článek pojednává zejména o hormonální terapii KP, věnuje se další obsah výhradně adenokarcinomu prostaty. Adenokarcinom je zdaleka nejčastější histologický typ zhoubného tumoru prostaty. Zde je nutné uvědomit si jeho patofyziologii. Vznik a vývoj KP je podmíněn přítomností mužských pohlavních hormonů, androgenů. Přítomností hlavního androgenu testosteronu je podmíněna proliferace normálních i nádorových buněk v prostatě, včetně metastáz. Hormonální manipulace, přesněji řečeno hormonální blokáda (**androgen deprivace terapie, ADT**), je nedílnou součástí multimodálního přístupu léčby KP u středně a vysokorizikových a lokálně pokročilých stadií a také u metastatického KP a dále nachází uplatnění v případě selhání primární léčby.

Princip léčby pomocí ADT spočívá v odnětí produkce androgenů, případně zablokování jejich působení v cílových strukturách. Produkce androgenů z 90 % pochází z Leydigových buněk ve varlatech, 5–10 % pak z nadledvin a velmi malé procento z tukové tkáně. Na základě uvedeného je s velkou účinností prováděna chirurgická kastrace, tedy bilaterální orchiektomie, jako rychlá, ekonomicky nenáročná a účinná léčebná metoda. Poprvé byla uvedena v praxi ve 40. letech 20. století a o dvě dekády později byli za zavedení této léčebné me-

tody oceněni Nobelovou cenou Huggins a Hodges. V posledních letech se chirurgická kastrace, i díky tlaku farmaceutických firem, dostává do pozadí a stále větší uplatnění nachází farmakologická kastrace. Farmakologická kastrace účinkuje zásahem do hypothalamo-hypofyzárně testikulární osy (HHT osa). Gonadoliberin neboli luteinizační hormony uvolňující hormon (luteinising hormone releasing hormone, LHRH) je zásadním hormonem figurujícím v HHT ose. Působením gonadoliberinu, produkovaného hypothalamem, na hypofýzu se uvolňuje lutropin (LH) a folikuly stimulační hormon (FSH), které následně působí v cílové tkáni, tj. zejména v Leydigových buňkách varlete, a zajišťují tak syntézu androgenu testosteronu. Ten je ještě enzymem 5-alfa-reduktázou redukován na metabolicky aktivnější dihydrotestosteron. Zásahy do HHT osy jsou pak terapeuticky využívány v léčbě KP.

Androgen deprivace terapie

Léčiva na poli ADT se v zásadě dělí na **kastrační léčbu** (LHRH analoga, LHRH antagonisté), **antiandrogeny** a tzv. **ARTA preparáty** (androgen receptor target agents).

Kastrační léčba

Principem kastační léčby je blokáda syntézy testosteronu vedoucí k jeho kastačním hladinám (jedná se o stanovenou hladinu testosteronu, která však nikdy nedosahuje nulových hodnot – reziduální malé množství testosteronu způsobuje jeho produkce v nadledvinách a tukové tkáni). V kastační léčbě jsou dnes k dispozici a běžně užívaná tzv. **LHRH analoga** a **LHRH antagonisté**. Obě tyto lékové skupiny působí v konečném důsledku supresi syntézy androgenů. Podáním **LHRH analog** však dojde nejprve k jejich náhlému vzestupu a teprve poté, zpětnou vazbou po nasycení receptorů v hypofýze, k utlumení syntézy androgenů. **LHRH antagonisté** pak působí přímou vazbou na tyto receptory a vedou k rychlé inhibici syntézy androgenů. Po první aplikaci LHRH analogu hrozí, zejména u tzv. high-volume onemocnění, klinické či radiografické zhoršení KP. Výjimkou pak není například retence moči s renální insuficiencí, ale při výraznějším postižení osového skeletu i možnost patologické fraktury. Hovoříme o tzv. **flare-up fenoménu** a jeho výskytu se v praxi zabraňuje podáváním antiandrogenů v prvních 14–28 dnech

léčby. LHRH analoga/antagonisté jsou k dispozici v injekční formě s intramuskulárním, případně subkutánním podáním. Jedná se o depotní injekce s jedno-, tří- nebo šestiměsíční frekvencí aplikace. V ČR se konkrétně v praxi používají leuprorelin, goserelin, triptorelin (LHRH analoga), dosud jediným zástupcem LHRH antagonistů byl donedávna degarelix (podání intramuskulární injekcí à 1 měsíc) a zcela nově pak relugolix jako jediný LHRH antagonist s perorálním podáním. Efekt kastrací léčby se monitoruje pomocí kontrol hladiny PSA a testosteronu v počátku léčby a dále kontrolami PSA v jejím průběhu. Jak již bylo řečeno, kastrací léčba, byť často velmi účinná, není kurativní a v průběhu jejího podávání může dojít k rozvoji tzv. **kastrací rezistentního karcinomu prostaty** (castration resistant prostate cancer, CRPC). Karcinom prostaty totiž v průběhu času vyvíjí nové růstové charakteristiky, zvyšuje expresi androgenního receptoru a zároveň dokáže tvořit své vlastní androgeny. Při progresi PSA je pak nutné na tuto možnost pomýšlet a provést odběr testosteronu za účelem vyloučení CRPC (tj. progresse PSA při trvalé kastrací hodnotách testosteronu). Ve chvíli, kdy získáme diagnózu CRPC, vždy ponecháváme kastrací léčbu a nově přidáváme právě antiandrogeny a nově i ARTA preparáty (případně chemoterapii), k zabránění působení přítomných androgenů. Kombinací kastrací léčby a antiandrogenů hovoříme o maximální androgenní blokáde.

Antiandrogeny

Fungují na principu blokády vazby testosteronu na androgenní receptor, bez vlivu na samotnou hladinu testosteronu. Jedná se o kompetitivní inhibitory androgenního receptoru. Antiandrogeny lze dělit na steroidní (cyproteron acetát, dnes již neužívaný) a nesteroidní (bikalutamid). **Bikalutamid**, dříve využívaný spolu s kastrací léčbou v maximální androgenní blokáde, se dnes používá pouze jako prevence flare-up fenoménu při první aplikaci LHRH analogu a v jiných indikacích by se již neměl používat. Bikalutamid ustupuje tzv. ARTA preparátům, které jsou ve svém antiandrogenním působení účinnější.

ARTA preparáty

ARTA preparáty (androgen receptor target agents) neboli antagonisté androgenového receptoru jsou relativně nové

hormonální preparáty. Vzhledem k tomu, že i ve fázi CRPC přetrvává určitá senzitivita vůči androgenům, byly vyvinuty preparáty ještě účinnější v inhibici tvorby androgenů a v blokování samotného androgenního receptoru. Jako dva hlavní zástupce lze uvést **abirateron acetát a enzalutamid**. Oba perorální preparáty snižují hladinu testosteronu hluboko pod stanovenou kastrací hladinu. V dnešní době je trendem podávat v případě metastatického karcinomu prostaty v kombinaci s kastrací léčbou ARTA preparáty, které tím postupně nahrazují dříve podávanou cytotoxickou léčbu – chemoterapii, nejčastěji docetaxel.

Androgen deprivace – indikace k léčbě podle stadia onemocnění

V ČR se léčebné postupy řídí doporučeními Evropských urologických guideline (European Association of Urology – EAU), případně Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO). K rychlé orientaci v indikacích léčby pak slouží rovněž Modrá kniha České onkologické společnosti.

Lokalizovaný karcinom prostaty

Kromě nízkorizikového onemocnění, kde nemá ADT uplatnění, neboť zde rizika léčby naopak prokazatelně převyšují benefit, se ADT uplatňuje ve všech stadiích KP. U středně rizikového KP se ADT uplatňuje pouze v rámci multimodálního přístupu jako neoadjuvance před plánovanou radikální radioterapií KP (podáváme po dobu 4–6 měsíců). U vysokorizikového KP podáváme ADT dlouhodobě (2–3 roky), a to v kombinaci s radikální prostatektomií s lymfadenektomií, případně s radikální radioterapií, a to neoadjuvantně, konkomitantně a adjuvantně.

Lokálně pokročilý karcinom prostaty

Jedná se v podstatě o KP s velmi vysokým rizikem, s přítomnou regionální lymfadenopatií bez vzdálených metastáz. U pacientů velkého individuálního přístup. U pacientů nevhodných k radikální terapii je indikace k podávání ADT dlouhodobě jako monoterapie (zejména u těch se vstupně vysokým PSA a vysokým GS). Radikální prostatektomie s pánevní lymfadenektomií je pak nabízena pouze jako součást multimodální léčby (kombinace s radioterapií, ADT), o čemž pacient musí být informován před zahájením léčby.

Metastatický karcinom prostaty

Metastatický KP je indikován k podávání primární ADT, a sice ideálně v kombinaci s ARTA preparáty (abirateron acetát, enzalutamid), případně v kombinaci s chemoterapií (docetaxel).

Kastrací rezistentní karcinom prostaty

I v případě CRPC se kastrací léčba ponechává, a jak již bylo naznačeno výše, podávají se zde v kombinaci s kastrací léčbou čím dál častěji ARTA preparáty, případně chemoterapie.

Nežádoucí účinky androgen deprivace terapie

Oproti dříve častěji využívané cytotoxické léčbě je ADT zatížena relativně menší měrou nežádoucích účinků, přesto tato léčba není zcela bezproblémová.

Kastrací léčba – nejdůležitější nežádoucí účinky se projevují na kardiovaskulárním systému a v metabolismu (dysfunkce endoteliální výstelky cév, akutní koronární syndrom, dyslipidemie, metabolický syndrom, osteoporóza, patologické fraktury), dále jsou to kognitivní změny (porucha soustředění a paměti, poruchy spánku, dysforie) a snížení libida, erektilní dysfunkce. Obecně platí, že vyšší kardiovaskulární riziko představují LHRH analoga oproti LHRH antagonistům.

Antiandrogeny – nežádoucí účinky jsou hepatopatie, gynekomastie, často i nevratná, exantémy.

ARTA preparáty – abirateron mechanismem účinku tlumí nejen syntézu androgenů, ale i glukokortikoidů, čímž se může manifestovat naopak nadbytek mineralokortikoidů a z toho pramenící nežádoucí účinky – hypertenze, hypokalemie, hyperglykemie. Spolu s abirateronem se proto podává malá dávka prednisonu. Enzalutamid je specifický svým nežádoucím účinkem – epileptickými záchvaty – a proto je jeho podávání u rizikových pacientů (epilepsie s paroxysmy, ethylismus, mozkové metastázy) indikováno s opatrností. Mezi další nežádoucí účinky pak patří únava, návaly horka, hypertenze.

Závěr

Karcinom prostaty je v České republice nejčastější onkologické onemocnění u mužů. Přestože dnes jsou k dispozici četné terapeutické možnosti, mnohé pacienty, především s pozdě diagnostikovaným, pokročilým onemocněním, stále nejsme schopni kompletně vyléčit.

Celá problematika si žádá zapojení odborníků nejen z okruhu urologů, onkologů a radiologů, ale velmi významný podíl na primární prevenci a včasné diagnostice mají praktičtí lékaři. V ne-

poslední řadě je potřeba zdůraznit ekonomické aspekty léčby, dostupnost preparátů na trhu a také stanovisko, přání a schopnost spolupráce pacienta, případně zapojení jeho rodiny. Díky stále

probíhajícím výzkumům a studiím věřím, že k výše zmíněným léčivům a léčebným principům v budoucnu přibudou další, ještě účinnější léčebné možnosti.

Literatura

1. Krejčí D, Mužík J, Svobodová I, et al. Epidemiologie nádorů urogenitálního systému v České republice – současný stav a predikce dle aktualizovaných výstupů projektu UROWEB. Uroweb.cz [online]. 19. 6. 2019. Dostupné z: <http://www.uroweb.cz/index.php?pg=odborne-analyzy-a-publikace-epidemiologie-nadoru-urogenitalniho-systemu-v-ceske-republice>.
2. Kočárek J, Heráček J, Čermák M, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy-results of 1500 surgeries. *Rozhledy v chirurgii* 2017;96(2):75–81.
3. Zámečník L, a kol. Moderní farmakoterapie v urologii. 2. vyd. Praha: Maxdorf, 2019:65–78.
4. Modrá kniha České onkologické společnosti. 29. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2023. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/22/868.pdf>.
5. Hanuš T, Macek P, a kol. Urologie pro mediky. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. Praha: Karolinum, 2015:100–102.
6. Kawaciuk I. *Urologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009:390–408.
7. Magee, DE, Singal RK. Androgen deprivation therapy: indications, methods of utilization, side effects and their management. *Can J Urol* 2020;27(Suppl. 1):11–6.
8. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63(4):597–603.
9. Kocák I, et al. Léčba nemetastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. *Onkologie* 2021,15(1):35–39.
10. Choi Erin, et al. Evolution of androgen deprivation therapy (ADT) and its new emerging modalities in prostate cancer: an update for practicing urologists, clinicians and medical providers. *Res Rep Urol* 2022:87–108.
11. Katolická MJ. Nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty. *Urologie Praxi* 2022;23(2):73–75.
12. Edmunds K, Tuffaha H, Galvão DA, et al. Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. *Support Care Cancer* 2020;28:2079–2093.

Inzerce

svět praktické
MEDICÍNY



Příští číslo 2 / 2024
DERMATOLOGIE



Nadace Dobrý anděl posílá vaše
příspěvky rodinám vážně nemocných

DO POSLEDNÍHO HALÉŘE

Elinka, 2 roky

Od narození se potýká s progresivní
míšní svalovou atrofií. Díky terapiím
a rehabilitacím, na které přispívají
i Dobří andělé, nyní dokáže sedět
a pohybovat se na vozíčku.



Pomáhejte dětem i rodičům s vážným onemocněním.

www.dobryandel.cz

Co přináší novelizace Doporučeného postupu Arteriální hypertenze pro všeobecné praktické lékaře?

MUDr. Igor Karen
všeobecný praktický lékař a diabetolog,
Benátky nad Jizerou

Po deseti letech vydala Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP novelizaci Doporučeného postupu (DP) Arteriální hypertenze. Tato doporučení vycházejí z nových poznatků a aktualizovaných guidelines Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) z roku 2023 a z doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH) z roku 2022. Novinky jsou zde zejména ve stanovení kardiovaskulárního rizika, kdy se nově používají nomogramy SCORE2 & SCORE2-OP v léčbě hypertoniků, kteří mohou výrazně profitovat z rozšíření indikací gliflozinů směrem do kardio renální oblasti. Dalším novým zmiňovaným lékem je finerenon, který je zatím v našich podmínkách indikován až v 3. linii léčby onemocnění ledvin spojeného s diabetem. Přídatná hypolipidemická léčba také přináší další možnosti oproti předcházejícím DP – jedná se zejména o kyselinu bempedoovou u pacientů netolerujících statin a možnost nasazení inhibitorů PCSK9 nebo inkilisiranu u pacientů nedosahujících cílových parametrů při klasické hypolipidemické léčbě.

V DP jsou hned zpočátku uvedena nová data o počtu pacientů s léčnou hypertenzí v České republice (ČR) v letech 2011–2022 (**Obr. 1**). Analýza vychází z dat spravovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů. Hodnocení jsou pouze léčeni pacienti. Informace o počtu neléčených pacientů není k dispozici. Léčená hypertenze byla v roce 2022 zaznamenána u 2,2 milionu obyvatel ČR, tj. u 20 % populace. U osob nad 65 let je léčeno s hypertenzí téměř 60 % populace, tento podíl se s věkem dále zvyšuje. Úspěšná kontrola hypertenze, tj. dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK), se daří zhruba u 32–37 % hypertoniků.

Stanovení celkového kardiovaskulárního rizika

Nemocné s arteriální hypertenzí je nutné považovat obecně za osoby s vyšším KV rizikem. Pro prognózu onemocnění má větší význam TK dosažený léčbou než výchozí TK.

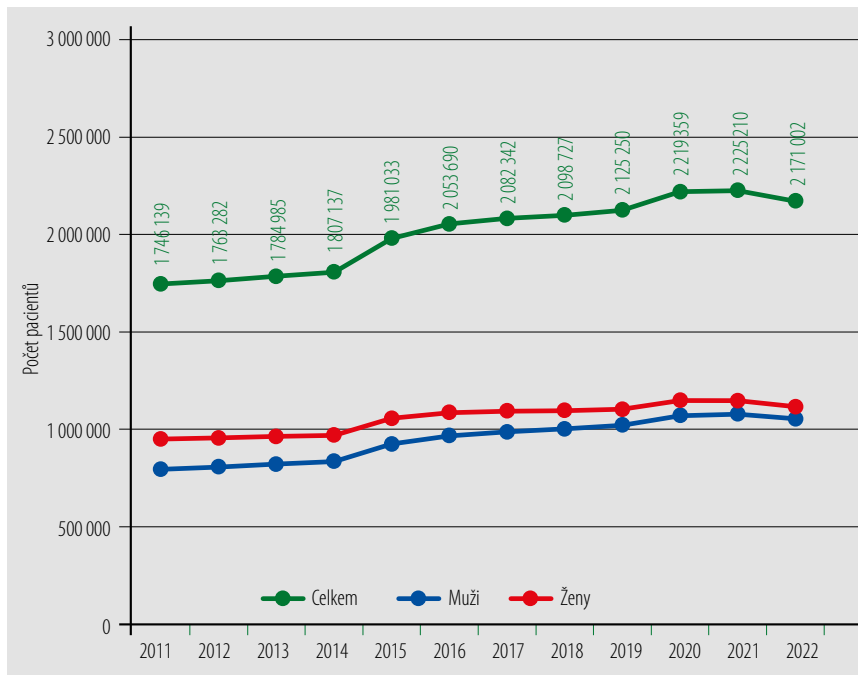
Při určování celkového kardiovaskulárního (KV) rizika postupujeme podle barevného nomogramu pro země s vysokým kardiovaskulárním rizikem (**Obr. 2**) vycházejícího nově z projektu SCORE2 & SCORE2-OP, který provádí odhad rizika fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech. Nomogramy vycházejí z mortalitních dat třinácti evropských zemí, Česká republika je klasifikována jako země s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V původních

DP z roku 2014 se samozřejmě ještě postupovalo podle tehdejších nomogramů vycházejících z projektu SCORE.

Ale stejně jako před 10 lety u systému SCORE i nyní je třeba považovat stratifikaci podle systému SCORE2 & SCORE2-OP za minimální požadavek při zhodnocení nemocného s hypertenzí, neboť riziko hypertonika může být vyšší, než jaké je dáno základními rizikovými faktory. Je rovněž doporučeno pátrat po známkách subklinického orgánového poškození.

Léčba hypertenze

V nefarmakologické léčbě dochází nově ke zvýšení restriktce v konzumaci alkoholu, kdy se doporučuje u mužů omezit dávku alkoholu do 20 g/den



Obr. 1 – Absolutní počet osob s léčenou hypertenzí podle pohlaví, vývoj v letech 2011–2022. [Zdroj: NRHZS 2010–2022]

a u žen do 15 g/den. Algoritmus zahajování farmakologické léčby hypertenze a vysokého normálního krevního tlaku je shrnut v **tabulce 1** a na **obrázku 3**.

Ve farmakoterapii hypertenze zůstávají známé skupiny základních antihypertenziv (inhibitory ACE, blokátory AT₁-receptoru – sartany, blokátory kalciových kanálů, diuretika, antagonisté mineralokortikoidních receptorů, betablokátory) a další skupiny antihypertenziv (alfablokátory a centrálně působící látky). Nadále je kladen důraz na kombináční terapii, která poskytuje lepší výsledky nežli monoterapie. Nejvíce preferovanou kombinací jsou blokátory kalciových kanálů s inhibitory ACE. U závažné hypertenze je nutné podávat nejméně trojkombinaci, mnohdy i kombinaci 4–7 antihypertenziv. Tuto léčbu vyžaduje minimálně 20 % hypertoniků. Měla by být vyloučena sekundární hypertenze a pseudorezistence.

Vždy má být zastoupeno diuretikum. Za trojkombinaci s neširším použitím je

považováno podávání ACEI/AT₁-blokátoru, BKK a diuretika. Dostupné jsou i fixní trojkombinace (blokátor RAS, BKK a diuretikum), které mohou zlepšit adherenci k léčbě. V případě těžké hypertenze rezistentní k léčbě trojkombinací se osvědčuje přidání malé dávky spironolaktonu (25 mg, ev. i 12,5 mg) jako čtvrtého léku za častějšího monitorování mineralogramu a renálních funkcí.

Léčba hypertenze u specifických skupin nemocných

V těchto DP došlo jednak k vyprofilování některých nových skupin a jednak v souvislosti s novými léčebnými možnostmi i k úpravě terapie u některých vybraných skupin.

Juvenilní hypertenze

Zřejmě v důsledku nárůstu obezity dochází i k nárůstu hypertenze u pacientů

do 35 let – juvenilní hypertenze. V porovnání se staršími věkovými kategoriemi mají mladší hypertenici menší znalost této diagnózy, nižší dlouhodobou perzistenci k léčbě a horší kontrolu hypertenze. KV riziko stoupá s vyšší TK. Na rozdíl od starších hypertoniků je diastolický TK lepším prediktorem úmrtnosti než systolický TK, nejnižší riziko má mírná izolovaná systolická hypertenze. U mladších osob je také oproti starším pacientům častější výskyt sekundární hypertenze, proto je namísto zvážit vyšetření k jejímu vyloučení. Doporučujeme léčit juvenilní hyperteniky antihypertenzivy, pokud jejich TK opakovaně přesahuje hranici 140/90 mmHg, protože léčba zabrání rozvoji závažné hypertenze. Zahájení léčby je vhodné zejména u žen s anamnézou hypertenze v těhotenství nebo u osob s pozitivní rodinnou anamnézou časných KV komplikací. U jedinců s výraznou aktivací sympatického nervového systému, projevující se vyšší tepovou frekvencí, vyšším tepovým objemem, případně neurovegetativní symptomatologií, je vhodné zvážit léčbu malou dávkou betablokátoru.

Hypertenze starších osob

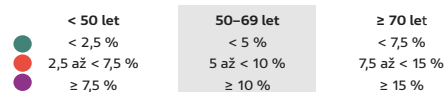
Léčba hypertenze ve stáří snižuje oproti jiným věkovým skupinám nejvýrazněji absolutní počet KV příhod, proto je antihypertenzní léčba indikována i v nejvyšších věkových kategoriích, tj. ve věku 80 let a vyšším. Za nejdůležitější obecné zásady léčby hypertenze ve stáří považujeme používání nižších dávek antihypertenziv, jejich pomalé navyšování a pečlivé sledování nežádoucích účinků, velká opatrnost je nutná zejména u „křehkých“ osob. Posuzujeme, zda se nezhoršují kognitivní funkce, neboť jejich pokles může vést k nižší compliance k léčbě. Je žádoucí také měřit TK vestoje, zejména u jedinců s možnými příznaky ortostatické hypotenze. Za cílový TK v ordinaci obecně považujeme hodnotu kolem 130/80 mmHg. Často je však obtížné dosáhnout tohoto cíle a musíme se pak spokojit se snížením sTK pod

Tab. 1 – Algoritmus zahajování farmakologické léčby u hypertenze

Naměřený TK	Doporučená farmakoterapie
TK ≥ 180/110 mmHg	Léčbu zahájit ihned (fixní) dvojkombinací v nízkých dávkách
TK 160–179/100–109 mmHg opakovaně	Léčbu zahájit ihned (fixní) dvojkombinací v nízkých dávkách
TK 140–159/90–99 mmHg opakovaně	Léčbu zahájit do 1–3 měsíců (v závislosti na KV riziku) monoterapií nebo (fixní) dvojkombinací v nízkých dávkách
TK 130–139/85–89 mmHg opakovaně	Zahájit léčbu ve specifických situacích (viz text)

SCORE2 & SCORE2-OP

10leté riziko (fatální a nefatální) KV příhody v populaci s vysokým rizikem KV onemocnění



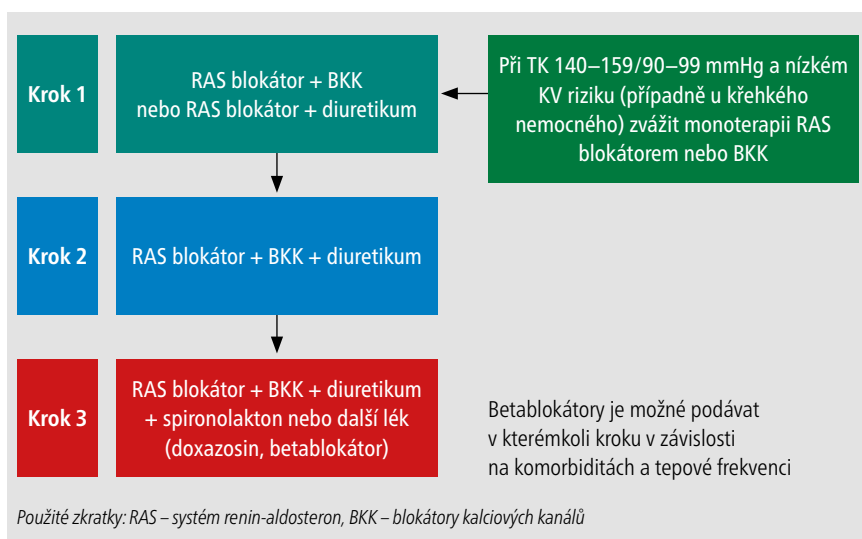
systolický krevní tlak (mmHg)	ženy								non-HDL-cholesterol mmol/l mg/dl	muži							
	nekuřačky				kuřačky					nekuřáci				kuřáci			
	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9		3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9
SCORE2-OP	150	200	250		150	200	250		150	200	250		150	200	250		
160-179	53	55	57	58	58	59	61	63	věk (roky)	42	49	57	65	41	49	56	65
140-159	50	52	54	55	55	56	58	60	85-89	40	47	55	63	40	47	54	62
120-139	47	49	51	52	52	53	55	57		38	45	53	61	38	45	52	60
100-119	44	46	48	50	49	51	52	54		36	43	51	58	36	43	50	58
160-179	40	42	44	45	49	51	53	55	80-84	34	40	45	51	38	44	50	56
140-159	36	38	39	41	44	46	48	50		31	36	42	47	35	40	46	52
120-139	32	34	36	37	40	42	44	46		29	33	38	44	32	37	42	48
100-119	29	31	32	34	36	38	40	41		26	30	35	40	29	34	39	44
160-179	29	31	32	34	41	43	45	47	75-79	28	32	35	39	35	39	44	48
140-159	25	27	28	29	35	37	39	41		24	27	31	34	31	34	38	43
120-139	22	23	24	25	31	32	34	36		21	24	27	30	27	30	34	37
100-119	18	19	20	22	26	28	29	31		18	20	23	26	23	26	29	33
160-179	21	22	24	25	33	35	37	39	70-74	23	25	27	29	33	35	38	41
140-159	17	18	19	20	28	29	31	33		19	20	22	24	27	29	32	34
120-139	14	15	16	17	23	24	26	27		15	17	18	20	22	24	26	28
100-119	11	12	13	14	19	20	21	22		12	14	15	16	18	20	22	23
SCORE2																	
160-179	15	16	17	18	26	27	29	30	65-69	17	18	20	22	25	28	30	32
140-159	12	13	14	14	21	22	23	24		14	15	16	18	21	23	25	27
120-139	10	10	11	11	16	17	18	19		11	12	13	15	17	19	20	22
100-119	8	8	8	9	13	14	14	15		9	10	11	12	14	15	17	18
160-179	11	11	12	13	20	21	23	25	60-64	13	13	16	18	20	23	25	28
140-159	8	9	9	10	15	16	18	19		10	11	13	14	16	18	20	23
120-139	6	7	7	8	12	13	14	15		8	9	10	11	13	15	16	18
100-119	5	5	6	6	9	10	11	11		6	7	8	9	10	12	13	15
160-179	7	8	9	10	15	16	18	20	55-59	9	11	12	14	16	19	21	24
140-159	5	6	7	7	11	12	14	15		7	8	10	11	13	15	17	19
120-139	4	4	5	5	8	9	10	11		6	6	7	9	10	11	13	15
100-119	3	3	4	4	6	7	8	8		4	5	6	7	8	9	10	12
160-179	5	5	6	7	11	13	14	16	50-54	7	8	10	11	13	15	18	21
140-159	3	4	4	5	8	9	10	12		5	6	7	9	10	12	14	16
120-139	3	3	3	4	6	7	8	9		4	5	5	6	7	9	10	12
100-119	2	2	2	3	4	5	6	6		3	3	4	5	6	7	8	9
160-179	3	4	4	5	8	10	11	13	45-49	5	6	8	9	10	13	15	18
140-159	2	3	3	4	6	7	8	9		4	5	6	7	8	9	11	14
120-139	2	2	2	2	4	5	6	6		3	3	4	5	6	7	8	10
100-119	1	1	2	2	3	3	4	5		2	2	3	4	4	5	6	7
160-179	2	2	3	4	6	7	9	10	40-44	4	5	6	7	8	10	13	16
140-159	1	2	2	2	4	5	6	7		3	3	4	5	6	7	9	11
120-139	1	1	1	2	3	4	4	5		2	2	3	4	4	5	7	8
100-119	1	1	1	1	2	2	3	3		1	2	2	3	3	4	5	6

¹⁾ Visseren F, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227-3337. Originál doporučených postupů včetně tabulek SCORE je k dispozici zde: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713>



non-HDL-cholesterol = celkový cholesterol - HDL-cholesterol
 Non-HDL cholesterol zahrnuje všechny aterogenní lipoproteiny (obsahující apolipoprotein B)

Obr. 2 – Odhad rizika fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech podle projektu SCORE2 & SCORE2-OP.



Obr. 3 – Schéma farmakoterapie hypertenze.

140/90 mmHg. Snížení dTK pod 70 mmHg není žádoucí. Pro osoby ve věku 80 let a výše pak postačí cílový sTK 140–150 mmHg. Intenzivní farmakologická léčba může být i u starších osob prospěšná. Z lékových skupin preferujeme BKK, thiazidům podobná diuretika (indapamid, chlorthalidon) a ACEI/AT₁-blokátory. Betablokátor je stáří mají nižší účinnost ve snížení TK a v prevenci CMP, naproti tomu jsou prospěšné v sekundární prevenci ICHS a při chronickém srdečním selhání.

Cerebrovaskulární onemocnění

Primární prevence

Pokles výskytu CMP je nejvýraznějším výsledkem dlouhodobé antihypertenzní léčby. Prakticky ve všech randomizovaných studiích klesá výskyt CMP tím více, čím více je snížen TK, a je pozorován při všech terapeutických režimech. Antihypertenzní léčba zpomaluje rozvoj kognitivních poruch; nejvíce důkazů je pro dihydropyridinové BKK, zejména nitrendipin; data existují i pro ACEI a AT₁-blokátory.

Akutní CMP je řazena mezi emergentní stavy vyžadují hospitalizaci na jednotce intenzivní péče s monitorací životních funkcí a parenterální podání antihypertenziv s další léčbou vyvolávajícího stavu. Je preferováno přímé měření TK. Parenterální podávání antihypertenziv je nutné pro rychlý a předvídatelný nástup účinku, který nám umožňuje nejlépe v krátké době odhadnout, kdy je třeba navýšit dávku léku pro nedostatečný efekt. Přesné titrování dávky je snazší u léků s krátkým účinkem. Takto vedená léčba snižuje riziko prudkých ne-

kontrolovaných poklesů TK, které mohou vést ke katastrofickým následkům, např. v podobě iatrogeně vyvolané CMP.

Sekundární prevence

U nemocných po CMP (ischemické i hemoragické) vede antihypertenzní léčba k významnému snížení rizika její recidivy. Léčba je jednoznačně indikována u hypertenze; v souladu s výsledky studie PROGRESS ji můžeme podávat i při vysokém normálním TK. Snížení systolického TK k hodnotě kolem 130/80 mmHg se jeví jako výhodné, neboť při striktní kontrole TK dojde k poklesu především hemoragických iktů. U pacientů ve věku 65 let a starších a dále u křehkých osob postupujeme opatrně a řídíme se snášenlivostí léčby; často se musíme spokojit s cílem dostat TK pod hodnotu 140/90 mmHg. Nejvíce dokladů o cerebroprotektivitě je u ACEI v kombinaci s diuretikem typu indapamidu, lze použít také dihydropyridinové BKK nebo sartany. Je vhodné v léčbě použít fixní kombinace. Navyšování léčby s cílem striktní kontroly TK po CMP má probíhat při hemodynamické stabilitě trvajícím alespoň dva týdny.

Kardiorenální benefity

Inhibitory SGLT2 – glifloziny

V souvislosti s nově rozšířenými indikacemi inhibitorů SGLT2 (gliflozinů) směrem do renální a kardiální oblasti dochází i k jejich začlenění do DP Arteriální hypertenze, a to u následujících skupin:

a) **Pacienti s diabetem mellitus.** V kombinaci antidiabetické léčbě u DM

2. typu s hypertenzí je vhodné zvážit podávání gliflozinů pro jejich významný antihypertenzní, kardioprotektivní a renoprotektivní účinek.

b) **Pacienti s chronickým onemocněním ledvin.** Na základě výsledků studií se doporučuje zahájit léčbu inhibitory SGLT2 u osob s CKD a diabetem 2. typu při eGFR 20 ml/min/1,73 m² a pokračovat v ní až do zahájení dialýzy nebo transplantace ledviny. Vzhledem ke kardiovaskulárním přínosům gliflozinů i u pacientů s CKD G4 je však stále častěji diskutována otázka pokračování v léčbě bez ohledu na dosažení stadia selhání ledvin. V menších studiích byl podáván dapagliflozin i empagliflozin pacientům v konečném stadiu selhání ledvin včetně pacientů léčených dialýzou, a to i anurickým, přičemž tato léčba byla velmi dobře tolerována. Podle úhradových podmínek gliflozinů v ČR lze pokračovat v léčbě do 30 ml/min (dapagliflozin), resp. 20 ml/min (empagliflozin). Je však nutno mít na paměti dodržení indikace – diabetický efekt je při nízké eGFR již nevýznamný. Léčbu hypertenze u významnější renální dysfunkce a u renální dysfunkce u renovaskulární hypertenze by měl provádět VPL ve spolupráci s nefrologem nebo zkušený hypertenziolog.

c) **Pacienti s chronickým srdečním selháním.** Do základní léčby srdečního selhání jsou nově zařazeny inhibitory SGLT2 – empagliflozin nebo dapagliflozin. Tyto léky zlepšují prognózu a zmírňují některé symptomy chronického srdečního selhání.

Finerenon

U pacientů s hypertenzí, diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin se zkouší několik nových nesteroidních MRA (antagonisté mineralokortikoidních receptorů) – např. finerenon, u něhož bylo prokázáno snížení TK oproti placebo a rovněž snížení renálních a kardiovaskulárních endpointů. Finerenon je již v České republice dostupný, ale zatím je v našich podmínkách indikován až v 3. linii léčby onemocněním ledvin spojeného s diabetem (po blokátorech RAS a inhibitech SGLT2 v maximálních tolerovaných dávkách, přetrvává-li albuminurie A3). Nesteroidní MRA jsou tolerováni podstatně lépe než steroidní (absence sexuálních NŮ, podstatně nižší riziko hyperkalemie vs. spironolakton).

Tab. 2 – Hodnoty krevního tlaku (v mmHg) užívané k definici hypertenze při různých typech měření

	Systolický tlak [mmHg]	Diastolický tlak [mmHg]
Měření TK v ordinaci	≥ 140	≥ 90
24hodinové monitorování TK	≥ 130	≥ 80
Průměr v denní době	≥ 135	≥ 85
Průměr v noční době	≥ 120	≥ 70
Měření TK v domácích podmínkách	≥ 135	≥ 85
Automatické měření TK ve zdravotnickém zařízení bez přítomnosti personálu (málo dat)	≥ 135	≥ 85

Hypertenze a CHOPN

Cílové hodnoty TK jsou stejné jako u osob bez CHOPN. V léčbě jsou doporučovány především AT₁-blokátory a BKK (nepodávat ACEI pro možný výskyt nežádoucích účinků – suchý dráždivý kašel). V případě závažnější hypertenze je možné podávat i diuretika. Beta-blokátory s vysokým indexem kardioselektivity je možné podávat ve specifických situacích, jako je ICHS a/nebo srdeční selhání. V léčbě jsou nezbytná též nefarmakologická opatření, zejména abstinence nikotinu a redukce tělesné hmotnosti v případě obezity.

Hypertenze bílého pláště

Hypertenze bílého pláště neboli white-coat hypertension (WCH) je stav, kdy TK je zvýšený při měření v ordinaci (> 140/90 mmHg), ale při měření mimo zdravotnické zařízení je normální. Za TK mimo ordinaci můžeme považovat 24hodinový nebo denní průměr TK nebo domácí měření TK, přičemž se řídíme normami uvedenými v **tabulce 2**. Shoda mezi AMTK a domácím měřením TK však zdaleka není úplná, což komplikuje diagnózu WCH. Protože jde o stav s mimořádně variabilním TK, musíme vycházet z opakovaných měření v ordinaci i mimo ni. Jedná se o velmi častý jev: WCH se vyskytuje asi u třetiny osob s hypertenzí v ordinaci, a to spíše u žen, ve věku nad 50 let a nekuřáků, a existuje také u zdánlivě těžké hypertenze. Jedinci s WCH mají vysoké riziko rozvoje trvalé hypertenze a také manifestace DM. Většina dlouhodobých sledování ukazuje na to, že riziko KV příhod je zvýšené oproti jedincům s normálním TK, ale nižší než u osob s trvalou hypertenzí. S ohledem na absenci randomizovaných studií u WCH je přístup k léčbě empirický. K léčbě se přikláníme zejména tehdy,

má-li nemocný vyšší KV riziko dané metabolickými odchylkami nebo přítomností orgánového poškození. Pokud zjistíme obdobnou diskrepanci TK ve zdravotnickém zařízení a mimo ně u hypertenika se zavedenou léčbou („WCH při léčbě“), není namístě léčbu vysazovat. Nevíme totiž, jaký TK měl nemocný před léčbou; některá sledování navíc ukazují, že u léčeného hypertenika mají prognostický význam jak klinický TK, tak AMTK.

Maskovaná hypertenze

Maskovaná hypertenze (MH) je opačný jev nežli WCH: je definována jako normální TK v ordinaci a zvýšený TK mimo ni. Nemnoho epidemiologických studií, v nichž byl systematicky měřen jak klinický TK, tak TK mimo zdravotnické zařízení, ukazuje překvapivě vysokou prevalenci v obecné populaci, podobnou jako u WCH, kolem 13–16 %. MH je výrazně častější u mužů, zejména v mladším věku (30–50 let), pro něž je typické kouření, TK při měření v ordinaci v pásmu vysokého normálního TK a nepříznivý metabolický profil, především pak současný výskyt DM 2. typu. Podobně jako u WCH je vysoké riziko rozvoje hypertenze a DM. Populační studie jasně ukázaly, že prognóza MH je spojena s vysokým rizikem KV příhod, podobným jako u trvalé hypertenze. MH v současné době není diagnostikována v běžné klinické praxi, a největším problémem je tedy její vyhledávání. Z obecného pohledu je správné doporučovat domácí měření TK všem dospělým jedincům minimálně jednou do roka, zejména pak osobám, které jsou v riziku MH (viz výše), těm můžeme doporučit také AMTK.

Léčba hypertenze v perioperačním období

Hypertenze je nejčastějším rizikovým faktorem v předoperačním období a je

také nejčastějším důvodem pro odložení chirurgického výkonu. Operační riziko u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí 1. a 2. stupně, bez KV a renálního onemocnění není zvýšeno. Při hodnotách TK < 180/110 mmHg je možno chirurgický výkon provést bez odkladu. Operační riziko narůstá za přítomnosti orgánového poškození a u hypertenze 3. stupně. V těchto případech je nejvhodnější plánovaný chirurgický výkon odložit a postupně snižovat TK (v průběhu několika týdnů). Mnohdy se však jedná jen o reaktivní vzestup TK před operací a je vhodné měřit TK opakovaně. V případě urgentního nebo emergentního chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu riziko na jedné straně a potenciální profit a urgentní potřebu výkonu na straně druhé. Předoperační vyšetření hypertenika zahrnuje pečlivé odebrání anamnézy, fyzikální vyšetření, opakované měření TK, 12svodové EKG a laboratorní vyšetření. Existuje sedm základních prediktorů závažných KV komplikací, které jsou uvedeny v **tabulce 3**. Antihypertenzní léčba má být obecně podávána až do dne operace. Léčba beta-blokátory nemá být přerušována. Zahájení léčby betablokátory v předoperačním období může být zvažováno u pacientů se dvěma a více rizikovými faktory, u pacientů s ICHS a v případě velmi rizikového chirurgického výkonu. Léčba betablokátory má být iniciována minimálně jeden den před plánovaným chirurgickým výkonem, ideálně jeden týden až jeden měsíc. Blokátory RAS mohou teoreticky ztlumit kompenzační aktivaci RAS během operace a vyústit v protrahovanou hypotenzi. Z tohoto důvodu je jejich podávání obvykle přerušeno den před plánovaným výkonem, a to zejména u pacientů se srdečním selháním, kteří mají nízké hodnoty TK.

Tab. 3 – Nezávislé prediktory závažných KV komplikací v perioperačním období

Chirurgický výkon spojený s vysokým rizikem (např. cévní chirurgie, břišní chirurgie, hrudní chirurgie)
ICHS v anamnéze (IM v anamnéze nebo pozitivní zátěžový test, bolesti na hrudníku považované za ischemii)
Užívání nitrátů nebo EKG s patologickým kmitem Q
Srdeční selhání v anamnéze
Cévní mozková příhoda v anamnéze
Diabetes vyžadující léčbu inzulinem
s-kreatinin ≥ 177 μmol/l

Přídavná léčba

Do této kapitoly se řadí protidestičková léčba a hypolipidemická léčba. V obou oddílech došlo k úpravám.

Protidestičková terapie

U protidestičkové terapie se v primární prevenci ustupuje od podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) v primární prevenci – její dříve předpokládaný příznivý vliv na snížení výskytu KV příhod u populace hypertoniků se neprokázal. Můžeme konstatovat, že všeobecné podávání ASA by nemělo být součástí primární prevence.

V sekundární prevenci je antiagregační léčba také indikovaná u hypertoniků, kteří prodělali intervenční zákrok na koronárních tepnách v rámci stenózy koronární tepny, infarktu myokardu či po ischemické CMP. Zde je potom doporučena duální antiagregační léčba (DAPT) = ASA + inhibitor P2Y12 (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor). Léčba pomocí DAPT však není doporučena pro stavy po ischemické CMP, včetně tranzitorní ischemické ataky.

Hypolipidemická léčba

U hypolipidemické léčby došlo k úpravám hodnot cholesterolu, rozšířilo se armamentarium dostupné medikace. Statiny podáváme hypertonikům s vysokým celkovým KV rizikem podle tabulek SCORE2 & SCORE2-OP. Cílovou hodnotou je LDL-cholesterol < 1,8 mmol/l, současně je třeba jej snížit alespoň o 50 % proti výchozí hodnotě. Vzhledem k lepší adhezenci k léčbě je vhodné nasazení antihipertenzní a hypolipidemické léčby současně. Pokud má hypertonik zároveň manifestní ICHS, periferní aterosklerózu, DM nebo prodělal CMP, tj. je ve velmi vysokém KV riziku, podáváme statiny tak, jak je doporučováno u příslušných onemocnění. V léčbě preferujeme molekuly rosuvastatinu či atorvastatinu. Obecným cílem u těchto nemocných je dosáhnout LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l, v případech extrémního KV rizika pod 1 mmol/l (extrémní KV riziko je u hypertoniků, kteří v průběhu dvou let prodělali dvě KV

Tab. 4 – Kódy vykazované zdravotním pojišťovnám u pacientů s arteriální hypertenzí v ordinaci všeobecného praktického lékaře

Kód	Název	Body	Frekvence
09532	DISPENZARIZACE	10	4× ročně, à 3 měsíce
09123	MOČ CHEMICKY	51	minimálně 1× ročně
09127	EKG VYŠETŘENÍ	170	minimálně 1× ročně
17129	NEINVAZIVNÍ AMBULANTNÍ MONITOROVÁNÍ KREVNIHO TLAKU (AMTK)	434	možno à 6 měsíců
12024	MĚŘENÍ ABI (INDEXU KOTNÍK-PAŽE) NA ČTYŘECH KONČETINÁCH OSCILOMETRICKOU METODOU 3 oblasti indikace: • ICHDK susp., • DM 2. typu, • věk 60 let + 1 rizikový faktor	159	à 12 měsíců
25260	DOMÁCÍ MĚŘENÍ FLOW A SATURACE KYSLÍKU <i>Výkon lze považovat za screeningový před případným vyšetřením ve spánkové laboratoři. Jde o jednoduchou noční monitoraci pomocí flow senzoru a oxymetru v domácím prostředí.</i> <i>Výkon indikujeme v případě podezření na sekundární hypertenzi a spánkovou apnoe.</i>	842	

* Aktuální uvedené bodové hodnoty jsou platné k roku 2024

příhody) a současně snížit hodnotu LDL-cholesterolu opět alespoň o 50 %. Sekundárním cílovým parametrem lipidů je non-HDL-cholesterol nebo apo-B, který je sledován především u hypertoniků s vyšší hladinou triglyceridů nebo s aterosenní dyslipidemií (vyšší triglyceridy a/nebo nižší HDL-cholesterol). U nemocných netolerujících statin lze podávat místo něj kyselinu bempedoovou, samotně nebo v kombinaci s ezetimibem. U pacientů nedosahujících cílových parametrů připadá v úvahu kombinovaná hypolipidemická léčba s fibráty, s ezetimibem či eventuální nasazení inhibitorů PCSK9 nebo inkisiranu.

Kódy vykazované zdravotním pojišťovnám

Posledním zajímavým rozšířením DP AH je přehled kódů vykazovaných zdravotním pojišťovnám u pacientů s arteriální hypertenzí v ordinaci všeobecného

praktického lékaře. Aktuální uvedené bodové hodnoty jsou platné k roku 2024. Většina hypertoniků může mít v ordinaci VPL realizována vyšetření uvedená v **tabulce 4**.

Závěr

Nová doporučení jsou v souladu s aktuálními doporučeními ESH a ČSH a reflektují aktuální léčebné možnosti s využitím nejmodernější farmakoterapie. V článku jsou shrnuty nejdůležitější změny v DP Arteriální hypertenze 2024 oproti předcházejícím doporučeným postupům z roku 2014, článek však nenahrazuje doporučení samotná – je jen vodítkem ke snadnější orientaci v novelizovaném doporučeném postupu. Vzhledem k rozsahu zde nejsou uvedeny do detailu všechny změny a úpravy (např. diagnostický algoritmus pro srdeční selhání apod.), a v praxi je tudíž nezbytné vycházet z celého doporučeného postupu.

Literatura

- Karen I, Filipovský J, et al. Arteriální hypertenze – novelizace 2014. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. 2. vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2014.
- Karen I, Widimský J, et al. Arteriální hypertenze – novelizace 2024. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. 3. vyd. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2024.

Znalostní test: 2 kredity ČLK



Vážení čtenáři a řešitelé testů,

dle nového Stavovského předpisu České lékařské komory č. 16, podle § 5 přílohy č. 1, jsou od 1. 7. 2012 všechny znalostní testy v odborných časopisech hodnoceny jednotně, a to 2 kredity. Za správné vyřešení testu budou řešitelům přiděleny **2 kredity ČLK**. Podmínkou pro přidělení kreditů je **vyřešení testu do 30. 4. 2024 na stránkách <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/svet-prakticke-mediciny-1-2024-znalostni-test-z-casopisu-136601>** (viz též QR kód), kde máte na jeho vyřešení **3 pokusy**. Na těchto stránkách naleznete též elektronický archiv časopisu. **Správně vždy jen 1 odpověď.**

1. Mezi současné pilíře léčby diabetického onemocnění ledvin patří:

- a) blokátory RAS
- b) inhibitory SGLT2
- c) finerenon
- d) všechny uvedené možnosti

2. Do rutinního vyšetření pacienta s chronickým onemocněním ledvin nepatří:

- a) stanovení eGFR
- b) albuminurie z ranního či jiného vzorku moči
- c) stanovení clearance kreatininu a proteinurie ze sběru moči/24 hodin
- d) nic z uvedeného

3. K redukci nežádoucích důsledků žilní hypertenze užíváme:

- a) úpravy životního stylu, venofarmaka, kompresivní léčbu, případně chirurgické či intervenční výkony
- b) diuretika, úpravy životního stylu, venofarmaka, kompresivní léčbu, případně chirurgické či intervenční výkony
- c) nesteroidní antiflogistika, úpravy životního stylu, venofarmaka, kompresivní léčbu, případně chirurgické či intervenční výkony
- d) vitamin C s rutinem, úpravy životního stylu, venózní stripping sec. Smetana

4. Endovenózní metody léčby žilní insuficience jsou:

- a) inferiorní vůči chirurgickým metodám
- b) efektivní jen při trvalém užívání venofarmak
- c) pro většinu pacientů již první volbou
- d) plně hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění

5. Při rozhodování, zda ukončit antikoagulaci při hluboké žilní trombóze, využijeme nejspíše:

- a) CT flebografie

- b) radionuklidovou flebografii (na nukleární medicíně)
- c) sonografii
- d) Perthesovu zkoušku

6. Nejčastějším klinickým projevem paradoxní embolie je:

- a) akutní končetinová ischemie
- b) akutní koronární syndrom
- c) cévní mozková příhoda
- d) akutní mezenterální ischemie

7. Posttrombotický syndrom je:

- a) neřešitelný stav
- b) nezávažné onemocnění dobře řešitelné diuretiky
- c) stav často dobře řešitelný při stenóze nebo obstrukci dolní duté žíly či iliacích žil
- d) častá příčina nefrotického syndromu

8. Implantace kaválního filtru:

- a) je stále častěji indikovaný výkon i přes nejednoznačné důkazy o účinnosti a bezpečnosti
- b) plnohodnotná alternativa dlouhodobé antikoagulace
- c) významně redukuje mortalitu na tromboembolickou nemoc
- d) již v ČR není prováděna

9. Stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) je umožněno od 1. 1. 2024:

- a) lékařům všech specializací
- b) jen praktickým lékařům a urologům
- c) jen klinickým pracovištím
- d) v indikaci screeningu a dalších indikacích: praktickým lékařům, urologům a (nejde-li o screening) i lékařům dalších vybraných specializací

10. Leuprorelin lze nově aplikovat:

- a) perorálně
- b) infuzí 1× měsíčně

- c) formou implantátu v předplněné injekční stříkačce 1× za tři měsíce
- d) intramuskulárně

11. K obrácení interatriálního tlakového gradientu může dojít při:

- a) Valsalvově manévru
- b) plicní embolii
- c) plicní hypertenzi
- d) všech uvedených možnostech

12. V léčbě aterogenní dyslipidemie u hypertoniků preferujeme:

- a) iniciálně atorvastatin či rosuvastatin
- b) simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, lovastatin, dále při intoleranci extrakt z fermentované červené rýže
- c) libovolný statin v maximální tolerované dávce
- d) kyselinu bempedoovou

13. Praktický lékař v souvislosti s dispenzarizací a léčbou pacientů s hypertenzí:

- a) nevykazuje žádné výkony nad rámec kapitační platby
- b) vykazuje až 6 výkonů
- c) vykazuje vybrané sdílené kardiologické kódy
- d) indikuje 1× ročně echokardiografii

14. Mezi nezávislé prediktory závažných KV komplikací v perioperačním období nepatří:

- a) ICHS v anamnéze
- b) srdeční selhání v anamnéze
- c) autoimunitní tyreoiditida
- d) elevace kreatininu nad 177 μmol/l

15. Maskovaná hypertenze:

- a) není často vůbec diagnostikována
- b) zvyšuje riziko hypertenze, DM a kardiovaskulárních příhod
- c) je překvapivě častá, často u mladých mužů kuřáků
- d) platí vše uvedené

Správné odpovědi z minulého testu v SPM 5/2023: 1a, 2a, 3b, 4d, 5a, 6a, 7d, 8b, 9a, 10a, 11c, 12d, 13c, 14a, 15b

7.

LÉKAŘSKÁ KONFERENCE

**VŠEOBECNÝ
LÉKAŘ**



7. - 8. června 2024
Hotel Olšanka
Táboritská 23/1000, Praha 3

Přednášky:

- Dermatologie v ordinaci VPL
- Screeningové programy a úloha VPL
- Exantémová onemocnění
- Syndrom vyhoření
- Závislosti ve vyšším věku
a další

Přednášející:

- prof. MUDr. Jana Třešňák Hercogová, CSc.
- doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
- MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.
- PhLic. Kateřina Lachmanová, ThD.
- MUDr. Richard Krombholz, MBA, LL.M.
a další osobnosti

REGISTRACE:

Barbora Urbanová

778 977 174

konference@vseobecnylekar.cz

Vzdělávací akce je pořádána v rámci celoživotního vzdělávání
dle Stavovského předpisu č. 16 České lékařské komory
a bude ohodnocena 12 kredity.

Účastnický poplatek zahrnuje vstup na konferenci, dopolední
coffee break, oběd včetně nápoje, odpolední coffee break:
poplatek za oba dny 2.300 Kč
společenský večer (raut, živá hudba) 550 Kč.

Přihlášky k pasivní účasti hostů jsou přijímány do naplnění kapacity sálu.
Poplatek uhradte až po potvrzení účasti.

WWW.VSEOBEKNYLEKAR.CZ

Odborný garant: prim. MUDr. Olga Janovská

Organizátor: Ing. Tomáš Janovský, VŠEOBECNÝ LÉKAŘ

OMRON

No 1 ZNAČKA
DOPORUČOVÁNA
KARDIOLOGY*

*Pro domácí měření krevního tlaku v Evropě (EU9)
Kantar Health, průzkum s kardiology (2019)



Distributor pro ČR: www.celimed.cz