VESTNÍK

MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Osobitné vydanie | Dňa 15. júla 2021 | Ročník 69

OBSAH:

"Tvorba nových a inovovaných preventívnych a štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe",

„Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe“,

„Tvorba odporúčaných a štandardných postupov pre výkon prevencie a včasnej intervencie v súvislosti s migráciou štátnych príslušníkov tretích krajín na Slovensku“

Zoznam schválených štandardných postupov

MINISTERSTVO ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY

MINISTERSTVO VNÚTRA SLOVENSKEJ REPUBLIKY

MINISTERSTVO PRÁCE, SOCIÁLNYCH VECÍ A RODINY SLOVENSKEJ REPUBLIKY

EURÓPSKA ÚNIA
Európsky sociálny fond
Európsky fond regionálneho rozvoja

OPERAČNÝ PROGRAM ĽUDSKÉ ZDROJE

Štandardné postupy

ISF AMIF

Európska únia
Fond pre vnútornú bezpečnosť
Fond pre azyl, migráciu a integráciu

Zdravie a migrácia

Preventívne postupy

Obsah – Osobitná čiastka

Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe		
Číslo ŠP	**Názov štandardu**	**Strana**
016	Nefarmakologická prevencia a liečba neurodegeneratívnych ochorení. Pohybové, kognitívne a nutričné intervencie v prevencii progresie Parkinsonovej choroby	**5**
017	Štandardný postup pre skríning zriedkavých geneticky podmienených extrapyramidových ochorení so vznikom v detskom veku a mladej dospelosti	**44**
018	Štandardný postup na vykonávanie lekárskeho ožiarenia a na výkon prevencie - skríningová mamografia/Štandardný postup na výkon prevencie karcinómu prsníka metódou populačného skríningu-skríningová mamografia	**69**
019	Štandardný postup pre výkon prevencie skríningu kolorektálneho karcinómu v populácii so zvýšeným rizikom kolorektálneho karcinómu	**117**
020	Pediatrické odporúčania pre manažment detského a dospievajúceho pacienta v súvislosti s ochorením COVID 19	**144**
021	Odporúčaný postup Slovenskej angiologickej spoločnosti k profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov s infekciou COVID-19	**171**
022	Odporúčaný postup pre výkon prevencie: Nefarmakologická prevencia a liečba neurodegeneratívnych ochorení. Pohybové, kognitívne a nutričné intervencie v prevencii demencií	**179**
023	Postnatálny sonografický skríning vrodených vývojových chýb uropoetického systému	**216**
024	Biomonitoring populácie Slovenskej republiky toxickým látkam z prostredia	**233**

Tvorba nových a inovovaných štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe		
Číslo ŠP	**Názov štandardu**	**Strana**
134	Odporúčaný postup Slovenskej angiologickej spoločnosti k profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov s infekciou COVID-19	**172**
135	Manažment nemelanómovej rakoviny kože (NMSC - Non Melanoma Skin Cancer) Rakovina z keratinocytov (KC- Keratinocyte Cancer) Manažment kožného skvamocelulárneho karcinómu (cSCC)	**290**
0082R1	1.revízia - Štandardný diagnostický a terapeutický postup u pacienta s hyperprolaktinémiou	**308**
136	Komplexná rehabilitačná liečba po ruptúre LCA	**325**
137	Prevencia, diagnostika a liečba peripartálneho krvácania	**358**

138	Akútne vírusové hepatitídy	**372**
139	Exantémové infekčné ochorenia	**394**
140	Uzlinový syndróm	**417**
143	Štandardný diagnosticko-terapeutický postup pri pozitívnom výsledku postnatálneho sonografického skríningu VVCH UPT	**437**
0084R1	1.revízia - Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment pacienta s akútnym koronárnym syndrómom	**455**
144	Diagnostika a liečba alergie na bielkoviny kravského mlieka	**483**
145	Štandardný diagnostický postup pre Mikrobiálne ochorenia horných dýchacích ciest	**498**
146	Komplexný manažment pacienta so závislosťou od alkoholu	**535**
147	Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment nadhmotnosti / obezity v dospelom veku	**560**
148	Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku u myelodysplastického syndrómu (MDS)	**599**
149	Vyšetrenie živého darcu obličky	**618**
154	Otoskleróza	**659**
155	Pediatrické odporúčania pre manažment detského a dospievajúceho pacienta v súvislosti s ochorením COVID 19	**145**
156	Diagnosticko-terapeutický štandard pre Lennoxov–Gastautov syndróm	**672**
157	Štandardný diagnostický a liečebný postup pri kompenzácii poruchy sluchu načúvacími prístrojmi u detí	**680**
158	Hyposaturačné syndrómy asociované so spánkom	**739**
159	Idiopatická pľúcna fibróza	**758**
160	Syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu u dospelých	**775**
0029R2	2. revízia - Štandardný postup na vykonávanie lekárskeho ožiarenia a na výkon prevencie - skríningová mamografia / Štandardný postup na výkon prevencie karcinómu prsníka metódou populačného skríningu - skríningová mamografia	**70**
161	Štandard kontroly účinku čistenia a dezinfekcie zdravotníckej pomôcky	**795**
163	Manažment pacienta s anafylaxiou v prednemocničnej neodkladnej zdravotnej starostlivosti - diagnosticko-liečebný štandard	**804**

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Nefarmakologická prevencia a liečba neurodegeneratívnych ochorení. Pohybové, kognitívne a nutričné intervencie v prevencii progresie Parkinsonovej choroby

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
016	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Barbara Ukropcová, PhD; MUDr. Igor Straka, PhD; Mgr. Jozef Ukropec, DrSc; PaedDr. Erika Kovácsová, PhD; MUDr. Oľga Duraníková; MUDr. Kristína Kulcsárová; MUDr. Laura Gombošová PhD; MSc. Petronela Forišek-Paulová; doc. Mgr. Milan Sedliak, PhD; doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík, MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD.; Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; Ing. Kristián Šufliarsky; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Kľúčové slová

aeróbny tréning, cvičenie, demencia, diéta, intervencia, kognitívna dysfunkcia, kognitívny tréning, nutrienty, Parkinsonova choroba, pohybová aktivita, premotorické štádium Parkinsonovej choroby, prevencia, prodromálna Parkinsonova choroba, sarkopénia, sarkopenická obezita, sedavý životný štýl, silový tréning, výživa, životný štýl

Zoznam skratiek

BMC	Biomedicínske centrum
BMI	Body Mass Index, index telesnej hmotnosti
CPA	Centrum pohybovej aktivity
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension, antihypertenzívna diéta
DHA	kyselina dokozahexaénová
EBM	Evidence Based Medicine, medicína založená na dôkazoch
EPA	kyselina eikozapentaénová
fT4	free thyroxin, voľný tyroxín
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein, vysokosenzitívny C-reaktívny proteín
HRR	Heart Rate Reserve, tepová rezerva
KT	kognitívny tréning
MCI	Mild Cognitive Impairment, mierna kognitívna dysfunkcia
MeDi diéta	(Mediterraneandiet, stredomorská diéta)
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale, modifikovaná Unifikovaná hodnotiaca škála PCh
MIND diéta	(Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)
MK	mastná kyselina
PA	pohybová aktivita
PCh	Parkinsonova choroba
RBD	REM sleep Behavior Disorder, porucha správania počas REM spánku
REM	Rapid Eye Movement, fáza spánku s rýchlym pohybom očí
T2D	diabetes 2. typu
RM	Repetition Maximum, opakovacie maximum
RPE	Rate of Perceived Exertion, subjektívne vnímanie fyzickej námahy
SAV	Slovenská akadémia vied
TSH	tyroideu stimulujúci hormón
VO_2max	maximálna aeróbna kapacita
SZO	Svetová zdravotnícka organizácia

Zhrnutie a odôvodnenie vývoja preventívneho postupu

Tento odporúčaný postup slúži ako odborné usmernenie a popisuje diagnostiku a intervencie, zamerané na modifikovateľné faktory životného štýlu (pohybové, kognitívne a nutričné) u pacientov v premotorickom, včasnom a strednom štádiu Parkinsonovej choroby (PCh).

Cieľom preventívneho postupu je:

- Zlepšenie identifikácie rizikových faktorov životného štýlu u pacientov s PCh, ktoré majú značný potenciál urýchliť progresiu ochorenia;
- Zvýšenie záchytu komorbidít (obezita, metabolický syndróm, prediabetes), ktoré podporujú progresiu ochorenia a môžu byť pozitívne ovplyvnené intervenciou v zmene životného štýlu;
- Spomalenie progresie PCh, zlepšenie klinického stavu (motorické aj nemotorické príznaky) pacientov a kvality ich života vplyvom edukácie a intervencie, zameranej na dlhodobú modifikáciu životného štýlu;

- Zvýšenie efektivity vynaložených finančných prostriedkov v súvislosti s implementáciou navrhovaných postupov;
- Vytvorenie algoritmu diagnostiky a odporúčaní životného štýlu, použiteľného v rámci prevencie progresie PCh.

Kompetencie

Prevencia progresie Parkinsonovej choroby (PCh) závisí na dlhodobej spolupráci pacienta a jeho príbuzných/opatrovateľov s kompetentnými odborníkmi, ku ktorým sa zaraďujú lekári so špecializáciou v odbore neurológia, psychiatria, všeobecné lekárstvo, kvalifikovaní nutriční terapeuti (prípadne kvalifikovaní výživoví poradcovia), odborníci na pohybové aktivity (lekári so špecializáciou v odbore fyziatria, telovýchovné lekárstvo, tréneri, fyzioterapeuti) a psychológovia, liečební pedagógovia, sociálni pracovníci, klinickí logopédi, verejní zdravotníci, sestry a ďalší odborný personál.

Lekár so špecializáciou všeobecné lekárstvo posudzuje celkový zdravotný stav pacienta, vrátane kardiometabolického rizika, prítomnosti pridružených ochorení a komplikácií. V indikovaných prípadoch odosiela pacienta k neurológovi a odporučí úpravu životného štýlu (pohybovej aktivity, výživy a kognitívneho tréningu, v spolupráci s odborníkmi v oblasti pohybovej aktivity, výživy a psychológie, špecifikované nižšie).

Lekár so špecializáciou v odbore neurológia: poskytuje diagnostickú a liečebno-preventívnu starostlivosť, odporúča úpravu životného štýlu (formou konkrétnych odporúčaní pohybovej aktivity, výživy, kognitívneho tréningu), edukuje a motivuje pacienta/príbuzných/ opatrovateľov. V spolupráci s ďalšími odborníkmi v oblasti pohybovej aktivity, výživy a psychoterapie navrhuje pacientovi preventívny (liečebno-preventívny) postup, vrátane úpravy stravovania, pohybovej aktivity a kognitívneho tréningu. Sám alebo v spolupráci s odborníkmi (lekármi-špecialistami, ako sú internista, diabetológ, kardiológ, psychiater a pod.) indikuje ďalšie vyšetrenia a posudzuje, navrhuje a iniciuje prevenciu/liečbu/starostlivosť v prípade komorbidít/komplikácií (frailty syndróm, kardiometabolické ochorenia, depresia a pod).

Sestra sa podieľa na edukácii a motivácii pacienta (jeho príbuzných/opatrovateľov) k zmene, v špecializovaných pracoviskách sa môže podieľať aj na diagnostike a monitorovaní vybraných parametrov (meranie antropometrických parametrov: BMI, obvod pása, telesné zloženie; svalovej sily, dotazníky na stanovenie profilu výživy a pohybovej aktivity, zapisovanie záznamov z akcelerometrov/krokomerov a pod.).

Nutričný terapeut zabezpečuje nutričný screening, ktorý zahŕňa antropometrické merania, zisťovanie vývoja telesnej hmotnosti, stravovacích návykov, 24 hodinového spätného diétneho záznamu. Podľa výsledkov navrhuje individualizovanú nutričnú intervenciu, upravuje stravovacie zvyklosti a jedálniček pacienta. Edukuje a motivuje pacienta.

Odborník v oblasti pohybovej aktivity (fyziater, fyzioterapeut, telovýchovný lekár, kvalifikovaný tréner) motivuje, edukuje a poskytuje poradenstvo, v spolupráci s lekárom – špecialistom (neurológ, psychiater, diabetológ, kardiológ a pod.) vytvára individualizovaný pohybový a cvičebný plán, ktorý zohľadňuje aktuálny zdravotný stav, silové schopnosti, fyzickú zdatnosť a zdravotné obmedzenia pacienta, a zabezpečuje odborné vedenie pri realizácii pohybového/tréningového programu.

Psychológ zabezpečuje psychologickú diagnostiku, psychoterapiu a kognitívny tréning. Využíva klinické (anamnéza, pozorovanie, rozhovor) a testové metódy. Psychológ sa teda podieľa na prevencii, edukácii, poradenstve, psychodiagnostickej a psychoterapeutickej činnosti.

Výživový poradca je voľná živnosť, ku ktorej nie je legislatívne špecifikované nevyhnutné vzdelanie (na rozdiel od nutričného terapeuta, ktorý je zdravotníckym pracovníkom, a musí mať vysokoškolské alebo úplné stredné odborné vzdelanie [Ministerstvo zdravotníctva SR 2020]). Existuje mnoho kurzov pre výživových poradcov s rôznou úrovňou a dĺžkou trvania.

Sociálny pracovník poskytuje sociálno-právne poradenstvo a podporu ako aj pomoc vo forme sociálnych služieb; pomáha pri zabezpečovaní základných potrieb, uplatňovaní a ochrane práv; vykonáva terénnu sociálnu prácu, komunikuje s klientami, úradmi a inštitúciami; poskytuje komunitnú starostlivosť a realizuje psychorehabilitáciu v rámci prevencie vzniku sociálnych a zdravotných problémov; deteguje seniorov s kognitívnymi problémami.
Verejný zdravotník organizuje a spolupracuje na zabezpečovaní populačných skríningov, podieľa sa na edukácii, monitorovaní rizikových faktorov životného štýlu ako aj na implementácii programov komplexnej úpravy životného štýlu, v spolupráci s ostatnými odborníkmi.
Liečebný pedagóg, liečebný pedagóg so špecializáciou zabezpečuje liečebno-pedagogickú diagnostiku (anamnestické vyšetrenie, analýza aktuálnych potrieb pacienta a jeho rodiny), v spolupráci s ošetrujúcim lekárom pacienta a odborníkmi v oblasti výživy a pohybovej aktivity indikuje metódy nefarmakologického prístupu (špecifikované v časti kompetencie); zabezpečuje tvorbu individuálneho a skupinového terapeutického plánu a podieľa sa na realizácii individuálnej a skupinovej nefarmakologickej prevencie a terapie (špecifikované nižšie), edukácii pacientov a ich príbuzných, liečebno-pedagogickom poradenstve, liečebno-pedagogickej intervencii, komunitnej starostlivosti, tréningu psychosociálnych zručností, tréningu kognitívnych funkcií a aktivácii životného štýlu.
Klinický logopéd zabezpečuje skríning, diagnostiku a terapiu porúch reči a prehĺtania; s odborníkmi v oblasti výživy sa podieľa na úprave stravovacích návykov pri poruchách prehĺtania; indikuje a realizuje nefarmakologické terapeutické postupy v oblasti porúch reči a prehĺtania, cvičenie v oblasti oromotoriky, alternatívnej komunikácie, s pomôckami a bez nich; edukuje pacientov a ich rodinných príslušníkov v tejto oblasti**.**
Laboratórny diagnostik realizuje biochemické analýzy, ktoré indikuje lekár-špecialista (všeobecný lekár pre dospelých, diabetológ, neurológ, psychiater, internista a ďalší).

Indikovať vyšetrenie rizikových faktorov životného štýlu a ich zdravotných dôsledkov/komorbidít je v kompetencii:

- Lekára so špecializáciou v odbore: všeobecný lekár pre dospelých, neurológ, psychiater, diabetológ, internista, kardiológ, gastroenterológ, fyziater-rehabilitačný lekár, telovýchovný lekár, ortopéd.

Realizovať vyšetrenie rizikových faktorov životného štýlu, ich zdravotných dôsledkov/komorbidít a kapacity absolvovať fyzický tréning je v kompetencii:

- Lekára so špecializáciou v odbore: neurológ, fyziater-rehabilitačný lekár (vyšetrenie motorických funkcií a klinického stavu pacienta s PCh, posúdenie kapacity absolvovať fyzický tréning vzhľadom na stav základného ochorenia);
- Lekára so špecializáciou v odbore: všeobecný lekár pre dospelých, neurológ, psychiater, diabetológ, internista, kardiológ, gastroenterológ, fyziater-rehabilitačný lekár, telovýchovný lekár, ortopéd (monitorovanie profilu pohybovej aktivity, kardiometabolických a antropometrických parametrov);
- Psychológa, logopéda, liečebného pedagóga (posúdenie kognitívnych funkcií, kognitívny skríning v rámci primárnej a/alebo sekundárnej prevencie, psychologické testovanie, tréning kognitívnych funkcií, psychomotorická terapia, arteterapia, ergoterapia, muzikoterapia, terapia hrou, biblioterapia, dramatoterapia a podobne, psychosociálna rehabilitácia, poradenstvo, rehabilitácia, rodinná a komunitná starostlivosť a iné obdobné nefarmakologické prístupy);
- Výživového špecialistu, nutričného terapeuta (posúdenie a úprava výživy);
- Logopéda (posúdenie porúch reči a prehĺtania, posúdenie a úprava výživy);
- Fyziatra-rehabilitačného lekára, fyzioterapeuta, telovýchovného lekára, internistu, kardiológa (posúdenie kardiovaskulárnej kapacity absolvovať aeróbny tréning s vyššou intenzitou);

- Sestry (napr. v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých, diabetológa, kardiológa, internistu, psychiatra, fyziatra-rehabilitačného lekára a ďalších lekárov-špecialistov, uvedených v tomto štandarde). V kompetencii sestry je edukácia pacienta (jeho príbuzných/opatrovateľov), diagnostika a monitorovanie vybraných parametrov (meranie antropometrických parametrov: BMI, obvod pása, telesné zloženie; meranie svalovej sily; implementácia dotazníkov na stanovenie profilu výživy a pohybovej aktivity, sledovanie a zapisovanie záznamov z akcelerometrov/krokomerov).

Indikovať intervenciu v životnom štýle je v kompetencii:

- Lekára so špecializáciou v odbore: všeobecný lekár pre dospelých, neurológ, psychiater, diabetológ, internista, kardiológ, gastroenterológ, fyziater-rehabilitačný lekár (pohybová aktivita, výživa, kognitívny tréning);
- Výživového špecialistu, nutričného terapeuta (výživa);
- Logopéda (poruchy reči a prehĺtania, výživa);
- Psychológa, liečebného pedagóga (tréning kognitívnych funkcií, psychomotorická terapia, arteterapia, ergoterapia, muzikoterapia, terapia hrou a podobne, psychosociálna rehabilitácia, poradenstvo, rehabilitácia, rodinná a komunitná starostlivosť a iné obdobné nefarmakologické prístupy);
- Telovýchovného lekára (pohybová aktivita, fyzický tréning).

Realizovať intervenciu zameranú na zmenu životného štýlu je v kompetencii:

- Lekára so špecializáciou v odbore: fyziater-rehabilitačný lekár, telovýchovný lekár (fyzický tréning, rehabilitácia, programy pohybovej aktivity);
- Fyzioterapeuta, kvalifikovaného trénera so skúsenosťami s prácou s pacientami s Parkinsonovou chorobou - PCh (fyzický tréning, programy pohybovej aktivity);
- Psychológa, psychiatra, liečebného pedagóga (kognitívny tréning, psychomotorická terapia, arteterapia, ergoterapia, muzikoterapia, terapia hrou, biblioterapia, dramatoterapia a podobne, psychosociálna rehabilitácia, poradenstvo, rehabilitácia, rodinná a komunitná starostlivosť a iné obdobné nefarmakologické prístupy);
- Výživového špecialistu, nutričného terapeuta (výživa);
- Sestry (v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých, diabetológa, kardiológa, internistu, kardiológa, psychiatra, fyziatra-rehabilitačného lekára a ďalších lekárov-špecialistov, uvedených v tomto štandarde) (edukácia pacienta, prípadne jeho príbuzných/opatrovateľov, diagnostika a monitorovanie vybraných parametrov) (Mikuľáková, Gavalierová 2020).

Predpokladom efektivity odporúčaní na zmenu životného štýlu a ich dlhodobej implementácie do života pacienta je sieťovanie/komunikácia medzi odborníkmi (zdravotníckym aj nezdravotníckym personálom), pacientom a jeho/jej opatrovateľmi/rodinnými príslušníkmi; edukácia pacientov a rodinných príslušníkov, s cieľom zvýšiť motiváciu a adherenciu k intervencii zameranej na zmenu životného štýlu ako aj dlhodobé monitorovanie životného štýlu a jeho vplyvu na pacienta. Dôležité je, aby sa monitorovanie faktorov životného štýlu a s nimi asociovaných výstupov stalo trvalou súčasťou manažmentu pacienta s PCh, rovnako ako farmakoterapia či iné medicínske postupy.

Úvod

Charakteristika problému

Početné klinické štúdie poukazujú na to, že pravidelné cvičenie, výživové intervencie a kognitívny tréning majú značný potenciál pozitívne ovplyvniť priebeh ochorenia a kvalitu života pacientov s PCh, a mali by teda byť súčasťou komplexného manažmentu pacientov s týmto chronickým ochorením. Individualizovaná pohybová aktivita a fyzioterapia, úprava výživy a kognitívny tréning s cieľom zlepšenia mobility, zvýšenia fyzickej zdatnosti, svalovej sily, zlepšenia metabolizmu, motorických

a kognitívnych funkcií by mali byť integrálnou doplnkovou liečbou ku farmakoterapii u všetkých pacientov s PCh (Martignon et al., 2020; Radder et al., 2020).

Cieľ štandardu: zlepšenie motorických a kognitívnych funkcií a samostatného fungovania jedincov so zvýšeným rizikom vzniku PCh, redukcia rizika vzniku PCh u pacientov s premotorickou, včasnou a stredne pokročilou PCh. Zlepšenie celkového zdravotného stavu pacientov s PCh; zníženie rizika vzniku komorbidít a zvýšenie kvality života. Zadefinovanie potreby vzdelávania zdravotného personálu/odborníkov (výživa/pohyb/kognitívny tréning) a vytvorenia systému implementácie komplexnej modifikácie životného štýlu v klinickej praxi.

Cieľová populácia sú **(i)** jedinci/pacienti so zvýšeným rizikom vzniku PCh: seniori s pozitívnou rodinnou anamnézou neurodegeneratívneho ochorenia a so zvýšeným kardiometabolickým rizikom - s metabolickým syndrómom, dyslipidémiou, hypertenziou, viscerálnou obezitou, sarkopenickou obezitou, prediabetom alebo diabetom 2. typu, ischemickou chorobou mozgu; **(ii)** jedinci/pacienti s príznakmi asociovanými s Parkinsonovou chorobou v premotorickom štádiu (hyposmia, depresia, porucha správania v REM fáze spánku, obstipácia a iné), pacienti s včasným a stredným štádiom PCh.

Intervencia: (i) pohybová aktivita (aeróbne aktivity: rýchla chôdza, severská chôdza, tanec, plávanie, bicyklovanie; tréning/štruktúrovaná pohybová aktivita – cvičenie pod dohľadom trénera: tréning flexibility, rovnováhy, aeróbny tréning, silový tréning; prerušovanie sedavého správania minimálne každú hodinu venovať niekoľko minút mierne až stredne intenzívnej aktivite); **(ii)** kognitívny tréning, psychomotorická terapia, arteterapia, ergoterapia, muzikoterapia, terapia hrou a podobne, psychosociálna rehabilitácia, poradenstvo, rodinná a komunitná starostlivosť a podobne; **(iii)** úprava výživy a stravovacích návykov, suplementácia deficitov.

Pred individualizovaným odporúčaním pohybovej intervencie je dôležité posúdenie (i) zdravotného stavu (komorbidity, zdravotné obmedzenia, medikácia); (ii) fyzickej zdatnosti, sily a preferencie pacienta a jeho pripravenosti na zmenu (anamnéza, dotazníky, objektívne meranie: krokomery, akcelerometre, aplikácie v mobilnom telefóne a pod.). Vzhľadom na adaptáciu na tréning je tiež dôležité posúdenie výživy a suplementácia deficitov mikro- (vitamíny, minerály) a makronutrientov (proteíny).

Merateľné parametre (výstupy): absencia progresie zhoršovania prípadne zlepšenie motorických a kognitívnych funkcií (motorické a kognitívne testy); udržanie/zlepšenie samostatného fungovania a zlepšenie funkcií autonómneho nervového systému (tlak krvi a ortostatická hypotenzia, obstipácia, ťažkosti s močením) u diagnostikovaných pacientov; zlepšenie kvality života; redukcia počtu komplikácií ochorenia (fraktúry, hospitalizácie, pneumónia a iné) u diagnostikovaných pacientov; absencia progresívneho zhoršovania resp. zlepšenie kardiometabolických rizikových faktorov (parametre metabolického syndrómu, lepšia kompenzácia diabetu 2. typu); zlepšenie antropometrických parametrov: pokles BMI/obvodu pása, telesné zloženie: pokles tukovej hmoty, zvýšenie netukovej telesnej hmoty, pokles viscerálnej adipozity); zvýšenie svalovej sily (ručná dynamometria); zrýchlenie chôdze v teste merania rýchlosti chôdze na 10m; pokles tepovej frekvencie, pokles tlaku krvi, zvýšenie aeróbnej fyzickej zdatnosti (zvýšenie maximálnej aeróbnej kapacity - VO_2max: Rockportov test chôdze, spiroergometria).

Cieľoví odborníci, pre ktorých je štandard určený: praktickí lekári, neurológovia, psychiatri, ďalší lekári-špecialisti (internisti, diabetológovia, endokrinológovia, kardiológovia, gastroenterológovia, ortopédi); klinickí psychológovia, liečební pedagógovia; klinickí logopédi, výživoví špecialisti, nutriční terapeuti; fyzioterapeuti, telovýchovní lekári, fyziatri-rehabilitační lekári, tréneri; verejní zdravotníci.

Pri tvorbe týchto odporúčaní sme vychádzali z aktualizovaných odporúčaní a odborných štandardov, metaanalýz, systematických prehľadných článkoch a relevantných klinických štúdií, vybraných na podklade definovaných kľúčových slov a inklúznych/exklúznych kritérií.

Prevencia

Vzhľadom na väčší potenciál intervencie s modifikáciou životného štýlu ovplyvniť premotorické, či včasné klinické štádiá Parkinsonovej choroby je dôležité zamerať sa na včasnú diagnostiku a implementáciu preventívnych programov (Ahlskog, 2018; Mantri et al., 2018; Martignon et al., 2020).

Kognitívne intervencie sú v prevencii neurodegeneratívnych ochorení veľmi dôležité a patria k základným protektívnym faktorom kognitívnych funkcií. Intervencie so zameraním na podporu kognitívnych funkcií boli efektívne nielen v populácii seniorov alebo u aktívnych zdravých seniorov, ale aj u pacientov s PCh. Kognitívne poruchy sú najčastejšími nemotorickými príznakmi Parkinsonovej choroby, pričom 25 až 30% pacientov má kognitívne deficity už na začiatku ochorenia a 50% pacientov preukáže významný kognitívny pokles v prvých troch až piatich rokoch ochorenia. Mierne kognitívny deficit (MCI) postihuje 18,9 až 38,2% pacientov vo včasnom štádiu ochorenia a u viac ako 25% pacientov s MCI s diagnózou PCh sa do 3 rokov vyvinie demencia. Tieto príznaky majú negatívny vplyv na kvalitu života pacientov a každodenné životné aktivity (Petrelli et al., 2014; Foster, Spence, Toglia, 2018; Orgeta, 2020, Gavelin et al., 2020b). Poruchy kognitívnych schopností ovplyvňujú fungovanie a kvalitu života nielen pacienta, ale celej rodiny, často viac ako motorické prejavy ochorenia (Leroi et al. 2012; Mack, Marsh, 2017; Alzahrani, Venneri, 2018). Predstavujú výzvu pre každodenné fungovanie a sú hlavnou príčinou straty nezávislosti a inštitucionalizácie pacientov s PCh. Účinná terapia kognitívnych porúch u PCh je dôležitou, ale neuspokojenou potrebou. Výskum a empirické testovanie intervencií s cieľom spomalenia/zastavenia/zvrátenia poklesu kognitívnych funkcií pri PCh sú nevyhnutné.

Klinické intervenčné štúdie poukazujú aj na priaznivé účinky **fyzického** (vytrvalostného aj silového) **tréningu** u pacientov s PCh. Fyzický tréning prispieva k:

- zlepšeniu motorických funkcií, rovnováhy a funkčnej kapacity kostrového svalstva,
- zvýšeniu fyzickej zdatnosti a celkovej funkčnej kapacity pacienta,
- úprave energetického metabolizmu s následným znížením rizika vzniku metabolického syndrómu a diabetu 2. typu,
- celkovému zlepšeniu porúch nálady,
- zlepšeniu kvality života,
- potenciálne aj ku spomaleniu progresie neurodegeneratívneho procesu.

Pravidelná pohybová aktivita pod vedením lekára, skúseného fyzioterapeuta/kvalifikovaného trénera by preto mala byť integrálnou súčasťou liečby pacientov s PCh a jej prínos by mal byť zdôraznený aj ako jeden zo spôsobov oddialenia progresie samotného ochorenia. Viaceré štúdie potvrdili pozitívny vplyv cvičenia na niektoré kardiometabolické rizikové faktory cerebrálneho poškodenia – hypertenzia, hyperglykémia, systémový subklinický zápal, ektopická akumulácia lipidov, lipotoxicita, inzulínová rezistencia, dyslipidémia (Richter and Hargreaves, 2013). Pravidelná pohybová aktivita tiež priaznivo ovplyvňuje množstvo a funkčný stav mitochondrií, poruchy ktorých sa uplatňujú v patogenéze PCh (Rowe et al., 2012).

Existujú dôkazy z animálnych aj humánnych modelov, že pravidelná pohybová aktivita u pacientov s PCh má neuroprotektívny efekt bez ohľadu na štádium ochorenia (Ahlskog, 2018; Fisher et al., 2008; Frazzitta et al., 2014; Hirsch and Farley, 2009; Hou et al., 2017; Martignon et al., 2020) a vedie k zlepšeniu motorických, nemotorických a liekmi indukovaných príznakov (Martignon et al., 2020; Radder et al., 2020).

Vzhľadom na komplexnú patogenézu neurodegeneratívneho procesu, ku ktorej prispieva aj metabolická dysfunkcia a systémový zápal, sú z hľadiska prevencie dôležité aj nutričné intervencie zamerané na prevenciu diabetu 2. typu (T2D), ktorý je dobre známym rizikovým faktorom rozvoja PCh a bol zaradený aj do revidovanej verzie výskumných kritérií pre premotorickú/prodromálnu PCh (Heinzel et al, 2019). Komplexné intervencie zamerané na životný štýl, ktoré vedú k zníženiu výskytu T2D, majú potenciál do určitej miery priaznivo ovplyvniť aj vznik a progresiu PCh. Systematický prehľad komplexných stravovacích vzorov v súvislosti s PCh poukazujúci na prínos vyššej adherencie k zmenám výživových vzorov MIND, MeDI a DASH (podrobnejšie v kapitole, venovanej prevencii a liečbe) na nižší výskyt PCh prináša prehľadná práca (Sánchez-Sánchez, 2020).Vyššia adherencia k tzv. rozvážnej diéte (prudent diet: vysoký príjem ovocia, zeleniny, strukovín, celozrnných výrobkov, hydiny a rýb – v korelácii s vyšším MeDi skóre) bola pri longitudinálnom sledovaní inverzne asociovaná s rizikom PCh v porovnaní s tzv. stravou západného typu (Western diet: vysoký príjem červeného mäsa, spracovaného mäsa, bielej múky, resp. necelozrnných výrobkov, hranoliek, zákuskov a sladkostí, plnotučných mliečnych výrobkov) (Gao, 2007).

Epidemiológia

Parkinsonova choroba (PCh) je druhé najčastejšie neurodegeneratívne ochorenie, ktorým podľa údajov z Národného centra zdravotníckych informácií na Slovensku v roku 2018 trpelo skoro 25 000 pacientov. Parkinsonovu chorobu vieme pomerne úspešne symptomaticky liečiť, avšak dodnes neexistuje efektívna neuroprotektívna alebo neuroreštauračná liečba. So zlepšovaním úrovne zdravotnej starostlivosti, ako aj predlžovania priemerného veku dožitia, bude rásť aj prevalencia PCh. Je predpoklad, že do roku 2030 sa počet pacientov s PCh zdvojnásobí (Dorsey et al., 2007). Preto budú rásť náklady na liečbu samotnej PCh, ale aj sekundárne náklady v súvislosti s komplikáciami PCh (napr. pády), ako aj náklady na sociálnou starostlivosť o pacientov.

Etiológia a patofyziológia

K patogenéze PCh a progresii ochorenia môže prispievať aj sedavý životný štýl, nízka fyzická aktivita a zdatnosť, nadmerný energetický príjem, nadhmotnosť a obezita, a s nimi asociované poruchy metabolizmu (prediabetes, diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndróm) (Schon et al., 2019). Metabolické poruchy sa u pacientov s PCh vyskytujú častejšie a môžu prispievať k akcelerácii neurodegeneratívneho procesu a k zhoršeniu klinického stavu pacientov (Cereda et al., 2013). Fyzická aktivita predstavuje modifikovateľný faktor životného štýlu s potenciálom pozitívne ovplyvniť klinický stav, motorické a kognitívne funkcie, metabolizmus, a tým aj kvalitu života a prognózu pacientov s PCh (Mantri et al., 2018). Predpokladá sa aj potenciálny neuroprotektívny efekt pohybovej aktivity u pacientov s PCh.

Faktory vonkajšieho prostredia predstavujú významný faktor v etiopatogenéze PCh. Prospektívna štúdia s populáciou viac ako 900 tisíc jedincov jednoznačne potvrdila asociáciu medzi fyzickou inaktivitou v strednom veku života a rizikom vzniku PCh. Jedinci, ktorí sa pravidelne venovali aspoň stredne intenzívnej fyzickej aktivite, mali až o 40 % nižšie riziko vzniku ochorenia (Xu et al., 2010). Tento trend bol potvrdený aj ďalšími longitudinálnymi prospektívnymi štúdiami, avšak fyzická aktivita nízkej intenzity (t.j. rýchla chôdza) nebola

spojená so zníženým rizikom PCh (Chen et al., 2005; Thacker et al., 2008). Okrem samotnej pravidelnosti má teda vplyv na riziko vzniku PCh aj intenzita fyzickej aktivity (Yaffe et al., 2007).
Sedavý spôsob života významne prispieva ku vzniku sarkopénie asociovanej s vekom, ktorej dôsledkom je atrofia svalových vlákien, ektopická akumulácia lipidov v kostrových svaloch a poruchy funkčného stavu mitochondrií. To má za následok akceleráciu rozvoja inzulínovej rezistencie a prispieva k chronickému subklinickému zápalu v periférnych tkanivách (Franceschi, 2007; Kalinkovich and Livshits, 2017; Kim and Choi, 2015). Chronický zápal spolu s oxidačným stresom akcelerujú neuroinflamáciu v mozgu. Podobne ako na periférii, tak aj v centrálnom nervovom systéme negatívne ovplyvňuje signálnu funkciu bioaktívnych látok vrátane rastových faktorov, znižuje hladiny glutatiónu a iných významných antioxidantov a spája sa s poruchou respiračného reťazca na úrovni komplexu I v substantia nigra (Ammal Kaidery and Thomas, 2018; Banerjee et al., 2009; Sofic et al., 1992). Okrem toho bola v neuronálnych tkanivách pacientov s neurodegeneratívnymi ochoreniami pozorovaná porucha inzulínovej postreceptorovej signalizácie, a to aj bez prítomnosti periférnej inzulínovej rezistencie alebo diabetu 2. typu (Biessels and Reagan, 2015). Tieto zistenia poukazujú na fakt, že starnutie aj dlhodobý energetický nadbytok pri obezite a nedostatku pohybovej aktivity potenciálne aktivujú podobné patomechanizmy v periférnych tkanivách (kostrový sval, tukové tkanivo, pečeň, pankreas) ale aj v mozgu, a môžu prispievať k patogenéze neurodegeneratívnych ochorení. Chronický subklinický zápal, oxidačný stres, porucha funkcie mitochondrií a inzulínovej rezistencie sú faktory podieľajúce sa na poškodení mozgu, a tým aj na akcelerácii neurodegeneratívneho procesu – metabolická porucha na periférii zvyšuje, resp. akceleruje progresiu PCh. Preto pravidelná fyzická aktivita v kombinácii so zdravým životným štýlom môže znížiť nielen riziko vzniku PCh, ale aj spomaliť progresiu (Schön et al., 2019).

Strava západného typu (Western diet) bola identifikovaná ako riziková pre etiopatogenézu PCh, z hľadiska množstva kalórií, obsahu jednotlivých zložiek individuálne zvyšujúcich riziko aj z hľadiska celkového zloženia. Charakterizuje ju vysoký kalorický príjem, konzumácia jedál s vysokým obsahom nasýtených a ω-6 mastných kyselín, rafinovaného cukru, nadmerným príjmom soli, nízkym príjmom ω-3 mastných kyselín a vlákniny. Klinické štúdie dokumentujú súvislosť medzi závažnosťou parkinsonských príznakov a vyšším kalorickým príjmom. Konzumácia väčšieho množstva nasýtených živočíšnych tukov, ktorá je riziková aj vzhľadom na vznik poruchy metabolizmu glukózy, sa spája s vyšším rizikom PCh. Potraviny spojené s rýchlejšou progresiou PCh sú napr. konzervované ovocie a zelenina, sóda, vyprážané jedlá, hovädzie mäso, zmrzlina a syr – všetky charakteristické pre západný spôsob stravovania (Jackson et al., 2019).

Definícia a klasifikácia

Parkinsonova choroba je komplexné neurodegeneratívne ochorenie charakterizované triádou kardinálnych motorických príznakov – bradykinéza, pokojový tremor a rigidita.
Premotorické štádium Parkinsonovej choroby je štádium, pri ktorom už prebieha neuropatologický proces, môžu byť prítomné niektoré nemotorické príznaky, avšak ešte u pacienta nie sú plne rozvinuté motorické príznaky (t.j. kardinálne motorické príznaky).

Pacient ešte nespĺňa v súčasnosti platné diagnostické kritériá pre Parkinsonovu chorobu podľa International Parkinson and Movement Disorder Society (Postuma et al., 2015), toto štádium je podľa súčasných vedeckých poznatkov definované pri splnení kritérií pre prodromálnu Parkinsonovu chorobu podľa MDS (Heinzel et al. 2019).

Včasné štádium Parkinsonovej choroby je definované prítomnosťou kardinálnych motorických príznakov a dobrou odpoveďou na dopamínergnú liečbu (Berg et al., 2018).

Stredné štádium Parkinsonovej choroby je podmienené pokračujúcim neurodegeneratívnym procesom a liečbou, kedy sa skracuje účinnosť jednotlivých dávok dopamínergnej liečby a objavujú sa fluktuácie stavu (t.j. striedanie stavov dobrej a zlej hybnosti – ON-OFF).

Pokročilé štádium Parkinsonovej choroby je charakterizované ďalšou progresiou neurodegeneratívneho procesu, neskorými komplikáciami liečby, kedy sa vyskytujú výrazné fluktuácie stavu a dyskinézy (mimovôľové pohyby tela) alebo prejavmi, ktoré nie sú responzívne na štandardnú farmakologickú, chirurgickú alebo pumpovú terapiu (levodopa-rezistentný freezing chôdze a posturálna instabilita, dysfágia, demencia a iné).

Kognitívna dysfunkcia je charakterizovaná subjektívnym či objektívne merateľným poklesom aspoň jednej z domén kognitívnych (poznávacích) funkcií (epizodická pamäť, verbálne schopnosti (jazyk), zrakovo-priestorová orientácia, exekutívne funkcie, pozornosť).

Mierna kognitívna porucha (MCI) je stav, kedy dochádza k poškodeniu kognitívnych funkcií (jednodoménové alebo viacdoménové), avšak nie je obmedzený funkčný stav pacienta. Môže predstavovať prechodovú zónu medzi normálnym starnutím a demenciou ľahkého stupňa.

Modifikovaná škála podľa Hoehnovej a Yahra je základná škála pre hodnotenie štádia Parkinsonovej choroby, pričom ochorenie klasifikuje do stupňov 0-5. Je uvedená v kapitole Diagnostika, tab. 3.

Klinický obraz

Premotorické štádium Parkinsonovej choroby

V tomto štádiu sa PCh prejavuje nemotorickými príznakmi, ktoré môžu predchádzať prvej motorickej manifestácii aj o 10 a viac rokov. Medzi tieto príznaky zaraďujeme hyposmiu (zhoršenie čuchu), obstipáciu (zápcha), poruchy správania v REM fáze spánku (*REM sleep behavior disorder*, RBD), nadmernú dennú spavosť, depresiu, úzkosť a bolesť. Spektrum nemotorických príznakov premotorického štádia PCh je uvedené v tabuľke č. 1 (Jankovic and Tan, 2020; Pont-Sunyer et al., 2015).Vzhľadom na to, že do dnešného dňa neexistuje neuroprotektívna liečba PCh, je potrebné zamerať sa práve v tomto štádiu na životný štýl pacienta, s potenciálom priaznivo ovplyvniť progresiu ochorenia.

Tabuľka č. 1 Pont-Sunyer et al., 2015

Nemotorické príznaky premotorického štádia Parkinsonovej choroby		
> 10 rokov pred motorickou manifestáciou	**2 – 10 rokov pred motorickou manifestáciou**	**< 2 roky pred motorickou manifestáciou**
Obstipácia Živé sny, nočné mory Postprandiálna plnosť Intolerancia tepla/chladu Nadmerná denná spavosť Nadmerné potenie	Poruchy čuchu Poruchy nálady Poruchy chuti Únava Bolesť	Poruchy koncentrácie/ pozornosti Apatia Anhedónia Poruchy pamäti

Motorické príznaky Parkinsonovej choroby

Diagnózu PCh môžeme stanoviť až po objavení sa motorických príznakov ochorenia. Diagnóza PCh je prevažne klinická a o diagnóze idiopatickej PCh môžeme hovoriť, ak je v klinickom obraze prítomná bradykinéza v kombinácii s pokojovým tremorom alebo rigiditou, a sú splnené klinické diagnostické kritériá PCh (viď časť Diagnostika, Tabuľka č. 4).

- Bradykinéza je spomalenie pohybu, zníženie amplitúdy alebo rýchlosti pohybu (alebo progresívne váhanie/zastavenie), jedná sa o kľúčový kardinálny prejav ochorenia, ktorý musí byť prítomný u 100% pacientov v čase diagnózy PCh.
- Pokojový tremor sa zvyčajne objavuje na končatinách, brade, perách alebo sánke, typicky je potlačený počas pohybu, pri ustálení novej kľudovej alebo posturálnej (reemergentný tras) sa môže objaviť znovu. Pokojový tras je prítomný približne u 70% pacientov s PCh v priebehu ochorenia.
- Rigidita je zvýšenie svalového tonusu nezávislého na rýchlosti pasívneho pohybu, zhoršuje sa pri ko-aktivácii kontralaterálnych končatín (Postuma et al., 2015).

U väčšiny pacientov sú príznaky PCh od začiatku asymetrické, postupne sa príznaky objavujú aj na druhej strane tela a tiež sa zvýrazňujú axiálne príznaky (hypomímia, poruchy reči, poruchy rovnováhy a chôdze). Po viacerých rokoch sa rozvíja pokročilé štádium PCh, ktoré je spôsobené predovšetkým progresiou neurodegeneratívneho procesu, avšak parciálne aj maladaptáciou centrálneho nervového systému na pulzatilnú farmakologickú stimuláciu liekmi. Prejavuje sa motorickými fluktuáciami (skrátením až vymiznutím efektu jednotlivých dávok liekov, teda striedaním stavov dobrej a zlej hybnosti - ON-OFF stavov) a dyskinézami (mimovôľovými pohybmi tela) (Straka et al., 2019; Tarakad&Jankovic, 2017).

Nemotorické príznaky Parkinsonovej choroby

Nemotorické príznaky sa vyskytujú u všetkých pacientov s PCh vo všetkých štádiách ochorenia a významne prispievajú k zhoršenej kvalite života pacientov (Durcan et al., 2019; Valkovic et al., 2014). Prehľad nemotorických príznakov je uvedený v tabuľke č. 2. Je dôležité však poznamenať, že prostredníctvom fyzickej aktivity dokážeme modifikovať aj niektoré nemotorické príznaky (napr. poruchy nálady, únavu, kognitívne funkcie).

Tabuľka č. 2 Straka et al., 2019

Nemotorické príznaky Parkinsonovej choroby	
Premotorické príznaky a nemotorické príznaky včasného štádia PCh	**Nemotorické príznaky pokročilého štádia PCh**
Hyposmia Poruchy spánku - Poruchy správania v REM fáze spánku - Nadmerná denná spavosť - Insomnia Autonómna dysfunkcia - Gastrointestinálne problémy - Urogenitálne problémy - Ortostatická hypotenzia - Nadmerné potenie Poruchy zrakových funkcií Depresia a úzkosť Apatia Únava Bolesť	Kognitívny deficit Psychotické príznaky Behaviorálne poruchy - Impulzívne poruchy - Punding - Dopamínový dysregulačný syndróm

Diagnostika

Vzhľadom na väčší potenciál intervencie ovplyvniť premotorické či včasné štádiá PCh je dôležitá včasná diagnostika. Komplexná diagnóza sa opiera o tri zdroje: anamnézu, telesné vyšetrenie a pomocné vyšetrovacie metódy. Dôležité je nadviazanie dobrého kontaktu s pacientom.

Anamnéza

Klasická anamnéza je rozšírená o stanovenie prítomnosti rizikových faktorov vzniku neurodegeneratívneho ochorenia/PCh o anamnézu pohybovej aktivity v strednom veku a v súčasnosti. Veľmi dôležitá je sociálna situácia pacienta, a prítomnosť nemotorickej symptomatológie.

Osobná anamnéza

Závažnejšie ochorenia, operácie, úrazy – prítomnosť ochorení spojených so sedavým životným štýlom, sarkopéniou a/alebo obezitou (frailty syndróm, metabolický syndróm, diabetes 2. typu, kardiovaskulárne ochorenia – hypertenzia, ischemická choroba srdca alebo mozgu; poruchy spánku, depresia), úrazy hlavy.

Farmakologická anamnéza – anxiolytiká, antidepresíva, antihypertenzíva, antidiabetiká, hypolipidemiká, lieky ovplyvňujúce telesnú hmotnosť, telesné zloženie a metabolizmus (kortikoidy, antiepileptiká), lieky ovplyvňujúce kapacitu adaptovať sa na pohybovú aktivitu/tréningovú intervencie (statíny, beta-blokátory, nesteroidné antiflogistiká).

Abúzy – fajčenie, alkohol, drogy

Zmeny kognitívnych funkcií – subjektívny pocit poklesu kognitívnych funkcií, akcelerované zabúdanie.

Pohybová anamnéza – profil pohybovej aktivity od detstva po súčasnosť (voľnočasové pohybové aktivity, športové aktivity, fyzická aktivita v súvislosti so zamestnaním: štandardný Baeckeho dotazník pohybovej aktivity), sedavé správanie (dĺžka/typ (čítanie, práca s počítačom, pozeranie TV)/frekvencia sedavých epizód).
Nutritívna anamnéza – zloženie stravy a stravovacie návyky v priebehu posledného roka, jeden- alebo viac-dňové diétne záznamy. **Mini Nutritional Assessment** hodnotí riziko malnutrície najmä u seniorov a u pacientov s potenciálnym rizikom podvýživy. **24 hodinový recall** na posúdenie množstva bežne skonzumovanej stravy, prípadne 3-5 dňový diétny záznam, kedy si pacienti čo najpresnejšie zapisujú príjem stravy, ktorý sa následne analyzuje.
Je potrebné identifikovať silné stránky, ako aj bariéry zmeny životného štýlu, zistenie motivačnej pripravenosti k zmene.

Rodinná anamnéza
Výskyt neurodegeneratívneho ochorenia (Alzheimerova alebo Parkinsonova choroba, vaskulárna demencia) u pokrvných príbuzných, najmä u prvo- a druhogeneračných príbuzných. Cielene treba pátrať po T2D, arteriálnej hypertenzii a ďalších parametroch metabolického syndrómu.

Sociálna a pracovná anamnéza
Pohybová aktivita aj stravovacie návyky môžu byť výrazne ovplyvnené každodennou rutinou, prípadne charakterom práce (fyzická namáhavosť, stresová záťaž, práca na zmeny).

Telesné vyšetrenie
Stanovenie základných antropometrických parametrov (telesná hmotnosť, výška, obvod pása, BMI) a kardiovaskulárnych parametrov (tlak krvi, tepová frekvencia).

Podľa dominancie kardinálnych motorických príznakov rozlišujeme rôzne fenotypy ochorenia - ekvivalentný, tremor-dominantný a akineticko-rigídny fenotyp (Jankovic et al., 1990). Na určenie štádia PCh sa používa modifikovaná škála podľa Hoehnovej a Yahra, ktorá je uvedená v tabuľke č. 3 (Goetz et al., 2004).

Tabuľka č. 3 Goetz et al., 2008

Preventívne postupy	**Modifikovaná škála podľa Hoehnovej a Yahra**
Štádium	**Charakteristika**
0	Asymptomatický/á
1	Jednostranné príznaky
2	Obojstranné príznaky bez poruchy rovnováhy
3	Mierne až stredne ťažké príznaky s prítomnosťou nejakej posturálnej instability ale je nezávislý/á, potrebuje pomoc aby sa zastavil/a pri pull teste.
4	Ťažké postihnutie, pacient je stále schopný chodiť alebo stáť bez asistencie
5	Pacient je odkázaný na vozík alebo je pripútaný na posteľ

Klinické diagnostické kritériá pre PCh sú uvedené v tabuľke č. 4 (Postuma et al., 2015).

Tabuľka č. 4 Postuma et al., 2015

Klinické diagnostické kritériá Parkinsonovej choroby	
Základným kritériom je parkinsonizmus, ktorý je definovaný ako bradykinéza v kombinácii s pokojovým tremorom alebo rigiditou. Tieto pojmy sú štandardne definované podľa MDS-UPDRS (Goetz et al., 2008).	
Diagnóza klinicky stanovenej PCh vyžaduje:	1. Neprítomnosť absolútnych vylučovacích kritérií, 2. Prítomnosť aspoň 2 podporných kritérií, 3. Neprítomnosť relatívnych vylučovacích kritérií („*red flags*“).
Diagnóza klinicky pravdepodobnej PCh vyžaduje:	1. Neprítomnosť absolútnych vylučovacích kritérií. 2. Prítomnosť relatívnych vylučovacích kritérií („*red flags*“) vyvážené podpornými kritériami: - ak je prítomné 1 relatívne vylučovacie kritérium, musí byť prítomné aspoň 1 podporné kritérium, - ak sú prítomné 2 relatívne vylučovacie kritériá, musia byť prítomné aspoň 2 podporné kritériá, - viac ako 2 relatívne vylučovacie kritériá nemôžu byť prítomné.
Podporné kritériá:	1. Jasná a presvedčivá responzivita na dopamínergnú liečbu. Počas iniciálnej liečby sa pacient vráti na normálnu alebo skoro normálnu úroveň funkčnosti. Ak chýba v dokumentácii údaj o responzivite na iniciálnu liečbu, presvedčivá responzivita je definovaná ako: - Výrazné zlepšenie stavu so zvýšením dávky alebo výrazné zhoršenie stavu so znížením dávky. Objektívne je responzivita definovaná ako zníženie v skóre UPDRS/MDS-UPDRS III o 30 %. - Jednoznačné a výrazné on/off fluktuácie, ktoré musia zahŕňať prediktabilné wearing-off na konci dávky (end-of-dose wearing off). 2. Prítomnosť levodopa-indukovaných dyskinéz. 3. Kľudový tremor na končatinách, dokumentovaný v objektívnom náleze (v minulosti alebo počas vyšetrenia). 4. Prítomnosť poruchy čuchu alebo dôkaz sympatikovej denervácie na srdci na scintigrafickom vyšetrení MIBG (jódom značkovaný metajodobenzylguanidín).
Absolútne vylučovacie kritériá:	1. Jasné mozočkové príznaky, ako napríklad cerebelárna chôdza, ataxia na končatinách alebo cerebelárne okulomotorické abnormity (napr. perzistujúci pohľadový nystagmus, hypermetrické sakády). 2. Supranukleárna obrna vertikálneho pohľadu smerom nadol alebo selektívne spomalenie vertikálnych sakád smerom nadol. 3. Diagnóza pravdepodobnej behaviorálnej varianty frontotemporálnej demencie alebo primárnej progresívnej afázie v prvých 5 rokoch ochorenia podľa konsenzuálnych

	diagnostických kritérií (Rascovsky et al., 2011). 4. Príznaky parkinsonizmu sú obmedzené na dolné končatiny po viac ako 3 rokoch. 5. Liečba blokátormi dopamínových receptorov alebo dopamín-depletujúcimi liekmi v čase vzniku parkinsonizmu. 6. Neprítomnosť odpovede na liečbu vysokými dávkami levodopy v strednom štádiu ochorenia. 7. Jednoznačné poruchy senzorických funkcií mozgovej kôry (napr. grafestézia, stereognózia s intaktnými primárnymi senzorickými modalitami), jasná končatinová ideomotorická apraxia alebo progresívna afázia. 8. Normálne funkčné zobrazenie presynaptického dopamínergného systému 9. Dokumentovaný alternatívny stav, o ktorom je známe, že spôsobuje parkinsonizmus a je pravdepodobne spojený s príznakmi pacienta alebo sa hodnotiaci lekár na základe úplného diagnostického hodnotenia domnieva, že alternatívny syndróm je pravdepodobnejší ako PCh.
Relatívne vylučovacie kritériá („*red flags*“):	1. Rýchla progresia poruchy chôdze vyžadujúca používanie invalidného vozíka do 5 rokov od začiatku ochorenia. 2. Úplná absencia progresie motorických symptómov po viac ako 5 rokoch, okrem stability vzťahujúcej sa na liečbu. 3. Skorá bulbárna dysfunkcia: ťažká dysfónia alebo dyzartria (väčšinu času je reč nezrozumiteľná) alebo závažná dysfágia (vyžadujúca mäkkú stravu, nazogastrickú sondu alebo gastrostómiu) v priebehu prvých 5 rokoch. 4. Inspiračná respiračná dysfunkcia: diurnálny alebo nočný inspiračný stridor alebo časté inspiračné povzdychy. 5. Závažná autonómna dysfunkcia v priebehu prvých 5 rokoch ochorenia. Zahŕňa: - Ortostatická hypotenzia – ortostatické zníženie krvného tlaku počas 3 minút od postavenia o 30 mmHg systolického tlaku alebo 15mmHg diastolického tlaku krvi, pri absencii dehydratácie, liekov alebo iných ochorení, ktoré by mohli vysvetliť autonómnu dysfunkciu, alebo - závažná retencia moču alebo inkontinencia moču v prvých 5 rokoch (okrem stresovej inkontinencie u žien), a nie je to jednoduchá funkčná inkontinencia. U mužov, retencia nesmie byť spojená s ochorením prostaty, a musí byť asociovaná s erektilnou dysfunkciou. 6. Rekurentné pády (>1/ rok) pre poruchy rovnováhy v prvých 3 rokoch ochorenia. 7. Disproporčný anterocollis (dystonický) alebo kontraktúry na

	ruke alebo nohe v prvých 10 rokoch ochorenia. 8. Absencia nemotorických príznakov v prvých 5 rokoch ochorenia. To zahŕňa poruchy spánku (insomnia, nadmerná denná spavosť, poruchy správania v REM fáze spánku), autonómnu dysfunkciu (obstipácia, urgentné močenie, symptomatická ortostáza), hyposmiu alebo psychiatrické dysfunkcie (depresia, úzkosť, halucinácie). 9. Inak nevysvetliteľné pyramídové príznaky, definované ako pyramídová slabosť alebo jasná patologická hyperreflexia (okrem miernej asymetrie reflexov a izolovanej extenzorovej plantárnej odpovede). 10. Bilaterálny symetrický parkinsonizmus. Pacient alebo opatrovateľ reportujú bilaterálny začiatok symptómov bez stranovej predominancie alebo nie je pozorovaná stranová predominancia pri objektívnom vyšetrení.

V prípade prítomnosti kognitívnej dysfunkcie sa pacient odošle k neurológovi alebo psychiatrovi, v prípade vysokého kardiometabolického rizika k diabetológovi, kardiológovi alebo internistovi. Praktický lekár alebo lekár-špecialista môže indikovať modifikáciu životného štýlu, a odoslať pacienta do špecializovaného centra, resp. odporučiť psychológa, liečebného pedagóga, odborníka na pohybové aktivity a/alebo výživového špecialistu/nutričného terapeuta.

Pomocné diagnostické metódy

Laboratórne vyšetrenie indikuje lekár, zahŕňa vyšetrenia metabolických parametrov (glykémia, lipidový profil, hepatálne enzýmy, urea, kreatinín, hsCRP, vitamín B12, kyselina listová), v indikovaných prípadoch aj vyšetrenie vybraných hormónov (TSH, fT4, kortizol), ktoré by mohli prispievať k poruche kognitívnych funkcií. Biochemické analýzy realizuje laboratórny diagnostik. Diagnózu na základe výsledkov analýz stanoví lekár.

Psychologické testovanie preventívny kognitívny skríning

Nástroje odporúčané na skríning kognitívnej dysfunkcie pri Parkinsonovej chorobe sú: MoCA (Montreal Cognitive Assessment), PD-CRS (Parkinson‘s Disease Cognitive Rating Scale) a Mattis Dementia Rating Scale, 2.verzia (Škorvánek et al. 2018). Nástroje odporúčané pre neuropsychologické testovanie a identifikáciu MCI pri PCh v rámci jednotlivých kognitívnych domén sú zhrnuté v publikácii Hoogland et al. 2018. Preventívny kognitívny skríning aj kognitívne testovanie realizujú neurológovia, psychiatri, psychológovia, liečební pedagógovia, v rámci primárnej a sekundárnej prevencie demencie u pacientov s PCh, ako aj v rámci sledovania efektivity komplexnej úpravy životného štýlu.

Test každodenných aktivít:

- Testy bežných denných činností (ADL),
- Testy inštrumentálnych denných činností (IADL).
  (vypĺňa blízka osoba, personál zariadenia)

Rečové schopnosti a ďalšie symbolické schopnosti:

- Test verbálnej fluencie (Verbal Fluency Test - VFT);
- Nešpecifické skúšky symbolických schopností (ukážka čítania, písania, počítania, pomenovania objektov, opakovanie slov, opakovanie jednoduchých príkazov, spontánne verbálne prejavy pacienta);
- Projektívne techniky – kresba rôznych tém (strom, postava, doma a moja izba v ňom, erb rodiny, skupiny).

Depresívna a psychiatrická symptomatika:

- Geriatrická škála depresie (Geriatric Depression Scale – GDS, Yesavage et al., 1983);
- Neuropsychiatrický dotazník (Neuropsychiatric Inventory, NPI, Cummings et al., 1994).
  (vypĺňa blízka osoba, personál zariadenia)

Diagnostika životného štýlu

Stav **výživy**, s posúdením prítomnosti možných deficitov a energetickej bilancie (malnutrícia, nadhmotnosť, obezita a metabolická dysfunkcia sú rizikovými z hľadiska vzniku kognitívneho deficitu, prípadne akcelerácie progresie PCh), popísané v rámci nutritívnej anamnézy.

Profil **pohybovej aktivity** (nedostatok pohybu je rizikový faktor akcelerácie progresie PCh) (pohybová anamnéza vyššie, v kombinácii s akcelerometrami/aplikáciami v mobile, fit-náramkami a podobne, ktoré umožňujú objektívne monitorovanie pohybovej aktivity), posúdenie socioekonomických faktorov. Na základe týchto zistení sa zadefinujú ciele. Primárne sa vzťahujú k zlepšeniu životného štýlu (pohybová aktivita, zloženie diéty, kognitívna stimulácia), so sekundárnym zlepšením sledovaných parametrov (motorické a kognitívne funkcie, metabolické a antropometrické parametre, kardiometabolické rizikové faktory, klinický stav). V spolupráci s odborníkmi (psychológ, výživa, pohyb) a s rodinnými príslušníkmi/opatrovateľmi sa vypracuje konkrétny plán zameraný na zvýšenie pohybovej aktivity, zlepšenie výživy a kognitívnu stimuláciu, s cieľom zlepšiť klinický stav ochorenia (motorické a kognitívne), samostatné fungovanie v každodennom živote, kardiometabolické rizikové faktory, celkovú chronickú morbiditu a kvalitu života pacientov.

Testovania fyzickej zdatnosti

Vytrvalosť. Pacient sa testuje ideálne 45-60 minút po užití liekov a sleduje sa cvičenie s maximálnou a submaximálnou intenzitou, cvičenie s postupnou záťažou na bežiacom páse, stacionárnom bicykli alebo ergometri až do vyčerpania, krokové testy (Bryant et al., 2016; Mavrommati et al., 2017; Noonan and Dean, 2000). Hodnotia sa základné vitálne parametre (srdcová frekvencia a krvný tlak) v pokoji, na vrchole testu a po teste. Okrem toho by sa mali hodnotiť parametre kardiorespiračnej zdatnosti (maximálna aeróbna kapacita – VO_2max: Rockportov test chôdze na 1609 m, prípadne spiroergometria), metabolické parametre, kardiopulmonálnej odpovede a EKG (Penko et al., 2017).

Dôležité je aj testovanie rovnováhy a chôdze pomocou škál Timed Up and Go (TUG), Hodnotenie rovnováhy a chôdze podľa Tinettiovej alebo Bergovej škály rovnováhy (Berg Balance Scale) (American College of Sports Medicine et al., 2018; Bloem et al., 2016; Keus et al., 2014). Bežné vytrvalostné testy, ako je 6-minútový test chôdze alebo 2-minútový test chôdze, sú jednoducho vykonateľné aj bez špeciálneho vybavenia a predstavujú efektívny

nástroj na hodnotenie aeróbnej kapacity a schopností chôdze (Bloem et al., 2016; White et al., 2009). Je dôležité vykonať u fluktuujúcich pacientov vyšetrenie v stave ON aj OFF.

Svalová sila. Svalová slabosť patrí medzi základné príznaky PCh (k čomu prispieva okrem samotného ochorenia aj starnutie a pohybová inaktivita) (Goodwin et al., 2008). Svalová sila sa testuje meraním maximálnej sily, ktorú je schopná svalová skupina jednorazovo vyvinúť. Na jej meranie sa využívajú tenziometre a dynamometre (Clael et al., 2018; Frazzitta et al., 2015; Skinner et al., 2019). Testy záťaže na hornú časť tela zahŕňajú: meranie maximálnej sily stisku ruky (hand grip strength test), manuálny test svalov (manual muscle test), test zdvíhania činky (arm curl test) (American College of Sports Medicine et al., 2018; Cancela et al., 2012; di Biase et al., 2020; Radder et al., 2020). Pre dolnú časť tela sú to test vstávania zo stoličky (chair stand test) a test päťnásobného postavenia a posadenia sa na stoličku (five time sit to stand test) (di Biase et al., 2020; Keus et al., 2014).

Štandardným parametrom pre hodnotenie sily je hodnotenie maximálnej vôľovej kontrakcie prostredníctvom dynamometrov alebo jedného opakovacieho maxima (1-RM), extrapolovaného z testu viacnásobného maxima (4- až 6-RM) z dôvodu bezpečnosti. Pred testovaním sa odporúča najskôr zahrievacia fáza v trvaní 5-10 minút. Pacienti s rizikom kardiovaskulárnych, pľúcnych alebo metabolických komplikácií by mali vykonávať tomu adekvátne upravené testy (Martignon et al., 2020).

Flexibilita predstavuje pohyblivosť/rozsah pohybu kĺbov a muskuloskeletálneho aparátu pri každodenných činnostiach a pohybovej aktivite. Pacienti s PCh majú vplyvom rigidity znížený rozsah pohybov. Pri prevencii úrazov (ale aj posturálnej instability) je preto dôležitý aj pravidelný strečing (Martignon et al., 2020; Schenkman et al., 2018). V testovaní flexibility možno využívať rôzne zariadenia (goniometer, elektrogoniometer, inklinometer, Leightonov flexonometer), ale aj skríningové klinické vyšetrenie rozsahu pohybov krku, trupu, bedier, ramien, posturálnych reakcií (American College of Sports Medicine et al., 2018).

Medzi najčastejšie nedostatky („zlozvyky“) **týkajúce sa stravovacích návykov patria:**

- **neprimeraný energetický obsah potravy** (nízky alebo naopak vysoký),
- **nevhodné zloženie stravy** (nadmerný príjem nasýtených živočíšnych tukov, jednoduchých sacharidov/sladkostí, potravín z bielej múky, spracovaných potravín/ polotovarov, nedostatok zeleniny, vlákniny, proteínov, vitamínov apod.),
- **nevhodný stravovací režim** (jedlo 1-2x denne, viac ako 6x denne, presúvanie jedla do druhej polovice dňa),
- **nevhodný pitný režim** (príjem tekutín nižší ako 1,5 litra/deň, nadmerný príjem sladených nápojov).

Iniciálne je dôležité zmapovať stravovacie návyky a zloženie stravy pacienta (ideálne je stanoviť denný energetický príjem, zastúpenie jednotlivých živín: makro- aj mikronutrientov), ako aj jeho profil pohybovej aktivity. Je dôležité, aby pacient pochopil, že diétne záznamy/nutritívna anamnéza ako aj pravidelná dostatočná dávka pohybu sú dôležité pre spomalenie progresie ochorenia.

Prevencia a liečba

Mozog má celoživotný potenciál prispôsobiť sa štrukturálne i funkčne novým podnetom, reorganizovať neurónové dráhy pod vplyvom nových či opakovaných skúseností a meniť sa v odpovedi na poškodenie (Valenzuela, 2008).Táto schopnosť sa nazýva neuroplasticita. Priemerný mozog má cez 100 biliónov synáps a neustále nejaké stráca a získava. Fyzická aktivita, kognitívny tréning aj faktory výživy pozitívne ovplyvňujú mozgovú plasticitu a zlepšujú rôzne domény kognitívnych funkcií.

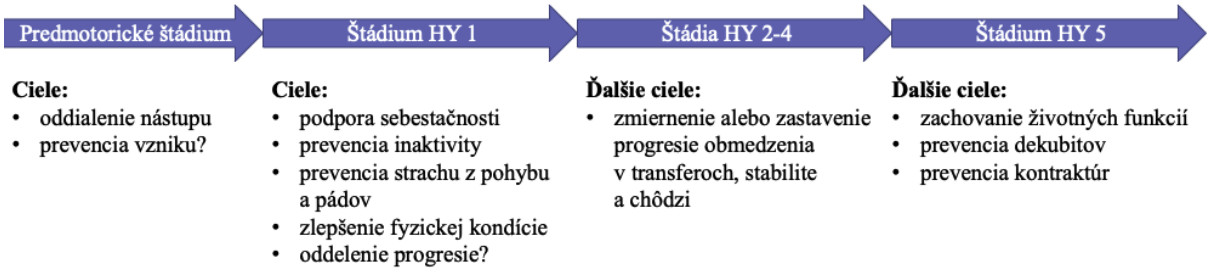
Pohybová aktivita

Personalizovaný plán cvičenia/pohybových aktivít sa má vždy vytvárať s ohľadom na klinické štádium PCh, funkčnú kapacitu, duševné zdravie a všeobecnú zdatnosť (kardiorespiračná zdatnosť – VO_2max; svalová sila; vytrvalosť; flexibilita). Vzhľadom na chronický a progresívny charakter ochorenia sa odporúča tento plán prehodnocovať každých 6-12 mesiacov (American College of Sports Medicine et al., 2018; Redecker et al., 2014).
Štúdie z posledných rokov jednoznačne hovoria aj o pozitívnom vplyve doplnkových náročných programov ako tanec, box alebo Tai Chi, ktoré trénujú viacero aspektov fyzického stavu súčasne – napríklad rýchlosť chôdze, zmeny smeru a svalovú silu, rovnováhu a chôdzu. Môžu priaznivo vplývať na možnosť rýchleho prepínania z úlohy na úlohu (dos Santos Delabary et al., 2018). Okrem toho umožňujú trénovanie „dual taskingu“ (t.j. vykonávania dvoch úloh súčasne). Efektívnou môže byť aj severská chôdza (Radder et al., 2020). Perspektívnou môže byť aj využitie virtuálnej reality v rehabilitácii niektorých špecifických problematických situácií (Kosutzka et al., 2019).

Kľúčovými cieľmi pohybovej aktivity a fyzioterapie u pacientov s PCh je zameranie sa na šesť kľúčových oblastí:

- fyzickú kondíciu a funkčnú kapacitu,
- presuny (transfery),
- manuálnu zručnosť,
- stabilitu,
- chôdzu,
- postúru (držanie tela) (Keus et al., 2014).

Kľúčové oblasti v jednotlivých štádiách sú znázornené na obrázku 1.



Obrázok č. 1: Kľúčové oblasti pohybovej aktivity a fyzioterapie s ohľadom na progresiu ochorenia (upravené podľa Keus et al., 2014).

Poskytovanie informácii o pohybovej aktivite a fyzioterapii je nevyhnutné k optimalizácii zdravotnej gramotnosti pacienta (a aj príbuzných) a je kľúčové pre adekvátnu adherenciu k liečbe a prevzatiu aktívnej roly pacienta v manažmente ochorenia (Straka et al., 2018).

Odporúčania pohybovej aktivity

Vytrvalostný (aeróbny) tréning je zameraný na zlepšenie kardiorespiračnej zdatnosti (tá určuje, ako dlho dokáže jednotlivec vykonávať aktivitu pomocou veľkých svalových skupín). Vytrvalostný tréning je odporúčaný vo všetkých štádiách PCh (O'Callaghan et al., 2020; Zoladz et al., 2014). Vplýva na zlepšenie všeobecnej zdatnosti, únavy, bradykinézy, chôdze, aktivít denného života už pri ľahkej intenzite aktivity vykonávanej denne, preto má neopomenuteľný význam aj u pacientov v pokročilom štádiu ochorenia (Kim et al., 2019; McGraw et al., 2014; Miyai et al., 2000; Prodoehl et al., 2015). Vedie tiež k zlepšeniu kardiovaskulárnej autonómnej regulácie a k zlepšeniu systolického tlaku krvi, k redukcii ortostázy (Bryant et al., 2016; Speelman et al., 2012) ako aj k redukcii kardiometabolických rizikových faktorov, k zlepšeniu inzulínovej senzitivy a metabolizmu glukózy. Výsledky z animálnych experimentov poukazujú na neuroprotektívne účinky vytrvalostného tréningu prostredníctvom kortikálnej reorganizácie v rámci neuroplasticity (Ahlskog, 2018; Frazzitta et al., 2014).

Silový tréning. U pacientov s PCh je najvýraznejšie znížená svalová sila vo flexoroch a extenzoroch svalov bedier, kolien, zápästí, rúk a trupu (Salgado et al., 2013). Zníženie sily práve v týchto skupinách svalov vedie k poruchám chôdze, zvyšuje riziko pádov a má negatívny vplyv na bežné denné aktivity. Pri silovom tréningu je vhodné zamerať sa špecificky aj na tieto svalové skupiny a tréning prispôsobiť štádiu ochorenia a komorbiditám (Steiger and Homann, 2019; Uhrbrand et al., 2015). Vykonávanie silového tréningu sa odporúča u všetkých pacientov 2-3 krát týždenne, so 48-hodinovou prestávkou medzi tréningami (regenerácia).

Flexibilita. Rigidita dolných končatín má za následok kratšie kroky a zmenené tempo chôdze. Podľa štúdií je preto veľmi dôležitý strečing, ktorý je ideálne vykonávať denne. Pravidelný strečing vedie k zníženiu svalovej stuhnutosti (rigidity), zlepšuje flexibilitu svalov a kĺbov a celkový zdravotný stav (American College of Sports Medicine et al., 2018; Ellis and Rochester, 2018; Frazzitta et al., 2014). Samozrejme je potrebné prispôsobovať cvičenie štádiu ochorenia a komorbiditám. Pri nadmernej rigidite je nevyhnutné prehodnotiť adekvátnosť nastavenej terapie neurológom a v prípade subkompenzácie stavu realizovať príslušnú úpravu farmakologickej terapie.

Odporúčania pohybovej aktivity podľa jednotlivých štádií Parkinsonovej choroby

Odporúčania jednotlivých pohybových aktivít podľa štádií PCh sú uvedené v tabuľkách 5-7 (upravené podľa Martignon et al., 2020).

Tabuľka č. 5

Preventívne postupy	**Premotorické a včasné štádium Parkinsonovej choroby**			
	Typ fyzickej aktivity	**Frekvencia fyzickej aktivity**	**Čas trvania fyzickej aktivity**	**Intenzita fyzickej aktivity**
Vytrvalostný (aeróbny) tréning	vytrvalostné aktivity – beh, cyklistika, plávanie, chôdza	3x za týždeň	45 minút	Intenzívna 60-89% tepovej rezervy (HRR), 14-17 bodov z 6-20 škály subjektívnej intenzity záťaže (RPE)
Silový tréning	zapájanie veľkých svalových skupín, cvičenie na posilňovacích strojoch, cvičenie s ľahkými váhami	3x za týždeň	2-4 série 8-12 opakovaní	Vysoká 60-80% jedného opakovacieho maxima (1RM)
Flexibilita	strečing/ napínanie svalov veľkých skupín, ľah v pronačnej polohe, statický strečing	30 minút denne	60 sekúnd pre každé z 3 opakovaní	v medziach komfortu pacienta

Tabuľka č. 6

Preventívne postupy	Stredné štádium Parkinsonovej choroby			
	Typ fyzickej aktivity	**Frekvencia fyzickej aktivity**	**Čas trvania fyzickej aktivity**	**Intenzita fyzickej aktivity**
Vytrvalostný (aeróbny) tréning	chôdza, cyklistika, plávanie	denne	30-40 minút vo viacerých sériách	Stredná 40-59% tepovej rezervy (HRR), 12-13 bodov z 6-20 škály intenzity záťaže (RPE)
Silový tréning	chôdza po schodoch, opakované krokovanie, používanie ortéz	2-3x týždenne	>1 séria, 10-15 opakovaní	Veľmi ľahká <30 jedného opakovacieho maxima (1RM)
Flexibilita	strečing svalov lýtka, polohovanie a ľah v pronačnej polohe	30 minút denne	30-60 sekúnd pre každé z 3 opakovaní	v medziach komfortu pacienta

Tabuľka č. 7

Preventívne postupy	Pokročilé štádium Parkinsonovej choroby			
	Typ fyzickej aktivity	**Frekvencia fyzickej aktivity**	**Čas trvania fyzickej aktivity**	**Intenzita fyzickej aktivity**
Vytrvalostný (aeróbny) tréning	chôdza s asistenciou druhej osoby/ chôdza s oporou, ergometer hornej časti tela, stacionárny bicykel	denne	20 minút alebo opakované 2 série po 10 minút	Ľahká 30-59% tepovej rezervy (HRR), 9-11 bodov z 6-20 na škále intenzity záťaže (RPE)
Silový tréning	vyhýbať sa tréningu s voľnou váhou, asistovaná chôdza po schodoch,	2-3x týždenne	≥ 1 séria, 10-15 opakovaní	Veľmi ľahká <30 jedného opakovacieho maxima (1RM)

	opakované krokovanie, použitie ortézy			
Flexibilita	strečing svalov lýtka a zadného svalu stehna (hamstring), s oporou	15 minút 2x denne	10-30 sekúnd pre každé opakovanie	v medziach komfortu pacienta

Kognitívny tréning

Kognitívny tréning (KT) je tréning poznávacích (kognitívnych) funkcií (pamäť, pozornosť, myslenie, exekutívne funkcie, priestorová orientácia, zovšeobecňovanie, rýchlosť, presnosť vnímania a pod.), ktorý stimuluje plasticitu mozgu a má potenciál udržať, obnoviť (kognitívna rehabilitácia alebo neurorehabilitácia), či zvýšiť úroveň kognitívnych schopností v rámci prevencie a liečby kognitívnej dysfunkcie u rizikových populácií ako aj počas podpornej liečby pacientov s kognitívnou dysfunkciou/demenciou, ktorá často sprevádza aj PCh (Klucká a Volfová, 2009; Tokovská et al. 2014). Viacero štúdií poukazuje na efektivitu kognitívneho tréningu pri PCh (Naismith et al, 2013; Zimmermann et al., 2014; Petrelli et al., 2015; Leung et al., 2015; Kalbe, Folkerts, 2016; Van De Weijer et al., 2016; Lawrence et al., 2017, 2018; Walton, 2018; Couture, Giguère-Rancourt, Simard, 2019; Ophey et al. 2020; Orgeta, 2020) a včasná intervencia KT sa zdá byť efektívnym prostriedkom prevencie poklesu kognitívnych funkcií (París et al., 2011; Hindle et al. 2014; Petrelli et al., 2014; Hindle et al. 2016;Alzahrani, Venneri, 2018; Van Balkom, 2019; Bernini et al., 2019; Kalbe et al., 2020; Gavelin et al., 2020a). Pozitívny účinok má kombinovaný fyzický a kognitívny tréning (Reuter et al. 2012).

Kognitívny tréning tvorí **edukačno-stimulačný program,** zameraný na udržiavanie alebo zlepšenie kognitívnych funkcií, vnímania a motoriky, ktorý má svoje špecifické prvky a prihliada na osobitosti vyplývajúce z ochorenia. Program je **zameraný komplexne**, nielen na schopnosti, ktoré sa v dôsledku ochorenia zhoršujú. Okrem stimulácie činnosti jednotlivých kognitívnych domén ako je pamäť, pozornosť, myslenie, orientácia, exekutívne funkcie, tréning podporuje sebavedomie pacienta a motivuje ho k činnosti, schopnosti rozhodovania a spolupráce v skupine a najmä posilňuje sociálne väzby a pôsobí preventívne pred sociálnou izoláciou jedinca. Zo skúseností sa javí najvhodnejšie, ak má stretnutie stabilnú štruktúru, pretože pravidelnosť a predvídateľnosť dodáva účastníkom pocit istoty. Tak ako pri skupinovej psychoterapii, tak aj pri kognitívnom tréningu je ideálna dĺžka trvania 60-90 min (Čunderlíková, Wirth, 2009).

Výrazný efekt môžu mať počítačové kognitívne cvičenia, programy s väčším rozsahom a trvaním a kognitívne cvičenia zamerané na viaceré kognitívne domény (Gates et al., 2011;Herrera et al., 2012; Niederstrasser et al., 2016; Gates et al., 2019). Aj ich nákladová efektívnosť robí z kognitívnych zásahov sľubné nástroje pre prevenciu proti kognitívnemu poklesu. Užitočnosť kognitívnych počítačových cvičení potvrdili aj pri Parkinsonovej chorobe a cievnej mozgovej príhode (Paris et al., 2011; Niederstrasser et al., 2016).

Princípy počítačového kognitívneho tréningu:

1. Dôležité je zistiť, ktoré kognitívne funkcie sú zachované, ktoré sa začínajú znižovať a ktoré pacienti potrebujú pre svoj každodenný život. Najdôležitejšie je stimulovať špecificky tie kognitívne funkcie, ktoré sa začínajú znižovať.
2. Kognitívny tréning má byť motivujúci. Tréning by mal obsahovať viacero vizuálnych a akustických stimulov. Graficky sa po každom sedení zhodnocuje úroveň náročnosti

tréningu, reakčný čas, počet správnych a chybných reakcií, čo pôsobí na pacienta veľmi motivačne.
3. Tréning exekutívnych funkcií je zameraný na simulované zvládanie aktivít každodenného života pacientov (Hagovská, 2016).

Zásady KT:

1. Úroveň náročnosti tréningu má byť prispôsobená stavu a schopnostiam pacienta, tréning nemá vyvolávať frustráciu.
2. Cvičenia majú vychádzať z neuropsychologického modelu a majú byť štrukturované. Je potrebné stanoviť terapeutický cieľ na základe teoretických a vedeckých princípov.
3. Vhodná frekvencia a dĺžka tréningu, odporúčajú sa tréningy s trvaním viac ako dva mesiace, s frekvenciou 2 – 5 krát týždenne.
4. Tréning by mal byť individuálny alebo v malých skupinách.

Faktory ovplyvňujúce účinok kognitívneho tréningu:

1. Vek pacienta - čím je pacient mladší, tým je šanca na zlepšenie väčšia.
2. Premorbídne IQ: vyššie premorbídne IQ dáva väčšiu šancu k náprave.
3. Celkovo dobrý zdravotný stav a integrita mozgu.
4. Sociálne prostredie a reakcia rodiny. Domáce úlohy, s ktorými rodinní príslušníci pacientovi pomáhajú.
5. Motivácia. Dôležité je monitorovanie pokroku a dôvera medzi terapeutom a pacientom.
6. Zvládnutie emocionálnych problémov, depresie, agresívnych reakcií a pod.
7. Včasné zahájenie rehabilitácie.
8. Úspešnosť tréningu závisí na vôli a aktivite pacienta, je podmienený vytrvalosťou a množstvom času, ktorý jedinec cvičeniam venuje (Hagovská, 2016).

V rámci prevencie sa okrem zdravej životosprávy odporúča nekonzumovať psychoaktívne látky, alkohol a neužívať lieky na spanie (obzvlášť benzodiazepíny), liečiť depresiu a aspoň raz ročne kontrola kognitívnych funkcií. Odporúča sa tiež mentálna aktivita: KT, edukácia, zameraná na spôsob života, pohybovú a spoločenskú aktivitu, výživu a kognitívne stratégie (Čunderlíková et al. 2009).

Kognitívny tréning je jednou z možností nefarmakologickej intervencie na podporu, zlepšenie alebo udržanie aktuálnej úrovne poznávacích funkcií, ktorých pokles znižuje kvalitu života pacienta s PCh (Woods et al., 2012; Tokovská, 2014; Lehert et al., 2015).

Úprava výživy

V oblasti nutričných intervencií existujú dva základné prístupy:

1. zameranie na komplexné stravovacie vzorce – synergický efekt jednotlivých zložiek, ktoré sa v rámci známych popísaných typov diét vyskytujú spoločne;
2. zameranie na jednotlivé zložky stravy, jednotlivé potraviny, suplementy atď.

Ďalším dôležitým aspektom sú nutričné intervencie, zamerané na prevenciu diabetu 2. typu (T2D), ktorý je uznávaným rizikovým faktorom rozvoja PCh (zaradený aj do revidovanej verzie výskumných kritérií pre prodromálnu PCh; Heinzel et al., 2019). Dlhodobé intervencie s komplexnou modifikáciou životného štýlu zlepšujú metabolizmus glukózy, znižujú výskyt T2D (Knowler et al, 2002; Tuomilehto et al, 2001) a majú potenciál do určitej miery priaznivo ovplyvniť aj vznik a progresiu PCh.

V oblasti prevencie neurodegeneratívnych ochorení (predovšetkým demencií, s následnou aplikáciou na PCh) patria medzi najčastejšie skúmané stravovacie vzorce stredomorská diéta (Mediterraneandiet, MeDi), diéta zamerané na hypertenziu (DietaryApproaches to Stop Hypertension, DASH) a ich modifikácia (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay, MIND). Zloženie a špecifiká jednotlivých diét spolu s podkladmi pre výpočet skóre adherencie sú uvedené v tabuľke č. 8 a nasledujúcom texte.

Tabuľka č. 8

Komplexné stravovacie vzorce a výpočet skóre adherencie

DASH		MeDi		MIND	
Komponenty (porcie)	**max skóre**	**Komponenty**	**max skóre**	**Komponenty**	**max skóre**
Celkové obilniny ≥7/d.	1	Nerafinované obilniny >4/d.	5	Celozrnné obilniny ≥3/d.	1
Zelenina ≥4/d.	1	Zelenina >4/d.	5	Listová zelenina ≥6/t.	1
-	-	Zemiaky >2/d.	5	Ostatná zelenina ≥1/d.	1
Ovocie ≥4/d.	1	Ovocie >3/d.	5	Bobule ≥2/t.	1
Mliečne výrobky ≥2/d.	1	Plnotučné mliečne výrobky ≤ 10/t.	5	-	-
Mäso, hydina, ryby ≤2/d.	1	Červené mäso ≤1/t.	5	Červené mäso + výrobky <4/t.	1
-	-	Ryby>6/t.	5	Ryby ≥1/t.	1
-	-	Hydina ≤3/t.	5	Hydina ≥2/t.	1
Orechy, semená, strukoviny ≥4/t.	1	Strukoviny, orechy >6/t.	5	Strukoviny >3/t.	1
-	-	-	-	Orechy ≥5/t.	1
Celkový tuk ≤27% kcal	1	-	-	Vyprážané/fastfood <1/t.	1
Nasýtený tuk ≤6% kcal	1	-	-	-	-
-	-	Olivový olej ≥1/d.	5	Olivový olej - primárny	1
-	-	-	-	Maslo, margarín <1 T/d.	1
-	-	-	-	Syr <1/t.	1
Sladkosti ≤5/t.	1	-	-	Pečivo, sladkosti <5/t.	1
Sodík ≤2400mg./d.	1	-	-	-	-
-	-	Alkohol >300ml/d., ale >0	5	Alkohol/víno 1/d.	1
Celkové DASH skóre	**10**	**Celkové MeDi skóre**	**55**	**Celkové MIND skóre**	**15**

DASH diéta (DietaryApproaches to Stop Hypertension, antihypertenzívna diéta)
DASH diéta je dizajnovaná na redukciu krvného tlaku (TK). Hypertenzia predstavuje jeden z modifikovateľných a nutričnými/pohybovými intervenciami ovplyvniteľných rizikových faktorov rozvoja kognitívnej poruchy (Scarmeas, 2018). Pri hodnotení adherencie k diéte je využívané tzv. DASH skóre v rozmedzí 0-10 bodov. Posudzuje sa 7 skupín potravín (odporúčaný vysoký príjem obilnín, zeleniny, ovocia, mliečnych výrobkov, orechov a semien; nízky príjem mäsa, hydiny a rýb a sladkostí) a 3 diétne komponenty (odporúčaný nízky príjem celkových tukov, nasýtených tukov a sodíka) (Folsom, 2007) (Tabuľka č. 8).

MeDi diéta (Mediterraneandiet, stredomorská diéta)
MeDi diéta je známy a kultúrne podmienený stravovací vzorec v stredomorskej oblasti, dlhodobo študovaný v súvislosti s nižším výskytom hypertenzie, hypercholesterolémie, diabetu a obezity (Panagiotakos et al., 2007). Pri hodnotení adherencie k diéte sa využíva tzv. MeDi skóre v rozmedzí 0-55b. Hodnotí sa počet porcií jednotlivých zložiek tradičnej gréckej stredomorskej stravy, spolu 11 komponentov, za každý je pridelených 0-5b (odporúčaný vysoký príjem nerafinovaných obilnín, zeleniny, zemiakov, ovocia, rýb, strukovín a orechov a olivového oleja; nízky príjem plnotučných mliečnych výrobkov, červeného mäsa, hydiny, alkoholu) (Tabuľka č. 8).

MIND diéta (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay)
MIND diéta bola navrhnutá ako hybrid MeDi a DASH diéty so špecifickým zahrnutím a zdôraznením komponentov spojených s neuroprotekciou a preventívnym účinkom na rozvoj demencie (napr. bobuľové ovocie a listová zelenina); bola vyvinutá na základe animálnych modelov, laboratórnych štúdií a prospektívnych epidemiologických štúdií zameraných na identifikáciu nutrientov, potravín a stravovacích vzorcov špecificky spojených s mozgovým zdravím (Morris et. al, 2014; 2015). Pri hodnotení adherencie k diéte je využívané tzv. MIND skóre v rozmedzí 0-15b. Posudzuje sa 15 zložiek (10 skupín potravín zdravých pre mozog: odporúčaný vysoký príjem listovej zeleniny, ostatnej zeleniny, orechov, bobuľového ovocia, strukovín, celozrnných potravín, rýb, hydiny, olivového oleja, vína; 5 skupín nezdravých potravín: odporúčaný nízky príjem červeného mäsa, masla a margarínu, syra, pečiva a sladkostí, vyprážaného jedla, resp. fastfood stravy) (Tabuľka č. 8). Na základe priaznivých účinkov MIND diéty pri štúdiách zameraných na Alzheimerovu chorobu bola diéta následne aplikovaná aj na PCh.

V prvej randomizovanej kontrolovanej štúdii hodnotiacej vplyv MeDI na kognitívne funkcie u pacientov s PCh bolo v experimentálnej skupine zaznamenané zvýšenie skóre v doménach exekutívnych funkcií, reči, pozornosti, koncentrácie a aktívnej pamäti (Paknahad et al., 2020). V prospektívnej štúdii pri vyššej adherencii k MIND diéte bol popísaný nižší výskyt a pomalšia progresia parkinsonizmu (marginálny efekt na spomalenie progresie bol popísaný aj pre MeDi diétu, bola však jasná superiorita MIND diéty; pre DASH diétu nebola zistená asociácia so sledovanými parametrami) (Agarwal et al., 2018). Vyššia adherencia k MIND diéte bola v prierezovej štúdii signifikantne asociovaná s vyšším vekom nástupu PCh – najmä u žien (rozdiel až do 17,4r. medzi najvyšším a najnižším tercilom; MIND – lepšie výsledky v porovnaní s MeDi); u mužov bola vo všetkých modeloch najkonzistentnejšia vyššia adherencia k MeDi (rozdiel až do 8,4r. medzi najvyšším a najnižším tercilom) (Metcalfe-Roach et al., 2021). Metaanalýza štúdií (n=140 617 pacientov) potvrdila nižšie riziko PCh pri vyššej adherencii k zdravému stravovaciemu vzorcu (Liu et al., 2021).

Pre spomalenie progresie PCh teda môžeme odporúčať vysoký príjem čerstvej zeleniny (s dôrazom na listovú zeleninu), ovocia (s dôrazom na bobuľové ovocie), celozrnných výrobkov a zdravých olejov; limitovať príjem mliečnych výrobkov, červeného mäsa, sladkostí a spracovaných potravín. Vzhľadom na to, že neurodegeneratívny proces pri PCh prebieha roky až desaťročia pred manifestáciou prvých motorických príznakov a nevieme, či existujú kritické časové okná pre vplyv stravovacích návykov na zdravie mozgu, je vhodné dané odporúčania aplikovať čo najskôr (Metcalfe-Roach et al., 2021).

Druhým spôsobom nutričnej intervencie je hodnotenie vplyvu izolovaných zložiek potravy. Jednotlivé potraviny môžeme rozdeliť do 3 kategórií:

- zvyšujúce riziko PCh: mliečne výrobky
- znižujúce riziko PCh: fytochemikálie v zelenine a ovocí: vitamíny A, B, C, E (antioxidanty), karotenoidy (β-karotén, lykopén); ω-3 mastné kyseliny (kyselina dokózahexaénová, DHA; kyselina eikózapentaénová, EPA); sója: genisteín; káva: kofeín; čaj: teaflavín, kofeín, epigalokatechín-galát; víno: polyfenoly (resveratrol, kvercetín; vplyv alkoholu doteraz nejednoznačný)
- nejednoznačný efekt na riziko PCh: lipidy: vyššie riziko PCh pri vysokom príjme nasýtených živočíšnych tukov; ketogénna diéta: možný pozitívny efekt u PCh; nenasýtené mastné kyseliny (MK) znižujú riziko PCh (polynenasýtené MK: protizápalový, neuroprotektívny efekt; mononenasýtené MK - antioxidačný efekt), nasýtené MK zvyšujú riziko PCh; mäso (zdroj živočíšnych tukov) vyššie riziko PCh, červené mäso: vyššie riziko PCh; pri strave vedúcej k T2D vyššie riziko PCh.

Umbrella review doterajších metaanalýz spomínané asociácie potvrdzuje; avšak čo sa týka kvality dôkazov, najvyššia úroveň kvality bola hodnotená ako stredná – pre čaj (vyššia konzumácia znižuje riziko PCH). Nízka kvalita dôkazov bola dokumentovaná pre mlieko a syr (vyššia konzumácia zvyšuje riziko PCh), kávu a kofeín, mono- a polynenasýtené MK, ω-3 MK (vyššia konzumácia znižuje riziko PCh); veľmi nízka kvalita dôkazov bola stanovená pre ostatné hodnotené zložky (Barbaresko et al., 2020).

Nutričné odporúčania

Na základe vyššie uvedených poznatkov môžu byť formulované všeobecné nutričné odporúčania pre prevenciu vzniku a progresie PCH (Lister et al., 2020):

- Zamerať sa na komplexný stravovací vzorec. Súčasná EBM podporuje odporúčanie diéty MeDi alebo MIND, resp. zdôraznenie ich špecifických prospešných komponentov: vysoký obsah vitamínov, minerálov, vlákniny a antioxidantov (napr. flavonoidov), ktoré sa nachádzajú prevažne v rastlinnej strave (dôraz napr. na bobuľové ovocie).
- Zamerať sa na prípadné potravinové alergie a intolerancie (špecificky zdôraznené vyhľadávanie celiakie a gluténovej intolerancie). V prípade ich detekcie individuálne modifikovať komplexný stravovací vzorec.
- Zvýšiť používanie kurkumínu vzhľadom na významné antioxidačné vlastnosti.
- Znížiť príjem spracovaných potravín, cukru a jeho náhrad.
- Zachovať adekvátny príjem bielkovín (s dôrazom na organické zdroje).
- Zvýšiť príjem vlákniny s ohľadom na prevenciu obstipácie a podporu priaznivého zloženia črevného mikrobiómu.
- Zamerať sa na možné deficity koenzýmu Q10, glutatiónu a vitamínov B, C a D u pacientov s PCh:
    - koenzým Q10: možná suplementácia 300-1200 mg denne
    - glutatión: podporiť endogénnu produkciu stravou typu MeDI, resp. MIND (vysoký obsah zeleniny – špecificky hlúbová, cibuľová; vysoký obsah citrusov a bobuľového ovocia)
    - vitamín D: suplementovať v prípade deficitu

- vitamín C: podporiť príjem v strave
- vitamíny skupiny B: suplementovať v prípade deficitu (B1 – zlepšenie motorických funkcií, únavy a kognície; B2 – zlepšenie motorických príznakov, spánku a depresie; B6, B12 a folát – priaznivý vplyv na homocysteín – najmä u pacientov s PCH na liečbe levodopou)

- Zvýšiť príjem Ω-3 MK – odporúčané zdroje z rýb (resp. purifikované suplementy vzhľadom na možnú kontamináciu rýb ortuťou, polychlórovanými bifenylmi), možné použitie ľanového oleja; odporúčaná dávka je 1g denne (s možnosťou navýšenia do 4g podľa tolerancie).
- Zvážiť konzumáciu probiotík (spolu s prebiotikami v potrave), vzhľadom na limitované informácie ohľadom špecifických odporúčaných kmeňov pre PCh možno všeobecne odporúčať suplementáciu $8x10^9$ CFU živých baktérií rozmanitých druhov.

Medzi najčastejšie nedostatky týkajúce sa stravovacích návykov patria:

- neprimeraný energetický obsah potravy (nízky alebo naopak vysoký),
- nevhodné zloženie stravy (nadmerný príjem nasýtených živočíšnych tukov, jednoduchých sacharidov/sladkostí, potravín z bielej múky, spracovaných potravín/polotovarov, nedostatok zeleniny, vlákniny, proteínov, vitamínov a pod.),
- nevhodný stravovací režim (jedlo 1-2x denne, viac ako 6x denne, presúvanie jedla do druhej polovice dňa),
- nevhodný pitný režim (príjem tekutín nižší ako 1,5 litra/deň, nadmerný príjem sladených nápojov).

Zhrnutie

Iniciálne je dôležité zmapovať stravovacie návyky a zloženie stravy pacienta (ideálne je stanoviť denný energetický príjem, zastúpenie jednotlivých živín: makro- aj mikronutrientov), ako aj jeho profil pohybovej aktivity. Je dôležité, aby pacient pochopil, že diétne záznamy/nutritívna anamnéza ako aj pravidelná dostatočná dávka pohybu, prípadne kognitívny tréning sú dôležité pre spomalenie progresie ochorenia.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Prevencia kognitívnych porúch – príklad dobrej praxe

V súčasnosti je na Slovensku jediné multiprofesionálne centrum ambulantnej zdravotnej starostlivosti špecializované na včasný diagnostiku a prevenciu porúch pamäti a demencií - Centrum MEMORY n.o. v Bratislave (http://www.centrummemory.sk/). Z hľadiska aktuálnych potrieb obyvateľstva SR v oblasti prevencie demencií by bolo vhodné, aby vznikli podobné zariadenia v každom kraji, resp. v každom okrese.

V Centre MEMORY prebieha prevencia kognitívnych porúch formou:

1. skríningového vyšetrenia kognitívnych funkcií v ambulancii klinického psychológa
2. diferenciálnej diagnostiky príčin kognitívnych porúch a farmakoterapie v ambulancii psychiatra
3. tréningu pamäti a vzdelávacieho programu pre fyziologicky zdravých seniorov, ako prevencia kognitívnych zlyhávaní a aktivácia životného štýlu (Čunderlíková et al, 2019)

4. kognitívneho tréningu ako prevencie progresie kognitívnej dysfunkcie do demencie pre pacientov s ľahkým kognitívnym deficitom
5. pre pacientov so stredne ťažkou kognitívnou dysfunkciou a demenciou je určený tréning kognitívnej aktivizácie a podpora aktuálnej úrovne kognitívnych funkcií, podpora komunikačných zručností, aktivácia pohybových a kreatívnych zručností.

Bod 3.-5. realizuje liečebný pedagóg.

Vyšetrenia kognitívnych funkcií, diferenciálna diagnostika kognitívnych porúch, farmakoterapia a nefarmakologická intervencia formou tréningu pamäti a kognitívnych funkcií podporujú zazmluvnením aj zdravotné poisťovne.

Tréning kognitívnych funkcií prebieha individuálnou a/alebo skupinovou formou.

Inou možnosťou v oblasti prevencie je príprava pracovných zošitov na trénovanie kognitívnych funkcií v domácom prostredí. Napr. pod názvom "Prevenciou proti zhoršovaniu pamäti" bol vytvorený pracovný zošit na trénovanie pamäti a iných poznávacích funkcií pre ľudí s MCI.

Vďaka podpore Ministerstva zdravotníctva vznikol komplexný vzdelávací a preventívny projekt „Alzheimerfórum" o ochrane kognitívneho zdravia so zameraním na predchádzanie rozvoja neurodegeneratívnych ochorení, ktoré postihujú mozog.

Slovensko sa tiež pripája každoročne v druhom marcovom týždni už od roku 2006 k celosvetovej aktivite Týždeň mozgu. Vo vyše 60 krajinách sveta si odborníci pripomínajú dôležitosť jeho správneho fungovania, informujú o jeho činnosti, výkonnosti, ale aj zlyhávaní.

Pohybové programy

Dlhodobé programy s pravidelnou pohybovou aktivitou sú esenciálne v rámci prevencie a liečby viacerých chronických ochorení, vrátane demencií a Parkinsonovej choroby. V Bratislave sa dlhodobé tréningové programy pre seniorov pod dohľadom trénerov realizujú v Centre pohybovej aktivity Biomedicínskeho centra SAV (http://www.biomedcentrum.sav.sk/centrum-pohybovej-aktivity/) ako aj na Fakulte telesnej výchovy a športu UK v Bratislave (http://pohybjezdravie.sk/aktivity/seniorfitnes/ a https://www.active-ageing.eu/sluzby/). Výhodou týchto programov je sledovanie a vyhodnocovanie efektivity tréningovej intervencie, spojené s publikovaním výsledkov v zahraničných časopisoch a vytváraním EBM (Slobodová et al, 2021, Oreská et al, 2020), ako aj edukácia a poskytovanie spätnej väzby cvičiacim, v rámci zvyšovania motivácie a adherencie k cvičeniu/pohybovej aktivite. V Centre pohybovej aktivity BMC SAV sa dlhodobo sleduje a vyhodnocuje aj efekt tréningovej intervencie (aeróbne-silový tréning, 2x1 hodina týždenne) na kognitívne funkcie seniorov.

Možnosťou je tiež zapojiť sa do klinických intervenčných štúdií, ktoré realizuje Biomedicínske centrum SAV a Fakulty telesnej výchovy a športu Univerzity Komenského.

Vzhľadom na súčasnú epidemiologickú situáciu v Centre pohybovej aktivity realizujeme každý deň v týždni online tréningy, určené nielen pre seniorov, ktorí za normálnych okolností absolvujú prezenčné tréningy ale aj pre širokú verejnosť, prostredníctvom verejne dostupného facebooku BMC SAV https://www.facebook.com/bmcsav/7

Alternatívou je využitie aplikácií v mobilnom telefóne, ktoré ponúkajú možnosť personalizovaného cvičenia https://bodyfix.io/

Programy úpravy životného štýlu je možné realizovať v špecializovaných centrách (špecifikované vyššie), ako aj v rámci programov Regionálnych úradov verejného zdravotníctva https://www.vzbb.sk/sk/poradna_zdravia/index.php, denných stacionárov či domovov dôchodcov, v súlade so Zákonom o sociálnych službách (Zákon č. 448/2008 Z. z., zmena Zákona o sociálnych

službách 331/2017 Z. z.). Cieľom je zabezpečiť dlhodobo udržateľnú úpravu životného štýlu a zdravotné benefity, ktoré z toho vyplývajú, vrátane zníženia rizika vzniku demencie a zachovanie autonómneho fungovania.

Ďalšie odporúčania

Táto pracovná skupina, ako aj zástupcovia výboru Slovenskej neurologickej spoločnosti a Extrapyramídovej sekcie Slovenskej neurologickej spoločnosti vysoko odporúčajú vytvorenie národnej multidisciplinárnej siete špecialistov pre Parkinsonovu chorobu napr. podľa vzoru ParkinsonNET v Holandsku, Luxembursku, Nórsku alebo Kalifornii (https://www.parkinsonnet.nl/) – špecializovaná starostlivosť v porovnaní s bežnou nešpecializovanou starostlivosťou pri modeloch chronických ochorení (špecifické dôkazy pre PCh) preukázateľne zvyšuje terapeutickú efektivitu postupov, skracuje počet potrebných sedení, zvyšuje kvalitu života, znižuje priame finančné výdavky na priamu zdravotnú starostlivosť (v Holandských podmienkach o 520EUR/pacient/rok, pri extrapolácii na populáciu slovenských pacientov s PCh ročná úspora na úrovni 7,8-10,4 milióna EUR) a znižuje množstvo komplikácií ochorenia (fraktúry, hospitalizácie, pneumónie a iné) ako aj počet úmrtí pacientov (Ypinga et al., 2018, Bloem 2014)

Využitie telemedicíny & telekoučingu („home-based intervencií), ktorých aplikabilita a efektívnosť bola recentne preukázaná špecificky pri Parkinsonovej chorobe v rámci dvojito-zaslepenej randomizovanej štúdie realizovanej v sieti ParkinsonNET(van der Kolk et al., 2019)

- Centrá zamerané na komplexnú modifikáciu životného štýlu (napríklad podľa modelu Centier pre manažment obezity COMs, akreditovanými EASO (Európska asociácia na výskum obezity) https://easo.org/coms-2/
- Využitie siete regionálnych úradov verejného zdravotníctva?
- Preventívne programy
- Participácia poisťovní
- Edukácia zdravotníkov (všeobecných lekárov pre dospelých, neurológov, psychiatrov a ďalších lekárov – špecialistov a zdravotných sestier) a ďalšieho personálu (tréneri, nutriční terapeuti, psychológovia) v oblasti multikomponentnej modifikácie životného štýlu v prevencii a liečbe neurodegeneratívnych ochorení
- Epidemiológia – identifikovanie rizikových pacientov vzhľadom na vznik kognitívneho deficitu, včasná diagnostika, sledovanie incidencie a prevalencie kognitívnej dysfunkcie na ambulanciách všeobecných lekárov pre dospelýcha lekárov – špecialistov

Doplňujúce tabuľky a schémy

Tabuľka č. 9

Pohybová aktivita v prevencii progresie Parkinsonovej choroby, hodnotenie úrovne kvality dôkazu podľa systému GRADE

	Veľmi nízka	Nízka	Stredná	Vysoká
Ahlskog et al., 2018				X
Banerjee et al., 2009				X
Biessels and Reagan, 2015				X
Bloem et al., 2016				X
Bryant et al., 2016				X
Cancela et al., 2012			X	
Chen et al., 2005			X	
Clael et al., 2018				X
di Biase et al., 2020				X
dosSanntosDelabary et al., 2018			X	
Ellis and Rochester, 2018				X
Fisher et al., 2008				X
Franceschi et al., 2007			X	
Frazzitta et al., 2014				X
Frazzitta et al., 2015				X
Goodwin et al., 2008				X
Hirsch and Farlex, 2009				X
Hou et al., 2017			X	
Keus et al., 2014				X
Kim et al., 2019				X
Kim and Choi, 2015			X	
Koller and Kase, 1986				X
Martignon et al., 2020				X
Mavrommati et al., 2017				X
McGraw et al., 2014				X
Miyai et al., 2000				X
Noonan and Dean, 2000				X
O'Callaghan et al., 2020			X	
Oliveira de Carvalho et al., 2018				X
Penko et al., 2017				X
Prodoehl et al., 2015				X
Radder et al., 2020				X
Redecker et al., 2014				X
Richter and Hargreaves, 2013				X
Rowe et al., 2012				X
Salgado et al., 2013				X
Schenkman et al., 2018				X
Schon et al., 2019				X
Skinner et al., 2019			X	
Speelman et al., 2012				X

Steiger and Homann, 2019				X
Thacker et al., 2008			X	
Uhrband et al., 2015				X
White et al., 2009			X	
Xu et al., 2010			X	
Yaffe et al., 2007			X	
Zoladz et al., 2014				X

Tabuľka č. 10

Hodnotenie úrovne kvality dôkazu podľa systému GRADE
Kognitívny tréning pri Parkinsonovej chorobe

	Veľmi nízka	Nízka	Stredná	Vysoká
ALZAHRANI, H. VENNERI A., 2018				X
BERNINI, S. ET AL., 2019				X
COUTURE, M., GIGUÉRE-RANCOURT, A., SIMARD, M., 2019				X
DA SILVA, F.C. et al., 2018				X
DÍEZ-CIRARDA, M. et al., 2018				X
EDWARDS, J.D. et al., 2013				X
FOSTER, E.R., SPENCE, D., TOGLIA, J., 2018		X		
GAVELIN H.M. et al., 2020a				X
GAVELIN H.M. et al., 2020B GLIZER, D., MACDONALD, P. A., 2016				X
HINDLE, J. V. et al., 2013 HINDLE, J. V. et al., 2016				X
KALBE, E., FOLKERTS, A. K., 2016	X			
KALBE, E., et al., 2020				X
LAWRENCE, B. J. et al., 2017				X
LAWRENCE, B. J. et al., 2018				X
LEUNG, I. H. et al., 2015				X
LEROI, I. et al., 2012			X	
MACK, J., MARSH, L., 2017	X			
NAISMITH, S.L. et al., 2013			X	
OPHEY, A. et al., 2020				X
ORGETA, V., 2020				X
PARÍS, A. P. et al., 2011 PETRELLI, A. et al., 2014 PETRELLI, A. et al., 2015 REUTER, I. et al., 2012 VAN BALKOM, T. D., et al., 2019 VAN DE WEIJER, S. C. et al., 2016			X	X X X X X
WALTON, C. C. et al., 2018				X
ZIMMERMANN, R. et al., 2014		X		

Význam úrovní kvality dôkazov podľa GRADE:

- Dôkazy vysokej kvality – vysoká istota, že odhad je veľmi blízko k skutočnosti. Je veľmi nízka pravdepodobnosť toho, že ďalší výskum môže zmeniť predložené závery.
- Priemerné dôkazy o kvalite – predložený odhad je blízky skutočnej hodnote, ale je tiež možné, že sa môže podstatne líšiť. Ďalší výskum môže úplne zmeniťzávery.
- Dôkazy nízkej kvality – bez presvedčenia o odhadovanom účinku a skutočná hodnota môže byť podstatne odlišná. Ďalší výskum pravdepodobne môže úplne zmeniť predložené závery.
- Dôkazy veľmi nízkej kvality – nie je žiadna istota v odhade a je pravdepodobné, že skutočná hodnota je podstatne odlišná. Nový výskum môže s najväčšou pravdepodobnosťou úplne zmeniť predložené závery.

Hlasovanie za konkrétne odporúčanie bude doplnené v rámci revízie dokumentu.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každé 3 roky resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente skríningu a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Indikátormi revízie sú zmeny v postupoch nefarmakologickej prevencie a liečby Parkinsonovej choroby.

Hlasovanie odborníkov/autorov štandardu, za konkrétne odporúčania/postupy, uvedené v štandarde, sa bude realizovať v priebehu roka, s ukončením v októbri 2021, v rámci revízie dokumentu.

Literatúra

1. Agarwal P, Wang Y, Buchman AS, Holland TM, Bennett DA, Morris MC. MIND DietAssociatedwithReducedIncidence and DelayedProgression of ParkinsonismA in Old Age. J NutrHealthAging. 2018;22(10):1211-1215. doi: 10.1007/s12603-018-1094-5. PMID: 30498828; PMCID: PMC6436549.
2. Agarwal P, Wang Y, Buchman AS, Holland TM, Bennett DA, Morris MC. Dietaryantioxidantsassociatedwithslowerprogression of parkinsoniansigns in olderadults. NutrNeurosci. 2020 May 22:1-8. doi: 10.1080/1028415X.2020.1769411. Epubahead of print. PMID: 32441566; PMCID: PMC7680274.
3. Ahlskog, J.E., 2018. AerobicExercise: Evidencefor a DirectBrainEffect to SlowParkinsonDiseaseProgression. MayoClin. Proc. 93, 360–372. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.015
4. Alzahrani, H., Venneri A. 2018. CognitiveRehabilitation in Parkinson'sDisease: A SystematicReview. J ParkinsonsDis. 2018;8(2):233-245. Dostupné z: doi: 10.3233/JPD-171250. (váha dôkazov Ia)
5. American College of SportsMedicine, Riebe, D., Ehrman, J.K., Liguori, G., Magal, M. (Eds.), 2018. ACSM'sguidelinesforexercisetesting and prescription, Tenthedition. ed. WoltersKluwer, Philadelphia.
6. AmmalKaidery, N., Thomas, B., 2018. Currentperspective of mitochondrialbiology in Parkinson'sdisease. Neurochem. Int. 117, 91–113. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2018.03.001
7. Banerjee, R., Starkov, A.A., Beal, M.F., Thomas, B., 2009. Mitochondrialdysfunction in thelimelight of
8. Parkinson'sdiseasepathogenesis. Biochim. Biophys. Acta 1792, 651–663.
9. Barbaresko J, Lellmann AW, Schmidt A, Lehmann A, Amini AM, Egert S, Schlesinger S, Nöthlings U. Dietary
10. Factors and NeurodegenerativeDisorders: AnUmbrellaReview of Meta-Analyses of ProspectiveStudies.
11. AdvNutr. 2020 Sep 1;11(5):1161-1173. doi: 10.1093/advances/nmaa053.
12. Berg D, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Gasser T, Goetz CG, Halliday G, Lang AE, Lewis S, Li Y, Liepelt-Scarfone I, Litvan I, Marek K, Maetzler C, Mi T, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Rios-Romenets S, Schäffer E, Seppi K, Heim B, Slow E, Stern M, Bledsoe IO, Deuschl G, Postuma RB. Movementdisorder society criteriaforclinicallyestablishedearlyParkinson'sdisease. MovDisord. 2018 Oct;33(10):1643-1646. doi: 10.1002/mds.27431. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30145841.
13. Bernini, S., Alloni, A., Panzarasa, S., Picascia, M., Quaglini, S., Tassorelli, C., &Sinforiani, E. (2019). A computer-basedcognitivetraining in MildCognitiveImpairment in Parkinson'sDisease. NeuroRehabilitation, 44(4), 555–567. https://doi.org/10.3233/NRE-192714

14. Biessels, G.J., Reagan, L.P., 2015. Hippocampalinsulinresistance and cognitivedysfunction. Nat. Rev. Neurosci. 16, 660–671. https://doi.org/10.1038/nrn4019
15. Bloem, B.R., Marinus, J., Almeida, Q., Dibble, L., Nieuwboer, A., Post, B., Ruzicka, E., Goetz, C., Stebbins, G., Martinez-Martin, P., Schrag, A., MovementDisorders Society Rating ScalesCommittee, 2016. Measurementinstruments to assessposture, gait, and balance in Parkinson'sdisease: Critique and recommendations. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. 31, 1342–1355.
16. Bloem BR, Munneke M. Revolutionising management of chronicdisease: theParkinsonNetapproach. BMJ. 2014 Mar 19;348:g1838. doi: 10.1136/bmj.g1838. PMID: 24647365.
17. Bryant, M.S., Jackson, G.R., Hou, J.G., Protas, E.J., 2016. Treadmillexercisetests in personswithParkinson'sdisease: responses and diseaseseverity. AgingClin. Exp. Res. 28, 1009–1014. https://doi.org/10.1007/s40520-015-0498-x
18. Cancela, J.M., Ayán, C., Gutiérrez-Santiago, A., Prieto, I., Varela, S., 2012. The Senior Fitness Test as a functionalmeasure in Parkinson'sdisease: A pilot study. ParkinsonismRelat. Disord. 18, 170–173. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.09.016
19. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Klersy C, Cassani E, Caccialanza R, Pezzoli G. Diabetes and risk of Parkinson'sdisease: a systematicreview and meta-analysis. Diabetes Care. 2011 Dec;34(12):2614-23. doi: 10.2337/dc11-1584. PMID: 22110170; PMCID: PMC3220864.
20. Cereda, E., Barichella, M., Pedrolli, C., Klersy, C., Cassani, E., Caccialanza, R., &Pezzoli, G. (2013). Diabetes and risk of Parkinson'sdisease. Movementdisorders : officialjournal of theMovementDisorder Society, 28(2), 257. https://doi.org/10.1002/mds.25211
21. Chen, H., Zhang, S.M., Schwarzschild, M.A., Hernan, M.A., Ascherio, A., 2005. Physicalactivity and the risk of Parkinsondisease. Neurology 64, 664–669. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000151960.28687.93
22. Clael, S., Brandão, E., Caland, L., Techmeier, R., de Paiva, T., Rodrigues, J., Wells, C., Bezerra, L., 2018. Association of Strength and PhysicalFunctions in PeoplewithParkinson'sDisease. Neurosci. J. 2018, 1–5. https://doi.org/10.1155/2018/8507018
23. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994 Dec;44(12):2308-14. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308.
24. Couture, M., Giguère-Rancourt, A., &Simard, M. (2019). Theimpact of cognitiveinterventions on cognitivesymptoms in idiopathicParkinson'sdisease: a systematicreview. Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition, 26(5), 637–659. https://doi.org/10.1080/13825585.2018.1513450
25. Čunderlíková M, Wirth M, 2009, Aktivizačný program a trénovanie pamäti pre seniorov : vzdelávací kurz. Centrum MEMORY (Bratislava), ISBN9788097013790
26. di Biase, L., Di Santo, A., Caminiti, M.L., De Liso, A., Shah, S.A., Ricci, L., DiLazzaro, V., 2020. GaitAnalysis in Parkinson'sDisease: AnOverview of the Most AccurateMarkersforDiagnosis and Symptoms Monitoring. Sensors 20. https://doi.org/10.3390/s20123529
27. Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K., Marshall, F.J., Ravina, B.M., Schifitto, G., Siderowf, A., Tanner, C.M., 2007. Projectednumber of peoplewithParkinsondisease in the most populousnations, 2005 through 2030. Neurology 68, 384–386. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
28. dosSantosDelabary, M., Komeroski, I.G., Monteiro, E.P., Costa, R.R., Haas, A.N., 2018. Effects of dancepractice on functional mobility, motor symptoms and quality of life in peoplewithParkinson'sdisease: a systematicreviewwithmeta-analysis. AgingClin. Exp. Res. 30, 727–735. https://doi.org/10.1007/s40520-017-0836-2
29. Durcan, R., Wiblin, L., Lawson, R.A., Khoo, T.K., Yarnall, A.J., Duncan, G.W., Brooks, D.J., Pavese, N., Burn, D.J., The ICICLE-PD study group, 2019. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromalParkinson'sDisease. Eur. J. Neurol. https://doi.org/10.1111/ene.13919
30. Ellis, T., Rochester, L., 2018. MobilizingParkinson'sDisease: TheFuture of Exercise. J. Park. Dis. 8, S95–S100. https://doi.org/10.3233/JPD-181489
31. Fisher, B.E., Wu, A.D., Salem, G.J., Song, J., Lin, C.-H.J., Yip, J., Cen, S., Gordon, J., Jakowec, M., Petzinger, G., 2008. Theeffect of exercisetraining in improving motor performance and corticomotorexcitability in peoplewithearlyParkinson'sdisease. Arch. Phys. Med. Rehabil. 89, 1221–1229. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.01.013
32. Folsom AR, Parker ED, Harnack LJ. Degree of concordancewith DASH dietguidelines and incidence of hypertension and fatalcardiovasculardisease. Am J Hypertens. 2007 Mar;20(3):225-32. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.09.003. PMID: 17324731; PMCID: PMC2020811.
33. Foster, E.R., Spence, D., Toglia, J. 2018. Feasibility of a cognitivestrategytraininginterventionforpeoplewith Parkinson'sdisease, Disability and Rehabilitation, 40:10, 1127-1134. DOI: 10.1080/09638288.2017.1288275 (váha dôkazov III)
34. Franceschi, C., 2007. Inflammaging as a major characteristic of oldpeople: canitbeprevented or cured? Nutr. Rev. 65, S173-176. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00358.x
35. Frazzitta, G., Maestri, R., Ghilardi, M.F., Riboldazzi, G., Perini, M., Bertotti, G., Boveri, N., Buttini, S., Lombino, F.L., Uccellini, D., Turla, M., Pezzoli, G., Comi, C., 2014. IntensiveRehabilitationIncreases BDNF SerumLevels in ParkinsonianPatients: A Randomized Study. Neurorehabil. NeuralRepair 28, 163–168. https://doi.org/10.1177/1545968313508474
36. Frazzitta, G., Ferrazzoli, D., Maestri, R., Rovescala, R., Guaglio, G., Bera, R., Volpe, D., Pezzoli, G., 2015. Differences in musclestrength in parkinsonianpatientsaffected on theright and leftside. PloSOne 10, e0121251. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121251
37. Gao X, Chen H, Fung TT, Logroscino G, Schwarzschild MA, Hu FB, Ascherio A. Prospective study of dietarypattern and risk of Parkinsondisease. Am J ClinNutr. 2007 Nov;86(5):1486-94. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1486. PMID: 17991663; PMCID: PMC2225168.
38. Gates, N. J., Sachdev, P. S., FiataroneSingh, M. A., &Valenzuela, M. (2011). Cognitive and memorytraining in adults at risk of dementia: a systematicreview. BMC geriatrics, 11, 55. https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-55
39. Gates, A., Guitard, S., Pillay, J. et al. Performance and usability of machinelearningforscreening in systematicreviews: a comparativeevaluation of threetools. Syst Rev 8, 278 (2019). https://doi.org/10.1186/s13643-019-1222-2

40. Gavelin H.M. et al. 2020a. Computerisedcognitivetraining in Parkinson'sdisease: a protocolfor a systematicreview and updatedmeta-analysis. BMJ Open. 2020 Nov 24; 10(11):e040656. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040656. PMID: 33234647; PMCID: PMC7689075. (váha dôkazov Ia)
41. Gavelin, H. M. et al. 2020b. Cognition-OrientedTreatmentsforOlderAdults: a SystematicOverview of SystematicReviews. Neuropsychologyreview, 30(2), 167–193. https://doi.org/10.1007/s11065-020-09434-8 (váha dôkazov Ia)
42. Glizer, D., &MacDonald, P. A. (2016). CognitiveTraining in Parkinson'sDisease: A Review of Studiesfrom 2000 to 2014. Parkinson'sdisease, 2016, 9291713. https://doi.org/10.1155/2016/9291713
43. Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R.G., Moore, C.G., Wenning, G.K., Yahr, M.D., Seidl, L., 2004. MovementDisorder Society TaskForce report on theHoehn and Yahrstagingscale: Status and recommendations. Mov. Disord. 19, 1020–1028. https://doi.org/10.1002/mds.20213
44. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; MovementDisorder Society UPDRS RevisionTaskForce. MovementDisorder Society-sponsoredrevision of theUnifiedParkinson'sDisease Rating Scale (MDS-UPDRS): scalepresentation and clinimetrictestingresults. MovDisord. 2008 Nov 15;23(15):2129-70. doi: 10.1002/mds.22340. PMID: 19025984.
45. Goodwin, V.A., Richards, S.H., Taylor, R.S., Taylor, A.H., Campbell, J.L., 2008. Theeffectiveness of exercise
46. interventionsforpeoplewithParkinson’sdisease: A systematicreview and meta□analysis. Mov. Disord. 23,
47. 631–640. https://doi.org/10.1002/mds.21922
48. Hagovská, M., Dzvoník, O.,Olekszyová. Z., In: Geriatrie a gerontologie. - ISSN 1805-4684. –
49. Vol. 5, no. 2 (2016), s. 96 - 102.
50. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB; MDS TaskForce on theDefinition of Parkinson'sDisease. Update of the MDS researchcriteriaforprodromalParkinson'sdisease. MovDisord. 2019 Oct;34(10):1464-1470. doi: 10.1002/mds.27802. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31412427.
51. Herrera, C., Chambon, C., Michel, B. F., Paban, V., &Alescio-Lautier, B. (2012). Positiveeffects of computer-basedcognitivetraining in adultswithmildcognitiveimpairment. Neuropsychologia, 50(8), 1871–1881. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.012
52. Hindle JV, Martyr A, Clare L. Cognitivereserve in Parkinson'sdisease: a systematicreview and meta-analysis. ParkinsonismRelatDisord. 2014 Jan;20(1):1-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.08.010. Epub 2013 Aug 29. PMID: 24034887.
53. Hindle, J. V., Hurt, C. S., Burn, D. J., Brown, R. G., Samuel, M., Wilson, K. C., &Clare, L. (2016). Theeffects of cognitivereserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson'sdisease--a longitudinalcohort study. International journal of geriatricpsychiatry, 31(1), 13–23. https://doi.org/10.1002/gps.4284
54. Hirsch, M.A., Farley, B.G., 2009. Exercise and neuroplasticity in personslivingwithParkinson’sdisease. Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 45, 215–229.
55. Hoogland J, van Wanrooij LL, Boel JA, Goldman JG, Stebbins GT, Dalrymple-Alford JC, Marras C, Adler CH, Junque C, Pedersen KF, Mollenhauer B, Zabetian CP, Eslinger PJ, Lewis SJG, Wu RM, Klein M, Rodriguez-Oroz MC, Cammisuli DM, Barone P, Biundo R, de Bie RMA, Schmand BA, Tröster AI, Burn DJ, Litvan I, Filoteo JV, Geurtsen GJ, Weintraub D; IPMDS Study Group “Validation of MildCognitiveImpairment in ParkinsonDisease”. DetectingMildCognitiveDeficits in Parkinson'sDisease: Comparison of NeuropsychologicalTests. MovDisord. 2018 Nov;33(11):1750-1759. doi: 10.1002/mds.110. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30216541; PMCID: PMC6261669.
56. Hou, L., Chen, W., Liu, X., Qiao, D., Zhou, F.-M., 2017. Exercise-InducedNeuroprotection of theNigrostriatalDopamineSystem in Parkinson’sDisease. Front. AgingNeurosci. 9, 358. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00358
57. Jackson A, Forsyth CB, Shaikh M, Voigt RM, Engen PA, Ramirez V, Keshavarzian A. Diet in Parkinson'sDisease: Critical Role fortheMicrobiome. Front Neurol. 2019 Dec 10;10:1245. doi: 10.3389/fneur.2019.01245.
58. Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., Huber, S., Koller, W., Olanow, C., Shoulson, I., 1990. Variableexpression of Parkinson’sdisease: a base-lineanalysis of the DATATOP cohort. TheParkinson Study Group. Neurology 40, 1529–1534.
59. Jankovic, J., Tan, E.K., 2020. Parkinson’sdisease: etiopathogenesis and treatment. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 91, 795–808. https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338
60. Kalbe, E., &Folkerts, A. K. (2016). KognitivesTrainingbeiParkinson-Patienten - eine neueTherapieoption? [CognitiveTraining in Parkinson'sDisease - A New TherapyOption?]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 84 Suppl 1, S24–S35. https://doi.org/10.1055/s-0042-100724
61. Kalbe, E., Folkerts, A. K., Ophey, A., Eggers, C., Elben, S., Dimenshteyn, K., Sulzer, P., Schulte, C., Schmidt, N., Schlenstedt, C., Berg, D., Witt, K., Wojtecki, L., &Liepelt-Scarfone, I. (2020). Enhancement of ExecutiveFunctionsbutNotMemory by Multidomain Group CognitiveTraining in PatientswithParkinson'sDisease and MildCognitiveImpairment: A MulticenterRandomizedControlled Trial. Parkinson'sdisease, 2020, 4068706. https://doi.org/10.1155/2020/4068706
62. Kalinkovich, A., Livshits, G., 2017. Sarcopenicobesity or obesesarcopenia: A crosstalkbetweenage-associatedadiposetissue and skeletalmuscleinflammation as a mainmechanism of thepathogenesis. AgeingRes. Rev. 35, 200–221. https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.008
63. Keus, S.H.J., Munneke, M., Graziano, M., Paltamaa, J., Pelosin, E., Domingos, J., Bruhlmann, S., Ramaswamy, B., Prins, J., Struiksma, C., Rochester, L., Nieuwboer, A., Bloem, B.R., 2014. EuropeanPhysiotherapyGuidelineforParkinson’sdisease.
64. Kim, T.N., Choi, K.M., 2015. TheImplications of Sarcopenia and SarcopenicObesity on CardiometabolicDisease: SarcopenicObesity and CardiometabolicDisease. J. Cell. Biochem. 116, 1171–1178. https://doi.org/10.1002/jcb.25077
65. Kim, Y., Lai, B., Mehta, T., Thirumalai, M., Padalabalanarayanan, S., Rimmer, J.H., Motl, R.W., 2019. ExerciseTrainingGuidelinesforMultipleSclerosis, Stroke, and ParkinsonDisease: Rapid Review and Synthesis. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 98, 613–621. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001174
66. Klucká J, Volfová P. 2009, Kognitivnítrénink v praxi, Grada, 2009

67. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in theincidence of type 2 diabetes withlifestyleintervention or metformin.NEngl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
68. Koller W, Kase S. Musclestrengthtesting in Parkinson'sdisease. Eur Neurol. 1986;25(2):130-3. doi:
69. 10.1159/000115998. PMID: 3948887.
70. Kosutzka, Z., Kusnirova, A., Hajduk, M., Straka, I., Minar, M., Valkovic, P., 2019. GaitDisordersQuestionnaire–PromisingToolforVirtual Reality Designing in PatientsWithParkinson'sDisease. Front. Neurol. 10, 1024. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01024
71. Lawrence, B. J., Gasson, N., Bucks, R. S., Troeung, L., &Loftus, A. M. (2017). CognitiveTraining and NoninvasiveBrainStimulationforCognition in Parkinson'sDisease: A Meta-analysis. Neurorehabilitation and neuralrepair, 31(7), 597–608. https://doi.org/10.1177/1545968317712468
72. Lawrence, B. J., Gasson, N., Johnson, A. R., Booth, L., &Loftus, A. M. (2018). CognitiveTraining and TranscranialDirectCurrentStimulationforMildCognitiveImpairment in Parkinson'sDisease: A RandomizedControlled Trial. Parkinson'sdisease, 2018, 4318475. https://doi.org/10.1155/2018/4318475
73. Lehert, P., Villaseca, P., Hogervorst, E., Maki, P. M., &Henderson, V. W. (2015). Individuallymodifiable risk factors to amelioratecognitiveaging: a systematicreview and meta-analysis. Climacteric : thejournal of the International Menopause Society, 18(5), 678–689. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078106
74. Leroi, I. et al. 2012. CognitiveImpairment in ParkinsonDisease: Impact on Quality of Life, Disability, and CaregiverBurden. Journal of GeriatricPsychiatry and Neurology. 2012; 25(4): 208-214. doi:10.1177/0891988712464823. (váha dôkazov IIb)
75. Lister T. Nutrition and LifestyleInterventionsforManagingParkinson'sDisease: A NarrativeReview. J MovDisord. 2020 May;13(2):97-104. doi: 10.14802/jmd.20006. Epub 2020 May 29. PMID: 32498495; PMCID: PMC7280935.
76. Leung, I. H., Walton, C. C., Hallock, H., Lewis, S. J., Valenzuela, M., &Lampit, A. (2015). Cognitivetraining in Parkinsondisease: A systematicreview and meta-analysis. Neurology, 85(21), 1843–1851. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002145
77. Liu YH, Jensen GL, Na M, Mitchell DC, Wood GC, Still CD, Gao X. DietQuality and Risk of Parkinson'sDisease: A Prospective Study and Meta-Analysis. J ParkinsonsDis. 2021;11(1):337-347. doi: 10.3233/JPD-202290. PMID: 33104042.
78. Mack, J., Marsh, L. 2017. Parkinson'sDisease: CognitiveImpairment. Focus (American PsychiatricPublishing), 15(1), 42–54. https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160043 (váha dôkazov IV)
79. Mantri, S., Fullard, M.E., Duda, J.E., Morley, J.F., 2018. PhysicalActivity in EarlyParkinsonDisease. J. Park. Dis. 8, 107–111. https://doi.org/10.3233/JPD-171218
80. Martignon, C., Pedrinolla, A., Ruzzante, F., Giuriato, G., Laginestra, F.G., Bouça-Machado, R., Ferreira, J.J., Tinazzi, M., Schena, F., Venturelli, M., 2020. Guidelines on exercisetesting and prescriptionforpatients at differentstages of Parkinson'sdisease. AgingClin. Exp. Res. https://doi.org/10.1007/s40520-020-01612-1
81. Mavrommati, F., Collett, J., Franssen, M., Meaney, A., Sexton, C., Dennis-West, A., Betts, J.F., Izadi, H., Bogdanovic, M., Tims, M., Farmer, A., Dawes, H., 2017. Exerciseresponse in Parkinson'sdisease: insightsfrom a cross-sectionalcomparisonwithsedentarycontrols and a per-protocolanalysis of a randomisedcontrolled trial. BMJ Open 7, e017194. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017194
82. Metcalfe-Roach A, Yu AC, Golz E, Cirstea M, Sundvick K, Kliger D, Foulger LH, Mackenzie M, Finlay BB, Appel-Cresswell S. MIND and MediterraneanDietsAssociatedwithLaterOnset of Parkinson'sDisease. MovDisord. 2021 Jan 6. doi: 10.1002/mds.28464.
83. McGraw, S.M., Hoover, D.L., Shirey, M.P., 2014. ExerciseGuidelinesforPatientsWithParkinson'sDisease: AnOverviewforthe Home HealthCare Professional. Home HealthCareManag. Pract. 26, 167–174. https://doi.org/10.1177/1084822313514977
84. Mikulakova W, Gavalierova Z Starostlivosť o dospelého pacienta s nedostatočnou pohybovou aktivitou, edukácia sestrou. In: Fathi A akol, Odvrátiteľné riziká chorôb obehovej sústavy, edukácia sestrou 2020, Infodoktor, s. 238-242, ISBN 978-80-660-0-1
85. Miyai, I., Fujimoto, Y., Ueda, Y., Yamamoto, H., Nozaki, S., Saito, T., Kang, J., 2000. Treadmilltrainingwith body weightsupport: Itseffect on Parkinson'sdisease. Arch. Phys. Med. Rehabil. 81, 849–852. https://doi.org/10.1053/apmr.2000.4439
86. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks F, Barnes LL, Bennett DA, et al. MIND dietscore more predictivethan DASH or Mediterraneandietscores. Alzheimer's&Dementia 2014;10:P166.
87. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND dietassociatedwithreducedincidence of Alzheimer'sdisease. Alzheimers Dement. 2015 Sep;11(9):1007-14. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25681666; PMCID: PMC4532650.
88. Naismith, S. L., Mowszowski, L., Diamond, K., &Lewis, S. J. (2013). Improvingmemory in Parkinson'sdisease: a healthybrainageingcognitivetraining program. Movementdisorders : officialjournal of theMovementDisorder Society, 28(8), 1097–1103. https://doi.org/10.1002/mds.25457
89. Niederstrasser NG, Hogervorst E, Giannouli E, Bandelow S (2016) Approaches to CognitiveStimulation in thePrevention of Dementia. J GerontolGeriatrRes S5: 005. doi:10.4172/2167-7182.S5-005
90. Noonan, V., Dean, E., 2000. Submaximalexercisetesting: clinicalapplication and interpretation. Phys. Ther. 80, 782–807.
91. O'Callaghan, A., Harvey, M., Houghton, D., Gray, W.K., Weston, K.L., Oates, L.L., Romano, B., Walker, R.W., 2020. Comparingtheinfluence of exerciseintensity on brain-derivedneurotrophicfactorserumlevels in peoplewithParkinson'sdisease: a pilot study. AgingClin. Exp. Res. 32, 1731–1738. https://doi.org/10.1007/s40520-019-01353-w
92. Oliveira de Carvalho A, Filho ASS, Murillo-Rodriguez E, Rocha NB, Carta MG, Machado S. PhysicalExerciseForParkinson'sDisease: Clinical And ExperimentalEvidence. ClinPractEpidemiolMentHealth. 2018 Mar 30;14:89-98. doi: 10.2174/1745017901814010089. PMID: 29785199; PMCID: PMC5897963.
93. Ophey, A., Giehl, K., Rehberg, S., Eggers, C., Reker, P., van Eimeren, T., &Kalbe, E. (2020). Effects of workingmemorytraining in patientswithParkinson'sdiseasewithoutcognitiveimpairment: A randomizedcontrolled trial. Parkinsonism&relateddisorders, 72, 13–22. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.02.002

94. Oreská Ľ, Slobodová L, Vajda M, Kaplánová A, Tirpáková V, Cvečka J, Buzgó G, Ukropec J, Ukropcová B, Sedliak M. Theeffectiveness of twodifferentmultimodaltrainingmodes on physicalperformance in elderly. Eur J TranslMyol. 2020 Apr 1;30(1):8820. doi: 10.4081/ejtm.2019.8820. PMID: 32499886; PMCID: PMC7254426
95. Orgeta, V., McDonald, K. R., Poliakoff, E., Hindle, J. V., Clare, L., &Leroi, I. (2020). Cognitivetraininginterventionsfordementia and mildcognitiveimpairment in Parkinson'sdisease. TheCochranedatabase of systematicreviews, 2(2), CD011961. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011961.pub2(váha dôkazov Ia)
96. Paknahad Z, Sheklabadi E, Derakhshan Y, Bagherniya M, Chitsaz A. Theeffect of theMediterraneandiet on cognitivefunction in patientswithParkinson'sdisease: A randomizedclinicalcontrolled trial. ComplementTher Med. 2020 May;50:102366. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102366.
97. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to theMediterraneanfoodpatternpredictstheprevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, amonghealthyadults; theaccuracy of theMedDietScore. Prev Med. 2007 Apr;44(4):335-40. doi: 10.1016/j.ypmed.2006.12.009. Epub 2006 Dec 30. PMID: 17350085.
98. París, A. P., Saleta, H. G., de la Cruz CrespoMaraver, M., Silvestre, E., Freixa, M. G., Torrellas, C. P., Pont, S. A., Nadal, M. F., Garcia, S. A., Bartolomé, M. V., Fernández, V. L., &Bayés, A. R. (2011). Blindrandomizedcontrolled study of theefficacy of cognitivetraining in Parkinson'sdisease. Movementdisorders : officialjournal of theMovementDisorder Society, 26(7), 1251–1258. https://doi.org/10.1002/mds.23688
99. Penko, A.L., Barkley, J.E., Koop, M.M., Alberts, J.L., 2017. Borgscaleisvalidforratings of perceivedexertionforindividualswithParkinson’sdisease. Int. J. Exerc. Sci. 10, 76–86.
100. Petrelli, A. et al. 2014. Effects of cognitivetraining in Parkinson'sdisease: a randomizedcontrolled trial. ParkinsonismRelatDisord. 2014 Nov; 20(11):1196-202. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.023. (váha dôkazov Ib)
101. Petrelli, A., Kaesberg, S., Barbe, M. T., Timmermann, L., Rosen, J. B., Fink, G. R., Kessler, J., &Kalbe, E. (2015). Cognitivetraining in Parkinson'sdiseasereducescognitivedecline in thelong term. Europeanjournal of neurology, 22(4), 640–647. https://doi.org/10.1111/ene.12621
102. Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., Mas, N., Hofeneder, D., Brücke, T., Bayés, A., Wenzel, K., Infante, J., Zach, H., Pirker, W., Posada, I.J., Álvarez, R., Ispierto, L., De Fàbregues, O., Callén, A., Palasí, A., Aguilar, M., Martí, M.J., Valldeoriola, F., Salamero, M., Poewe, W., Tolosa, E., 2015. TheOnset of NonmotorSymptoms in Parkinson’sdisease (The ONSET PDStudy): TheOnset PD Study. Mov. Disord. 30, 229–237. https://doi.org/10.1002/mds.26077
103. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinicaldiagnosticcriteriaforParkinson'sdisease. MovDisord. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
104. Prodoehl, J., Rafferty, M.R., David, F.J., Poon, C., Vaillancourt, D.E., Comella, C.L., Leurgans, S.E., Kohrt, W.M., Corcos, D.M., Robichaud, J.A., 2015. Two-yearexercise program improvesphysicalfunction in Parkinson’sdisease: the PRET-PD randomizedclinical trial. Neurorehabil. NeuralRepair 29, 112–122. https://doi.org/10.1177/1545968314539732
105. Radder, D.L.M., LígiaSilva de Lima, A., Domingos, J., Keus, S.H.J., van Nimwegen, M., Bloem, B.R., de Vries, N.M., 2020. Physiotherapy in Parkinson’sDisease: A Meta-Analysis of PresentTreatmentModalities. Neurorehabil. NeuralRepair 34, 871–880. https://doi.org/10.1177/1545968320952799
106. Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., Mendez, M.F., Kramer, J.H., Neuhaus, J., van Swieten, J.C., Seelaar, H., Dopper, E.G.P., Onyike, C.U., Hillis, A.E., Josephs, K.A., Boeve, B.F., Kertesz, A., Seeley, W.W., Rankin, K.P., Johnson, J.K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., Prioleau-Latham, C.E., Lee, A., Kipps, C.M., Lillo, P., Piguet, O., Rohrer, J.D., Rossor, M.N., Warren, J.D., Fox, N.C., Galasko, D., Salmon, D.P., Black, S.E., Mesulam, M., Weintraub, S., Dickerson, B.C., Diehl-Schmid, J., Pasquier, F., Deramecourt, V., Lebert, F., Pijnenburg, Y., Chow, T.W., Manes, F., Grafman, J., Cappa, S.F., Freedman, M., Grossman, M., Miller, B.L., 2011. Sensitivity of reviseddiagnosticcriteriaforthebehavioural variant of frontotemporaldementia. Brain 134, 2456–2477. https://doi.org/10.1093/brain/awr179
107. Redecker, C., Bilsing, A., Csoti, I., Fogel, W., Ebersbach, G., Hauptmann, B., Hellwig, B., Müngersdorf, M., 2014. Physiotherapy in Parkinson’sdiseasepatients: Recommendationsforclinicalpractice. Basal Ganglia 4, 35–38. https://doi.org/10.1016/j.baga.2014.03.001
108. Reuter, I., Mehnert, S., Sammer, G., Oechsner, M., &Engelhardt, M. (2012). Efficacy of a multimodalcognitiverehabilitationincludingpsychomotor and endurancetraining in Parkinson'sdisease. Journal of agingresearch, 2012, 235765. https://doi.org/10.1155/2012/235765
109. Richter, E.A., Hargreaves, M., 2013. Exercise, GLUT4, and SkeletalMuscleGlucoseUptake. Physiol. Rev. 93, 993–1017. https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2012
110. Rowe, G.C., El-Khoury, R., Patten, I.S., Rustin, P., Arany, Z., 2012. PGC-1α isDispensableforExercise-InducedMitochondrialBiogenesis in SkeletalMuscle. PLoS ONE 7, e41817. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041817
111. Salgado, S., Williams, N., Kotian, R., Salgado, M., 2013. AnEvidence-BasedExerciseRegimenforPatientswithMild to ModerateParkinson’sDisease. BrainSci. 3, 87–100. https://doi.org/10.3390/brainsci3010087
112. Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. Mediterraneandiet and health: A systematicreview of epidemiologicalstudies and interventiontrials. Maturitas. 2020 Jun;136:25-37. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.03.008. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32386663.
113. Scarmeas, N., Anastasiou, C. A., &Yannakoulia, M. (2018). Nutrition and prevention of cognitiveimpairment. TheLancet. Neurology, 17(11), 1006–1015. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30338-7
114. Schenkman, M., Moore, C.G., Kohrt, W.M., Hall, D.A., Delitto, A., Comella, C.L., Josbeno, D.A., Christiansen, C.L., Berman, B.D., Kluger, B.M., Melanson, E.L., Jain, S., Robichaud, J.A., Poon, C., Corcos, D.M., 2018. Effect of High-IntensityTreadmillExercise on Motor Symptoms in PatientsWith De Novo ParkinsonDisease: A Phase 2 RandomizedClinical Trial. JAMA Neurol. 75, 219–226. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3517
115. Schon, M., Straka, I., Sedliak, M., Ukropec, J., Valkovič, P., Ukropcová, B., 2019. The role of physicalactivity in the management of patientswithParkinson’sdisease. Čes. Slov. Neurol. Neurochir. 82/115, 496–504. https://doi.org/10.14735/amcsnn2019496

116. Skinner, J.W., Christou, E.A., Hass, C.J., 2019. LowerExtremityMuscleStrength and Force Variability in PersonsWithParkinsonDisease. J. Neurol. Phys. Ther. JNPT 43, 56–62. https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000244
117. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, van Duijn E, Goetz CG, Weintraub D, Stebbins GT, Martinez-Martin P; members of the MDS Rating ScalesReviewCommittee. Globalscalesforcognitivescreening in Parkinson'sdisease: Critique and recommendations. MovDisord. 2018 Feb;33(2):208-218. doi: 10.1002/mds.27233. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29168899.
118. Slobodová L, Oreská L, Krumpolec P, Schon M, Tirpáková V, Jurina P, Laurovič J, Vajda M, Nemec M, Hečková E, Šoóšová I, Cvečka J, Hamar D, Turčáni P, Tsai C-L, Bogner W, Kršňak M, Sedliak M, Ukropec J, Ukropcová B. Effects of Short and Long-term Aerobic-StrengthTraining and Determinants of WalkingSpeed in theElderly. Gerontology 2021
119. Tarakad, A., Jankovic, J., 2017. Diagnosis and Management of Parkinson'sDisease. Semin. Neurol. 37, 118–126. https://doi.org/10.1055/s-0037-1601888
120. Tokovská, M., Šavrnochová, M., Šolcová, J. 2014. Trénovanie pamäti a pohybu. PF UMB: Banská Bystrica. 160 s. ISBN 978-80-557-0717-4
121. Sofic, E., Lange, K.W., Jellinger, K., Riederer, P., 1992. Reduced and oxidizedglutathione in thesubstantianigra of patientswithParkinson'sdisease. Neurosci. Lett. 142, 128–130. https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90355-B
122. Speelman, A. D., Groothuis, J. T., van Nimwegen, M., van der Scheer, E. S., Borm, G. F., Bloem, B. R., Hopman, M. T., &Munneke, M. (2012). Cardiovascularresponsesduring a submaximalexercise test in patientswithParkinson'sdisease. Journal of Parkinson'sdisease, 2(3), 241–247. https://doi.org/10.3233/JPD-2012-012111
123. Straka, I., Kušnírová, A., Valkovič, P., 2019. Currentviews on Parkinson'sdisease. Logopaedica 21, 5–11.
124. Straka, I., Minár, M., Gažová, A., Valkovič, P., Kyselovič, J., 2018. Clinicalaspects of adherence to pharmacotherapy in Parkinsondisease: A PRISMA-compliantsystematicreview. Medicine (Baltimore) 97, e10962. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010962
125. Steiger, L., N Homann, C., 2019. Exercisetherapy in Parkinson'sdisease – Anoverview of currentinterventionalstudies. Physiother. Res. Rep. 2. https://doi.org/10.15761/PRR.1000117
126. Thacker, E.L., Chen, H., Patel, A.V., McCullough, M.L., Calle, E.E., Thun, M.J., Schwarzschild, M.A., Ascherio, A., 2008. Recreationalphysicalactivity and risk of Parkinson'sdisease. Mov. Disord. 23, 69–74. https://doi.org/10.1002/mds.21772
127. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group.Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyleamongsubjectswithimpairedglucosetolerance. N Engl J Med. 2001 May 3;344(18):1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801.
128. Uhrbrand, A., Stenager, E., Pedersen, M.S., Dalgas, U., 2015. Parkinson'sdisease and intensiveexercisetherapy – a systematicreview and meta-analysis of randomizedcontrolledtrials. J. Neurol. Sci. 353, 9–19. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.004
129. Valenzuela M. J. (2008). Brainreserve and theprevention of dementia. Currentopinion in psychiatry, 21(3), 296–302. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f97b1f
130. van Balkom, T. D., Berendse, H. W., van der Werf, Y. D., Twisk, J., Zijlstra, I., Hagen, R. H., Berk, T., Vriend, C., & van denHeuvel, O. A. (2019). COGTIPS: a double-blindrandomizedactivecontrolled trial protocol to study theeffect of home-based, online cognitivetraining on cognition and brainnetworks in Parkinson'sdisease. BMC neurology, 19(1), 179. https://doi.org/10.1186/s12883-019-1403-6
131. van der Kolk NM, de Vries NM, Kessels RPC, Joosten H, Zwinderman AH, Post B, Bloem BR. Effectiveness of home-based and remotelysupervisedaerobicexercise in Parkinson'sdisease: a double-blind, randomisedcontrolled trial. LancetNeurol. 2019 Nov;18(11):998-1008. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30285-6. Epub2019 Sep 11. PMID: 31521532.Valenzuela MJ. Brainreserve and theprevention of dementia. CurrOpinPsychiatry. 2008 May;21(3):296-302. doi: 10.1097/YCO.0b013e3282f97b1f.
132. van de Weijer, S. C., Duits, A. A., Bloem, B. R., Kessels, R. P., Jansen, J. F., Köhler, S., Tissingh, G., &Kuijf, M. L. (2016). TheParkin'Play study: protocol of a phase II randomizedcontrolled trial to assesstheeffects of a health game on cognition in Parkinson'sdisease. BMC neurology, 16(1), 209. https://doi.org/10.1186/s12883-016-0731-z
133. Valkovic, P., Harsany, J., Hanakova, M., Martinkova, J., Benetin, J., 2014. NonmotorSymptoms in Early- and Advanced-StageParkinson'sDiseasePatients on DopaminergicTherapy: How Do TheyCorrelatewithQuality of Life? ISRN Neurol. 2014, 1–4. https://doi.org/10.1155/2014/587302
134. Walton, C. C., Mowszowski, L., Gilat, M., Hall, J. M., O'Callaghan, C., Muller, A. J., Georgiades, M., Szeto, J., EhgoetzMartens, K. A., Shine, J. M., Naismith, S. L., &Lewis, S. (2018). Cognitivetrainingforfreezing of gait in Parkinson'sdisease: a randomizedcontrolled trial. NPJ Parkinson'sdisease, 4, 15. https://doi.org/10.1038/s41531-018-0052-6
135. White, D.K., Wagenaar, R.C., Ellis, T.D., Tickle-Degnen, L., 2009. Changes in WalkingActivity and EnduranceFollowingRehabilitationforPeopleWithParkinsonDisease. Arch. Phys. Med. Rehabil. 90, 43–50. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.06.034
136. Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., &Orrell, M. (2012). Cognitivestimulation to improvecognitivefunctioning in peoplewithdementia. TheCochranedatabase of systematicreviews, (2), CD005562. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub2
137. Xu, Q., Park, Y., Huang, X., Hollenbeck, A., Blair, A., Schatzkin, A., Chen, H., 2010. Physicalactivities and future risk of Parkinsondisease. Neurology 75, 341–348. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ea1597
138. Yaffe, K., Haan, M., Blackwell, T., Cherkasova, E., Whitmer, R.A., West, N., 2007. Metabolicsyndrome and cognitivedecline in elderlyLatinos: findingsfromtheSacramentoAreaLatino Study of Aging study. J. Am. Geriatr. Soc. 55, 758–762. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01139.x
139. Yesavage, JA, T L Brink, T L Rose, O Lum, V Huang, M Adey, V O Leirer. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report J Psychiatr Res. 1982-1983;17(1):37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.

140. Ypinga JHL, de Vries NM, Boonen LHHM, Koolman X, Munneke M, Zwinderman AH, Bloem BR. Effectiveness and costs of specialisedphysiotherapygivenviaParkinsonNet: a retrospectiveanalysis of medicalclaimsdata. LancetNeurol. 2018 Feb;17(2):153-161. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30406-4.
141. Zimmermann, R., Gschwandtner, U., Benz, N., Hatz, F., Schindler, C., Taub, E., &Fuhr, P. (2014). Cognitivetraining in Parkinsondisease: cognition-specificvsnonspecificcomputertraining. Neurology, 82(14), 1219–1226. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000287
142. Zoladz, J.A., Majerczak, J., Zeligowska, E., Mencel, J., Jaskolski, A., Jaskolska, A., Marusiak, J., 2014. Moderate-intensity interval trainingincreasesserumbrain-derivedneurotrophicfactor level and decreasesinflammation in Parkinson'sdiseasepatients. J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc. 65, 441–448.

Poznámka

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný postup pre skríning zriedkavých geneticky podmienených extrapyramidových ochorení so vznikom v detskom veku a mladej dospelosti

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
017	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.; doc. MUDr. Miriam Kolníková, PhD.; MUDr. František Cisárik, CSc.; RNDr. Michal Konečný, PhD.; MUDr. Alica Valachová, MUDr. Mária Giertlová, PhD, MUDr. Petra Paveleková, MUDr. Ján Necpál

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD.; Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; Ing. Kristián Šufliarsky; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Kľúčové slová

Zriedkavé extrapyramidové ochorenia, liečiteľné, chorea, dystónia, ataxia, myoklonus, detská mozgová obrna, parkinsonizmus, genetika, next-generation sequencing, panel, exóm, nákladová efektivita

Zoznam skratiek

EÚ	Európska únia
ZNF142	Zinc finger protein 142
IMPDH2	Inosine-5-prime-monophosphate dehydrogenase, typ 2
KIAA1244	Brefeldin A-inhibited guanine nucleotide exchange protein 3
VPS16	Vacuolar protein sorting 16
ECHS1	Enoyl-CoA hydratase, short-chain, 1
RHOBTB2	RHO-related BTB domain-containing protein 2
POLG2	Polymerase, DNA, GAMMA-2
NGS	Next-generation sequencing
CO	Oxid uhoľnatý
DMO	Detská mozgová obrna
GCH1	GTP cyklohydroláza 1
TH	Tyrozín hydroxyláza
SR	Sepiapterín reduktáza
PTPS	6-pyruvoyl-tetrahydropterín syntetáza
AADC	Aromatic L-amino acid decarboxylase
PRRT2	Proline-rich transmembrane protein 2
SLC2A1	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1
GLUT1	Deficit glukózového transportéru 1
MR	Magnetická rezonancia
AST	Aspartátaminotransferáza
ALT	Alanínaminotransferáza
ASLO	Antistreptolyzín O
EBV	Epstein-Barr vírus
HSV	Herpes simplex vírus
HZV	Herpes zoster vírus
SSPE	Subakútna sklerotizujúca panencefalitída
PML	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
NMDAR	N-metyl-D-aspartát receptor
MOG	Myelin oligodendrocyte glacoprotein
GAD65	glutamic acid decarboxylase 65-kilodaltonová izoforma
ORL	Otorinolaryngológia
USG	ultrazvukové vyšetrenie
arrayCGH	Array comparative genomic hybridization

Zhrnutie odôvodnenia vývoja štandardu pre predkladaný preventívny postup

Tento diagnosticko-skríningový štandard slúži ako odborné usmernenie a upravuje základné podmienky skríningu zriedkavých extrapyramidových ochorení so vznikom v detskom veku a mladom dospelom veku. Preventívny skríningový štandard vzniká s cieľom:

- Zvýšenia záchytu uvedených ochorení, ktorý je pri súčasných diagnostických skríningových postupoch v porovnaní s krajinami EÚ suboptimálny
- Zvýšenia záchytu ochorení, ktoré sú liečiteľné špecifickou liečbou, resp. stanovenie diagnózy umožňuje ďalší cielený manažment ochorenia (tzv. actionable consequences) čo má následne významný pozitívny ekonomický dopad na zdravotný aj sociálny systém
- Významného skrátenia doby do stanovenia diagnózy, ktorá v súčasnosti môže predstavovať niekoľko rokov, čo významne traumatizuje pacientov a ich príbuzných
- Významného zvýšenia nákladovej efektivity používaných postupov
- Vytvorenia skríningového algoritmu, ktorý je vo vyspelých krajinách, aj vzhľadom na zásadný pokrok v diagnostických a laboratórnych technológiách, považovaný za tzv. „best medical practice“ už niekoľko rokov

Kompetencie a indikácie

Indikovať vstupné neurologické alebo neuropediatrické vyšetrenie je v kompetencii:

- Lekár so špecializáciou v odbore - pediater, všeobecný lekár, fyziater, ortopéd, klinický genetik

  Realizovať klinické neurologické vyšetrenia a indikovať zobrazovacie vyšetrenia je v kompetencii:
- Lekár so špecializáciou - pediatrický neurológ, neurológ (pri lekárovi so špecializáciou v odbore neurológia sú preferované vyšetrenia u neurológa zameraného na extrapyramidové ochorenia, napr. Centrá pre liečbu zriedkavých extrapyramidových ochorení designované MZ SR, ambulancie pre extrapyramidové ochorenia, a pod.)

  Indikovať uvedené laboratórne vyšetrenia mimo molekulárno-genetických vyšetrení je v kompetencii:
- Lekár so špecializáciou - detský neurológ, neurológ, pediater, klinický genetik

  Indikovať laboratórne molekulárno-genetické vyšetrenia je v kompetencii:
- Lekár so špecializáciou - klinický genetik

Úvod

Extrapyramidové ochorenia so vznikom v detskom veku a mladej dospelosti sú z veľkej časti tvorené zriedkavými genetickými ochoreniami, ktoré môžu mať pri neskorom stanovení diagnózy, resp. nesprávnej diagnózy, devastačný dopad na pacienta a jeho rodinu, ako aj významný finančný dopad na zdravotný a sociálny systém štátu. Naopak včasný skríning a správna diagnostika môžu priniesť v rámci sekundárnej a terciárnej prevencie pri mnohých ochoreniach z tejto skupiny zásadný vplyv na prognózu a výsledný funkčný stav pacienta ako aj jeho zaradenie do bežného života ako aj prevenciu rekurencie ochorenia v rodine (Jinnah 2018). Súčasný pokrok v laboratórnych a diagnostických metódach, predovšetkým rozvoj genetiky, priniesol v medzinárodnom meradle za posledné roky zásadnú zmenu pohľadu na

„best medical practice“ a efektívnosť diagnostických skríningových algoritmov týchto ochorení (Zech 2020). Dedičné extrapyramidové ochorenia so vznikom v detskom veku a mladej dospelosti predstavujú výrazne heterogénnu skupinu ochorení, pričom pre každý zo základných fenotypov v tejto skupine (chorea, dystónia, ataxia, myoklonus, tremor, dystónia) boli popísané desiatky až stovky možných genetických jednotiek. Pre časť týchto pacientov, napr. 34% pacientov s geneticky potvrdenou dystóniou v doteraz najväčšej publikovanej štúdii (Zech 2020), existuje kauzálna liečba, alebo vedie stanovenie správnej diagnózy k efektívnejšiemu medicínskemu manažmentu, možnosti predchádzať spúšťačom ochorenia a pre ďalšie ochorenia môže vedomosť o konkrétnom genetickom ochorení ovplyvniť rozhodnutia (pozitívne alebo negatívne) v zmysle zvažovania drahších pokročilých možností liečby, ako je napríklad hĺbková mozgová stimulácia. Rozvoj genetiky navyše prináša prakticky na týždennej báze objavy nových genetických humánnych ochorení a popisy nových fenotypov už známych ochorení, ktoré prispievajú k čoraz väčšej fenotypovo-genotypovej komplexnosti v tejto oblasti (1 fenotyp – veľa možných génov, 1 gén – veľa možných fenotypov). V tejto súvislosti boli v rámci výskumných projektov aj v rámci SR identifikované nové genetické humánne ochorenia vrátane génov *ZNF142* (Khan 2019), *IPMDH2, KIAA1244* (Zech 2020), *VPS16* (Steel 2020), ale aj predtým nepopísané fenotypy už známych genetických ochorení, napríklad paroxyzmálna ponámahová dystónia pri patogénnych variantoch génu *ECSH1* (Olgiati, Skorvanek 2016), paroxyzmálne dyskinézy pri géne *RHOBTB2* (Necpal 2020) alebo chorea v rámci obrazu *POLG2*-asociovaného ochorenia (Dosekova 2020). Doteraz štandardne používaný postup testovania jednotlivých génov osobitne podľa klinického fenotypu má preto v svetle nových dôkazov a medzinárodne akceptovaných štandardov čoraz limitovanejšiu úlohu a je z pohľadu súčasného medzinárodného „best medical practice“ indikovaný len vo výnimočných prípadoch špecifických klinických fenotypov (Zech 2020). Aj s ohľadom na významný kvalitatívny pokrok v odbornej expertíze neurológov a detských neurológov v oblasti extrapyramidových ochorení, dosiahnutých systematickými edukačnými programami v rámci SR v posledných rokoch, v súčasnosti za hlavnú bariéru dostupnosti efektívneho skríningu týchto ochorení považujeme z pohľadu klinických neurológov a detských neurológov rutinne nedostupnú laboratórnu diagnostiku založenú na princípe sekvenovania novej generácie (NGS) hradenú z verejného zdravotného poistenia. Táto metodika je v súčasnosti rutinne zahrnutá prakticky vo všetkých medzinárodných skríningových algoritmoch a odporúčaniach zameraných na diagnostiku zriedkavých extrapyramidových ochorení a publikovaných v priebehu posledných 5 rokov (Zutt 2015, van Egmond 2015, Brandsma 2021, Brandsma 2019, Morales_Briceno 2020, Martinez Ramirez 2020, Pearson 2019), pričom existuje úroveň dôkazov A podľa hodnotenia GRADE pre časovú, diagnostickú ako aj finančnú efektívnosť tejto metodiky (Zech 2020, Zutt 2015, van Egmond 2015, Brandsma 2019, Vissers 2017, Lazaridis 2016, Nolan 2016, Shashi 2014, Pearson 2019, Emrick 2020, Warman Chardon 2015). Výhodu predstavuje predovšetkým redukcia nutnosti opakovaných laboratórnych vyšetrení (pri laboratórnom vyšetrení celého exómu stačí vo väčšine prípadov realizovať 1x za život), pričom získané surové dáta sa následne bioinformaticky spracujú v logických krokoch podľa indikácie klinického genetika (menšie, stredné alebo väčšie panely podľa klinickej indikácie s príslušnou finančnou náročnosťou) bez nutnosti opakovaných laboratórnych vyšetrení za účelom čo najväčšej diagnostickej a zároveň finančnej efektívnosti postupu. Ďalšou výhodou

je aj to, že táto metodika umožňuje retrospektívnu identifikáciu prípadných nových genetických humánnych ochorení alebo predtým nepopísaných fenotypovo-genotypových korelácií objavených aj roky po prvotnom vyšetrení bez nutnosti opätovného laboratórneho vyšetrovania. V predkladanom preventívnom štandarde zameranom na diagnosticky a finančne efektívnejší skríning dedičných extrapyramidových porúch predstavujeme algoritmus metodologicky zostavený podľa najnovších konceptov „best medical practice“, medzinárodných odporúčaní, dôkazov úrovne A podľa hodnotenia GRADE a národného ako aj medzinárodného konsenzu expertov v danej oblasti.

Klasifikácia, popis a odôvodnenie jednotlivých postupov

1. Identifikácia vývoja extrapyramidovej symptomatiky (chorea, dystónia, ataxia, tremor, parkinsonizmus, myoklonus, tiky, spastická dystónia, stereotýpie) u pacienta pred 30. rokom života vedie k indikácii vyšetrenia u lekára so špecializáciu v odbore detská neurológia, resp. neurológia.
2. Detský neurológ, resp. neurológ realizuje komplexné klinické vyšetrenie vrátane detailného odberu anamnestických údajov zamerané na identifikáciu klinickej fenomenológie pacienta a následne zostaví klinický syndróm (syndromologickú asociáciu), ktorý umožní zúženie diferenciálno-diagnostických úvah a sprecizuje ďalšiu cielenú diagnostiku. Klinické vyšetrenie pacienta s extrapyramidovou symptomatikou obsahuje (v prípade ak je vyšetrenie technicky možné a pacient adekvátne spolupracuje) okrem bežného neurologického vyšetrenia špecificky – vyšetrenie očných sakád, skríning kognitívnych funkcií, apraxie, detailné testovanie cerebellárnych prejavov, vyšetrenie pull testu u stojacich pacientov, u pacientov s parkinsonizmom zvážiť vyšetrenie autonómnych funkcií, napr. ortostatický test. Nevyhnutné je odlíšenie ochorení imitujúcich extrapyramidovú poruchu (najmä ortopedické, iné neurologické alebo systémové abnormality) a odlíšenie hyperkinetických pohybových prejavov, ktoré sú fyziologické a primerané infantilnému alebo skorému detskému veku (v druhom prípade predovšetkým kompetencia detského neurológa).
   a) V prvom kroku diferenciálne diagnostického postupu detský neurológ alebo neurológ zváži, či sa môže jednať o poliekové (Tabuľka č. 1), toxicky podmienené (najmä CO, ťažké kovy, organofosfáty, metanol, mangán) alebo funkčné (psychogénne) (Tabuľka č. 2-4) extrapyramidové prejavy.
   b) Ak nie, tak vyhodnotí nález s ohľadom na možnú diagnózu detskej mozgovej obrny (DMO) podľa súčasne platných diagnostických kritérií (DMO je skupinou perzistujúcich, ale nie nemenných, porúch motoriky a postúry rôzneho stupňa, ktorá je spôsobená neprogredujúcim poškodením nezrelého, vyvíjajúceho sa mozgu v pre-, peri-, alebo včasnom postnatálnom období), pričom vyhodnotí prítomnosť atypických prejavov (tzv. red flags) pre diagnózu DMO (Tabuľka č. 5) (Lewis 2021, Pearson 2019).
      I. V prípade nálezu, ktorý spĺňa striktné diagnostické kritériá pre DMO a nie sú uňho prítomné žiadne atypické prejavy, tzv. red flags (Tabuľka č. 2) je ďalšie vyšetrovanie indikované len na individuálnom zvážení.
      <u>Odôvodnenie</u> – v skupine pacientov striktne spĺňajúcich kritériá pre diagnózu DMO je pravdepodobnosť identifikácie iného kauzálneho ochorenia (špecificky liečiteľného ochorenia) nízka, nákladová efektivita ďalšieho diagnostického

postupu je sporná (konsenzuálne odporúčanie expertov) (Brandsma 2021, Pearson 2019)

II. U pacienta, u ktorého je prítomný aspoň jeden z tzv. red flags (Tabuľka č. 2) je indikovaný ďalší diagnostický postup podľa algoritmu uvedeného na Obr. 1. **Odôvodnenie** – v skupine pacientov, u ktorých je prítomná aspoň 1 red flag pre diagnózu DMO je vysoká pravdepodobnosť identifikácie inej kauzálnej príčiny ochorenia, nákladová efektivita ďalšieho diagnostického riešenia je odôvodnená, medzinárodné konsenzuálne odporúčanie expertov (Brandsma 2021, Pearson 2019)

c) V prípade identifikácie red flags pre DMO v nasledujúcom kroku zváži detský neurológ alebo neurológ prítomnosť špecifických klinických prejavov, ktoré s vysokou pravdepodobnosťou vedú k suspekcii na špecifické excelentne liečiteľné ochorenie s použitím jednoduchého terapeutického alebo diagnostického testu bez nutnosti ďalšieho extenzívneho prešetrovania pacienta. Jedná sa o nasledujúce klinické syndrómy:

I. Dystónia, spastická dystónia alebo parkinsonizmus s diurnálnymi fluktuáciami (stav je lepší ráno a k večeru sa zhoršuje) – vysoká suspekcia na liečiteľné ochorenie zo skupiny dopa-responzívnej dystónie – u pacienta je realizovaný terapeutický test s levodopou/karbidopou, pričom odporučené dávkovanie je realizované nasledujúcim spôsobom – iniciálna dávka 0,5-1,0mg/kg/deň rozdelená do 3-5 dávok, navyšovanie dávok o 0,1-0,5mg/kg/deň podľa tolerancie každý mesiac, u pacientov je vo všeobecnosti potrebné dosiahnuť chronické dávky L-dopy v rozmedzí 3-20mg/kg/deň a sledovať stav najmenej jeden mesiac na tejto dávke (Wijemanne 2015). V prípade pozitívneho terapeutického testu je pacient klinickým genetikom indikovaný na cielené testovanie génov zo skupiny dopa-responzívnej dystónie (gény *GCH1, TH, SR, PTPS, AADC*). V prípade negatívneho terapeutického pokusu alebo negatívneho výsledku genetického testovania sa pacient posúva do bodu 3 tohto algoritmu. V prípade pozitívneho terapeutického testu a potvrdenia patogénneho variantu v uvedených génoch nie je ďalšie prešetrovanie paušálne potrebné, realizuje sa len na individuálnom podklade v prípade iných špecifických dôvodov. **Odôvodnenie** – uvedené klinické prejavy sú vysoko sugestívne pre skupinu ochorení excelentne liečiteľnú ľahko dostupným a lacným liekom, pri ktorých potvrdení nie je potrebné ďalšie komplexné prešetrovanie, nákladová efektivita postupu je vysoká (van Egmond 2015, Wijemanne 2015).

II. Paroxyzmálne dyskinézy

1. Kinezigénne – poukazujú s vysokou suspekciou na liečiteľné ochorenie podmienené mutáciou génu *PRRT2* (Doring et al. 2020) – realizuje sa terapeutický pokus s karbamazepínom a/alebo acetazolamidom – v prípade pozitívneho terapeutického testu je klinickým genetikom indikované vyšetrenie génu *PRRT2*. V prípade negatívneho terapeutického pokusu alebo negatívneho genetického vyšetrenia pacient pokračuje do bodu 3 tohto algoritmu. V prípade pozitívneho terapeutického testu a potvrdenia patogénneho variantu v uvedenom géne nie je ďalšie prešetrovanie paušálne potrebné, realizuje sa len na individuálnom podklade v prípade iných špecifických dôvodov.

Odôvodnenie – uvedené klinické prejavy sú vysoko sugestívne pre skupinu ochorení excelentne liečiteľnú ľahko dostupným a lacným liekom, pri ktorých potvrdení nie je potrebné ďalšie komplexné prešetrovanie, nákladová efektivita postupu je vysoká (Doring 2020).

2. Ponámahové – poukazujú s vysokou suspekciou na liečiteľné ochorenie podmienené mutáciou génu *SLC2A1* (GLUT1 deficiencia) (Klepper 2020) – realizuje sa vyšetrenie mozgomiechového moku so stanovením pomeru glukózy v likvore/sére. Pri pomere <0,5 sa realizuje genetické vyšetrenie zamerané na gén *SLC2A1* (GLUT1 deficiencia) – v prípade pozitívneho testovania je pacientovi nasadená ketogénna diéta. V prípade pomeru glukózy v likvore/sére ≥0,5 alebo negatívneho genetického vyšetrenia pacient pokračuje do bodu 3 tohto algoritmu.
   Odôvodnenie – jedná sa o výborne a lacno liečiteľné ochorenie s vysoko sugestívnymi klinickými prejavmi a jednoduchým diagnostickým testom, pri ktorého potvrdení nie je potrebné ďalšie komplexné prešetrovanie, nákladová efektivita postupu je vysoká (Klepper 2020).
3. V prípade neprítomnosti klinických prejavov, ktoré by viedli k vysokej suspekcii na jednoducho diagnostikovateľné a liečiteľné ochorenie uvedené v bodoch 2.c.i. a 2.c.ii. indikuje detský neurológ alebo neurológ doplňujúce zobrazovacie, laboratórne a ostatné doplnkové vyšetrenia nasledovne:
   a) MR mozgu je povinné u všetkých pacientov vo veku nad 24 mesiacov. Výnimku tvoria prípady, kedy nie je možná alebo je riziková celková anestéza počas vyšetrenia alebo rodičia v danom veku dieťaťa ešte neinklinujú k MR vyšetreniu kvôli problematickej realizácii. Vo veku pacienta do 24 mesiacov je vzhľadom na stále prebiehajú maturáciu mozgu MR vyšetrenie fakultatívne podľa klinickej symptomatológie a diferenciálno-diagnostických úvah na zvážení detského neurológa (Brandsma 2021).
      Odôvodnenie - vysoká diagnostická pridaná hodnota, primeraná nákladová efektivita, medzinárodný expert konsenzus (štandardná súčasť všetkých publikovaných odporúčaní a postupov)
   b) Laboratórne vyšetrenia (na základe expert konsenzu a syntézy medzinárodných odporúčaní)
      I. Povinné laboratórne vyšetrenia v sére v kompletnom spektre extrapyramidových porúch so vznikom v detskom veku a mladšom dospelom veku zahŕňajú laboratórne parametre, ktoré sú rutinne dostupné a diagnosticky prínosné. Uvedené vyšetrenia musia byť realizované v časovom intervale od manifestácie ochorenia (vyšetrenia realizované pred vznikom prvých ťažkostí je potrebné zopakovať). Výnimkou sú prípady kedy je klinicky fenotyp vysoko indikatívny pre konkrétne ochorenie alebo skupinu ochorení, kde sa testovanie realizuje v prvom kroku cielene a až nasledovne pri negatívnom výsledku sú realizované testy zo skupiny obligatórnych laboratórnych testov. V tejto skupine sú zahrnuté: krvný obraz, základné biochemické parametre v sére – glukóza, AST, ALT, kreatinín, urea, nátrium, kálium, kreatínkináza.
      II. Povinné vyšetrenia podľa dominujúcej klinickej fenomenológie zahŕňajú vyšetrenia, ktoré sú v SR rutinne dostupné a diagnosticky prínosné na základe expert konsenzu a syntézy medzinárodných odporúčaní. Uvedené vyšetrenia musia byť realizované v časovom intervale od manifestácie ochorenia

(vyšetrenia realizované pred vznikom prvých ťažkostí je potrebné zopakovať). Výnimkou sú prípady kedy je klinicky fenotyp vysoko indikatívny pre konkrétne ochorenie alebo skupinu ochorení, kde sa testovanie realizuje v prvom kroku cielene a až nasledovne pri negatívnom výsledku sú realizované testy zo skupiny obligatórnych laboratórnych testov. V tejto skupine sú zahrnuté:

1. Dystónia – voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére.
2. Ataxia – alfa-fetoproteín, vitamín E, lidipový profil (cholesterol, VLDL), voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére, anti-gliadínové protilátky
3. Myoklonus – bez iných povinných laboratórnych testov
4. Tremor – fT4, TSH, voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére
5. Chorea – ASLO, antifosfolipidové a antikardiolipínové protilátky
6. Parkinsonizmus - voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére

III. Fakultatívne laboratórne vyšetrenia zo séra, moču a mozgomiechového moku, ktoré môžu poukazovať na konkrétnu genetickú príčinu sú indikované podľa klinickej fenomenológie, syndromológie a diferenciálne-diagnostických úvah. S cieľom dosiahnutia diagnostickej a ekonomickej efektivity sa tieto vyšetrenia neindikujú paušálne ale len v prípade ak sa klinický syndróm potenciálne prekrýva s obrazom konkrétneho genetického ochorenia podľa indikácie. Laboratórne testy tejto fakultatívnej skupiny sú indikované ak ich realizácia zbytočne neodďaľuje realizáciu iných vyšetrení, ktoré majú vyšší potenciál doriešiť kauzálnu príčinu ťažkostí pacienta v kratšom čase, diagnosticky a ekonomicky efektívnejšie. Tieto vyšetrenia indikuje detský neurológ, neurológ, pediater, klinický genetik, pričom zahŕňajú vyšetrenia (zoznam nie je plne vyčerpávajúci) zamerané na dedičné metabolické poruchy, laktát, pyruvát, homocysteín, mangán, kyselina močová, cholestanol (v prípade chronickej hnačky, katarakty alebo xantomatózy šliach), lipidový profil, vitamín E, alfa-fetoproteín, myoglobinúria, kalcium, hormóny štítnej žľazy, agammaglobulinémia, akantocyty v krvnom nátere, analýza monoamínových metabolitov v sére a likvore, pteríny v likvore a moči, biotinidáza, kreatín, amoniak, kyselina močová, metabolizmus železa, prípadne iné podľa špecifickosti klinického nálezu (van Egmond 2015, Martinez-Ramirez 2020, Zutt 2015, Brandsma 2019, Morales-Briceno 2020, Brandsma 2021).

IV. Doplnenie fakultatívnych laboratórnych vyšetrení podľa dominujúcej klinickej fenomenológie, syndromológie a diferenciálne-diagnostických úvah pri podozrení na iné sekundárne/získané príčiny extrapyramidového ochorenia so vznikom v detskom veku na základe medzinárodných odporúčaní a medzinárodných algoritmov dobrej praxe (van Egmond 2015, Martinez-Ramirez 2020, Zutt 2015, Brandsma 2019, Morales-Briceno 2020, Balint 2018). Tieto môžu zahŕňať podľa dominujúcej symptomatológie a diferenciálne diagnostických úvah (zoznam testov pre dané skupiny nie je vyčerpávajúci):

7. Metabolické a endokrinologické poruchy – hypo a hypertyreózu, ochorenia prištítnych teliesok, hepatálne zlyhanie, renálne zlyhanie, dialyzačný syndróm, hyponatrémiu, hypo a hyperkalcémiu, hypomagnezémiu, hypo a hyperglykémiu, deficity vitamínov B a E, metabolickú acidózu a alkalózu
8. Infekčné ochorenia – Arbovírusy, EBV, Enterovírusy, Coxsackie vírusy, HSV, HZV, West-nile vírus, bakteriálne infekcie, Whippleovu chorobu, HIV, Maláriu, Syfilis, Cryptococcus, Borelióza, SSPE, PML, priónové ochorenia a iné
9. Autoimunitné a paraneoplastické ochorenia – v detskom veku najmä anti-NMDAR, anti-MOG, anti-GAD65, prípadne systémové autoimunitné ochorenia (SLE, antifosfolipidový syndróm, Sydenhamova chorea a iné), celiakia a iné (viď Tabuľka č. 6, pre popis najčastejších foriem v detskom veku, diagnostický algoritmus, diagnostické kritériá a terapeutický algoritmus viď príloha A)

   S cieľom dosiahnutia diagnostickej a ekonomickej efektivity sa tieto vyšetrenia neindikujú paušálne ale len v prípade ak sa klinický syndróm potenciálne prekrýva s obrazom konkrétneho suspektného sekundárneho/získaného ochorenia podľa indikácie. Tieto vyšetrenia indikuje detský neurológ, neurológ, pediater, klinický genetik.

c) Iné doplňujúce vyšetrenia indikuje detský neurológ, neurológ alebo klinický genetik v prípade komorbidít pacienta podľa špecifickej klinickej fenomenológie, symptomatológie a diferenciálne diagnostických úvah, pričom zahŕňajú vyšetrenia iných systémov ako napr. očné, ORL, kardiologické, endokrinologické, interné, kožné a iné odborné vyšetrenia, ako aj iné zobrazovacie vyšetrenia najmä USG abdomenu pri podozrení na metabolicky podmienené (napr. lyzozomálne) ochorenia. Tieto doplňujúce vyšetrenia sú indikované ak je preukázaná ich klinická užitočnosť a zbytočne neodďaľujú realizáciu iných vyšetrení, ktoré majú vyšší potenciál doriešiť kauzálnu príčinu ťažkostí pacienta v kratšom čase, diagnosticky a ekonomicky efektívnejšie.

4. Pokiaľ u pacienta nebola potvrdená iná sekundárna/získaná príčina symptómov a kauzálna príčina ťažkostí nie je jednoznačne potvrdená, indikuje detský neurológ alebo neurológ vyšetrenie u klinického genetika. Podľa klinického nálezu a výsledkov ostatných zobrazovacích, laboratórnych a doplňujúcich vyšetrení a za využitia osobitných metód genealógie, dysmorfológie, antropometrie, použitia databáz a špecializovaných softvérov indikuje klinický genetik:
   a. V prípade ak klinický syndróm v súčinnosti s ostatnými vyšetreniami je vysoko indikatívny alebo patognomický pre konkrétne genetické ochorenie, resp. malú a dobre definovanú skupinu genetických ochorení, bez syndromologického prekrývania s obrazom iných genetických ochorení, alebo ak je predpokladané genetické ochorenie z hľadiska populačnej prevalencie štatisticky vysoko najpravdepodobnejšou príčinou aktuálneho klinického nálezu, indikuje klinický genetik genetické vyšetrenie konkrétneho génu alebo menšieho panelu génov (vo väčšine prípadov ak je potrebné vyšetrenie 2 a viac génov z hľadiska časovej, diagnostickej a finančnej efektívnosti pomocou NGS), ktorý pokrýva kompletné spektrum predpokladaných genetických diagnóz (Brandsma 2021, Zutt 2015, van Egmond 2015, Brandsma 2019, Morales_Briceno 2020, Martinez Ramirez 2020, Pearson 2019, Zech 2020, Vissers 2017, Lazaridis 2016, Nolan 2016, Shashi

2014, Pearson 2019, Emrick 2020, Warman Chardon 2015). Pri vysokej suspekcii na mitochondriálny pôvod ochorenia indikuje klinický genetik analýzu mitochondriálnych génov. V prípade vysokej suspekcie na chromozómové aberácie alebo submikroskopické imbalancie indikuje cytogenetické vyšetrenie a analýzu arrayCGH. Identifikácia jednej genetickej zmeny nevylučuje ďalšie molekulovo-genetické vyšetrenia v prípade, že detegovaný genetický nález úplne nevysvetľuje klinický nález alebo je u pacienta prítomný atypicky fenotyp v zmysle závažnosti, liečebnej odpovede a pod.

b. V prípade ak je cielené testovanie negatívne alebo ak fenotyp pacienta zapadá do spektra väčšej skupiny genetických ochorení (prítomná fenotypovo-genotypová heterogenita), indikuje klinický genetik:

I. Analýzu širšieho panelu génov asociovaných s fenotypom pacienta; vzhľadom na ekonomickú efektivitu a možnosť viackrokovej genetickej analýzy je vhodné získanie hrubých dát pre všetky proteín kódujúce gény masívnym paralelným sekvenovaním celého exómu (WES) a následne analyzovať vybrané gény podľa indikácie klinického genetika (Brandsma 2021, Zutt 2015, van Egmond 2015, Brandsma 2019, Morales_Briceno 2020, Martinez Ramirez 2020, Pearson 2019, Zech 2020, Vissers 2017, Lazaridis 2016, Nolan 2016, Shashi 2014, Pearson 2019, Emrick 2020, Warman Chardon 2015).

II. v prípade negatívneho výsledku a následnej indikácie iného panelu génov, na základe využitia uvedeného postupu, nie je potrebné ďalšie testovanie vzoriek v laboratóriu, avšak realizuje sa už len dodatočná bioinformatická analýza a klinická interpretácia zvyšných génov laboratórne vyšetrených vo fáze 4.b.i. buď vo forme veľkého panelu alebo celého exómu (otvorený exóm), prípadne dodatočne doplnenej bioinformatickej analýzy a interpretácie copy number variantions (Zech et al. PRD 2021) podľa indikácie klinického genetika.

III. Z hľadiska post-NGS interpretácie v prípade nejednoznačného výsledku pri suponovanom genetickom ochorení (napr. identifikácia variantu nejasného významu alebo heterozygotného variantu v géne pre recesívne podmienené ochorenie), ktoré je kongruentné s fenotypom pacienta, môže byť potrebná ďalšia cielená fenotypizácia podľa suponovaného genetického ochorenia (klinicky, zobrazovacími alebo laboratórnymi vyšetrovacími metódami), prípadne doplnenie dodatočných genetických doplnenie ďalších molekulovo-genetických analýz danej genomickej oblasti (analýza počtu kópií, analýza oblastí nepokrytých, nedetegovateľných alebo neinpretovateľných pri WES – intronické oblasti, oblasti s repetitívnymi sekvenciami, oblasti identické so pseudogénmi, atď.). Tieto analýzy sú navrhované podľa doteraz identifikovaných genetických zmien v danom géne/genomickej oblasti (uvádzaných v databázach a vedeckých publikáciách) prípadne vychádzajú z dynamiky ľudského genómu odvodenej od jeho architektúry. Identifikácia potenciálne kauzálneho variantu v géne doteraz neasociovanom s konkrétnym ochorením alebo s príslušným fenotypom sú potrebné ďalšie kroky pre potvrdenie kauzality uvedeného nálezu, konkrétne funkčné štúdie a segregačná analýzu v rodine. V niektorých prípadoch je potrebné doplniť genetické vyšetrenie rodičov (overenie *de-novo* pôvodu suspektného variantu, určenie polohy (*trans/cis*) variantov pri autozomálne recesívnych ochoreniach) (Brandsma 2021).

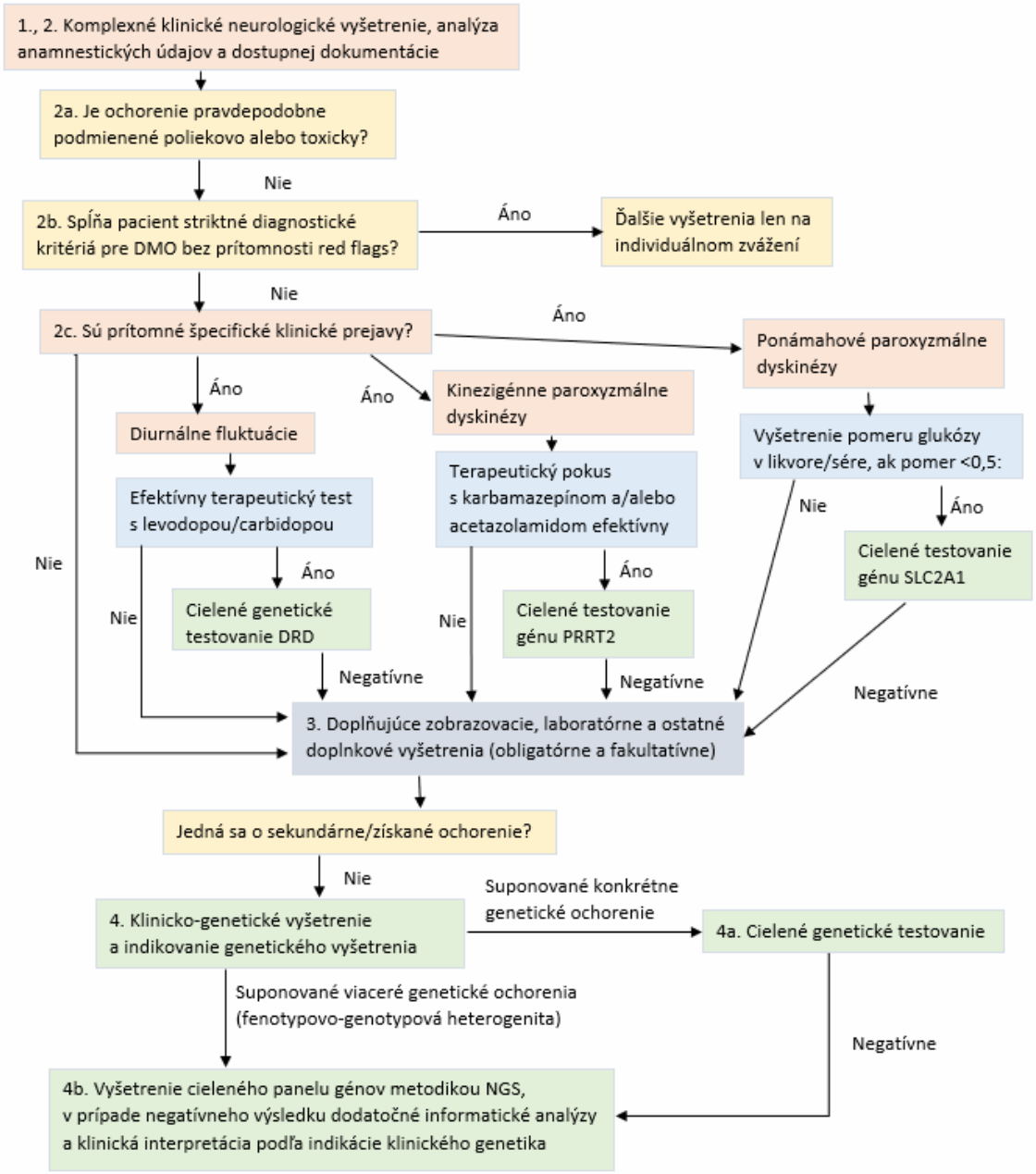
Odôvodnenie - v oblasti genetických extrapyramidových ochorení existuje značná fenotypovo-genotypová variabilita, ktorá limituje úlohu vyšetrenia jednotlivých génov alebo malých panelov. Vo včasných oligosymptomatických štádiách ochorenia je cielená genetická diagnostika vyšetrením limitovaného počtu génov menej pravdepodobná a práve včasná aplikácia širokospektrálnych molekulárno-genetických analýz na báze masívneho paralelného sekvenovania (panel génov, WES) a skorá diagnostika je základným predpokladom pre efektívnu liečbu resp. cielený manažment a jednoznačne lepšiu dlhodobú prognózu takýchto pacientov.

Jednou z výhod celoexómových analýz masívnym paralelným sekvenovaním je možnosť využitia surových dát k opätovnej analýze, resp. interpretácie výsledkov bez nutnosti opakovania laboratórnych postupov masívnej paralelnej sekvenácie. Postačuje preto menej vyšetrení v živote pacienta, pričom podľa výberu prvotnej analýzy v prípade jej negatívneho výsledku je možné v neskorších krokoch realizovať dodatočné bioinformatické analýzy na už osekvenovanej vzorke. Tento postup umožňuje retrospektívnu identifikáciu prípadných nových genetických ochorení objavených aj roky po prvotnom vyšetrení bez nutnosti opätovného laboratórneho vyšetrovania masívnou paralelnou sekvenáciou. Na druhej strane, v prípade identifikácie novej predispozície treba počítať s nutnosťou tzv. potvrdzovacích vyšetrení napr. priamym sekvenovaním, arrayCGH alebo MLPA analýzou, prípadne dodatočnou cielenou klinickou fenotypizáciou. S výrazným pokrokom genetických vyšetrovacích metód a výrazným postupným poklesom cien komplexnejších metód ako celogenómová sekvenácia je do budúcnosti nevyhnutné realizovať pravidelné audity a prípadné revízie predkladaného postupu za účelom zabezpečenia čo najefektívnejšie medicínskeho a finančného manažmentu genetickej diagnostiky extrapyramidových ochorení v SR.

Diagnostický prínos a nákladová efektivita postupu bola opakovane potvrdená, uvedený postup sa stal v priebehu posledných rokov štandardnou súčasťou „good-practice“ odporúčaní a algoritmov pre všetky skupiny genetických extrapyramidových ochorení, založené na medzinárodnom expertnom konsenze, úroveň dôkazov A podľa hodnotenia GRADE (Brandsma 2021, Zutt 2015, van Egmond 2015, Brandsma 2019, Morales_Briceno 2020, Martinez Ramirez 2020, Pearson 2019, Zech 2020, Vissers 2017, Lazaridis 2016, Nolan 2016, Shashi 2014, Pearson 2019, Emrick 2020, Warman Chardon 2015).

5. V prípade potvrdenia kauzálneho genetického variantu je ďalšia cesta pacienta v zdravotnom systéme určená na základe identifikovaného genetického ochorenia a prípadnej možnosti jeho liečby – pacient je dispenzarizovaný cestou lekára so špecializáciou v odbore pediatria, detská neurológia alebo neurológia. Podľa typu ochorenia sa vo všeobecnosti preferuje dispenzarizácia v Metabolických ambulanciách pri ochoreniach s metabolickým pôvodom resp. v Centrách alebo Ambulanciách pre extrapyramidové ochorenia pri ostatných genetických extrapyramidových diagnózach.

Obrázok č. 1 Skríningový diagnostický algoritmus pre zriedkavé genetické extrapyramidové ochorenia



Tabuľka č. 1 adaptované podľa Brandsma 2021

Hlavné liekové skupiny spojené s jednotlivými extrapyramidovými prejavmi

Lieková skupina	Parkinsonizmus	Myoklonus	Dystónia	Ataxia	Tremor	Chorea
Antikonvulzíva	X	X	X	X	X	X
Antipsychotiká	X	X	X		X	X
Antidepresíva		X	X	X	X	
Antihypertenzíva		X				
Antiparkinsoniká		X	X			X
Antibiotiká		X			X	
Onkologická liečba		X		X	X	
Opiáty		X				
Anxiolytiká		X		X		
Anestetiká		X				
Orálne kontraceptíva						X
Antiemetiká			X		X	
Imunosupresíva				X	X	
Kortikosteroidy			X		X	

Tabuľka č. 2 adaptované podľa Serranova 2016

Anamnestické údaje a objektívne nálezy podporujúce diagnózu FPH

Anamnestické údaje
- náhly začiatok alebo záchvatovité zhoršovanie, naopak náhle remisie - inkonzistencia príznakov – z anamnézy alebo dostupnej dokumentácie je zrejmé atypické kolísanie ťažkostí, lokalizácie alebo charakteru ťažkostí - prídavné multiformné príznaky alebo ťažkosti - iné funkčné somatické syndrómy (napr. dráždivé črevo alebo mechúr, chronický únavový syndróm)
Objektívny nález
- Inkonzistencia príznakov – pri objektívnom vyšetrení majú abnormálne pohyby menlivý ráz, amplitúdu, frekvenciu, telesnú distribúciu a odpoveď na rôzne podnety - Inkongruencia príznakov – neobvyklé kombinácie príznakov, neodpovedajú anatomicko-fyziologickým zákonitostiam, nemôžu byť vysvetlené bežným patologickým procesom - Extrémne spomalenie pohybu, ktoré nezodpovedá závažnosti parézy alebo hypokinézy, často ide o extrémne spomalenú chôdzu - Postihnutie neodpovedá organickému vzorcu (napr. tvárové dyskinézy v hemidistribúcii) - Inadekvátna bolesť a bolestivosť postihnutej časti tela - Neprimeraná slabosť alebo porucha citlivosti (nezlučiteľná s anatomicko-fyziologickými zákonitosťami – napr. porucha citlivosti v hemidistribúciou s hranicou presne v stredovej čiare) - Funkčné schopnosti pacienta neodpovedajú nálezu pri vyšetrení (napr. pacientka s hrubým akčným trasom HK je schopná sa sama nalíčiť)

Cielené klinické skúšky a testy
- Zhoršenie príznakov pri vyšetrovaní postihnutej časti tela - Vymiznutie alebo výrazná zmena symptomatiky pri odvedení pozornosti (napr. predpažená horná končatina sa netrasie pri vyšetrovaní diskriminačnej citlivosti aj keď predtým bol na nej v rovnakej polohe hrubý tras) - Vyvolanie alebo naopak zmiernenie príznakov sugesciou a nefyziologickými manévrami (napr. vyvolanie trasu priložením vibrujúcej ladičky na končatinu po predchádzajúcom poučení, že to môže viesť k vzniku/ústupu ťažkostí) - Iné špecifické testy (pozitívny Dufour bez pronácie pri funkčnej paréze HK, Hooverov príznak pri vyšetrení funkčnej parézy DK, entrainment pri vyšetrení funkčného tremoru, atď.)

Tabuľka č. 3 adaptované podľa Serranová 2016

Preventívne postupy	**Typické vzorce najčastejších funkčných porúch**
Tremor	- Zmeny frekvencie, amplitúdy, smerovosti, distribúcie a typu trasu - Výrazná zmena alebo vymiznutie pri distrakcii - Entrainment – preberanie frekvencie druhej končatiny, ktorou klopká podľa frekvencie zadanej vyšetrujúcim
Dystónia	- Najťažšie odlíšiteľná od organickej poruchy - Často fixný charakter (organická je väčšinou mobilná) - Často doprevádzaná výraznou bolesťou postihnutej časti tela - Jednostranný sťah tváre (typicky ústny kútik nadol a platyzma)
Myoklonus	- Často komplexnejší so sťahmi dlhšieho trvania - Reflexný zášklb aj keď k očakávanému podnetu nedôjde (napr. zášklb napriek tomu, že kladivko na šľachu nedopadne) - Variabilná (väčšinou dlhšia) latencia na podnet - Prítomnosť prípravného (bereitschaft) potenciálu pri back-averaging EEG
Poruchy chôdze	- Variabilné a často bizarné, atypické (neekonomické) kompenzačné prostriedky - Chôdza s poruchou rovnováhy o neprimerane rozšírenej báze alebo naopak povrazolezecká chôdza, chôdza charakteru astázie-abázie - Pseudoparetická chôdza – postihnutá končatina často ťahaná v neprimeranej extrarotácii - Extrémne spomalená chôdza so zaujímaním bizarných energeticky náročných polôh - Paradoxné zlepšenie chôdze pri inak náročných úlohách ako tandem chôdza, chôdza vzad, beh, tandem chôdza vzad a pod.
Paréza	- Na HK pokles v Dufourovej skúške bez semipronácie - Pozitívny Hooverov príznak pri paréze DK - Kokontrakcia antagonistov (gegenhalten) pri vyšetrení pasívnych pohybov

Tabuľka č. 4 adaptované podľa Gupta a Lang 2009

Diagnostické kritériá pre FPH
1. Potvrdená FPH
Vymiznutie prejavov po psychoterapii, fyzioterapii, sugescii, placebe alebo ak pacient nie je pozorovaný
2a. Klinicky stanovená s ďalšími prejavmi
Inkonzistencia v čase/inkongruencia s klasickou extrapyramidovou poruchou + ďalšie prejavy: iné funkčné prejavy (falošné príznaky), mnohopočetné somatizácie, zjavná psychiatrická porucha
2b. Klinicky stanovená bez ďalších prejavov
Nesporné prejavy nezlučiteľné s organickým ochorením bez prejavov svedčiacich pre iné neurologické ochorenie alebo psychiatrický problém
Všetky tieto kategórie 1, 2a a 2b sa považujú ako kliniky definitívne
3. Laboratórne potvrdená definitívna
Elektrofyziologické nálezy svedčiace pre prítomnosť funkčnej poruchy hybnosti

Tabuľka č. 5

Tzv. „red flags“- anamnestické a klinické kritériá svedčiace v neprospech diagnózy DMO, resp. v prospech alternatívnej diagnózy[4]
1. Vznik motorických ťažkostí po počiatočnom normálnom vývoji, regres vo vývoji, spomalenie alebo zastavenie dovtedy fyziologického psychomotorického vývoja 2. Neprítomnosť pre- alebo perinatálneho poškodenia mozgu 3. Progresívny priebeh 4. Pozitívna rodinná anamnéza 5. Progresia klinických príznakov pri katabolických stavoch (febrilné ochorenia a pod.) 6. Atypické klinické prejavy a priebeh paroxyzmálne alebo diurnálne sa vyskytujúce prejavy Prejavy viazané na obdobie spánku postihnutie ďalších orgánov v asociácii so syndrómom sebapoškodzovanie izolovaná generalizovaná hypotónia prominentná ataxia rigidita (na rozdiel od spasticity) periférne neuromuskulárne prejavy (areflexia, porucha citlivosti a pod.) porucha okulomotoriky (napr. okulogýria, okulomotorická apraxia a pod.) somatofaciálna stigmatizácia (napr. mikro/macrocefália, hypertelorizmus)

Tabuľka č. 6 adaptované podľa Balint et al. 2018

Hlavné neurálne, gliálne a gangliozidové protilátky asociované s jednotlivými extrapyramidovými prejavmi v detstve a dospelosti

Protilátky	Prítomné v detstve	Prítomné v dospelosti	Asociované extrapyramidové prejavy
CV2/CRMP5		X	Chorea, dystónia, myoklonus, parkinsonizmus
Hu		X	Chorea, myoklonus, ataxia
CASPR2		X	Chorea, dystónia, myoklonus, ataxia, neuromyotónia a myokýmie, tremor
LGI1	X	X	Chorea, dystónia, myoklonus, parkinsonizmus, paroxyzmálne dyskinézy, neuromyotónia a myokýmie, tremor
NMDAR	X	X	Chorea, dystónia, myoklonus, parkinsonizmus, ataxia, paroxyzmálne dyskinézy, tremor, stereotýpie
Neurexin-3α		X	Chorea, myoklonus
$GABA_AR$	X	X	Chorea, myoklonus, SPS
D2R	X		Chorea, dystónia, parkinsonizmus, tiky
IgLON5		X	Chorea, parkinsonizmus, ataxia
Ma2		X	Dystónia, myoklonus, parkinsonizmus
DPPX	X	X	Myoklonus, parkinsonizmus, ataxia, SPS, tremor
Ri		X	Myoklonus, parkinsonizmus, ataxia, SPS
Zic4		X	Myoklonus, ataxia
Yo		X	Myoklonus, ataxia, tremor
VGCC		X	Myoklonus, ataxia
GAD	X	X	Myoklonus, ataxia, SPS
GQ1B	X	X	Myoklonus, ataxia
$GABA_BR$	X	X	Myoklonus, ataxia
GlyR	X	X	Myoklonus, SPS
PCA2		X	Ataxia
ANNA3		X	Ataxia
Sox1		X	Ataxia
DNER		X	Ataxia
mGluR1		X	Ataxia
GFAP	X	X	Ataxia, tremor
Amphiphisin		X	SPS
AQP4	X	X	Paroxyzmálne dyskinézy
MAG		X	Tremor

SPS – ochorenie zo spektra Stiff person

Dokumentácia a oznamovanie výsledkov

Dokumentačnú agendu pacienta s kompletnou diagnostickou históriou je možné viesť vo fyzickej (papierovej) a/alebo elektronickej forme. Vedie sa v zmysle zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Organizácia musí zabezpečiť, aby pracovníci prichádzajúci do styku s laboratórnou dokumentáciou pacientov boli dostatočne poučení a zaškolení o jej používaní a riadili sa osobitnými predpismi podľa zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov ako aj Všeobecným nariadením o ochrane osobných údajov –GDPR. Každý, komu sa poskytnú alebo sprístupnia údaje zo zdravotnej dokumentácie, je povinný zachovávať o nich mlčanlivosť a zabezpečiť ich ochranu tak, aby nedošlo k ich strate alebo zneužitiu.

Výsledky laboratórnych analýz sú oznamované formou kompletnej výstupnej správy z vyšetrenia zasielanej indikujúcemu lekárovi poštou.

V prípade spoločných elektronických prístupov k výsledkom s viacerými pracoviskami musia byť medzi pracoviskami vytvorené bezpečné komunikačné prepojenia a prístupy, tak aby bola v čo najväčšej miere eliminovaná možnosť uniknutia dát zdravotnej dokumentácie a ich prípadného zneužitia.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každé 3 roky resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente skríningu a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii. Pri revízii budú podľa dostupnosti aktualizované váhy dôkazov pre jednotlivé časti štandardu.

Indikátormi revízie sú zmeny v Preventívnom skríningovom postupe zriedkavých genetických extrapyramidových ochorení z dôvodu:

- nových postupov pri diagnostike týkajúcich sa genetického testovania,
- definovania nových zobrazovacích, laboratórnych a iných doplňujúcich vyšetrovacích postupov špecifických pre určitú skupinu skrínovaných ochorení,
- nových účinnejších metodík a prístupov ku skríningu týchto ochorení.

Literatúra

1. Jinnah HA, Albanese A, Bhatia KP, Cardoso F, Da Prat G, de Koning TJ, Espay AJ, Fung V, Garcia-Ruiz PJ, Gershanik O, Jankovic J, Kaji R, Kotschet K, Marras C, Miyasaki JM, Morgante F, Munchau A, Pal PK, Rodriguez Oroz MC, Rodríguez-Violante M, Schöls L, Stamelou M, Tijssen M, Uribe Roca C, de la Cerda A, Gatto EM; International Parkinson's Disease Movement Disorders Society Task Force on Rare Movement Disorders. Treatable inherited rare movement disorders. Mov Disord. 2018 Jan;33(1):21-35.
2. Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Weber S, Wagner M, Zhao C, Jochim A, Necpál J, Dincer Y, Vill K, Distelmaier F, Stoklosa M, Krenn M, Grunwald S, Bock-Bierbaum T, Fečíková A, Havránková P, Roth J, Příhodová I, Adamovičová M, Ulmanová O, Bechyně K, Danhofer P, Veselý B, Haň V, Pavelekova P, Gdovinová Z, Mantel T, Meindl T, Sitzberger A, Schröder S, Blaschek A, Roser T, Bonfert MV, Haberlandt E, Plecko B, Leineweber B, Berweck S, Herberhold T, Langguth B, Švantnerová J, Minár M, Ramos-Rivera GA, Wojcik MH, Pajusalu S, Õunap K, Schatz UA, Pölsler L, Milenkovic I, Laccone F, Pilshofer V, Colombo R, Patzer S, Iuso A, Vera J, Troncoso M, Fang F, Prokisch H, Wilbert F, Eckenweiler M, Graf E, Westphal DS, Riedhammer KM, Brunet T, Alhaddad B, Berutti R, Strom TM, Hecht M, Baumann M, Wolf M, Telegrafi A, Person RE, Zamora FM, Henderson LB, Weise D, Musacchio T, Volkmann J, Szuto A, Becker J, Cremer K, Sycha T, Zimprich F, Kraus V, Makowski C, Gonzalez-Alegre P, Bardakjian TM, Ozelius LJ, Vetro A, Guerrini R, Maier E, Borggraefe I, Kuster A, Wortmann SB, Hackenberg A, Steinfeld R, Assmann B, Staufner C, Opladen T, Růžička E, Cohn RD, Dyment D, Chung WK, Engels H, Ceballos-Baumann A, Ploski R, Daumke O, Haslinger B, Mall V, Oexle K, Winkelmann J. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. Lancet Neurol. 2020 Nov;19(11):908-918.

3. Khan K, Zech M, Morgan AT, Amor DJ, Skorvanek M, Khan TN, Hildebrand MS, Jackson VE, Scerri TS, Coleman M, Rigbye KA, Scheffer IE, Bahlo M, Wagner M, Lam DD, Berutti R, Havránková P, Fečíková A, Strom TM, Han V, Dosekova P, Gdovinova Z, Laccone F, Jameel M, Mooney MR, Baig SM, Jech R, Davis EE, Katsanis N, Winkelmann J. Recessive variants in ZNF142 cause a complex neurodevelopmental disorder with intellectual disability, speech impairment, seizures, and dystonia. Genet Med. 2019 Nov;21(11):2532-2542.
4. Steel D, Zech M, Zhao C, Barwick KES, Burke D, Demailly D, Kumar KR, Zorzi G, Nardocci N, Kaiyrzhanov R, Wagner M, Iuso A, Berutti R, Škorvánek M, Necpál J, Davis R, Wiethoff S, Mankad K, Sudhakar S, Ferrini A, Sharma S, Kamsteeg EJ, Tijssen MA, Verschuuren C, van Egmond ME, Flowers JM, McEntagart M, Tucci A, Coubes P, Bustos BI, Gonzalez-Latapi P, Tisch S, Darveniza P, Gorman KM, Peall KJ, Bötzel K, Koch JC, Kmieć T, Plecko B, Boesch S, Haslinger B, Jech R, Garavaglia B, Wood N, Houlden H, Gissen P, Lubbe SJ, Sue CM, Cif L, Mencacci NE, Anderson G, Kurian MA, Winkelmann J; Genomics England Research Consortium. Loss-of-Function Variants in HOPS Complex Genes VPS16 and VPS41 Cause Early Onset Dystonia Associated with Lysosomal Abnormalities. Ann Neurol. 2020 Nov;88(5):867-877.
5. Olgiati S, Skorvanek M, Quadri M, Minneboo M, Graafland J, Breedveld GJ, Bonte R, Ozgur Z, van den Hout MC, Schoonderwoerd K, Verheijen FW, van IJcken WF, Chien HF, Barbosa ER, Chang HC, Lai SC, Yeh TH, Lu CS, Wu-Chou YH, Kievit AJ, Han V, Gdovinova Z, Jech R, Hofstra RM, Ruijter GJ, Mandemakers W, Bonifati V. Paroxysmal exercise-induced dystonia within the phenotypic spectrum of ECHS1 deficiency. Mov Disord. 2016 Jul;31(7):1041-8.
6. Necpál J, Zech M, Valachová A, Sedláček Z, Bendová Š, Hančárová M, Okáľová K, Winkelmann J, Jech R. Severe paroxysmal dyskinesias without epilepsy in a RHOBTB2 mutation carrier. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Aug;77:87-88.
7. Dosekova P, Dubiel A, Karlowicz A, Zietkiewicz S, Rydzanicz M, Habalova V, Pienkowski VM, Skirkova M, Han V, Mosejova A, Gdovinova Z, Kaliszewska M, Tońska K, Szymanski MR, Skorvanek M, Ploski R. Whole exome sequencing identifies a homozygous POLG2 missense variant in an adult patient presenting with optic atrophy, movement disorders, premature ovarian failure and mitochondrial DNA depletion. Eur J Med Genet. 2020 Apr;63(4):103821.
8. Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, van Laar PJ, Brouwer OF, Sival DA, Kremer HP, de Koning TJ, Tijssen MA. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus. Nat Rev Neurol. 2015 Dec;11(12):687-97.
9. van Egmond ME, Kuiper A, Eggink H, Sinke RJ, Brouwer OF, Verschuuren-Bemelmans CC, Sival DA, Tijssen MA, de Koning TJ. Dystonia in children and adolescents: a systematic review and a new diagnostic algorithm. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jul;86(7):774-81. doi: 10.1136/jnnp-2014-309106. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395479.
10. Brandsma R, van Egmond ME, Tijssen MAJ; Groningen Movement Disorder Expertise Centre. Diagnostic approach to paediatric movement disorders: a clinical practice guide. Dev Med Child Neurol. 2021 Mar;63(3):252-258. doi: 10.1111/dmcn.14721. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150968; PMCID: PMC7894329.
11. Brandsma R, Verschuuren-Bemelmans CC, Amrom D, Barisic N, Baxter P, Bertini E, Blumkin L, Brankovic-Sreckovic V, Brouwer OF, Bürk K, Catsman-Berrevoets CE, Craiu D, de Coo IFM, Gburek J, Kennedy C, de Koning TJ, Kremer HPH, Kumar R, Macaya A, Micalizzi A, Mirabelli-Badenier M, Nemeth A, Nuovo S, Poll-The B, Lerman-Sagie T, Steinlin M, Synofzik M, Tijssen MAJ, Vasco G, Willemsen MAAP, Zanni G, Valente EM, Boltshauser E, Sival DA. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. Eur J Paediatr Neurol. 2019 Sep;23(5):692-706. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.08.004. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31481303.
12. Morales-Briceño H, Mohammad SS, Post B, Fois AF, Dale RC, Tchan M, Fung VSC. Clinical and neuroimaging phenotypes of genetic parkinsonism from infancy to adolescence. Brain. 2020 Mar 1;143(3):751-770. doi: 10.1093/brain/awz345. PMID: 31800013.
13. Martinez-Ramirez D, Walker RH, Rodríguez-Violante M, Gatto EM; Rare Movement Disorders Study Group of International Parkinson's Disease. Review of Hereditary and Acquired Rare Choreas. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2020 Aug 6;10:24. doi: 10.5334/tohm.548. PMID: 32832197; PMCID: PMC7413136.
14. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. Mov Disord. 2019 May;34(5):625-636.
15. Vissers LELM, Van Nimwegen KJM, Schieving JH, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. Genet Med. 2017;19(9):1055-1063.
16. Lazaridis KN, Schahl KA, Cousin MA, et al. Outcome of Whole Exome Sequencing for Diagnostic Odyssey Cases of an Individualized Medicine Clinic: The Mayo Clinic Experience. Mayo Clin Proc. 2016;91(3):297-307.
17. Nolan D, Carlson M. Whole Exome Sequencing in Pediatric Neurology Patients: Clinical Implications and Estimated Cost Analysis. J Child Neurol. 2016 Jun;31(7):887-94.
18. Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. Genet Med. 2014;16(2):176-182.
19. Emrick LT, DiCarlo SM. The Expanding Role of Genetics in Cerebral Palsy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2020 Feb;31(1):15-24.
20. Warman Chardon J, Beaulieu C, Hartley T, Boycott KM, Dyment DA. Axons to Exons: the Molecular Diagnosis of Rare Neurological Diseases by Next-Generation Sequencing. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Sep;15(9):64.
21. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. Curr Opin Neurol 2009; 22: 430-436.
22. Serranová T. Funkční poruchy hybnosti – souhrn problematiky. Neurol Prax 2016; 17: 79-86.
23. Lewis SA, Shetty S, Wilson BA, Huang AJ, Jin SC, Smithers-Sheedy H, Fahey MC, Kruer MC. Insights From Genetic Studies of Cerebral Palsy. Front Neurol. 2021 Jan 21;11:625428.
24. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. Mov Disord. 2019;34(5):625-636.
25. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. Nat Rev Neurol. 2015 Jul;11(7):414-24.
26. Döring JH, Saffari A, Bast T, Brockmann K, Ehrhardt L, Fazeli W, Janzarik WG, Kluger G, Muhle H, Møller RS, Platzer K, Santos JL, Bache I, Bertsche A, Bonfert M, Borggräfe I, Broser PJ, Datta AN, Hammer TB, Hartmann H, Hasse-Wittmer A, Henneke M, Kühne H, Lemke JR, Maier O, Matzker E, Merkenschlager A, Opp J, Patzer S, Rostasy K, Stark B, Strzelczyk A, von Stülpnagel C, Weber Y, Wolff M, Zirn B, Hoffmann GF, Kölker S, Syrbe S. The Phenotypic Spectrum of PRRT2-Associated Paroxysmal Neurologic Disorders in Childhood. Biomedicines. 2020 Oct 28;8(11):456.

27. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggiotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia Open. 2020 Aug 13;5(3):354-365.
28. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. Brain. 2018 Jan 1;141(1):13-36.

Poznámka

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

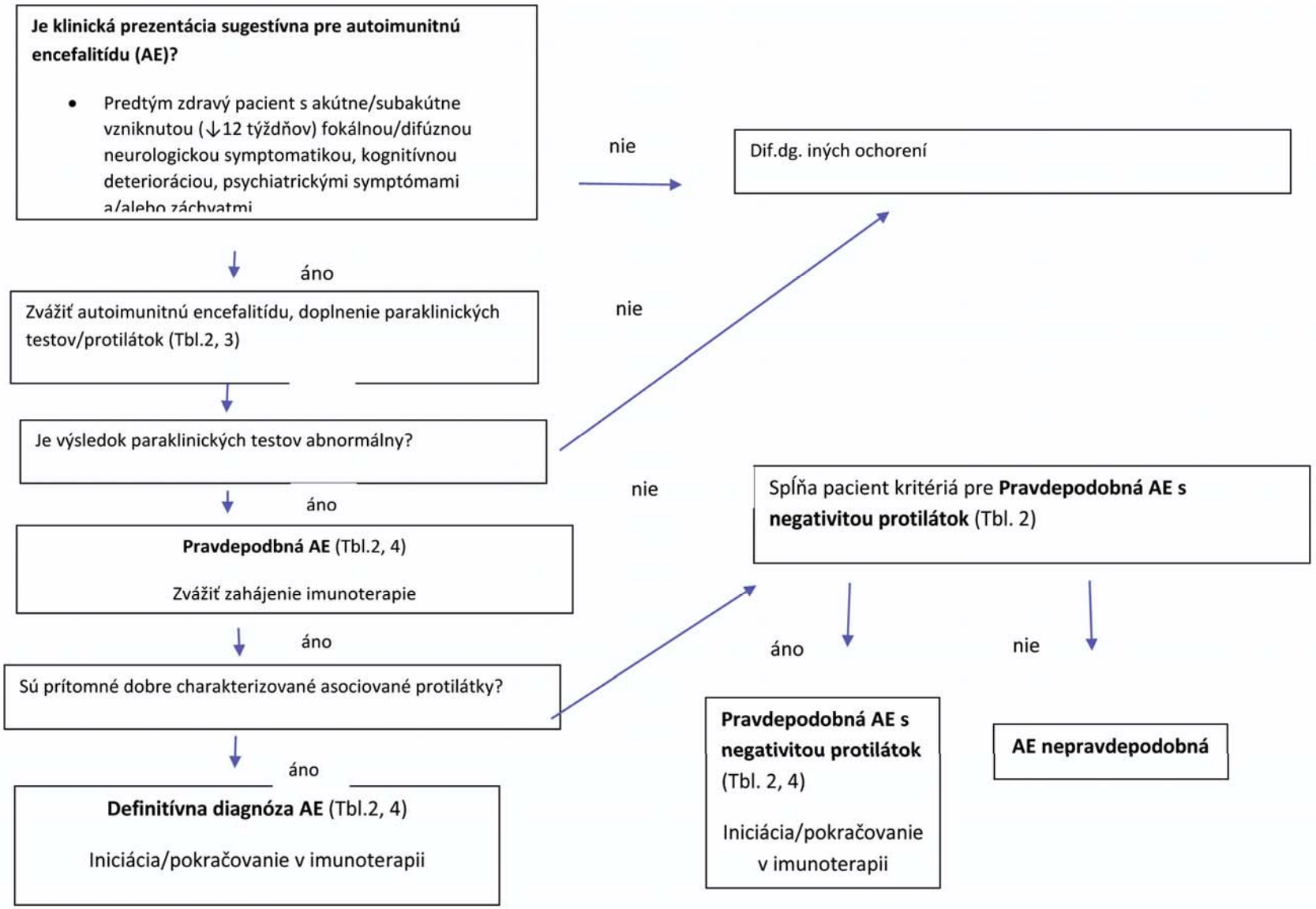
Príloha

Algoritmus pre diagnostiku a liečbu autoimunitnej encefalitídy

Autoimunitné extrapyramídové ochorenia sú zriedkavým javom sprevádzajúcim iné poruchy imunitného systému, infekciu, alebo prítomnú malignitu. Ich klinická prezentácia je veľmi variabilná, pričom ich klinický fenotyp závisí od prítomnosti a patofyziologického pôsobenia jednotlivých protilátok. Podozrenie na ochorenie spojené s autoprotilátkami môže vzniknúť z dôvodu rýchlej progresie syndrómu, špecifických klinických charakteristík, pozitívnej anamnézy pacienta alebo jeho rodiny na autoimunitnú poruchu, alebo z dôvodu neoplastického procesu. Ďalšie indície môžu pochádzať zo zápalovo zmenených hodnôt CSF, alebo zo zmien na MRI v neprítomnosti infekcie. Vo všeobecnosti sa odporúča triáda liečebných postupov: imunoterapia, liečba malignity (ak je preukázaná) a symptomatická liečba (Balint & Meinck, 2018).

Uvedený algoritmus sa týka diagnostiky a liečby autoimutných encefalitíd podľa pridruženej klinickej symptomatógie, paraklinických výsledkov vyšetrení a najčastejších asociovaných protilátok v detskom veku s odporúčaním testovania jednotlivých protilátok na základe klinickej symptomatológie a paraklinických výsledkov vyšetrení.

Tbl1. Diagnostický postup pri suspektnej autoimunitnej encefalitíde (Modifikované podľa Cellucci et al. 2020)



Tbl. 2 Kritériá pre stanovenie možnej, pravdepodobnej a definitívnej diagnózy autoimunitnej encefalitídy (modifikované podľa Cellucci et al. 2020)

		Diagnostická kategória		
Kardinálne príznaky pre AE	**Špecifické diagnostické črty**	**Možná AE**	**Pravdepodobná AE s negativitou protilátok**	**Definitívna AE s pozitivitou protilátok**
1. Pritomnosť akútnej/subakútnej symptomatiky	Predtým zdravý pacient s akútne/subakútne vzniknutou symptomatikou (↓12 týždňov)	Áno	Áno	Áno
2. Klinické príznaky neurologickej dysfunkcie	I. Zmenený mentálny stav/stupeň vedomia alebo EEG nález fokálnej/generalizovanej epileptiformnej aktivty II. Fokálny neurologický deficit III. Kognitívna deteriorácia [a] IV. Akútna vývojová regresia V. Extrapyramídová symptomatológia (okrem tikov) VI. Psychiatrická symptomatika VII. Epileptické záchvaty nevysvetliteľné predchádzajúcim známym ochorením	≥2 znaky prítomné	≥2 znaky prítomné	≥2 znaky prítomné
3. Paraklinické známky pre AE	A. Zápalové zmeny v likvore (leukocytóza >5buniek/mm^3 a/alebo prítomnosť OCB) B. MRI sugestívne z AE C. Mozgová biopsia poukazujúca na zápalovú inflitráciu s vylúčením iných ochorení	Neprítomné	≥1 znak prítomný	≥1[b] znak prítomný
4. Pozitivita sérológie	Prítomnosť dobre charakterizovaných asociovaných protilátok v sére a/alebo v likvore	Neprítomné	Nie	Áno
5. Vylúčenie iných diagnóz	Rozumné vylúčenie alternatívnych diagnóz	Áno	Áno	Áno

Vysvetlivky:

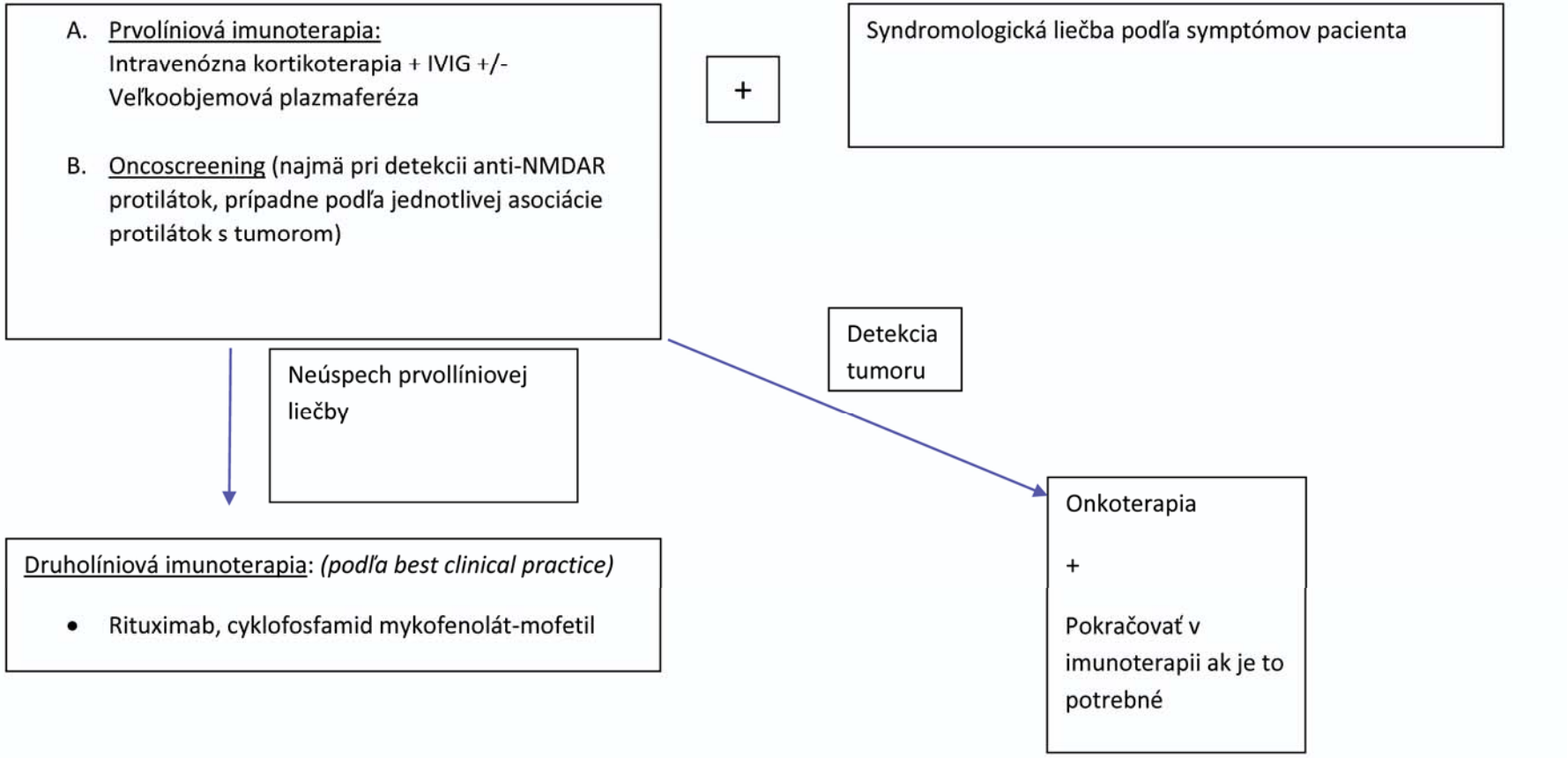
[a]Ťažká kognitívna dysfunkcia nevysvetliteľná primárnym psychiatrickým syndrómom alebo významný pokles v IQ (≥20 bodov)

[b]Ak sú prítomné protilátky proti NMDA-receptorom, GABA-receptoru alebo GAD-65 v likvore, nie sú potrebné ďalšie paraklinické znaky na diagnózu definitívnej autoimunitnej encefalitídy. Ak sú prítomné len sérové protilátky, je potrebný ďalší 1/alebo viac paraklinických znakov svedčiacich pre neuroinflamáciu.

Tbl. 3 Najčastejšie protilátky v detskom veku asociované s autoimunitnými encefalitídami (modifikované podľa Cellucci et al. 2020)
Odporúčané fakultatívne testovanie na základe klinickej symptomatológie a paraklinických nálezov.

Autoimunitný cieľ (lokalizácia)	Najčastejšie príznaky u detí	
GAD 65 (Rakocevic & Floeter, 2012, Malter et al. 2010)	Frekvencia	Častý nález, avšak patognomický nález len pri vysokých titroch v likvore a zároveň v sére
	Klinický obraz	Endefalitída s poruchami pamäte, kognitívna deteriorácia, cerebellárna ataxia, epilepsia temporálneho laloka
	MRI	Iniciálne častokrát v norme, neskôr môže byť progresia s léziami v limbickom systéme, cerebelle a v kortexe s možnou atrofiou
	EEG	Multifokálne epileptiformné výboje
	iné	Leukocytóza v likvore s prítomnosťou oligoklonálnych pásov (OCB), častokrát asociovaná autoimunita v osobnej anamnéze/v rodine, častokrát zlá odpoveď na imunoterapiu
MOG (Pröbstel et al**.** 2011)	Frekvencia	Častá u AE
	Klinický obraz	Akútna diseminovaná encefalomyelitída s encefalopatiou, optickou neuritídou alebo transverzálnou myelitídou (netypickou pre SM; kortikálna encefalitída so záchvatmi; kmeňová encefalitída; meningoencefalitída bez demyelinizácie)
	MRI	Fokálne/multifokálne lézie bielej hmoty, longitudinálna extenzívna transverzálna myelitída (LETM), transverzálna myelitída
	EEG	Nešpecifické spomalenie
	iné	Testovanie zo séra sa preferuje voči testovaniu z likvoru; vyššie titre protilátok sú vo všeobecnosti prítomné u mladších detí
NMDA-R (Titulaer et al. 2013, Armangue et al. 2013)	Klinický obraz	Najčastejší cieľ pri autoimunitných encefalitídach u detí. Encefalitída s extrapyramídovou symptomatikou, záchvatmi, psychiatrickou symptomatológiou, redukovaným verbálnym výstupom/mutizmom, neurovývinový regres (mladšie deti), poruchy spánku (najmä insomnia), autonómna instabilita
	MRI	Zvyčajne normálny nález (u 65% pacientov), T2/FLAIR hyperintenzity môžu byť prítomné v kortexe, bielej hmote, cerebelle, bazálnych gangliách; neskorým príznakom je reverzibilná atrofia mozgu
	EEG	Abnormálne u väčšiny pacientov (90%)- zvyčajne je prítomné generalizované spomalenie, ale môže byť prítomná aj fokálna epileptiformná aktivita, fokálne spomalenia alebo obraz "delta brush"
	iné	Odporúča sa vyšetrenie likvoru pred sérom; vysoká asociácia s tumormi u žien a pacientov and 12 rokov života. V prípade detekcie NMDA-R nutné zahájenie oncoscreeningu, ktorý ak je negatívny je nutné zopakovať (realizácia PET/CT scanu a to každých 6 mesiacov až do 4 rokov od iniciálnych symptómov) (Titulaer et al. 2013)

Tbl. 4 Algoritmus pre liečbu autoimunitnej encefalitídy



Zdroj:

1. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient Tania Cellucci, Heather Van Mater, Francesc Graus, Eyal Muscal, William Gallentine, Marisa S. Klein-Gitelman, Susanne M. Benseler, Jennifer Frankovich, Mark P. Gorman, Keith Van Haren, Josep Dalmau, Russell C. DaleNeurol Neuroimmunol Neuroinflamm Mar 2020, 7 (2) e663; DOI: 10.1212/NXI.0000000000000663
2. Movement disorders with neuronal antibodies: Syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. BALINT, B. et al., 2018. In: *Brain*. Vol. 141, no. 1, p. 13–36. ISSN 0006-8950
3. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Sillevis Smitt PA, Tanasescu R, Vedeler CA, Voltz R, Verschuuren JJ; European Federation of Neurological Societies. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):19-e3. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20880069; PMCID: PMC3086523.
4. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Ann Neurol 2010;**67**:470–478.
5. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, Villalobos A, Breithaupt C, Weissert R, Jacob U, Krumbholz M, Kuempfel T, Blaschek A, Stark W, Gärtner J, Pohl D, Rostasy K, Weber F, Forne I, Khademi M, Olsson T, Brilot F, Tantsis E, Dale RC, Wekerle H, Hohlfeld R, Banwell B, Bar-Or A, Meinl E, Derfuss T Neurology. 2011 Aug 9;77(6):580-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318228c0b1. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21795651.
6. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, et al. JAMA Neurol 2018;**75**:478–487
7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013 Feb;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290630; PMCID: PMC3563251.
8. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis – clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al. J Pediatr 2013;**12**:157–165

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný postup na vykonávanie lekárskeho ožiarenia a na výkon prevencie - skríningová mamografia / Štandardný postup na výkon prevencie karcinómu prsníka metódou populačného skríningu - skríningová mamografia

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
018	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. RNDr. Martina Horváthová, PhD.; doc. MUDr. Viera Lehotská, PhD.; doc. RNDr. Denisa Nikodémová, PhD.; MUDr. Alena Kállayová; doc. MUDr. Jana Slobodníková, PhD.; Mgr. Peter Gyurkovics (1. aj 2. revízia). MUDr. Mária Rečková (2. revízia)

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík, MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD.; Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný postup na vykonávanie lekárskeho ožiarenia a na výkon prevencie - skríningová mamografia / Štandardný postup na výkon prevencie karcinómu prsníka metódou populačného skríningu - skríningová mamografia

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0029	*15. február 2018*	*Schválené*	*1. január 2019*
0029R1	*31. máj 2019*	*Schválené*	*1. jún 2019*
0029R2	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. RNDr. Martina Horváthová, PhD.; doc. MUDr. Viera Lehotská, PhD.; doc. RNDr. Denisa Nikodémová, PhD.; MUDr. Alena Kállayová; doc. MUDr. Jana Slobodníková, PhD.; Mgr. Peter Gyurkovics (1. aj 2. revízia). MUDr. Mária Rečková (2. revízia)

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

diagnostika ochorení prsnej žľazy, skríningová mamografia, kontrola kvality, klinický audit, mamograf, populačný skríning

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

Bi-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
CC	kraniokaudálna projekcia
CPČ	certifikovaná pracovná činnosť
CR	nepriama digitalizácia
CT	počítačová tomografia
DR	priama digitalizácia
DRÚ	diagnostické referenčné úrovne
IŽ	ionizujúce žiarenie
LO	lekárske ožiarenie
MLO	mediolaterálna projekcia
MRI	magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NOI	Národný onkologický inštitút
SM	skríningová mamografia
ŠDTP	štandardný diagnostický a terapeutický postup
ŠPDTP	odbor štandardných diagnostických a terapeutických postupov sekcie zdravia
USG	ultrasonografia
ÚDZS	Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou
VÚC	vyšší územný celok
VZSaP	odbor verejného zdravia

Účel štandardného postupu, klinická otázka a hodnotenie kvality dôkazov

Účelom tohto štandardného postupu je štandardizovať postup pri LO, ktoré sa vykonáva pomocou mamografie s cieľom skríningu, teda aktívneho vyhľadávania včasných štádií zhubného nádoru prsníkov u žien bez príznakov ochorenia a tým zabezpečiť, aby ožiarenie žien pri tomto výkone bolo optimalizované a neprekračovalo stanovené diagnostické referenčné úrovne v zmysle opatrenia MZ SR č. S02933-2018-OL, ktorým sa ustanovujú diagnostické referenčné úrovne lekárskeho ožiarenia a aby boli dodržané ostatné podmienky pri vykonávaní LO v zmysle príslušných právnych predpisov Slovenskej republiky uvedených v bode 19. Mamografické vyšetrenie patrí medzi základné výkony LO.

Tento dokument zároveň upravuje štandardný operačný postup pri výkone skríningovej mamografie. Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti, ktorého súčasťou je poskytovanie zdravotnej starostlivosti v špecializačnom odbore rádiológia na rádiologickom pracovisku uvedie podľa *§ 9a zákona č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve v znení neskorších predpisov systém* kvality pracoviska do súladu s týmito postupmi **(IV,C).**

Klinická otázka, na ktorú štandardný postup pre výkon prevencie odpovedá znie:
Ako bezpečne a efektívne zorganizovať skríning zhubného ochorenia prsníka žien vo vekovej kategórii 50-69 rokov a aký ďalší efektívny postup zvoliť pri odhalení včasných štádií zhubného ochorenia tak, aby nedošlo k progresii ochorenia a aby bolo dosiahnuté celkové zníženie úmrtnosti na karcinóm prsníka v sledovanej populácii žien v Slovenskej republike v porovnaní so skupinou pozvaných, ktorá sa nezúčastnila na skríningu?

Hodnotenie kvality dôkazov, sily dôkazov a odporúčaní

	Intervenčné štúdie	Diagnostické štúdie	Prognostické štúdie
Level 1	Randomizované štúdie s jasnými výsledkami a nízkym rizikom chyby ALEBO systematický prehľad/hodnotenie literatúry alebo metaanalýza podľa metodiky napr. Cochrane* alebo splnenie najmenej 9 z 11 kritérií kvality podľa nástroja hodnotenia AMSTAR	Systematické preskúmanie vysoko kvalitných (prierezových) štúdií podľa nástrojov hodnotenia kvality s konzistentne uplatňo-vaným referenčným štandardom	Systematické preskúmanie vysokokvalitných (longitudinálnych) perspektívnych kohortových štúdií, podľa nástrojov hodnotenia kvality
Level 2	Randomizované štúdie s neistými výsledkami a mierne až vysokým rizikom chyby	Individuálne vysokokvalitné (prierezové) štúdie, podľa nástrojov na posudzova-nie kvality s konzistentne uplatňovanou štandard-nou referenciou	Kohortová štúdia
Level 3	Nerandomizované štúdie so súbežnými alebo súčasnými kontrolami	Štúdie alebo štúdie bez dôsledne uplatňovaných referenčných štandardov	Analýza prognostických faktorov u osôb v jednej skupine randomizovanej kontrolovanej štúdie
Level 4	Neštandardizované štúdie s historickými kontrolami, stanoviská expertov alebo legislatívne ukotvenia	Prípadové kontrolné štúdie alebo slabý/nezávislý referenčný štandard	Prípadové štúdie alebo prípadové kontrolné štúdie alebo nekvalitná prognostická kohortová štúdia, retrospektívna kohortová štúdia
Level 5	Séria prípadov bez kontroly alebo stanoviská nejasnej povahy	Argumentácia založená na mechanizme, štúdium diagnostického výnosu (bez referenčného štandardu)	Nepoužiteľné

Poznámka: *Cochrane je globálna nezávislá sieť výskumníkov, odborníkov, pacientov, opatrovateľov a záujemcov o zdravie

Hodnotenie sily dôkazov:
A: Odporúčanie je podporené priamymi vedeckými dôkazmi správne navrhnutými a realizovanými kontrolovanými štúdiami, poskytujúcimi štatistické výsledky, ktoré dôsledne podporujú odporúčanie.

B: Odporúčanie je podporené priamymi vedeckými dôkazmi z riadne navrhnutých a realizovaných klinických sérií poskytujúcich štatistické výsledky, ktoré dôsledne podporujú odporúčanie.
C: Odporúčanie je podporené nepriamymi dôkazmi a / alebo posudkami expertov.

Požiadavky na výber pracoviska a na technické vybavenie pracoviska

Skríningové mamografické vyšetrenia vykonáva poskytovateľ zdravotnej starostlivosti, ktorého súčasťou je poskytovanie zdravotnej starostlivosti v špecializačnom odbore rádiológia na rádiologickom pracovisku, ktoré vyhovelo kritériám na vykonávanie skríningovej mamografie. **(III, A)**. Kontrolované oblasti zverejňuje Národný onkologický inštitút na návrh MZ SR podľa *Príloh č. 3 a č. 7.* na základe výsledkov kontrol kvality podľa Príloh č. 2 a č. 5, ktoré realizuje Komisia MZ SR na zabezpečenie kvality v rádiológii. Oprávnené rádiologické pracovisko, ktoré vykonáva skríningovú mamografiu disponuje technickými a odbornými možnosťami (materiálno – technickým a personálnym zabezpečením) na doriešenie mamografických nálezov ako je ultrasonografia a biopsia a má zároveň nadväznosť na pracovisko, ktoré disponuje možnosťou stereotaxie, magnetickej rezonancie a vákuovo-asistovanej biopsie **(I, A)** a taktiež na prsníkovú komisiu **(IV, A).** LO pri skríningovom mamografickom vyšetrení je možné vykonať len na digitálnom zariadení v technicky vyhovujúcom stave a po úspešnom vykonaní preberacej skúšky, skúšky dlhodobej stability a skúšky prevádzkovej stálosti v zmysle zákona č. 87/2018 Z. z. o radiačnej ochrane v znení neskorších predpisov. Na oprávnenom rádiologickom pracovisku sú dostupné návody k obsluhe a údržbe digitálneho mamografického zariadenia v slovenskom jazyku, ktoré sú uložené priamo na pracovných miestach a príslušne označené. Za evidovanie a archiváciu protokolov, či záznamov o zaškolení jednotlivých pracovníkov v obsluhe a v bežnej údržbe mamografického zariadenia zodpovedá vedúci rádiologický technik alebo vedúci lekár rádiológ. Pracovisko má zabezpečené systémom kvality systematické overovanie a hodnotenie lekárskych rádiologických postupov, veľkosť ožiarenia pacientov a ostatných príslušných postupov v súvislosti so skríningom za účelom zlepšenia kvality zdravotnej starostlivosti **(I, A).**

Štandardné postupy	**Požiadavky na mamografický prístroj**
Typ prístroja:	mamografický prístroj s priamou digitalizáciou
Vek prístroja:	výkon jemožné uskutočňovať na prístroji spĺňujúcom príslušné požiadavky právnych predpisov a na prístroji max. 8 rokov starom (od dátumu výroby)

Požiadavky na zobrazovací systém	
Zdroj vysokého napätia (VN)	vysokofrekvenčný generátor
Minimálny rozsah VN	23 - 34 kV
Materiál prídavnej filtrácie	aspoň dva z uvedených filtrov (Mo alebo Rh alebo Ag)
Typ anódy	rotačná
Materiál anódy	kombinácia dvoch rôznych filtračných materiálov (napr. Mo, Rh, Ag a iné overené materiály)
Vzdialenosť ohnisko-receptor obrazu	min. 60 cm
Voliteľná poloha a nastavenie senzorov	áno
Korekcia sčernenia	odporúčaný počet stupňov sčernenia ≥ 7
Vzdialenosť snímkovaný objekt - prijímač obrazu	prsník kontaktne na prijímači obrazu alebo vo zväčšovacej geometrii (snímky so zväčšením)
Minimálne priestorové rozlíšenie zobrazovacieho systému	7 lp/mm
Digitálny indikátor sily a hrúbky kompresie	áno
Digitálna mamografia	úložisko dát vo formáte DICOM 3 s kapacitou odpovedajúcou počtu vyšetrovaných pacientov s dĺžkou uloženia dát minimálne 5 rokov diagnostická pracovná stanica s monitormi s vysokým rozlíšením (min. 5Mp, 2048 × 2560 pixlov), certifikovanými normami FDI 510 a EEC 93/42 pre mamografiu
Povinné základné vybavenie pre digitálnu mamografiu	prístroj s minimálnou veľkosťou detektora 18 × 28 cm na báze flat panelu

Kompetencie

Personálne zabezpečenie rádiologického pracoviska vykonávajúceho skríningovú mamografiu sa riadi platným výnosom MZ SR o minimálnych požiadavkách na personálne zabezpečenie a materiálno-technické vybavenie jednotlivých druhov zdravotníckych zariadení v znení neskorších predpisov. Pri vyšetrení je vždy prítomný rádiologický technik s CPČ v pracovnej činnosti mamografia resp. nadobudol odbornú spôsobilosť na výkon v CPČ mamodiagnostika v rádiológii, alebo oprávnený rádiologický technik bez CPČ a rádiológ s CPČ v certifikovanej pracovnej činnosti mamodiagnostika v rádiológii, alebo oprávnený rádiológ bez CPČ, pre potreby ošetrovateľskej starostlivosti aj sestra. Pre potreby vedenia záznamov je súčasťou tímu aj dokumentačný pracovník. Fyzik musí byť dostupný v rozsahu stanovenom programom zabezpečenia kvality pracoviska **(IV,B).**

Klinická zodpovednosť

Klinická zodpovednosť za odôvodnenie LO

Zahrňuje najmä posúdenie odôvodnenia LO pre potreby mamografického skríningu, vrátane zhodnotenia cieľov LO a jeho schválenie alebo zamietnutie, poprípade poskytovanie informácií o riziku IŽ ožarovaným osobám. Jej nositeľom (tzn. aplikujúcim odborníkom) je rádiológ **(I, A)**. Aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za odôvodnenie LO zodpovedá za získavanie informácií o predchádzajúcom poskytovaní zdravotnej starostlivosti súvisiacej s LO a za voľbu vhodného mamografického prístroja, a určuje aplikujúceho odborníka s klinickou zodpovednosťou za praktickú časť LO **(IV,B).**

Klinická zodpovednosť za praktickú časť LO

Zahrňuje najmä optimálne nastavenie projekcií a expozičných parametrov, technicky správne vykonanie LO, prípadne praktickú spoluprácu s inými zdravotníckymi pracovníkmi, poskytovanie informácii o riziku IŽ ožarovaným osobám, vypracovanie riadneho a kompletného záznamu o ožiarení a riadne nakladanie so záznamom diagnostického zobrazenia. Jej nositeľom (tzn. aplikujúcim odborníkom) je zdravotnícky pracovník – rádiologický technik s CPČ v mamografii, alebo oprávnený rádiologický technik bez CPČ v mamografii (resp. nadobudol odbornú spôsobilosť na výkon certifikovaných pracovných činností v CPČ mamodiagnostika v rádiológii), ktorý bol určený ako aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za praktickú časť daného LO **(IV, A).**

Klinická zodpovednosť za hodnotenie kvality LO

Zahrňuje najmä posúdenie technickej kvality LO a diagnostickej výťažnosti a prípadné rozhodnutie o jeho doplnení, opakovaní či ukončení. Jej nositeľom (tzn. aplikujúcim odborníkom) je ten zdravotnícky pracovník - rádiológ, ktorý bol u daného LO aplikujúcim odborníkom s klinickou zodpovednosťou za odôvodnenie. Hodnotenie kvality LO potvrdí svojím podpisom**.**

Klinická zodpovednosť za klinické hodnotenie LO

Zahrňuje najmä diagnostický popis mamografických obrazov a prípadné poskytovanie záznamov a informácií o vykonanom LO odosielajúcim indikujúcim lekárom alebo iným aplikujúcim odborníkom na ich žiadosť. Jej nositeľom je rádiológ po overení splnenia zodpovedností v časti kompetencie. Hodnotenie skríningovej mamografie sa vykonáva metódou „dvojitého čítania“ **(I, A),** pričom jeden z hodnotiacich lekárov nadobudol odbornú spôsobilosť na výkon certifikovaných pracovných činností v CPČ mamodiagnostika v rádiológii. Nálezy skríningovej mamografie sa kategorizujú podľa systému BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, viď *Príloha č. 1*). Na základe príslušnej kategórie nálezu podľa systému „BI-RADS“ sa určí potreba základných doplnkových metód, t.j. ultrasonografie prsníkov a jadrovej biopsie pod USG kontrolou, pričom sa neprekročí stanovená miera doplnkových vyšetrení **(I, A).**

Klinická zodpovednosť za fyzikálno-technickú časť LO

Klinická zodpovednosť za fyzikálno-technickú časť LO zahrňuje stanovovanie, odhad a hodnotenie pacientskych dávok,/a ich archiváciu, optimalizáciu vyšetrovacích protokolov, hodnotenie technických a fyzikálnych parametrov, kalibráciu vybavenia a poskytovanie informácii o riziku IŽ ožarovaným osobám. Jej nositeľom je fyzik**(I, A).**

Oprávnené osoby pre výkon klinického auditu a výber pracovísk oprávnených realizovať skríningovú mamografiu

1. **Výber pracovísk oprávnených realizovať skríningovú mamografiu vykonávajú poverené osoby MZ SR v zložení**
    1. zástupca MZ SR (odbor verejného zdravia, skríningu a prevencie)
    2. odborne spôsobilé osoby:
        1. odborník na radiačnú ochranu,
        2. rádiológ
        3. rádiologický technik

Toto hodnotenie vykonávajú poverené osoby podľa *Prílohy č. 5.*

2. **Klinický audit v zmysle zákona č. 578/2004 Z. z. vykonávajú oprávnené osoby, a to: MZ SR a osoby odborne spôsobilé na výkon zdravotníckeho povolania (§ 33 zákona č. 578/2004 Z. z.) na základe písomného poverenia MZ SR:**
    - odborník na radiačnú ochranu,
    - rádiológ,
    - rádiologický technik,
    - zástupca MZ SR

Klinický audit poverené osoby vykonávajú v zmysle platnej legislatívy a podľa *Prílohy č.2.*

Výkon skríningu zhubného nádoru prsníkov s použitím mamografie

Indikácie a kontraindikácie skríningovej mamografie

Indikácie

Skríningové mamografické vyšetrenie sa uskutočňuje v dvojročných intervaloch u žien bez príznakov ochorenia vo vekovej kategórii 50-69 rokov s cieľom aktívneho vyhľadávania zhubného nádoru prsníka **(I,B).**

Indikáciou pre mamografický skríning sú aj ženy bez príznakov ochorenia s pozitívnou rodinnou anamnézou karcinómu prsníka alebo s osobnou anamnézou potvrdenej genetickej mutácie, ktoré absolvujú pravidelné mamografické vyšetrenie 1x ročne **(I, A).** Na skríningovú mamografiu môže odoslať ženu aj lekár - gynekológ a pôrodník alebo všeobecný lekár v prípade, že zistí, že žena neabsolvovala skríningovú mamografiu za posledné 2 roky. Kontraindikáciou je tehotenstvo.

Osobitné prípady LO – špecifické výkony

Ak nie je možné postupovať podľa žiadneho z postupov uvedených v tomto štandardnom postupe, o voľbe vhodného postupu rozhodne lekár -rádiológ **(IV, A).**

Farmakum

V rámci štandardného skríningového mamografického vyšetrenia nie je indikované použitie kontrastnej látky. V prípade potreby ďalšej doplňujúcej diagnostiky s potrebou kontrastu sa postupuje podľa postupov uvedených v bode 9 tohto dokumentu.

Príprava na skríningové vyšetrenie pred príchodom na skríningové pracovisko

Odôvodnenie LO a vystavenie žiadanky

Skríningové mamografické vyšetrenie sa vykonáva na základe pozývacieho listu od zdravotnej poisťovne, ktorá odporučí žene skríningové mamografické pracovisko podľa geografickej dostupnosti podľa Metodiky adresného pozývania na skríning karcinómu prsníka zdravotnými poisťovňami (*Príloha č. 3*)**.** Pozývací list podľa *Prílohy č.3* slúži zároveň ako

podklad pre žiadanku. Rádiológ s klinickou zodpovednosťou za odôvodnenie LO sa pre účely mamografického skríningu stáva zároveň indikujúcim lekárom a po zhodnotení cieľov, očakávaného prínosu požadovaného LO a odporúčaní jeho vykonania vystavuje žiadanku s jej povinnými náležitosťami. Žiadanka môže mať elektronickú podobu. Indikujúci rádiológ sa vždy pýta pacientky na predchádzajúce LO, ktoré by mohlo mať význam pre uvažované vyšetrenie, zároveň pri pozitívnej RA pacientky, kontroluje vyplnený dotazník k aktívnemu vyhľadávaniu osôb so zvýšeným onkogenetickým rizikom (*príloha č. 6*).Všetky zistené údaje uvedie do žiadanky na vyšetrenie, ako aj do zdravotnej dokumentácie pacienta. Rádiológ ďalej poučí ženu o indikovanom vyšetrení – o rizikách, ktoré s vyšetrením súvisia, a rovnako o potrebnej príprave, ktorú dané vyšetrenie vyžaduje. Takto vyplnená žiadanka slúži zároveň zdravotnej poisťovni ako podklad pre ú hradu.

Povinné náležitosti žiadanky:

- jednoznačná identifikácia pacienta (meno, číslo poistenca, zdravotná poisťovňa);
- jasná špecifikácia vyšetrenia (t. j. skríningová mamografia):
    - Na základe pozývacieho listu
    - Na základe výsledku genetického vyšetrenia
    - Na základe žiadanky od lekára gynekológa a pôrodníka alebo všeobecného lekára, keď tento zistí že žena neabsolvovala skríningovú mamografiu za posledné 2 roky
    - Na základe veku ženy, ktorý zodpovedá skríningovému intervalu (50-69 rokov) má rádiológ právo vyšetriť asymptomatickú ženu a vykázať ju poisťovni ako skríningovú
- klinická diagnóza vrátane kódu MKCH-10, a to:
    - Z01.6 Rádiologické vyšetrenie nezatriedené inde (mamogram prsníka)
    - Z80.3 Zhubný nádor prsníka v rodinnej anamnéze
    - Z87.7 Vrodené chyby, deformácie a chromozómové aberácie v osobnej anamnéze;
- informácie o čase a druhu predchádzajúcich významných diagnostických a liečebných výkonov pomocou LO;
- meno a podpis indikujúceho lekára, pečiatka pracoviska;
- dátum vystavenia žiadanky (IV,C).

Potvrdenie indikácie

V prípade, že indikujúci rádiológ v rámci mamografického skríningu schváli vykonanie LO:

- určí pracovisko a konkrétny zdroj IŽ, termín a čas pre vykonanie LO a aplikujúceho odborníka s klinickou zodpovednosťou za praktickú časť LO;
- aplikujúci odborník vykoná praktickú časť LO, záznam o ožiarení a podpisom potvrdí vykonanie praktickej časti LO;

Následne aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za hodnotenie kvality LO, ktorým je zdravotnícky pracovník, ktorý bol aplikujúcim odborníkom s klinickou zodpovednosťou za odôvodnenie a zároveň aj indikujúcim lekárom, posúdi technickú kvalitu zobrazenia a diagnostickú výťažnosť a v prípade nutnosti rozhodne o doplnení, opakovaní, alebo ukončení vyšetrenia.

Rádiológ ako odborník s klinickou zodpovednosťou za klinické hodnotenie vykoná diagnostický popis skríningových mamografických obrazov a zhotoví o výsledku záznam.

Vyhodnotenie sa realizuje metódou tzv. dvojitého čítania, minimálne jeden z dvojice hodnotiacich rádiológov má certifikát v CPČ mamodiagnostika v rádiológii.
Rádiológ môže skríningové mamografické vyšetrenie odmietnuť, alebo zmeniť indikáciu a diagnózu vyšetrenia. V prípade, ak vykonanie LO odmietne:

- uvedie túto skutočnosť spolu s dôvodmi v informácii o vyšetrení alebo liečbe na žiadanku a pripojí svoje meno a priezvisko, dátum a podpis;
- informuje zdravotnú poisťovňu a jej klientku o tejto skutočnosti a o jej dôvodoch, prípadne navrhuje riešenie **(IV,B).**

Súhlas pacienta s LO (informovaný súhlas)
Poučenie a písomný súhlas pacienta so skríningovým mamografickým vyšetrením zaisťuje indikujúci rádiológ. V prípade nesvojprávnych pacientov môže byť výkon LO realizovaný so súhlasom zákonného zástupcu pacienta, ktorý obdrží osobitné poučenie.

Procesný manažment

Príprava osoby na výkon skríningu po príchode na pracovisko a samotný postup pri LO
Praktická časť LO
Praktickú časť výkonu LO je oprávnený vykonávať len rádiologický technik s CPČ v mamografii alebo oprávnený rádiologický technik bez CPČ v mamografii resp. nadobudol odbornú spôsobilosť na výkon CPČ mamodiagnostika v rádiológii.
Jednoznačná identifikácia pacienta
Identifikáciu pacienta pred vykonaním vyšetrenia zabezpečuje aplikujúci odborník so zodpovednosťou za praktickú časť LO a to priamou otázkou na meno, v prípade možnosti zámeny aj na dátum narodenia a porovnaním odpovede pacienta s údajmi na žiadanke alebo s údajmi v dokumentácii pacienta **(II,A).**
Príprava pred samotným LO a sprievod pacienta v priebehu LO
Pred samotným vykonaním LO je v prípade potreby nutné odložiť odev a pokiaľ je možné, aj kovové predmety v oblasti zobrazenia. Odporúča sa nepoužívať kozmetické prípravky na oblasť prsníka a podpazušia. Pred vlastným vyšetrením odložiť odev (voľné prsia a podpazušie) **(II, B).** Je nutné poučiť pacientku, ako sa má správať pri expozícii **(I, A).** Poučenie pacientky vykoná aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za praktickú časť LO pred začatím výkonu **(I, A).**
Pri skríningových mamografických vyšetreniach neprichádza do úvahy asistencia iných osôb na vyšetrovňu z dôvodu fixácie pacienta.
Osobné ochranné pomôcky a prostriedky
Osobné ochranné prostriedky poskytujú ochranu najmä rádiosenzitívnym tkanivám a orgánom. Za ich použitie zodpovedá aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za praktickú časť LO. Na pracovisku dostupné osobné ochranné prostriedky a pomôcky sú špecifikované v každom systéme kvality poskytovateľa. Rádiologický technik je povinný pri vykonávaní LO na rádiologickom pracovisku vykonávajúcom skríningovú mamografiu zaistiť, aby v priebehu LO boli použité príslušné primerané osobné ochranné prostriedky a, aby vo vyšetrovni neboli prítomné žiadne ďalšie osoby, ktoré sa priamo nezúčastňujú na LO. Pokiaľ sa vyšetrenia musí zúčastniť osoba poskytujúca pri LO pomoc vyšetrovanej osobe, vybaví rádiologický technik túto osobu ochrannou zásterou a ochranným golierom, s príslušným ekvivalentom olova. Zároveň je na pracovisku nevyhnutné dodržiavať všetky

zásady radiačnej ochrany a ďalšie zásady bezpečnosti a ochrany zdravia pri práci, v súlade s legislatívou radiačnej ochrany **(IV,A).**

Nastavenie projekcií a expozičných parametrov

Expozičné parametre sú optimalizované takým spôsobom, aby umožňovali dosiahnutie požadovanej kvality zobrazenia pri minimalizácii radiačnej záťaže pacienta **(I, A).**

Potvrdenie vykonania praktickej časti LO

Aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za praktickú časť LO potvrdí vykonanie praktickej časti LO svojím podpisom.

Fyzikálno – technická časť LO

Optimalizácia zobrazovacieho procesu

Fyzik spolupráci s rádiológom a rádiologickým technikom vykonáva ako súčasť fyzikálno-technickej časti LO optimalizáciu nastavenia vyšetrovacích protokolov tak, aby bolo dosiahnuté dostatočné diagnostické vyťaženie pokiaľ možno s najnižšou radiačnou záťažou pacienta. Zároveň zabezpečuje hodnotenie pacientskych dávok, ich archiváciu a ich porovnanie so stanovenou diagnostickou referenčnou úrovňou**(IV, B).**

Štandardné postupy	**Optimalizácia zobrazovacieho procesu**
Projekcia	štandardne 2 projekcie mediolaterálna šikmá (MLO) a kraniokaudálna (CC), pri duktografii mediolaterálna bočná a kraniokaudálna, pri využití mamografie ako doplňujúceho výkonu projekcia podľa potreby
Veľkosť poľa v rovine prijímača obrazu	18 x 24 cm alebo 24 x 30 cm
Senzor expozičnej automatiky	je potrebné zaistiť, aby prsník úplne prekrýval miesto, kde sa nachádza senzor AEC, poloha senzoru musí byť mimo retroglandulárny tuk
Expozičná predvoľba	možnosť predvoľby kV, kombinácia anóda/filter, korekcia sčernania min. 7 stupňov, voľba riadenia expozície podľa zloženia alebo hrúbky prsníka (automatický režim)
Napätie	pri ručnom nastavení expozičných parametrov: volí sa mäkká technika v rozsahu 24 až 34kV podľa hrúbky a zloženia komprimovaného prsníka
Sekundárna mriežka	áno, špeciálne pre mamografiu
Kompresné zariadenie	áno, motorizovaná kompresia ovládaná pedálmi, indikátor hrúbky kompresie nutný
Tvárový štít	zabraňuje tomu, aby sa hlava pacientky dostala do užitočného zväzku
Voľba ohniska	veľké ohnisko 0,3 mm pre kontaktnú geometriu snímkovania, malé ohnisko 0,1 mm pre zväčšovaciu geometriu snímkovania
Voľba kombinácie materiálu anódy a filtra	manuálne, či automaticky podľa hrúbky či zloženia prsníka

Dokumentácia

Medzi záznamy o LO patrí:

- riadne vyplnená žiadanka,
- záznam o ožiarení,
- záznam diagnostického zobrazenia (mamografické obrazy),
- záznam o náleze (diagnostický popis mamografického obrazu),
- záznam priamo súvisiaci s kvalitou rádiologického zariadenia použitého pri LO (záznamy o servisných skúškach, opravách) **(IV,B).**

Záznam o ožiarení

Záznam o ožiarení musí obsahovať nasledujúce náležitosti:

- identifikácia pacienta
- typ vyšetrenia, vyšetrovaná oblasť;
- dátum a čas vyšetrenia;
- identifikácia rtg žiarenia;
- parametre pre stanovenie a hodnotenie dávky LO;
- záznam o opakovaných vyšetreniach a ich dôvodoch;
- meno a podpis aplikujúceho odborníka s klinickou zodpovednosťou za praktickú časť;
- meno a podpis aplikujúceho odborníka s klinickou zodpovednosťou za hodnotenie kvality LO **(II, A)**.

Diagnostický popis mamografických obrazov

Vyhodnotenie nálezov sa uskutočňuje podľa kategorizačného systému BI-RADS, pričom na základe príslušnej kategórie odporučí rádiológ ďalší diagnostický alebo liečebný postup **(I, A).**

Popis obsahuje minimálne: vyjadrenie o prítomnosti či absencii známok malignity, údaje o denzite (typ žľazy), záver a odporúčanie podľa hodnotiaceho systému BI-RADS **(I, A)**.

Popis negatívneho nálezu musí byť vyhotovený max. do 3 pracovných dní, v prípade nutnosti ďalších doplňujúcich vyšetrení rádiológ indikuje a uskutočňuje ďalšie nutné vyšetrenia (sonografiu prsníka a biopsiu) tak, aby bola účastníčka skríningu vyšetrená maximálne do 14 pracovných dní.

V prípade potreby špeciálnych výkonov, okrem USG vyšetrenia prsníkov a jadrovej biopsie, oprávnené

skríningové rádiologické pracovisko zabezpečí nadväznosť na rádiologické pracovisko, ktoré realizuje požadované výkony.

V prípade pozitívneho nálezu zabezpečí rádiológ okamžité odoslanie účastníčky skríningu na klinické konzílium alebo do špecializovanej ambulantnej zdravotnej starostlivosti v odbore mamológia. Účastníčka skríningu je aj osobne informovaná rádiológom o výsledkoch vyšetrenia **(II, A)**.

Zabezpečenie kvality LO

Hodnotenie kvality technického prevedenia zobrazenia

Za splnenie kritérií kvality z hľadiska vykonania mamografickej snímky a z hľadiska správneho polohovania prsníka pri snímkovaní zodpovedá určený rádiologický technik, ktorý vyšetrenie vykonal. Musí byť dosiahnutá:

- zhoda indikovanej oblasti s poľom zobrazeným na snímke;
- rozlíšiteľnosť kritických štruktúr, dostatočná ostrosť a kontrast zobrazení;
- správne značenie a identifikácia snímok;
- správna voľba formátu podľa veľkosti prsníka;

Aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za hodnotenie kvality LO –rádiológ, posúdi technickú kvalitu LO.

Hodnotenie diagnostickej výťažnosti

Aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za hodnotenie kvality LO – rádiológ, hodnotí splnenie požiadaviek diagnostickej výťažnosti. Požiadavky diagnostickej výťažnosti sú splnené, keď je vykonané zobrazenie anatomických štruktúr v požadovanom rozsahu tak, aby bolo možné zhotoviť rádiologický popis.

Sleduje sa dosiahnutie zhody minimálne pri nasledujúcich ukazovateľoch kvality zobrazenia z pohľadu diagnostickej výťažnosti:

- rozlíšiteľnosť kritických štruktúr, dostatočná ostrosť a kontrast zobrazenia,
- absencia artefaktov,
- splnenie kritérií pre správne prevedenie projekcie:
- Projekcia mediolaterálna šikmá(MLO):
    - bradavka z profilu;
    - okraj prsného svalu v správnom uhle, vychádza z úrovne bradavky či pod ňou;
    - bez záhybov kože;
    - ostré zobrazenie fibróznych a vaskulárnych štruktúr, ostrosť okraja prsného svalu (absencia pohybu);
    - jasné a ostré znázornenie kožných štruktúr pozdĺž pektorálneho svalu;
    - zobrazenie inframamárnej ryhy (záhybu);
    - zobrazenie retromamárneho tuku;
    - symetrické zobrazenie oboch pŕs **(I,A).**
- Projekcia kraniokaudálna(CC):
    - bradavka z profilu;
    - zobrazenie okraja prsného svalu na väčšine snímok;
    - bez záhybov kože;
    - zobrazenie retromamárneho tuku (aspoň u 30% všetkých snímok);
    - ostré zobrazenie fibróznych a vaskulárnych štruktúr, ostrosť okraja prsného svalu (absencia pohybu);
    - jasné a ostré znázornenie kožných štruktúr pozdĺž pektorálneho svalu;
    - zachytenie mediálnej i laterálnej časti prsníka **(I,A).**

Rádiológ hodnotí vizuálne diagnostickú výťažnosť snímok a (podľa nálezu) volí prípadne ďalšie projekcie, snímku s bodovou kompresiou a zväčšením, prípadne ďalšie doplňujúce metódy (ultrasonografiu, perkutánnu biopsiu, MR mamografiu, a pod.) **(I, B)**.

Opakovanie LO pri nedostatočnej kvalite zobrazenia

V prípade, že je kvalita zobrazenia nedostatočná, rozhodne aplikujúci odborník s klinickou zodpovednosťou za hodnotenie kvality LO, či je potrebné vykonať opakované LO. Opakované LO spolu s jeho príčinou uvedie na žiadanke a do záznamov o opakovaní aj snímky, ktoré sú umiestnené na pracovisku v elektronickej podobe.

Z týchto záznamov raz ročne vedúci rádiologický technik spolu s klinickým fyzikom vykonáva pre účely hodnotenia rádiologických udalostí analýzu počtu a príčin opakovaných vyšetrení.

Klinický audit

Cieľom klinického auditu je overiť a vyhodnotiť, či poskytovanie zdravotnej starostlivosti, súčasťou ktorej je lekárske ožiarenie, sa vykonáva v súlade so štandardnými postupmi na vykonanie lekárskeho ožiarenia, či je dodržiavaný systém zabezpečenia kvality lekárskeho ožiarenia vrátane pravidelných skúšok dlhodobej stability a prevádzkovej stálosti zariadení používaných na lekárske ožiarenie a či sú dodržiavané ustanovené diagnostické referenčné úrovne a vedené záznamy o dávkach pacientov. (cit)

Súčasťou auditu je implementácia diagnostických referenčných úrovní do praxe.

Klinický audit sa vykoná po prvom roku a po druhom roku prevádzky rádiologického pracoviska vykonávajúceho skríningovú mamografiu, potom v intervale každé tri roky, v prípade odôvodnenej potreby je možné ho vykonať okamžite, a to s cieľom overenia kvality rádiologického pracoviska a overenia udržateľnosti kvality. Pri hodnotení jednotlivých kritérií pre splnenie podmienok v procesnom manažmente a dosiahnutia počtu predpísaných bodov pre každý indikátor kvality sa overuje:

1. zhoda, ak poskytovateľ poskytuje zdravotnú starostlivosť v súlade so štandardnými postupmi, interným systémom hodnotenia bezpečnosti pacienta a minimálnymi požiadavkami na interný systém hodnotenia bezpečnosti pacienta, alebo
2. nesúlad, ak poskytovateľ neposkytuje zdravotnú starostlivosť v súlade so štandardnými postupmi, interným systémom hodnotenia bezpečnosti pacienta alebo s minimálnymi požiadavkami na interný systém hodnotenia bezpečnosti pacienta.

Pred realizáciou klinických auditov vypracúva príslušná pracovná skupina odborníkov MZ SR metodické postupy pre ich výkon, pre jednotlivé modality lekárskych vyšetrení s využitím ionizujúceho žiarenia.

Metodické postupy ako podporné materiály tohto štandardného postupu, ktoré sú schválené Odborom ŠPDTP a VZSaP, ktoré MZ SR uverejňuje na webovej stránke MZ SR pre postupy na výkon prevencie v sekcii skríning karcinómu prsníka v SR.

Záznam o klinickom audite obsahuje náležitosti uvedené v zákone č. 578/2004 Z. z. a požiadavkami uvedenými v prílohe č. 2.

Osoby, ktoré vykonávajú klinický audit využívajú:

a. údaje zo vstupného dotazníka,
b. pohovory so zdravotníckymi pracovníkmi na pracovisku, na ktorom sa klinický audit vykonáva,
c. prehliadku rádiologického pracoviska, na ktorom sa klinický audit vykonáva,
d. kontrolu dokumentácie pracoviska, vrátane záznamov o predošlých klinických auditoch,

e. sledovanie praktického vykonávania lekárskeho ožiarenia,
f. kontrolné merania (v prípade potreby).

Radiačná záťaž pacienta

Informácie o veľkosti ožiarenia pacientov sa zaznamenávajú v elektronickom systéme (PACS, DQC monitor), ktorý eviduje vek, pohlavie a hmotnosť pacienta, ako aj potrebné expozičné údaje z každého vyšetrenia, realizuje výpočet dávky ožiarenia pacienta a sleduje dodržiavanie diagnostických referenčných úrovní a históriu ožiarenia pacienta.

Stanovisko expertov

Skríningové mamografické vyšetrenie patrí k zobrazovacej modalite určenej v rámci skríningového programu k vyhľadávaniu pacientiek s bezpríznakovým ochorením prsníka vo včasnom štádiu, preto práceneschopnosť ani iné posudkové hľadisko pred diagnózou karcinómu prsníka nie je odporúčané. V prípade pozitívneho nálezu sa ďalej postupuje podľa príslušného štandardného postupu a posúdenie ako pri dokázanej malignite s alebo bez systémového priebehu a prípadných komplikácií ochorenia, či liečby.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Zabezpečenie a organizácia zdravotnej starostlivosti úzko súvisí s podmienkami ochrany pred účinkami IŽ pri vykonávaní LO v zmysle zákona č. 87/2018 Z.z o radiačnej ochrane a v zmysle príslušných vykonávacích predpisov**(IV,C).**
Organizáciu následnej starostlivosti podľa výsledku skríningového mamografického vyšetrenia zabezpečuje rádiológ so štandardizovaným systémom hodnotenia BI-RADS podľa *Prílohy č.1.* Algoritmus starostlivosti je schematicky znázornený *v Prílohe č. 4*.

Doplnkové otázky manažmentu a zúčastnených strán

Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti, ktorý vykonáva skríningové mamografické vyšetrenie, zasiela informácie o vykonaných skríningových mamografických vyšetreniach online formou do NCZI a NOI nasledovne:

- do NCZI formou dátovej vety, kde sú dáta zbierané a spracované v Národnom skríningovom registri a ďalej poskytované na hodnotenie v Národnom onkologickom inštitúte (ďalej len „NOI“) na základe zákona č. 577/2004 Z.z. v znení zákona č. 139/2019 Z. z. a zákona č. 153/2013 Z.z. v znení zákona č. 392/2020 Z.z.
- do NOI formou štruktúrovaných dát, online rozhraním na stránkach https://mamo.noisk.sk alebo formou štruktúrovaného XML súboru (NOI zasiela definíciu certifikovanému pracovisku na požiadanie)

Národný onkologický inštitút analyzuje a hodnotí údaje o realizácii populačného skríningu a komplexnú správu za každý kalendárny rok do 31.3. zasiela garantovi onkologického skríningového programu, ktorým je MZ SR. Súčasne zverejňuje hodnotenie populačného skríningu na základe uskutočnených analýz na svojom webe a formou publikácií a prezentácií.
Pre hodnotenie kvality skríningu a jeho revíziu sú spracovávané údaje podľa indikátorov uvedených v Prílohe č. 7.

Pri potvrdení diagnózy nádoru prsníka lekár, ktorý diagnostikuje nádor, odošle povinné hlásenia výskytu onkologického ochorenia podľa všeobecne záväzného právneho predpisu do Národného onkologického registra SR (podľa zákona č. 576/2004 Z. z.).

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardov

Vzhľadom k trvalému vývoju v odbore rádiológia a verejné zdravie (oblasť skríningov), ako aj v legislatíve je nevyhnutné, aby celý text štandardov bol aktualizovaný najmenej raz za 1 rok počas prvých 3 rokov a následne raz za 5 rokov. Následne v prípade potreby revízie skôr ako 5 rokov je túto kompetentný navrhnúť a zapracovať hlavný odborník MZ SR pre odbor Rádiológia, a to v spolupráci s Komisiou MZ SR pre zabezpečenie kvality v rádiológii, radiačnej onkológii a nukleárnej medicíne. V prípade nových diagnostických postupov v oblasti mamografii treba tieto zmeny zapracovať, čo najskôr *ad hoc*.

Literatúra

1. Smernica Rady 2013/59/Euratom z 5. decembra 2013, ktorou sa stanovujú základné bezpečnostné normy ochrany pred nebezpečenstvami vznikajúcimi v dôsledku ionizujúceho žiarenia, a ktorou sazrušujú smernice 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom a 2003/122/Euratom (Ú. v. EÚ L 13, 17. 1. 2014) (IV,B)
2. Zákon č. 87/ 2018 Z.z. o radiačnej ochrane Z.z. (IV, B)
3. Vyhláška MZ SR č.101/1018 Z.z, ktorou sa ustanovujú podrobnosti o zabezpečení radiačnej ochrany pri vykonávaní lekárskeho ožiarenia (IV, C)
4. Vyhláška MZ SR č. 99/2018 Z.z. o zabezpečení radiačnej ochrany (IV, B)
5. Opatrenie MZ SR č. S02933-2018-OL, ktorým sa ustanovujú diagnostické referenčné úrovne lekárskeho ožiarenia (IV, B)
6. Zákon č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti v znení neskorších predpisov (IV, B)
7. Zákon č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve v znení neskorších predpisov (IV, B)
8. Nariadenie vlády č. 296/2010 Z.z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov (IV,C)
9. Národní radiologické standardy - Výpočetní tomografie, Věstník MZ ČR, částka 2/2016“ (III, B)
10. Vyhláška Úradu pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo Slovenskej republiky č. 210/2000 Z.z. o meradlách a metrologickej kontrole (IV, B)
11. American College of Radiology. ACR BI-RADS 5th edition changes. http://www.acr.org/~/media/acr/documents/pdf/qualitysafety/resources/birads/birads_v5_changes.pdf [accessed on 6.12.2018] (I, A)
12. V. Lehotská, M. Horváthová, D. Nikodémová: Využitie štandardných diagnostických postupov pre úspešný mamografický skríning v SR = Utilization of standard diagnostic procedures for successful mammography screening in SR. Onkológia 14, 2 (2019), s. 88-90 (I,A)
13. Nikodemová, D., Horváthová, M. : National Experience of Clinical Audit: The Slovakian Experience. Webinar 3: Further European and National Experiences & QuADRANT Next Steps and the Way Forwar, In: QuADRANT Workshop (14th-16th Dec 2020) http://www.eurosafeimaging.org/clinical-audit/quadrant/wp-2 (I,A)
14. M. Telegrafo, L. Rella, A.A. Stabile Ianora, G. Angelelli, M. Moschetta. Effect of background parenchymal enhancement on breast cancer detection with magnetic resonance imaging Diagn Interv Imaging, 97 (2016), pp. 315-320 (I, A)
15. J.M. Chang, J. Won, K. Lee, I.A. Park, A. Yi, W.K. Moon. Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions AJR Am, Roentgenol, 201 (2013), pp. W347-W356 (II B)
16. A. Ozsoy, D. Acar, A.N. Barca, H. Aktas, L. Araz, O. Ozkaraoglu, et al.Diagnostic performance of real-time strain sonoelastography in BI-RADS 4 and 5 breast masses Diagn Interv Imaging, 97 (2016), pp. 883-889 (I, A)
17. S. Destounis, A. Arieno, R. Morgan, P. Murphy, P. Seifert, P. Somerville, et al.Clinical experience with elasticity imaging in a community-based breast center J Ultrasound Med, 32 (2013), pp. 297-302 (III, A)
18. Turnbull E, Priaulx J, van Ravesteyn NT, Heinävaara S, Siljander I, Senore C, Segnan N, Vokó Z, Hagymásy J, Jarm K, Veerus P, de Koning HJ, McKee M. A health systems approach to identifying barriers to breast cancer screening programmes. Methodology and application in six European countries. Health Policy. 2018 Nov;122(11):1198-1205. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.08.003 (II, B)
19. Seaman K, Dzidic PL, Castell E, Saunders C, Breen LJ. A Systematic Review of Women's Knowledge of Screening Mammography. Breast. 2018 Aug 27;42:81-93. doi: 10.1016/j.breast.2018.08.102 (I, A)
20. Rositsa G.Koleva-Kolarova R., Zhan Z, J.W.Greuter M., Feenstra L. T., De Bock H., G. Simulation models in population breast cancer screening: A systematic review. The Breast Volume 24, Issue 4, August 2015, Pages 354-363, https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.03.013 (I, A)
21. Muradali D, Kennedy EB, Eisen A, Holloway CMB, Smith CR, Chiarelli AM. Breast screening for survivors of breast cancer: A systematic review. Prev Med. 2017 Oct;103:70-75. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.07.026., DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.07.026 (I, A)

22. Schiller-Frühwirth IC,Jahn B,Arvandi M,Siebert U. Cost-Effectiveness Models in Breast Cancer Screening in the General Population: A Systematic Review. Appl Health Econ Health Policy. 2017 Jun;15(3):333-351. doi: 10.1007/s40258-017-0312-3 (I, A)
23. Odporúčania Rady EÚ zo dňa 2.12.2003(2003/878/EC) online dostupné 29.5.2019 na: https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/2_December_2003%20cancer%20screening.pdf

Poznámka

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo manažmentu pacientiek ako uvádza tento štandardný postup pre výkon prevencie, je možný aj iný postup (ak sa vezmú do úvahy ďalšie okolnosti, výsledky vyšetrení, komorbidity alebo liečba), teda možné je postupovať prístupom založeným na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília. Takýto postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Príloha č. 1

Štandardizovaný klasifikačný systém pre hodnotenie mamografie a BI-RADS

A. **Štandardizovaný systém hodnotenia-Mamografia**

Typ prsníka BIRADS-ACR denzita žľazy prsníka:

1. kompletne involučný
2. prechodný
3. heterogénne denzný
4. denzný (senzitivita mamografie nízka)

Kondenzácie a ložiská:

1. Tvar:

1. oválny
2. okrúhly
3. nepravidelný

2. Okraj:

1. ostrý, ohraničený
2. neostrý, neohraničený
3. laločnatý
4. nezreteľný
5. spikulárny

3. Hustota (denzita):

1. zvýšená
2. rovnaká
3. znížená
4. s obsahom tuku

4. Kalcifikácie:

A) typicky nezhubného charakteru

a. kožné
b. cievne
c. hrubé, charakteru " popcorn-like"
d. veľké tyčinkovité
e. okrúhle
f. kalcifikovaný lem
g. dystrofické
h. typu vápenného mlieka
i. v jazve

B) podozrivá morfológia

a. amorfné
b. hrubé heterogénne
c. jemné pleomorfné
d. jemné lineárne alebo jemne lineárne sa vetviace

C) distribúcia

a. difúzne
b. regionálne
c. zoskupené

d. lineárne
e. segmentálne

D) porucha architektoniky

1. **Asymetria**
    1. Globálna asymetria
    2. Ložisková asymetria

E) Intramamárne lymfatické uzliny

F) Kožná lézia

G) Solitárny rozšírený vývod

H) Pridružené známky

1. retrakcie kože
2. retrakcia mamily
3. zhrubnutie kože
4. sieťovitá štruktúra
5. axilárna lymfadenopatia
6. porucha architektoniky
7. kalcifikácie

I) Umiestnenie lézie

1. stranová lokalizácia
2. kvadrant
3. hĺbka
4. vzdialenosť od bradavky

Štandardizovaný systém hodnotenia - BI-RADSTH

(Breast Imaging Reporting and Data System)

- B**I-RADS 0: nutné ďalšie dovyšetrovanie**
- **BI-RADS 1: normálny veku primeraný nález**
- **BI-RADS 2: benígne zmeny**
- **BI-RADS 3: pravdepodobne benígny nález**
- **BI-RADS 4: zistená abnormalita, potrebná biopsia**
- **BI-RADS 5: zmena s atribútmi malignity**
- **BI-RADS 6: dokázaná malignita – doriešenie ďalšieho nálezu** v danom event. kontralaterálnom prsníku, sledovanie počas neoadjuvantnej CHT, a pod.

A) Hodnotenie nie je dokončené

Kategória 0 – Potrebné ďalšie vyšetrenie

Každý nález, ktorý potrebuje ďalšie dovyšetrovanie (denzná žľaza, opacity, ložiskové kondenzácie žľazy, a pod.

Odporúčanie:

- Doplniť ďalšie vyšetrenie - ultrasonografiu, cielenú alebo zväčšenú snímku, inú špeciálnu projekciu, a pod. (podľa indikácie rádiológa).
- Nutné priniesť predchádzajúce mamografické snímky na porovnanie dynamiky zmien.

B) Hodnotenie je dokončené

<u>Kategória 1</u> – Negatívny nález

Prsníky sú symetrické, nie sú prítomné žiadne formácie/masy/ lézie, žiadne zmeny architektoniky ani kalcifikáty.
Odporúčanie:

- Samovyšetrovanie a pravidelné sledovanie v rámci prevencie alebo skríningu - **mamografia o 2roky.**
- Frekvencia je individuálna, závisí na štatistickom riziku vzniku karcinómu prsníka u každej ženy, užívaní hormonálnej liečby a denzite žľazy.
- **Nie je potrebné vykonať žiadne doplňujúce vyšetrenie, ani USG.**

<u>Kategória 2</u> – Benígny nález
Prítomné sú zmeny, ktoré s istotou môžeme označiť ako špecificky mamograficky benígne nálezy, napr. kalcifikované fibroadenómy, kalcifikáty typicky benígneho charakteru, lézie obsahujúce tuk (lipóm, olejová cysta, mliečna cysta, hamartóm), typické intramamárne LU, porucha architektoniky žľazy po predchádzajúcej operácii prsníka, a pod.
Odporúčanie:

- Samovyšetrovanie a pravidelné sledovanie v rámci prevencie alebo skríningu - **mamografia o 2 roky.**
- Frekvencia je individuálna, závisí na štatistickom riziku vzniku karcinómu prsníka u každej ženy, užívaní hormonálnej liečby a denzite žľazy.
- **Nie je potrebné vykonať žiadne doplňujúce vyšetrenie, ani USG.**

<u>Kategória 3</u> – Pravdepodobne benígny nález
Vysoká pravdepodobnosť benignity procesu. Riziko malignity <2%.
Slúži na intervalové sledovanie dynamiky novo zachytených zmien skôr benígneho alebo nejednoznačného vzhľadu - na posúdenie dynamiky v čase, napr. zhluky nejednoznačných mikrokalcifikátov, asymetrická kondenzácia zobrazená len v jednej projekcii, novo zachytená drobná opacita skôr benígneho vzhľadu a pod.
Odporúčanie:

- **Intervalová kontrola o 6 - 11 mesiacov -** zväčša kontrolné mamografické vyšetrenie v jednej projekcii (len výnimočne v kratšom intervale ako 6mesiacov).
- **Prípadne kontrolné USG či MRI v 6 mesačnom** intervale pri USG event. MRI prvo diagnostikovanej solídnej prsníkovej lézií benígnych atribútov
- **Pri stabilite procesu v MG, USG či MRI obraze 2** roky je potrebné nález preklasifikovať ako **BI-RADS 2**
- **Pri progresii nálezu krátko intervalovej kontroly** je potrebné nález preklasifikovať ako **BI- RADS 4 (A, B, C).**

<u>Kategória 4</u> – Zistená abnormalita, nález vyžadujúci doplnenie biopsie
Pravdepodobnosť malignity je nízka alebo až vysoká (3-94%)
Podľa **stupňa** pravdepodobnosti malígneho charakteru podozrivej lézie sa **kategória 4** rozdeľuje na **3 pod kategórie:**

- **BI-RADS 4A punkcie a biopsie pravdepodobne benígnych zmien**
  - (cysty, fibroadenómy, a pod.) (nízka nad 3%)
- **BI-RADS 4B punkcie a biopsie neurčitých zmien**
  - (stredná) (papilóm, nejednoznačné mikrokalcifikáty, a pod.)
- **BI-RADS 4C punkcie a biopsie vysoko podozrivých zmien**
  - (vysoká do 94%).

Odporúčanie:

- Doplniť USG vyšetrenie, následne poučenie pacientky a doplnenie biopsie (core-cut, VAB, pri tekutinových útvaroch FNAC)

<u>Kategória 5</u> – Abnormalita s jednoznačnými atribútmi malignity

Veľmi vysoká pravdepodobnosť malignity (>95%), v mamografickom obraze má lézia charakteristické rysy malignity (spikulárna lézia, nepravidelná formácia vysokej denzity, segmentálne alebo lineárne usporiadané jemné kalcifiká alebo nepravidelná formácia s pleomorfnými kalcifikátmi).

Odporúčanie:

- Individuálne podľa nálezu: doplnenie USG vyšetrenia a následne biopsie, zváženie terapeutického postupu (operácia, chemoterapia, hormonálna terapia, rádioterapia, a pod.).

<u>Kategória 6</u> – Dokázaná malignita so známou biopsiou – zvolenie vhodného postupu

Táto kategória je vytvorená pre mamograficky diagnostikované malignity potvrdené biopsiou predstanovením definitívnej terapie (chirurgická – lumpektómia, QE, ME; rádioterapia; chemoterapia). Je určená na opätovné posúdenie mamografie - najmä pri mamograficky denznom neprehľadnom prsníku alebo pri prítomnosti ďalších mamografických abnormalít – na vylúčenie multifokality, multicentricity, event. duplicity procesu.

Pri rozsiahlom malígnom procese je kategória 6 vhodná na posudzovanie odpovede na neoadjuvantnú chemoterapiu pred plánovanou chirurgickou extirpáciou.

Príloha č. 2

Kritériá a indikátory pre výkon klinického auditu po prvom roku realizácie mamografického skríningu

Poznámka: Klinický audit vykonávajú v zmysle zákona č. 578/2004 Z. z. poverené osoby, a to MZ SR a osoby odborne spôsobilé na výkon zdravotníckeho povolania na základe písomného poverenia MZ SR:

- odborník na radiačnú ochranu,
- rádiológ,
- rádiologický technik.

Príloha obsahuje súhrn indikátorov kvality z odporúčaní a štandardu pre výkon prevencie populačného skríningu karcinómu prsníka – skríningovou mamografiou.
Klinický audit sa vykoná na minimálne 5-tich náhodne vybraných dokumentáciách pacientov ošetrených za posledné auditované obdobie alebo za iné obdobie zvolené audítormi.
V súvislosti s výkonom klinického auditu sú všetky ciele pre hodnotenie kvality populačného skríningu karcinómu prsníka neustále prehodnocované a revidované s ohľadom na dosiahnuté a najlepšie možné výsledky klinickej praxe.
Uvedené indikátory sú dôležité pre hodnotenie kvality a pomocné kritériá pre klinický audit, ktorý je hodnotený v kontexte 3 oblastí manažmentu populačného skríningu karcinómu prsníka, z čoho sú vytvorené nasledovné indikátory kvality: procesné, výkonové a výstupové.
Klinický audit sa skladá z dvoch častí:
Kontrola **procesného manažmentu**, kde musí pracovisko získať minimálne133 bodov z maximálnych 185abydosiahlo zhodu
Kontrola **výkonových indikátorov**, kde musí pracovisko získať minimálne 252 bodov z maximálnych 370abydosiahlo zhodu
Pre oprávnenie pokračovať v skríningu musí pracovisko získať v oboch častiach minimálny uvádzaný počet bodov.
Indikátory a metodické postupy budú pravidelne aktualizované úpravou tohto štandardného postupu v spolupráci s MZ poverenými členmi audítorskej pracovnej skupiny.

1. Procesný manažment:

Odborná príprava a dokumentácia

Odborný zástupca pre radiačnú ochranu má osvedčenie o odbornej spôsobilosti (v súlade s § 49 Zákona o radiačnej ochrane č. 87/2018 Z.z.):

- 0 - nie je k dispozícii a k nahliadnutiu
- 1 - áno, nedodržaný interval periodickej prípravy
- 2 - áno, dodržaný interval periodickej prípravy

Zdravotnícki pracovníci, ktorí vykonávajú lekárske ožiarenie (v súlade s § 44 Zákona o radiačnej ochrane č. 87/2018 Z.z.) sú pravidelne školení v problematike radiačnej ochrany:

- 0 – školenie sa nerealizuje/nie je o tom záznam
- 1 – školenie sa nerealizuje pravidelne v ročných intervaloch/ menný zoznam k nahliadnutiu
- 2 –školenie sa realizuje v pravidelných ročných intervaloch/menný zoznam k nahliadnutiu

- 3 - školenie sa realizuje v pravidelných ročných intervaloch/menný zoznam k nahliadnutiu/pracovníci sú aj preskúšaní (test)

Fyzik: (v súlade s § 112 Zákona o radiačnej ochrane č. 87/2018 Z.z.):

- 0 – nie je k dispozícii ani telefonicky
- 1 – je k dispozícii (zazmluvnený pracoviskom na konzultácie po telefóne)
- 2 – je k dispozícii fyzicky na pracovisku na pracovný pomer (plný/čiastočný)

Zdravotnícki pracovníci s odborným vzdelaním v mamológii/mamografii (podľa Nariadenia vlády č. 296/2010, špecializačná skúška, certifikovaná pracovná činnosť - CPČ)

Lekár:

- 0 – ani jeden nemá CPČ resp. nenadobudol odbornú spôsobilosť na výkon certifikovaných pracovných činností v certifikovanej pracovnej činnosti mamodiagnostika v rádiológii
- 1 – lekár požiadal o zaradenie do CPČ/ lekár je v prípravnom kurze na CPČ
- 5 – jeden lekár má CPČ v mamodiagnostike
- 10 – viac lekárov má CPČ v mamodiagnostike

Rádiologický technik

- 0 – ani jeden nemá CPČ resp. nenadobudol odbornú spôsobilosť na výkon certifikovaných pracovných činností v certifikovanej pracovnej činnosti mamodiagnostika v rádiológii
- 1 – RA technik požiadal o zaradenie do CPČ/ RA technik je v prípravnom kurze na CPČ
- 5 – jeden RA technik má CPČ
- 10 – viac RA technikov má CPČ

Aktuálne Štandardné rádiologické postupy sú k dispozícii(v súlade s § 3 Vyhlášky 101/2018 Z.z.):

- 0 – nie sú, pracovisko nevie o ich existencii/ nie sú aktuálne
- 1 - sú v PC, možno si ich stiahnuť
- 2- sú v PC na viditeľnom mieste kedykoľvek k nahliadnutiu/sú vytlačené na pracovisku kedykoľvek k dispozícii k nahliadnutiu

Záznamy o veľkosti ožiarenia pacientov sú k dispozícii(v súlade s § 27 a prílohou č. 7 Vyhlášky 101/2018 Z.z.):

- 0 - nie, len na obraze z PACS, bližšie nehodnotiteľné
- 1 - možno vytiahnuť z PC a urobiť denný sumár
- 2 - pravidelne zaznamenávané a sledované v PC, kedykoľvek vytvoriteľný prehľad

Kontrola dodržiavania DRÚ lekárskeho ožiarenia je vykonávaná pravidelne(v súlade s Opatrením S02933-2018-OL z 19. marca 2018, ktorým sa ustanovujú diagnostické referenčné úrovne lekárskeho ožiarenia):

- 0 - nie
- 1 - hodnoty DRÚ vytlačené a porovnávané so záznamom o veľkosti ožiarenia v PACS (obraz po osnímkovaní)
- 2 - záznam o veľkosti ožiarenia zaznamenávaný a porovnávaný s hodnotami DRÚ bez priameho sledovania a pravidelného vyhodnocovania

- 10 –záznam o veľkosti ožiarenia pravidelne porovnávaný s hodnotami DRÚ a pravidelne sledovaný (priamo po snímkovaní vie RA technik overiť dodržanie DRÚ)

Percentuálne zastúpenie prekračovaných DRÚ z denného sumára(v súlade s Opatrením S02933-2018-OL z 19. marca 2018, ktorým sa ustanovujú diagnostické referenčné úrovne lekárskeho ožiarenia):

- 0 – viac ako 30% prekročených
- 1 – viac ako 10% prekročených
- 2 – prekročené do 10%

Program zabezpečenia radiačnej ochrany pri lekárskom ožiarení je vypracovaný (v súlade s § 13 Vyhlášky 101/2018 Z.z.):

- 0 – nie je k dispozícii
- 1 – je k dispozícii, nie je v súlade s aktuálnou legislatívou
- 2- je k dispozícii, je v súlade s aktuálnou legislatívou

Technické parametre prístroja (mamograf, usg, monitory)

Rok výroby mamografického prístroja

- 0 – prístroj je starší ako 7 rokov
- 10 – prístroj je starší ako 4 roky
- 20 – prístroj je mladší ako 4 roky

Technická dokumentácia k mamografickému prístroju:

- 0 – nie je k dispozícii
- 1 – je k dispozícii

Používané technické parametre sú v súlade s údajmi v technickej dokumentácii:

- 0 – nie
- 1- áno

Servis a opravy zariadenia sú realizované:

- 0 - nie sú realizované pravidelne/ neošetrené zmluvou
- 5- nie sú realizované pravidelne/vykonávajú sa *ad hoc*/, ošetrené dodávateľskou zmluvou
- 10 - sú realizované pravidelne, ošetrené zmluvou

Protokol o preberacej skúške:

- 0 – nie je k dispozícii
- 1 – je k dispozícii

Dodržanie frekvencie vykonávania skúšok dlhodobej stability (SDS) (každých 6 mesiacov) za posledné 2 roky , protokoly sú k nahliadnutiu na pracovisku (elektronická alebo printová forma):

- 0 - nevykonávajú sa pravidelne
- 5 –nedodržaný interval 2x ročne s odôvodnením
- 10 - interval SDS je dodržaný

Zistené nedostatky z poslednej SDS:

- 0 -zistené, neodstránené
- 1 - zistené, odstránené/ nezistené nedostatky

Analýza opakovaných expozícií sa uskutočňuje:

- 0 – nie
- 5 – áno, nezaznamenáva sa
- 10- áno, zaznamenáva sa do prevádzkového zošita (PC)

Skúšky prevádzkovej stálosti (SPS) sú vykonávané a archivované v súlade s legislatívou (§17 Vyhlášky 101/2018 Z.z.)

- 0 – nie /len v rámci SDS
- 5 - áno, nie v plnom rozsahu
- 10 - áno, v plnom rozsahu, vyhodnocuje externá organizácia
- 20 - áno, v plnom rozsahu, vyhodnocuje samotné pracovisko

Pracovisko disponuje nasledovnými pomôckami pre vykonávanie SPS: (maximálny počet bodov 6)

- 0 – nie
- 1 – áno

	Testovacífantóm – podľadefinície	Typ:
	Zoslabovacievrstvy 20, 45, 60 mm PMMA	
	Pomôcka pre rozlíšenieprinízkomkontraste (napr. akredit. fantóm RMI156)	Typ:
	Pomôcka pre čisteniedetektora	
	Software zobrazujúcitestovacieobrazce(napr. TG18QC,SMPTE)	Typ:
	Zoslabovaciavrstva45 mm PMMA s0,2 mm Al fóliou (2x2 cm)	

Pracovisko má ultrazvukový prístroj s lineárnou sondou s vysokým rozlíšením pre vyšetrenie prsníkov

- 0 – nemá špeciálnu sondu pre vyšetrenie prsníkov/má multifrekvenčnú sondu so strenou frekvenciou maximálne 10 MHz
- 5 – má multifrekvenčnú sondu so strednou frekvenciou minimálne12,5 MHz
- 10 – má multifrekvenčnú sondu so strednou frekvenciou minimálne12,5 MHz a vysokofrekvenčnú lineárnu sondu s frekvenciou 18 MHz

Pracovisko archivuje výsledky usg vyšetrenia podľa štandardu DICOM a importuje ich do PACS

- 0 – pracovisko nearchivuje výsledky usg vyšetrenia s DICOM
- 5 – pracovisko archivuje výsledky vyšetrenia v DICOM

Rok výroby usg prístroja

- 0 - prístroj je starší ako 6 rokov
- 5 – prístroj je starší ako 3 roky
- 10 – prístroj je mladší ako 3roky

Pracovisko má zabezpečený pravidelný servis usg prístroja v rámci neho ročné skúšky prevádzkovej stálosti:

- 0 – pracovisko nemá pravidelný servis usg prístroja
- 5 – pracovisko má pravidelný servis (zdokladovaný zmluvou)/nerealizujú skúšky prevádzkovej stálosti
- 10 – pracovisko má pravidelný servis (zdokladovaný zmluvou)/ sú realizované skúšky prevádzkovej stálosti (zdokladované protokolom)

Pracovisko má samostatnú diagnostickú stanicu s LCD monitormi pre vyhodnocovanie mamografických obrazov (certifikácia podľa smerníc EU 93/42/EEC, súlad podľa štandardu DICOM (EN 12052)

- 0– pracovisko nemá samostatnú diagnostickú stanicu pre vyhodnocovanie mamografie / monitor nie je certifikovaný pre použitie v medicíne
- 5 – pracovisko má samostatnú diagnostickú stanicu pre vyhodnocovanie mamografie/ zdokladovateľná kompletná dokumentácia k monitoru

Pracovisko má 2 diagnostické monitory s rozlíšením 5 Mpix alebo 1 diagnostický monitor s minimálnym rozlíšením8 Mpix a funkciou“ back-to-back chest wall“)

- 0– pracovisko má 1 diagnostický monitor s rozlíšením menej ako 5 Mpix
- 5– pracovisko má 1 diagnostický monitor s rozlíšením 5 Mpix
- 10- pracovisko má minimálne 2 diagnostické monitory s rozlíšením 5 Mpix, alebo diagnostický monitor s minimálnym rozlíšením8 Mpix a funkciou“ back-to-back chest wall“)

LCD monitor má zabudovaný softvér pre ovládanie kvality zobrazenia a pracovníci pravidelne overujú kvalitu monitora

- 0 – monitor nemá softvér/pracovisko nerealizuje dennú kontrolu/nie je o tom záznam
- 5 – pracovisko denne realizuje kontrolu monitora/zaznamenáva výsledok kontroly

Pracovisko má minimálne raz ročne realizované skúšky monitorov (meranie jasu, kontrastu, homogenita jasu.. (v súlade s vyhláškou 101/2018 Z.z., príloha 6) a osvetlenia okolia:

- 0 – pracovisko nemá realizované minimálne ročné skúšky monitorov
- 5 – pracovisko má realizované minimálne raz ročne skúšky monitorov – zdokladované protokolom

Maximálny počet: 185 bodov
Na splnenie podmienok musí pracovisko získať minimálne 133 bodov.

2. Výkonové indikátory:
Klinické požiadavky
Štatistické údaje uvedené vo vstupnom dotazníku sú :

- 0– nedokladovateľné /nevedené
- 50– dokladovateľné, pracovisko pravidelne realizuje spracovanie štatistických údajov z prevencií a diagnostiky

Nadväznosť mamografického pracoviska na pracovisko (chirurgické, gynekologické) zabezpečujúce doriešenie následného manažmentu pacientky:

- 0 – nemá nadväznosť
- 10–má nadväznosť, zdokladované podpísanou zmluvou s pracoviskom, so zdokumentovaným písomným odporučením pacientiek

Nadväznosť mamografického pracoviska na prsníkovú komisiu:

- 0 – nemá nadväznosť/ nemá zriadenú
- 10 – má nadväznosť/ zdokladované podpísanou zmluvou/ zápisnicou zo zasadnutia komisie

Nadväznosť vyhodnocovacieho procesu pri náhodnom výbere 5 pacientiek:

Dostupnosť dokumentácie pacientky (každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 10

- 0 - dokumentácia nedohľadateľná, nekompletná
- 2 - kompletná dokumentácia pacientky ihneď dohľadateľná/ v jednom súbore, obálke

Dodržanie časového komplexného doriešenia pacientky do 15 dní (každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 100

- 0 – časový interval nie je dodržaný
- 20 – časový interval je dodržaný

Dvojité čítanie(každý prípad hodnotený osobitne):spolu max. počet bodov 5

- 0 -nerealizuje sa/ nie je o tom záznam (podpis lekára)
- 1 – realizuje sa, zdokladované podpisom

Pracovisko uskutočňuje biopsie (tenkoihlové a CCB pod USG kontrolou), (každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 5

- 0 - nerealizuje/ nemá spätnú väzbu
- 1 –realizuje biopsie samo a má spätnú väzbu o výsledku

Lekár pracoviska vykonáva pohovor s pacientkou po známom výsledku biopsie (každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 5

- 0 – zápis a odporúčaný postup chýbajú v dokumentácii
- 1 - zápis a odporúčaný postup sú v dokumentácii

Manažment pacientky v súvislosti s výkonom skríningovej mamografie pri náhodnom výbere 5 pacientiek:

Hodnotenie kvality obrazu mamografického vyšetrenia (vyhodnocuje rádiologický technik a rádiológ):

Tabuľka – príloha B

CC projekcia

Pacientka 1 - 5 pravý/ľavý prsník 0-10 bodov (max počet bodov 100 v tabuľke)

Hodnotenie:

- 90-100……..10 bodov
- 89-80……..….5 bodov
- Menej ako 80….0 bodov

MLO projekcia

Pacientka 1 - 5 pravý/ľavý prsník 0-10 bodov (max počet bodov 100 v tabuľke)

Hodnotenie:

- 90-100……..10 bodov
- 89-80……..….5 bodov
- Menej ako 80….0 bodov

Dokumentácia pacientky (max počet bodov 10):

Dotazník pacientky:

- 0 – nemá
- 1– má vedený len vstupný
- 2– má vedený a aktualizuje sa pri každej návšteve

Označovanie anomálií prsníka / jazvy, znamienka a pod./ na žiadanke alebo dotazníku (max počet bodov 10)

- 0 – nerobí sa
- 2– robí sa a je súčasťou dokumentácie / žiadanka alebo dotazník

Manažment a bezpečnosť pacientky pri náhodnom výbere 5 pacientiek - Objednávanie je v intervale 24 – 27 mesiacov (pri pozitívnej RA od 12 – 15 mesiacov, každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 50

- 0 – nedodržané
- 10 – dodržané

Poučenie pacientky (verbálne a písomne) (max počet 10 bodov):

- 0– nerealizuje sa
- 2– pri objednávaní aj tesne pred vyšetrením

Overovanie identifikačných údajov pacientky , informovaný súhlas pri MMG,USG (max počet 10 bodov):

- 0 – nerealizuje sa, nie je podpísaný
- 1 – len pri evidencii na vyšetrenie, je podpísaný
- 2 – pri evidencii aj pred samotným vyšetrením, je podpísaný

Overovanie identifikačných údajov pacientky, informovaný súhlas pri intervenčnom výkone / CCB, PAB,VAB /(max počet 5 bodov):

- 0 – nerealizuje sa, nie je podpísaný
- 1 – pri evidencii aj pred samotným zákrokom, je podpísaný

Poučenie a informovaný súhlas pacientky o skríningovom vyšetrení, rizikách, nežiadúcich účinkoch a prínosoch (max počet bodov 5):

- 0 – pacientka nepoučená
- 1- pacientka poučená

Odovzdanie a adekvátne poučenie pacientky o výsledku skríningového vyšetrenia a o ďalšom manažmente (max počet bodov 5):

- 1 – pacientka nepoučená
- 2 - pacientka poučená

Ak nebolo ukončené vyšetrenie (potreba USG, alebo následného manažmentu), bolo zaslané upozornenie (telefonát, SMS, email, list) pacientke lekárom (max počet bodov 5):

- 0 – upozornenie zaslané
- 1 - upozornenie nezaslané

Odoslanie (prípadne objednanie) na špecializované pracovisko alebo dodiagnostikovanie pri podozrivom alebo pozitívnom náleze na SM (max počet bodov 5):

- 0 – uskutočnené
- 1 - neuskutočnené

Pracovisko ponúka dotazník k aktívnemu vyhľadávaniu osôb so zvýšeným onkogenetickým rizikom max počet bodov 50):

- 0 – nie
- 10 - áno

Maximálny počet: 370 bodov

Na splnenie podmienok musí pracovisko získať 252 bodov.

Príloha č. 3

Pozývací list

Vážená pani xx,
Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky v spolupráci so zdravotnými poisťovňami realizuje v roku xxxx skríningový program zameraný na aktívne vyhľadávanie skorých štádií rakoviny prsníka u žien,. Preto si Vás **dovoľujeme pozvať na preventívne skríningové mamografické vyšetrenie**
Cieľom vyšetrenia je prevencia rakoviny prsníka a včasný záchyt možných zhubných nádorov prsníka, pretože čím skôr sa choroba odhalí a začne sa liečba, tým vyššia je šanca na vyliečenie. Na Slovensku sa každý rok diagnostikuje viac ako 2600 nových prípadov tejto choroby. Väčšina novo diagnostikovaných nádorov sa zachytí v neskoršom štádiu, kedy sú vyhliadky na vyliečenie podstatne horšie.
Toto vyšetrenie je hradené z prostriedkov verejného zdravotného poistenia a preto je pre Vás **bezplatné.** Stačí si len telefonicky **dohodnúť termín** mamografického vyšetrenia na rádiologickom pracovisku vykonávajúcom skríningovú mamografiu (zoznam a kontakty nájdete na druhej strane listu) **a priniesť si so sebou** tento **pozývací list**, ktorý slúži zároveň ako žiadanka. Ak ste bola v minulosti na preventívnom mamografickom vyšetrení, prineste si so sebou aj **obrazovú mamografickú dokumentáciu (ak ju máte k dispozícii)** z predošlých vyšetrení.

Ďakujeme Vám, že venujete pozornosť starostlivosti o svoje zdravie.

S pozdravom

_____
podpis zástupcu zdravotnej poisťovne

Metodika adresného pozývania na skríning karcinómu prsníka zdravotnými poisťovňami

1. Pozývanie na skríning karcinómu prsníka bude realizované zdravotnými poisťovňami. Pre unifikáciu pozývania budú ženy-poistenkyne prvýkrát pozvané na skríning v mesiaci svojho narodenia, avšak následne budú pozývané v termíne, ktorý je vypočítaný podľa dátumu reálne absolvovaného vyšetrenia, v presne špecifikovanom časovom intervale. Naďalej budú realizované skríningové vyšetrenia karcinómu prsníka u žien, v prípade, že vyšetrenie spĺňa presne zadefinované kritériá pre populačný skríning karcinómu prsníka na Slovensku.*

2. Na skríning karcinómu prsníka bude zdravotnými poisťovňami pozývaná poistenkyňa:
   A. kritériá pre zaradenie (inklúzne kritériá):
   a) vek 50-69 rokov
   b) pohlavie: žena
   B. kritériá pre nezaradenie (exklúzne kritériá):
   a) poistenkyňa, ktorá nemá jednoznačnú adresu na území Slovenska (napr. chýba PSČ, udáva PO Box, zistené opakované vracanie sa písomností do zdravotnej poisťovne)
   b) má v predchádzajúcich 2 rokoch uskutočnené mamografické vyšetrenie, teda má v zdravotnom zázname jeden z kódov vyšetrenia: 1301, 1301a, 1301b, 1301c, 1301d, 1301e, 5092n, 5092p.
   c) má v zdravotnom zázname údaj o liečbe jednej z diagnóz: C50x, D05x. Žena je liečená s vyššie uvedenou diagnózou ak má v zdravotnom zázname údaj o absolvovanej liečbe.
   d) má v zdravotnom zázname jeden z výkonov: 130202, 130203
   e) Žena bude opätovne pozvaná na skríning, ak nezareaguje na pozvanie, teda nebude u nej uskutočnené mamografické vyšetrenie s jedným z kódov výkonu 1301, 1301a, 1301b, 1301c, 1301d, 1301e, 5092n, 5092p v priebehu 12 mesiacov. Potrebné je však zohľadniť kritériá uvedené vyššie v bode 2.

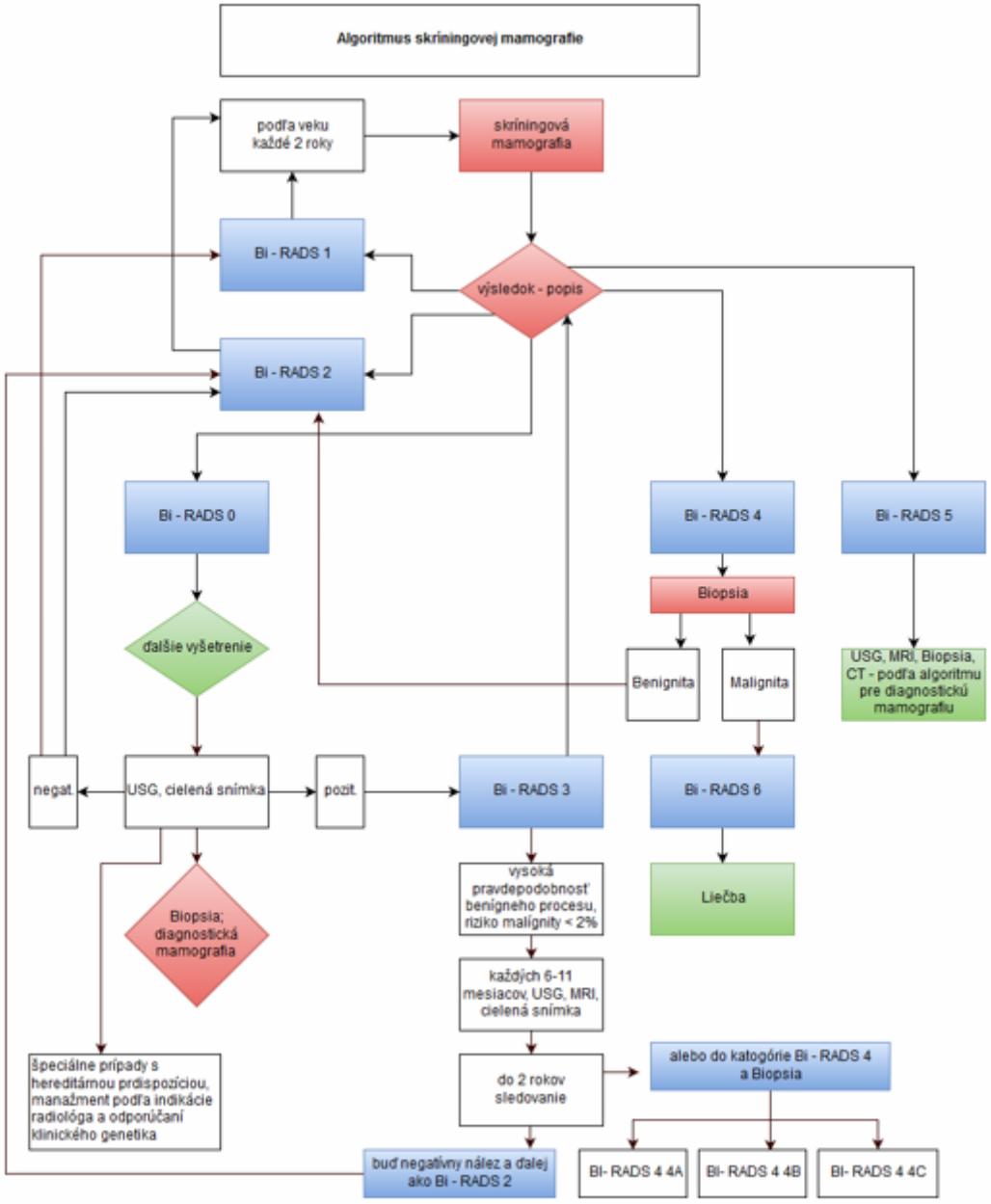
3. Žena, ktorá sa zúčastnila skríningu bude pozvaná na opätovné vyšetrenie o 2 roky, avšak so zohľadnením kritérií uvedených vyššie v bode 2.

*Kritériá, ktoré musia byť splnené pre skríningové vyšetrenie karcinómu prsníka:

I. Vek 50-69 rokov
II. Žena bez príznakov ochorenia prsníkov
III. Predchádzajúce mamografické vyšetrenie pred viac ako 2 rokmi
IV. Mamografické vyšetrenie uskutočnené na akreditovanom rádiologickom pracovisku pre skríning karcinómu prsníka

Príloha č. 4

Algoritmus skríningovej mamografie a následného manažmentu pacienta



Príloha č. 5

Kritériá pre výber pracovísk (poskytovateľov zdravotnej starostlivosti) pre výkon populačného skríningu karcinómu prsníka – skríningovou mamografiou v Slovenskej republike

Rádiologické pracovisko, ktoré má záujem o zaradenie do siete skríningových pracovísk zašle žiadosť o zaradenie a vyplnený vstupný dotazník (uverejnený na stránke MZSR, príloha A) na adresu MZ SR (odbor VZSaP) s označením „žiadosť o zaradenie - skríningové pracovisko pre mamografiu“. Pracovisko bude preverené do 3 mesiacov od prijatia žiadosti o zaradenie.
Pracovisko, ktoré na základe vyhodnotenia vstupného dotazníka nespĺňa nasledovné minimálne predpoklady pre výkon skríningovej mamografie, nebude MZ SR preverené:

- vek prístroja starší ako 10 rokov,
- chýbajúca dokumentácia pracoviska, a prístrojového vybavenia a vzdelanie (lekár, rádiologický technik),
- realizácia biopsií na pracovisku a
- výkon minimálne 3000 mamografických vyšetrení ročne.

O uskutočnení preverenia bude rádiologické pracovisko informované minimálne 1 týždeň pred plánovaným termínom písomne alebo elektronickou poštou.
Počas preverenia pracoviska budú overované skutočnosti uvedené vo vstupnom dotazníku a overované indikátory uvedené v tomto dokumente.
Výber rádiologického pracoviska pre vykonávanie mamografického skríningu sa skladá z dvoch častí:

1. Kontrola procesného manažmentu, kde musí pracovisko získať minimálne 80 bodov z maximálnych 125,
2. Kontrola výkonových indikátorov, kde musí pracovisko získať minimálne 500 bodov z maximálnych 649.

Pre zaradenie rádiologického pracoviska pre výkon mamografického skríningu musí pracovisko získať v oboch častiach minimálny uvádzaný počet bodov.

Indikátory a metodické postupy budú aktualizované MZ SR vo forme metodík ku tomuto štandardnému postupu.

List kritéria indikátorov pre výber pracovísk pre výkon mamografického skríningu podľa tohto štandardného postupu

A) PROCESNÝ MANAŽMENT

Odborná príprava a dokumentácia

Odborný zástupca pre radiačnú ochranu má osvedčenie o odbornej spôsobilosti (v súlade s § 49 Zákona o radiačnej ochrane č. 87/2018 Z.z.):

- 0 - nie je k dispozícii a k nahliadnutiu
- 1 - áno, nedodržaný interval periodickej prípravy
- 2 - áno, dodržaný interval periodickej prípravy

Zdravotnícki pracovníci, ktorí vykonávajú lekárske ožiarenie (v súlade s § 44 Zákona o radiačnej ochrane č. 87/2018 Z.z.)sú pravidelne školení v problematike radiačnej ochrany:

- 0 – školenie sa nerealizuje/nie je o tom záznam
- 1 – školenie sa nerealizuje pravidelne v ročných intervaloch/ menný zoznam k nahliadnutiu
- 2 –školenie sa realizuje v pravidelných ročných intervaloch/menný zoznam k nahliadnutiu
- 3 - školenie sa realizuje v pravidelných ročných intervaloch/menný zoznam k nahliadnutiu/pracovníci sú aj preskúšaní (test)

Fyzik: (v súlade s § 112 Zákona o radiačnej ochrane č. 87/2018 Z.z.):

- 0 – nie je k dispozícii ani telefonicky
- 1 – je k dispozícii (zazmluvnený pracoviskom na konzultácie po telefóne)
- 2 – je k dispozícii fyzicky na pracovisku na pracovný pomer (plný/čiastočný)

Zdravotnícki pracovníci s odborným vzdelaním v mamológii/mamografii (podľa Nariadenia vlády č. 296/2010, špecializačná skúška, certifikovaná pracovná činnosť - CPČ)

Lekár:

- 0 – ani jeden nemá CPČ resp. nenadobudol odbornú spôsobilosť na výkon certifikovaných pracovných činností v certifikovanej pracovnej činnosti mamodiagnostika v rádiológii
- 1 – lekár požiadal o zaradenie do CPČ/ lekár je v prípravnom kurze na CPČ
- 5 – jeden lekár má CPČ v mamodiagnostike
- 10 – viac lekárov má CPČ v mamodiagnostike

Rádiologický technik

- 0 – ani jeden nemá CPČ resp. nenadobudol odbornú spôsobilosť na výkon certifikovaných pracovných činností v certifikovanej pracovnej činnosti mamodiagnostika v rádiológii
- 1 – RA technik požiadal o zaradenie do CPČ/ RA technik je v prípravnom kurze na CPČ
- 5 – jeden RA technik má CPČ
- 10 – viac RA technikov má CPČ

Aktuálne Štandardné rádiologické postupy sú k dispozícii (v súlade s § 3 Vyhlášky 101/2018 Z.z.):

- 0– nie sú, pracovisko nevie o ich existencii/ nie sú aktuálne
- 1 - sú v PC, možno si ich stiahnuť
- 2- sú v PC na viditeľnom mieste kedykoľvek k nahliadnutiu/sú vytlačené na pracovisku kedykoľvek k dispozícii k nahliadnutiu

Záznamy o veľkosti ožiarenia pacientov sú k dispozícii (v súlade s § 27 a prílohou č. 7 Vyhlášky 101/2018 Z.z.):

- 0 - nie, len na obraze z PACS, bližšie nehodnotiteľné
- 1 - možno vytiahnuť z PC a urobiť denný sumár
- 2- pravidelne zaznamenávané a sledované v PC, kedykoľvek vytvoriteľný prehľad

Kontrola dodržiavania DRÚ lekárskeho ožiarenia je vykonávaná pravidelne(v súlade s Opatrením S02933-2018-OL z 19. marca 2018, ktorým sa ustanovujú diagnostické referenčné úrovne lekárskeho ožiarenia):

- 0 - nie
- 1 -hodnoty DRÚ vytlačené a porovnávané so záznamom o veľkosti ožiarenia v PACS (obraz po osnímkovaní)
- 2 - záznam o veľkosti ožiarenia zaznamenávaný a porovnávaný s hodnotami DRÚ bez priameho sledovania a pravidelného vyhodnocovania
- 10 –záznam o veľkosti ožiarenia pravidelne porovnávaný s hodnotami DRÚ a pravidelne sledovaný (priamo po snímkovaní vie RA technik overiť dodržanie DRÚ)

Percentuálne zastúpenie prekračovaných DRÚ z denného sumára(v súlade s Opatrením S02933-2018-OL z 19. marca 2018, ktorým sa ustanovujú diagnostické referenčné úrovne lekárskeho ožiarenia):

- 0 – viac ako 30% prekročených
- 1 – viac ako 10% prekročených
- 2 – prekročené do 10%

Program zabezpečenia radiačnej ochrany pri lekárskom ožiarení je vypracovaný (v súlade s § 13 Vyhlášky 101/2018 Z.z.):

- 0 – nie je k dispozícii
- 1 – je k dispozícii, nie je v súlade s aktuálnou legislatívou
- 2- je k dispozícii, je v súlade s aktuálnou legislatívou

Technické parametre prístroja

Rok výroby mamografického prístroja

- 0 – prístroj je starší ako 7 rokov
- 10 – prístroj je starší ako 4 roky
- 20 – prístroj je mladší ako 4 roky

Technická dokumentácia k mamografickému prístroju:

- 0 – nie je k dispozícii
- 1 – je k dispozícii

Používané technické parametre sú v súlade s údajmi v technickej dokumentácii:

- 0 – nie
- 1- áno

Servis a opravy zariadenia sú realizované:

- 0 - nie sú realizované pravidelne/ neošetrené zmluvou
- 5- nie sú realizované pravidelne/vykonávajú sa *ad hoc*/, ošetrené dodávateľskou zmluvou
- 10 - sú realizované pravidelne, ošetrené zmluvou

Protokol o preberacej skúške:

- 0 – nie je k dispozícii
- 1 – je k dispozícii

Dodržanie frekvencie vykonávania skúšok dlhodobej stability (SDS) (každých 6 mesiacov) za posledné 2 roky , protokoly sú k nahliadnutiu na pracovisku (elektronická alebo printová forma):

- 0 – nevykonávajú sa pravidelne
- 5 – nedodržaný interval 2x ročne s odôvodnením
- 10 - interval SDS je dodržaný

Zistené nedostatky z poslednej SDS:

- 0 -zistené, neodstránené
- 1 - zistené, odstránené/ nezistené nedostatky

Analýza opakovaných expozícií sa uskutočňuje:

- 0 – nie
- 5 – áno, nezaznamenáva sa
- 10- áno, zaznamenáva sa do prevádzkového zošita (PC)

Skúšky prevádzkovej stálosti (SPS) sú vykonávané a archivované v súlade s legislatívou (§17 Vyhlášky 101/2018 Z.z.)

- 0 – nie /len v rámci SDS
- 5 - áno, nie v plnom rozsahu
- 10 - áno, v plnom rozsahu, vyhodnocuje externá organizácia
- 20 - áno, v plnom rozsahu, vyhodnocuje samotné pracovisko

Pracovisko disponuje nasledovnými pomôckami pre vykonávanie SPS: (maximálny počet bodov 6)

- 0 – nie
- 1 – áno

	Testovací fantóm – podľa definície	p:
	Zoslabovacie vrstvy 20, 45, 60 mm PMMA	
	Pomôcka pre rozlíšenie pri nízkom kontraste (napr. akredit. fantóm RMI156)	p:
	Pomôcka pre čistenie detektora	
	Software zobrazujúci testovacie obrazce(napr. TG18QC,SMPTE)	p:
	Zoslabovacia vrstva 45 mm PMMA s0,2 mm Al fóliou (2x2 cm)	

Maximálny počet: 125 bodov
Na splnenie podmienok musí pracovisko získať minimálne 80 bodov.

B) VÝKONOVÉ INDIKÁTORY

Klinické požiadavky

Štatistické údaje uvedené vo vstupnom dotazníku sú :

- 0– nedokladovateľné /nevedené
- 10– dokladovateľné, pracovisko pravidelne realizuje spracovanie štatistických údajov z prevencií a diagnostiky

Nadväznosť mamografického pracoviska na pracovisko (chirurgické, gynekologické) zabezpečujúce doriešenie následného manažmentu pacientky:

- 0 – nemá nadväznosť
- 10–má nadväznosť, zdokladované podpísanou zmluvou s pracoviskom, so zdokumentovaným písomným odporučením pacientiek

Nadväznosť mamografického pracoviska na prsníkovú komisiu:

- 0 – nemá nadväznosť/ nemá zriadenú
- 5 – má nadväznosť/ zriadenú komisiu, nemá zdokladované podpísanou zmluvou/ zápisnicami zo zasadnutia komisie
- 10 – má nadväznosť/ zdokladované podpísanou zmluvou/ zápisnicou zo zasadnutia komisie

Nadväznosť vyhodnocovacieho procesu pri náhodnom výbere 5 pacientiek:

Dostupnosť dokumentácie pacientky (každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 10

- 0 - dokumentácia nedohľadateľná, nekompletná
- 1 - dokumentácia pacientky na pracovisku, dohľadateľná
- 2- kompletná dokumentácia pacientky ihneď dohľadateľná/ v jednom súbore, obálke

Dodržanie časového komplexného doriešenia pacientky do 15 dní (každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 100

- 0 – časový interval nie je dodržaný
- 20 – časový interval je dodržaný

Dvojité čítanie(každý prípad hodnotený osobitne):spolu max. počet bodov 100

- 0 -nerealizuje sa/ nie je o tom záznam (podpis lekára)
- 20 – realizuje sa, zdokladované podpisom

Pracovisko uskutočňuje biopsie (tenkoihlové a CCB pod USG kontrolou), (každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 100

- 0 - nerealizuje/ nemá spätnú väzbu
- 20 –realizuje biopsie samo a má spätnú väzbu o výsledku

Lekár pracoviska vykonáva pohovor s pacientkou po známom výsledku biopsie (každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 50

- 0 – zápis a odporúčaný postup chýbajú v dokumentácii
- 10 - zápis a odporúčaný postup sú v dokumentácii

Manažment pacientky v súvislosti s výkonom skríningovej mamografie

Hodnotenie kvality obrazu mamografického vyšetrenia (vyhodnocuje rádiologický technik a rádiológ):

Tabuľka – príloha B

CC projekcia

Pacientka 1- 5 pravý/ľavý prsník 0-10 bodov (max počet bodov 100)

MLO projekcia

Pacientka 1- 5 pravý/ľavý prsník 0-10 bodov (max počet bodov 100)

Dokumentácia pacientky:

Dotazník pacientky:

- 0 – nemá
- 1– má vedený len vstupný
- 2– má vedený a aktualizuje sa pri každej návšteve

Označovanie anomálií prsníka / jazvy, znamienka a pod./ na žiadanke alebo dotazníku

- 0 – nerobí sa
- 1– robí sa len aktuálne pri vyšetrení, nie je súčasťou dokumentácie
- 2– robí sa a je súčasťou dokumentácie / žiadanka alebo dotazník

Manažment pacientky pri náhodnom výbere 5 pacientiek - Objednávanie je v intervale 24 – 27 mesiacov (pri pozitívnej RA od 12 – 15 mesiacov ,každý prípad hodnotený osobitne): spolu max. počet bodov 50

- 0 – nedodržané
- 10 – dodržané

Poučenie pacientky (verbálne a písomne):

- 0– nerealizuje sa
- 1– len pri objednávaní na vyšetrenie
- 2– pri objednávaní aj tesne pred vyšetrením

Overovanie identifikačných údajov pacientky , informovaný súhlas pri MMG,USG:

- 0 – nerealizuje sa, nie je podpísaný
- 1 – len pri evidencii na vyšetrenie, je podpísaný
- 2 – pri evidencii aj pred samotným vyšetrením, je podpísaný

Overovanie identifikačných údajov pacientky, informovaný súhlas pri intervenčnom výkone/ CCB, PAB,VAB /:

- 0 – nerealizuje sa, nie je podpísaný
- 1 – pri evidencii aj pred samotným zákrokom, je podpísaný

Maximálny počet: 649 bodov
Na splnenie podmienok musí pracovisko získať 500 bodov.

Príloha A – Vstupný dotazník pre zaradenie mamografického pracoviska do skríningu
Príloha B - Hodnotenie kvality obrazu mamografického vyšetrenia pre CC a MLO projekciu

---

Príloha A
Vstupný dotazník na zhodnotenie kvality skríningového mamografického pracoviska

A) Identifikačné údaje o pracovisku:

1. Názov prevádzkovateľa:
2. Sídlo prevádzkovateľa:
3. Názov pracoviska:
4. Adresa pracoviska (ak je odlišná, ako sídlo prevádzkovateľa):
5. Telefónne číslo:
6. E-mailová adresa:

B) Personálne zabezpečenie pracoviska:

1. Zodpovedný vedúci pracovník (uveďte prosím jeho meno, priezvisko, tituly, funkciu a úväzok na pracovisku):
2. Odborný zástupca pre radiačnú ochranu (uveďte prosím jeho meno, priezvisko, tituly a úväzok na pracovisku):
3. Počet lekárov, určených pre vyhodnocovanie mamografických vyšetrení:
4. Počet lekárov s certifikovanou pracovnou činnosťou mamodiagnostika:
5. Počet rádiologických technikov:
6. Počet sestier:
7. Počet administratívnych pracovníkov:

C) Údaje o materiálno-technickom vybavení pracoviska:

1. Typ mamografického prístroja:

- výrobca:
- rok výroby:
- rok zaradenia do prevádzky:
- certifikát o zhode CE

2. Typ sonografického prístroja:

- výrobca:
- rok výroby:
- rok zaradenia do prevádzky:
- certifikát o zhode CE

3. Iné materiálno-technické zabezpečenie:
4. Expozičné hodnoty pre hrúbku 5,5cm:

- automat: kV: mAs:
- manuál: kV: mAs:

5. Materiál anódy/filtrácie:
6. Vzdialenosť ohnisko – receptor obrazu:
7. Spôsob digitalizácie:

- priama, režim snímkovania (A x B pixelov):

8. Zobrazovací monitor (typ, maximálne rozlíšenie):
9. Vybavenie pracoviska pomôckami pre kontrolu kvality:
    - typ fantómu :
- hrúbka, plocha:
- DICOM prehliadač: áno / nie
- software pre test. obrazce:
    - TG18 QC
    - SMPTE
- iné:

D) Údaje o uskutočňovaných kontrolách kvality na pracovisku:

1. Dátum vykonania preberacej skúšky:
2. Frekvencia skúšok dlhodobej stability:

3. Organizácia vykonávajúca skúšky dlhodobej stability (uveďte prosím jej názov a adresu):
4. Dátum poslednej skúšky dlhodobej stability:
5. Skúšky prevádzkovej stálosti:

- vykonávajú sa pravidelne: áno / nie
- pracovník zodpovedný za vykonávanie skúšok prevádzkovej stálosti (uveďte prosím jeho meno, priezvisko, tituly):
- spôsob záznamu výsledkov skúšok:

6. Rozsah vykonávaných skúšok (do nižšie uvedenej tabuľky uveďte prosím frekvenciu uskutočňovaných skúšok)

Frekvencia uskutočňovaných skúšok

	Sledovaný parameter:	Potrebné materiálne vybavenie:	Frekvencia merania:
1.	stanovenie PV, STD, EI a AGD	testovací fantóm, vhodný DICOM prehliadač	
2.	dlhodobá reprodukovateľnosť (homogenita)	testovací fantóm, vhodný DICOM prehliadač	
3	kompenzácia hrúbky	zoslabovacie vrstvy 20, 45, 60 mm PMMA, vhodný DICOM prehliadač	
4.	presnosť indikátora hrúbky kompresie (CNR, SNR)	zoslabovacie vrstvy 20, 45, 60 mm PMMA	
5.	artefakty	zoslabovacia vrstva 45 mm PMMA	
6.	rozlíšenie systému zobrazením mamografického fantómu	pomôcka pre rozlíšenie pri nízkom kontraste (napr. akredit. fantóm RMI156)	
7.	fyzikálny kontrast	mamografický Al klin	
8.	vizuálna kontrola kompresnej dosky		
9.	analýza opakovania dig. záznamov (snímok)		
10.	vizuálna kontrola stavu CR	pomôcka pre čistenie	
11.	optimalizácia zobrazovacieho procesu	testovací fantóm, vhodný DICOM prehliadač	
12.	kontrola monitora (vizuálna)	vhodný software zobrazujúci testovacie obrazce	
13.	kontrola monitora (meraním)	merač jasu a vhodný software zobrazujúci testovacie obrazce (TG18QC, SMPTE)	
14.	homogenita detektora (CR)	zoslabovacia vrstva 45 mm PMMA	
15.	kontrola pomeru kontrastu a šumu	zoslabovacia vrstva 45 mm PMMA s 0,2 mm Al fóliou (2 x 2 cm) a vhodný DICOM prehliadač	
16.	kontrola tlačiarne (vizuálna)	vhodný software zobrazujúci testovacie obrazce (TG18QC,SMPTE)	

7. Uveďte prosím, aké diagnostické referenčné úrovne používate (miestne, EÚ, podľa Opatrenia MZSR z 19. marca 2018 č. S02933-2018-OL, ‚iné ...):

E) Štatistické údaje o počtoch mamografických vyšetrení na pracovisku za posledné 2 roky:

1. Počet vyšetrených žien vo veku do 50 rokov:
2. Počet vyšetrených žien vo veku od 50 rokov:
3. Spôsob záznamu o vyšetrení (PACS, NIS, RIS, DQC, iné ...):

Počet preventívnych mamografických vyšetrení za posledné dva roky:

1. Počet doplnkových USG k preventívnym mamografickým vyšetreniam:
2. Počet PAB realizovaných preventívne vyšetreným ženám:
3. Počet CCB: benígne:
   malígne:
4. Štádium takto zistených malignít:

Počet diagnosticky mamograficky vyšetrených žien za posledné dva roky:

1. Počet doplnkových USG k diagnosticky vyšetreným ženám:
2. Počet CCB: benígne:
   malígne:
3. Štádium takto zistených malignít:

Počet preventívnych USG vyšetrení do 50 rokov:
Počet diagnostických USG vyšetrení do 50 rokov:
Mamografické pracovisko má /nemá nadväznosť na chirurgické pracovisko (ak má nadväznosť, uveďte prosím jeho adresu):
Mamografické pracovisko má /nemá nadväznosť na „prsníkovú komisiu"(ak má nadväznosť, uveďte prosím jej adresu):
Negatívny nález sa žena dozvie do 3 pracovných dní: áno /nie/ neviem
Diagnóza je uzavretá do 15 pracovných dní: áno /nie/ neviem

F) Školenie a vzdelávanie personálu na pracovisku:

1. Počet pracovníkov špeciálne zaškolených pre vykonávanie mamografických vyšetrení:
2. Druhy absolvovaného odborného školenia (uveďte prosím dĺžku a miesto školenia):
3. Frekvencia školení:

- na pracovisku:
- mimo pracoviska:
  - uveďte prosím názov organizátora, miesto školenia a jeho dĺžku:

Kontaktná osoba poverená komunikáciou:

Meno, priezvisko, tituly a funkcia:

Telefónne číslo:

E-mailová adresa:

Vyhlásenie:

Svojim podpisom potvrdzujem, že uvedené údaje sú správne.

Dátum:

Meno, priezvisko, tituly a podpis riaditeľa alebo štatutárneho orgánu alebo odborného zástupcu, zodpovedného za vedenie pracoviska:

Príloha B: Hodnotenie kvality obrazu mamografického vyšetrenia

MLO (medio-laterálna projekcia)

Meno, priezvisko a tituly rádiológa:

Pacientka číslo:

Kritériá kvality obrazu vo vzťahu k polohovaniu*)	**1**		**2**		**3**		**4**		**5**	
	L	**P**	**L**	**P**	**L**	**P**	**L**	**P**	**L**	**P**
pektorálny sval v správnom uhle										
inframamárny uhol viditeľný										
vizuálne ostré zobrazenia kraniolaterálneho glandulárneho tkaniva prsníka										
vizuálne ostré zobrazenia retroglandulárneho tukového tkaniva prsníka										
bradavka zobrazená v plnom profile, bez prekrytia tkaniva prsníka (môže byť označená značkou)										
kožné záhyby nepozorovať										
symetrické zobrazenie ľavého a pravého prsníka										
Kritériá kvality vo vzťahu k expozičným parametrom*)										
viditeľnosť ciev cez najhutnejší parenchým (OD nie menej než 0,5 v najhutnejšom parenchýme)										
vizuálne ostré zobrazenia všetkých ciev, fibróznych štruktúr a okraja pektorálneho svalu (neprítomnosť pohybu)										
Významné detaily obrazu)**										
mikrokalcifikáty: 0,2 mm										
Celkovo:										

Vysvetlivky:

*) 1: áno
0: nie
ak je určitá oblasť prekrytá patologickým procesom, tak sa do príslušnej bunky uvedie písmeno „P“
maximálne celkové skóre: 10

**) +: áno
ak nie, potom sa uvedie minimálny viditeľný detail v mm

CC (kranio-kaudálna projekcia)

Meno, priezvisko a tituly rádiológa:

Pacientka číslo:

Kritériá kvality obrazu vo vzťahu k polohovaniu*)	**1**		**2**		**3**		**4**		**5**	
	L	**P**	**L**	**P**	**L**	**P**	**L**	**P**	**L**	**P**
vizuálne ostré zobrazenie pektorálneho svalu na okraji obrazu										
vizuálne ostré zobrazenie retroglandulárneho tukového tkaniva										
vizuálne ostré zobrazenie mediálneho tkaniva prsníka										
vizuálne ostré zobrazenie laterálneho tkaniva prsníka										
kožné záhyby nepozorovať										
symetrické zobrazenie ľavého a pravého prsníka										
Kritériá kvality vo vzťahu k expozičným parametrom*)										
viditeľnosť ciev cez najhutnejší parenchým (OD nie menej než 0,5 v najhutnejšom parenchýme)										
vizuálne ostré zobrazenia všetkých ciev, fibróznych štruktúr a okraja pektorálneho svalu (neprítomnosť pohybu)										
ostrosť zobrazenia kožných štruktúr (rozety pórov) pozdĺž pektorálneho svalu										
Významné detaily obrazu)**										
mikrokalcifikáty: 0,2 mm										
Celkovo:										

Vysvetlivky:

*) 1: áno
0: nie
ak je určitá oblasť prekrytá patologickým procesom, tak sa do príslušnej bunky uvedie písmeno „P“
maximálne celkové skóre: 10

**) +: áno
ak nie, potom sa uvedie minimálny viditeľný detail v mm

Príloha č. 6

Dotazník k aktívnemu vyhľadávaniu osôb so zvýšeným onkogenetickým rizikom.

Dotazník pred mamografickým vyšetrením

Meno a priezvisko: Dátum narodenia:
Telefonický kontakt: Email:

Odpovedzte prosím na nasledujúce otázky, pomôžete nám tak v poskytnutí lepšej starostlivosti. Z možností zaškrtnite správnu odpoveď.

Máte v súčasnosti novú hmatnú hrčku v prsníku? ÁNO ☐ NIE ☐
Ak áno v ktorom prsníku? ľavý ☐ pravý ☐

Máte zafarbený výtok z bradaviek? ÁNO ☐ NIE ☐
Ak áno v ktorom prsníku? ľavý ☐ pravý ☐

Podstúpili ste v minulosti operáciu prsníkov? ÁNO ☐ NIE ☐
Ak áno v ktorom prsníku? ľavý ☐ pravý ☐

Vyskytol sa vo Vašej rodine nádor (rakovina) prsníka? ÁNO ☐ NIE ☐
Ak áno u koho? Vy ☐ matka ☐ sestra ☐ stará matka ☐ iná príbuzná ☐
V akom veku?

Vyskytol sa vo Vašej rodine nádor iného orgánu? ÁNO ☐ NIE ☐
Ak áno, uveďte u koho a akého:

Liečite sa alebo ste sa v minulosti liečili na nádorové ochorenie? Ak áno, uveďte orgán: ÁNO ☐ NIE ☐

Užívate hormonálnu substitučná liečbu? (počas menopauzy) ÁNO ☐ NIE ☐

Absolvovali ste liečbu pri asistovanej reprodukcii? ÁNO ☐ NIE ☐
Ak áno koľko cyklov?

Bolo u Vás alebo Vašich rodinných príslušníkov robené genetické vyšetrenie s nálezom mutácie? ÁNO ☐ NIE ☐

Ďakujeme. Dotazník priložíme k Vašej mamografickej dokumentácii.

O GENETICKOM VYŠETRENÍ rozhoduje genetik.
Na GENETICKÚ KONZULTÁCIU odosiela pacientku všeobecný lekár, alebo lekár špecialista vrátane rádiológa.
Na stránke www.standardnepostupy.sk je uvedený zoznam genetických ambulancií v SR oprávnených robiť genetické konzultácie pri susp. na hereditárne národové predispozičné syndrómy.
Osoby so zistenou zárodočnou mutáciou alebo osoby s empiricky vyšším onkogenetickým rizikom nad 25% (podľa Clausovych tabuliek) majú **genetikom odporúčanú dispenzarizačnú schému vyšetrení.**

Hlavným cieľom preventívneho manažmentu pri dedičných nádorových syndrómoch je zachytenie prípadného ochorenia v čo najvčasnejšom štádiu, čo umožňuje znižovať úmrtnosť a zlepšovať kvalitu života.

Príloha č. 7

Hodnotenie skríningu karcinómu prsníka

Hodnotenie skríningových programov nádorových ochorení zahŕňa analýzu procesov a účinnosti.

Primárnym cieľom skríningov je zníženie nádorovo- špecifickej mortality. V hodnotení účinnosti je tiež potrebné zahrnúť incidenciu príslušného onkologického ochorenia a celkovú mortalitu.

Monitorovanie a hodnotenie by tiež malo zahŕňať ekonomické aspekty hodnotenia a potenciálne nežiaduce účinky skríningu. Skríning môže znížiť kvalitu života ľudí, napríklad z dôvodu nadmernej diagnostiky a liečby, závažným komplikáciám, strachu z dôvodu falošne pozitívnych výsledkov, alebo z dôvodu predĺženého času liečby na onkologické ochorenie, z dôvodu jeho diagnostiky v predklinickom štádiu.

Preto je nevyhnutné kontinuálne hodnotenie rovnováhy medzi výsledkami mortality, získanými rokmi života, potenciálnymi nežiaducimi účinkami a kvality života.

Hodnotenie je tiež nevyhnutné z dôvodu porovnania skríningových programov v rámci rôznych krajín Európy a sveta.

Analýzy zahŕňajú štatistické spracovanie kľúčových údajov nádorového skríningu, ktoré je možné rozdeliť na päť základných oblastí:

I. Pokrytie a účasť populácie
II. Validita skríningového testu (odhady senzitivity a špecificity)
III. Predoperačná diagnostika
IV. Prognostické faktory nájdených nádorov
V. Dlhodobé ukazovatele populačného dopadu

V ďalšom texte je uvedený zoznam kľúčových indikátorov hodnotenia priebehu skríningu karcinómu prsníka na základe Európskych odporúčaní pre skríning karcinómu prsníka pomocou mamografie, ktorá je v súčasnosti odporúčaným skríningovým vyšetrením. [1-4]

INDIKÁTORY:

1. Rozsah skríningového programu
   Počet žien v cieľovej populácii v organizovanom skríningovom programe /
   Počet žien v príslušnom veku v celej krajine

2. Pokrytie podľa pozvania
   Počet žien pozvaných na skríning v danom časovom období /
   Počet žien v cieľovej populácii

3. Pokrytie na základe vyšetrenia
   Počet pozvaných žien, ktoré absolvovali skríning v danom časovom období /
   Počet žien v cieľovej populácii

4. Miera účasti
   Počet pozvaných žien, ktoré absolvovali skríning v danom intervale /
   Počet pozvaných žien v danom intervale

5. Miera ďalšieho vyšetrenia
   Počet žien, ktoré absolvovali skríning a boli odoslané na ďalšie vyšetrenie /
   Počet žien, ktoré absolvovali skríning

6. Stupeň ďalšieho vyšetrenia z technickej príčiny
   Počet žien, ktoré boli opätovne pozvané na skríningové vyšetrenie z technických príčin /
   Počet žien, ktoré absolvovali skríning

7. Stupeň intervalovej mamografie
   Počet žien, ktoré boli opätovne pozvané na skríningové vyšetrenie kvôli symptómom /
   Počet žien, ktoré absolvovali skríning

8. Chýbajúce (indikátory potrebné na rôznych úrovniach)
   Počet žien, ktoré absolvovali skríning ale chýba im výsledok na prvej úrovni /
   Počet žien, ktoré absolvovali skríning

9. Stupeň odoslania na operáciu
   Počet žien, ktoré boli odoslané na operáciu alebo ženy s inoperabilným karcinómom /
   Počet žien, ktoré absolvovali skríning

10. Pomer B / M
    Počet žien s benígnou histológiou /
    Počet žien s histologicky potvrdeným *in-situ* karcinómom

11. Miera detekcie karcinómu prsníka (vrátane in-situ karcinómu)
    Počet žien s histologicky potvrdeným in-situ karcinómom, alebo karcinómom/
    Počet žien, ktoré absolvovali skríning

12. Miera detekcie DCIS
    Počet žien s DCIS/
    Počet žien, ktoré absolvovali skríning

13. Miera detekcie invazívneho karcinómu prsníka
    Počet žien s karcinómom prsníka /
    Počet žien, ktoré absolvovali skríning

14. Stupeň biopsií s benígnym nálezom
    Počet žien s benígnou histológiou / Počet žien, ktoré absolvovali skríning

15. Proporcia malých invazívnych karcinómov zo všetkých invazívnych karcinómov
    Počet žien s karcinómom prsníka v štádiu pT1A, alebo pT1B / Počet žien s karcinómom

16. Nezachytené malé invazívne karcinómy zo všetkých invazívnych karcinómov
    Počet žien s karcinómom a chýbajúcim údajom pT/ Počet žien s karcinómom prsníka

17. Podiel zachytených LU negatívnych karcinómov zo všetkých karcinómov diagnostikovaných počas skríningu
    Počet žien s negativitou LU / Počet žien s karcinómom

18. Podiel nezachytených LU negatívnych karcinómov zo všetkých karcinómov diagnostikovaných počas skríningu
    Počet žien s chýbajúcim údajom o stave LU / Počet žien s karcinómom

19. Podiel zachytených II+ karcinómov prsníka zo všetkých karcinómov diagnostikovaných počas skríningu
    Počet žien s pTNM štádiom IIA - IV / Počet žien s karcinómom

20. Podiel nezachytených II+ karcinómov prsníka zo všetkých karcinómov diagnostikovaných počas skríningu
    Počet žien s chýbajúcim údajom pTNM štádia / Počet žien s karcinómom

21. Podiel zachytených II+ karcinómov prsníka zo všetkých žien, ktoré absolvovali skríning
    Počet žien s pTNM štádiom IIA – IV / Počet žien ktoré absolvovali skríning

22. Podiel nezachytených II+ karcinómov prsníka zo všetkých žien, ktoré absolvovali skríning
    Počet žien s chýbajúcim údajom pTNM štádia / Počet žien ktoré absolvovali skríning

23. Konzervatívna liečba (DCIS)
    Počet žien s DCIS, ktoré absolvovali prsník- záchovnú operáciu / Počet žien operovaných pre DCIS

24. Chýbajúci údaj o konzervatívnej liečbe u DCIS
    Počet žien s DCIS s chýbajúcim údajom o operácii / Počet žien s DCIS

25. Konzervatívna liečba (invazívny karcinóm)
    Počet žien s karcinómom, ktoré absolvovali prsník-záchovnú operáciu / Počet žien s karcinómom

26. Chýbajúci údaj o konzervatívnej liečbe (invazívny karcinóm)
    Počet žien s karcinómom, s chýbajúcim údajom o operácii / Počet žien s karcinómom

27. Konzervatívna liečba u štádia pT1
    Počet žien s karcinómom štádia pT1 s prsník-záchovnou operáciou / Počet žien s karcinómom štádia pT1

28. Chýbajúci údaj o konzervatívnej liečbe u štádia pT1
    Počet žien s karcinómom štádia pT1 s chýbajúcim údajom o operácii / Počet žien s karcinómom štádia pT1

29. Populačná incidencia karcinómu prsníka

30. Podiel pokročilých štádií karcinómu prsníka

31. Populačná mortalita karcinómu prsníka

Literatúra

1. European guidelines for quality assurance in cervical screening – Second edition.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for Quality assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition-Summary Document. Ann Onc 2010;21:448-458.
3. Anttila A, Ponti A, Ronco G, et al. Europe against Cancer: Optimisation of the Use of Registries for Scientific Excellence in research. 22.6.2011, Version: WG.
4. Hodnotenie skríningových programov v Českej republike.

Poznámka

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný postup pre výkon prevencie skríningu kolorektálneho karcinómu u vysokorizikových skupín

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
019	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Jozef Tóth., prof. MUDr. Tibor Hlavatý, PhD., MUDr. Andrej Orságh
Recenzenti: MUDr. Mária Rečková, PhD., MVDr. Jana Trautenberger Ricová

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD.; Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Zoznam skratiek

aFAP	Atenuovaná familiárna adenomatózna polypóza
APC	Adenomatózna polypóza hrubého čreva
CT	Počítačová tomografia
CPUE	Adenomatózna polypóza hrubého čreva neznámej etiológie
EGD	Ezofago – gastro – duodenoskopia
FAP	Familiárna adenomatózna polypóza
HNPCC	Syndrómom hereditárneho nepolypózneho kolorektálneho karcinómu
IBD	Nešpecifické zápalové ochorenie čreva
IPAA	Ileo – pouch – análna anastomóza
IRA	Ileo – rekto anastomóza
JPS	Syndróm juvenilnej polypózy
KRCA	Kolorektálny karcinóm
MAP	MUTYH asociovaná polypóza
MR	Magnetická rezoznancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NOI	Národný onkologický inštitút
PJS	Peutz - Jeghersov syndróm
PSC	Primárna sklerotizujúca cholangitída
PSP	Prvostupňový príbuzný
SK	Skríningová kolonoskopia
SSPS	Syndróm serátnej polypózy
ŠDTP	Štandardný diagnostický a terapeutický postup
TOKS	Test na okultné krvácanie v stolici
VCE	Video kapsulová enteroskopia
VLD	Všeobecný lekár pre dospelých

Úvod štandardného postupu a klinická otázka

Štandardný postup pre výkon prevencie upravuje organizačné a diagnostické opatrenia pri realizácii programu skríningu kolorektálneho karcinómu v Slovenskej republike pre špecifickú populáciu mužov a žien so zvýšeným rizikom vzniku kolorektálneho karcinómu.
Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na základe odporúčania odborného tímu tvoriaceho postupy pre výkon prevencie akceptuje existujúce dôkazy o tom, že skríning kolorektálneho karcinómu *v rizikových skupinách* pomocou niekoľkých vybraných metód dokáže jasne odhaliť prekancerózne lézie a kolorektálny karcinóm vo včasnom štádiu a je nákladovo efektívnym a život predlžujúcim preventívnym programom.

Klinická otázka, na ktorú štandardný postup pre výkon prevencie odpovedá znie: *Je zavedenie skríningu karcinómu hrubého čreva a konečníka v rizikovej populácii mužov a žien v Slovenskej republike efektívne v zmysle vyhľadávania prednádorových lézií, včasných štádií a pre predchádzanie záchytu pokročilých štádií nádorového ochorenia a pre zníženie úmrtnosti na kolorektálny karcinóm v porovnaní s jeho nezavedením?*

Hodnotenie kvality dôkazov, sily dôkazov a doporučení

Hodnotenie kvality dôkazov

Preventívne postupy	*Intervenčné štúdie*	*Diagnostické štúdie*	*Prognostické štúdie*
Level 1	Randomizované štúdie s jasnými výsledkami a nízkym rizikom chyby ALEBO systematický prehľad/ hodnotenie literatúry alebo meta-analýza podľa metodiky napr. Cochrane alebo splnenie najmenej 9 z 11 kritérií kvality podľa nástroja hodnotenia AMSTAR **Cochrane je globálna nezávislá sieť výskumníkov, odborníkov, pacientov, opatrovateľov a záujemcov o zdravie*	Systematické preskúmanie vysoko kvalitných (prierezových) štúdií podľa nástrojov hodnotenia kvality s konzistentne uplatňovaným referenčným štandardom	Systematické preskúmanie vysokokvalitných (longitudinálnych) perspektívnych kohortových štúdií podľa nástrojov hodnotenia kvality
Level 2	Randomizované štúdie s neistými výsledkami a mierne až vysokým rizikom chyby	Individuálne vysokokvalitné (prierezové) štúdie podľa nástrojov na posudzovanie kvality s konzistentne uplatňovanou štandardnou referenciou	Potenciálna kohortová štúdia
Level 3	Nerandomizované štúdie so súbežnými alebo súčasnými kontrolami	Nesledujúce štúdie alebo štúdie bez dôsledne uplatňovaných referenčných štandardov	Analýza prognostických faktorov u osôb v jednej skupine randomizovanej kontrolovanej štúdie
Level 4	Neštandardizované štúdie s historickými kontrolami, stanoviská expertov alebo legislatívne ukotvenia	Prípadové kontrolné štúdie alebo slabý/nezávislý referenčný štandard	Prípadové štúdie alebo prípadové kontrolné štúdie alebo nekvalitná prognostická kohortová štúdia, retrospektívna kohortová štúdia
Level 5	Séria prípadov bez kontroly alebo stanoviská nejasnej povahy	Argumentácia založená na mechanizme, štúdium diagnostického výnosu (bez referenčného štandardu)	nepoužiteľné

Hodnotenie sily dôkazov (vo vzťahu k EBM):

- **A.** Odporúčanie je podporené priamymi vedeckými dôkazmi správne navrhnutými a realizovanými kontrolovanými štúdiami, poskytujúce štatistické výsledky, ktoré dôsledne podporujú odporúčanie;
- **B.** Odporúčanie je podporené priamymi vedeckými dôkazmi z riadne navrhnutých a realizovaných klinických sérií poskytujúcich štatistické výsledky, ktoré dôsledne podporujú odporúčanie;
- **C.** Odporúčanie je podporené nepriamymi dôkazmi a/alebo posudkami expertov.

Kompetentní zdravotnícki pracovníci

Kompetentným zdravotníckym pracovníkom podieľajúcim sa na skríningu KRCA v rizikových skupinách je lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gastroenterológia a detská gastroenterológia, chirurgia s certifikátom v certifikovanej pracovnej činnosti diagnostická a intervenčná kolonoskopia alebo vnútorné lekárstvo s certifikátom v certifikovanej pracovnej činnosti diagnostická a intervenčná kolonoskopia, patologická anatómia, lekárska genetika a onkológia, v spolupráci s lekárom v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo alebo pediatria. Lekár so špecializáciou, ktorá mu umožňuje certifikovanú pracovnú činnosť diagnostickej a intervenčnej kolonoskopie vykonáva skríning, koordinuje a manažuje ďalšie vyšetrenia skrínovaných osôb v spolupráci s ostatnými uvedenými špecialistami a VLD alebo pediatrom. Lekár v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo alebo pediatria na základe tohto štandardného postupu odosiela rizikových pacientov priamo na kolonoskopické vyšetrenie, alebo konziliárne vyšetrenie k niektorému z vyššie uvedených špecialistov.

Skríningovou metódou voľby pre pacientov so zvýšeným rizikom KRCA je kolonoskopia.

Kompetentným zdravotníckym pracovníkom na výkon skríningovej kolonoskopie v rizikových skupinách je lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore:

a) gastroenterológia a detská gastroenterológia ;
b) chirurgia s certifikátom v certifikovanej pracovnej činnosti diagnostická a intervenčná kolonoskopia alebo
c) vnútorné lekárstvo s certifikátom v certifikovanej pracovnej činnosti diagnostická
d) a intervenčná kolonoskopia, ktorý vykonal za ostatné tri roky minimálne 200 kolonoskopických vyšetrení ročne a 30 polypektómií ročne **(3A).**
e) Lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore patologická anatómia histopatologicky vyhodnocuje vzorky tkaniva odobraté pri kolonoskopii, výsledok odosiela odosielajúcemu lekárovi ktorý vykonal skríningovú kolonoskopiu a zároveň vykazuje histopatologickú diagnózu zdravotnej poisťovni podľa odborného usmernenia v prílohe č. 1 tohto ŠDTP.

Skríning kolorektálneho karcinómu v rizikových skupinách

Klinické odporúčania

Váha dôkazov potvrdzuje, že skríning kolorektálneho karcinómu u dospelých so zvýšeným rizikom vzniku kolorektálneho karcinómu znižuje úmrtnosť na rakovinu hrubého čreva, zvyšuje záchyt včasných liečiteľných štádií rakoviny hrubého čreva a zvyšuje záchyt

prednádorových lézií (polypov), ktoré je možné navyše minimálne invazívne odstrániť počas skríningovej kolonoskopie **(1A).**

Medzi rizikové skupiny patria pacienti:

1. s osobnou anamnézou kolorektálneho karcinómu, adenómu alebo serátnej lézie;
2. s rodinnou anamnézou kolorektálneho karcinómu alebo pokročilého adenómu (adenóm ≥ 10 mm alebo s vysokým stupňom dysplázie alebo s vilóznou zložkou) alebo pokročilého serátneho polypu (sesilný serátny polyp ≥ 10 mm alebo tradičný serátny adenóm ≥ 10 mm alebo sesilný serátny polyp s dyspláziou);
3. s chronickými nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami – ulcerózna kolitída a Crohnova choroba;
4. s hereditárnymi a polypóznymi syndrómami ktoré sú asociované so zvýšeným rizikom KRCA:
   4.1 s familiárnou adenomatóznou polypózou
   4.2 s MUTYH génom asociovanou polypózou (MAP)
   4.3 s adenomatóznou polypózou hrubého čreva neznámej etiológie (CPUE)
   4.4 so syndrómom serátnej polypózy
   4.5 s Lynchovým syndrómom (syndróm hereditárneho nepolypózneho kolorektálneho karcinómu - HNPCC)
   4.6 so syndrómom juvenilnej polypózy
   4.7 s Peutz - Jeghersovým syndrómom.

Riziko skríningu a skorej intervencie

Riziko poškodenia zdravia pri skríningu kolorektálneho karcinómu v rizikových skupinách je malé. Riziko je dané prevažne rizikom komplikácií počas kolonoskopického vyšetrenia. Miera komplikácií kolonoskopie, ako je perforácia alebo klinicky relevantné krvácanie predstavuje asi 0,1 % diagnostických kolonoskopií a 0,5 % polypektómií.
Miera závažných nežiaducich účinkov pri skríningu kolorektálneho karcinómu sa mierne zvyšuje s vekom **(1A)**

Cieľom skríningu kolorektálneho karcinómu v rizikových skupinách je

a) zvýšenie záchytu a odstránenie prednádorových lézií (polypov) hrubého čreva a konečníka (včasných štádií kolorektálneho karcinómu a prednádorových neoplastických lézií) **(1B)**;
b) zvýšenie záchytu včasných (kuratívne liečiteľných) štádií kolorektálneho karcinómu;
c) zvýšenie podielu záchytu včasných štádií kolorektálneho karcinómu na úkor výskytu štádií pokročilých **(1A)**;
d) zníženie úmrtnosti na kolorektálny karcinóm a jeho incidencie **(1A)**;
e) zníženie množstva paliatívnych chirurgických operácií, endoskopických výkonov a výkonov súvisiacich s paliatívnou systémovou liečbou a rádioterapiou u pokročilých štádií kolorektálneho karcinómu **(1B).**

Cieľová populácia a odporúčania

1. Pacienti s osobnou anamnézou kolorektálneho karcinómu, adenómu alebo serátnej lézie

U pacientov s osobnou anamnézou kuratívne liečeného kolorektálneho karcinómu, adenómu alebo serátnej lézie sa odporúčajú pravidelné kontrolné skríningové kolonoskopie podľa intervalov uvedených v tabuľke 1.

Tabuľka č. 1

Preventívne postupy — Pacienti s osobnou anamnézou kolorektálneho karcinómu, adenómu alebo serátnej lézie			
Nález pri predchádzajúcej kolonoskopii	**Odporúčaný postup**	**Interval skríningu (roky)**	**Stupeň dôkazu**
Žiadne polypy alebo malý hyperplastický polyp < 10 mm	Kolonoskopia	10	2A
1 - 2 kompletne odstránené tubulárne adenómy < 10 mm	Kolonoskopia	5	2A
3 - 9 kompletne odstránených tubulárnych adenómov	Kolonoskopia	3	2A
≥ 10 kompletne odstránených tubulárnych adenómov *	Kolonoskopia, pacienta odoslať na konzultáciu ku klinickému genetikovi	1 - 3, resp. podľa záveru genetického vyšetrenia (viď aj kapitola 4)	2A
1 alebo viac kompletne odstránených pokročilých adenómov **	Kolonoskopia	3	2A
1 alebo viac kompletne odstránených sesilných serátnych polypov < 10 mm bez nálezu dysplázie	Kolonoskopia	5	2A
1 alebo viac kompletne odstránených sesilných serátnych polypov ≥ 10 mm alebo s dysplóziou alebo tradičný serátny adenóm	Kolonoskopia	3	2A

Syndróm serátnej polypózy	Kolonoskopia	viď kapitola 4.4	
1 alebo viac adenómov alebo serátnych lézií veľkosti ≥ 20 mm odstránených po častiach (piece meal)	Kolonoskopia – kontrola miesta po odstránení (jazvy)	Prvá kontrola o 3 – 6 mesiacov, druhá 1 rok po prvej kontrole, ďalej podľa aktuálneho nálezu	2A
Kolorektálny karcinóm	Kolonoskopia	1 rok po operácii, následne o 3 roky po predchádzajúcej kolonoskopii, potom á 5 rokov, pri náleze pokročilého polypu ** sa vyšetrenie opakuje o 1 rok Ak pred operáciou nebola realizovaná pankolonoskopia s odstránením všetkých prekanceróznych lézií, realizuje sa 3 - 6 mesiacov po operácii	2A

* U pacientov ktorí mali celkovo odstránených 10 a viac adenómov je potrebné doplniť konzultáciu klinickým genetikom na vylúčenie adenomatóznej polypózy hrubého čreva s hereditárnym výskytom

** Pokročilý adenóm (polyp) spĺňa ≥ 1 kritérium: adenóm s vilóznou zložkou, adenóm ≥ 10 mm, adenóm s ťažkou dysplóziou alebo serátna lézia ≥ 10 mm, serátna lézia s dysplóziou, tradičný serátny adenóm

V prípade potreby odstránenia ponechaných lézií (polypov) je možné skríningový interval individuálne skrátiť podľa uváženia vyšetrujúceho lekára.

Ukončenie skríningu: vo veku 80 r. alebo aj skôr, ak je očakávaná dĺžka dožitia kratšia ako 10 rokov.

2. Pacienti s rodinnou anamnézou kolorektálneho karcinómu alebo pokročilého adenómu (adenóm ≥ 10 mm alebo s vysokým stupňom dysplázie alebo s vilóznou zložkou) alebo pokročilého serátneho polypu (sesilný serátny polyp ≥ 10 mm alebo tradičný serátny adenóm ≥ 10 mm alebo sesilný serátny polyp s dysplóziou)

Tabuľka č. 2

Preventívne postupy	**Pacienti s rodinnou anamnézou kolorektálneho karcinómu, pokročilého adenómu alebo pokročilého serátneho polypu**			
Podskupina	**Odporúčaný postup**	**Začiatok skríningu**	**Interval skríningu (kolonoskopie)**	**Úroveň dôkazu**
Minimálne jeden prvostupňový príbuzný s kolorektálnym karcinómom	Kolonoskopia*	v 40 rokoch života alebo 10 rokov predtým, ako bola stanovená diagnóza u najmladšieho PSP (podľa toho čo nastane skôr)	á 5 rokov	2A
Minimálne jeden prvostupňový príbuzný s pokročilým polypom **	Kolonoskopia*	v 40 rokoch života alebo vo veku kedy bola stanovená diagnóza u najmladšieho PSP (podľa toho čo nastane skôr)	á 5 - 10 rokov ***	2A

* TOKS á 1 rok - alternatívne ak pacient odmietne kolonoskopiu
** Pokročilý adenóm (polyp) spĺňa ≥ 1 kritérium: adenóm s vilóznou zložkou, adenóm ≥ 10 mm, adenóm s ťažkou dysplóziou alebo serátna lézia ≥ 10 mm, serátna lézia s dysplóziou, tradičný serátny adenóm
*** Postupné predlžovanie skríningového intervalu je možné v prípade dvoch po sebe nasledujúcich negatívnych vyšetreniach

Ukončenie skríningu: vo veku 80 r. alebo aj skôr, ak je očakávaná dĺžka dožitia kratšia ako 10 rokov.

3. Pacienti s chronickými nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami – ulcerózna kolitída a Crohnova choroba

Riziko kolorektálneho karcinómu u pacientov s chronickými nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami závisí od typu, závažnosti, dĺžky a rozsahu postihnutia hrubého čreva (2B).

Tabuľka č. 3:

Preventívne postupy	**Pacienti s chronickými nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami Ulcerózna kolitída a Crohnova choroba**				
Populácia	**Podskupina**	**Odporúčaný postup**	**Začiatok skríningu**	**Interval skríningu**	**Úroveň dôkazu**
Pacienti s chronickými nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami (IBD) – ulcerózna kolitída a Crohnova choroba s postihnutím hrubého čreva	**Vysoké riziko:** striktúra, anamnéza dysplázie v posledných 5 rokoch, PSC, extenzívna kolitída s vysokou aktivitou, KRCA u PSP pred 50 rokom života	Kolonoskopia s chromoendoskopiou alebo vysokorozlišovacia endoskopia (high definition)	**8 rokov** po stanovení diagnózy alebo objavení príznakov IBD	á 1 rok	2, 3, 4 C
	Stredné riziko: extenzívna kolitída s nízkou alebo strednou aktivitou, prítomnosť pseudopolypov, KRCA u PSP po 50 roku života	Kolonoskopia s chromoendoskopiou alebo vysokorozlišovacia endoskopia (high definition)	**8 rokov** po stanovení diagnózy alebo objavení príznakov IBD	á 3 roky	3, 4 C
	Nízke riziko: Ostatní IBD pacienti s postihnutím hrubého čreva	Kolonoskopia s chromoendoskopiou alebo vysokorozlišovacia endoskopia (high definition)	**8 rokov** po stanovení diagnózy alebo objavení príznakov IBD	á 5 rokov	3, 4, 5 C

Chromoendoskopia (0,1 % indigokarmín alebo metylénová modrá) s cielenými biopsiami alebo vysokorozlišovacia endoskopia (high definition) sú metódou voľby v diagnostike dysplázií.

Aktivita IBD sa hodnotí pomocou MAYO skóre (ulcerózna kolitída) alebo Harvey – Bradshaw indexu (Crohnova choroba) .
Pokiaľ je to možné, skríningové vyšetrenie sa vykonáva u pacienta v endoskopickej remisii zápalového ochorenia čreva.

Ukončenie skríningu: vo veku 80 r. alebo aj skôr, ak je očakávaná dĺžka dožitia kratšia ako 10 rokov.

4. Pacienti s hereditárnymi a polypóznymi syndrómami ktoré sú asociované so zvýšeným rizikom KRCA

Pacienti z tejto skupiny majú okrem zvýšeného rizika KRCA tiež zvýšené riziko ďalších onkologických ochorení, ktorých skríningu sa tento ŠDTP nevenuje, s výnimkou skríningu neoplázií žalúdka a tenkého čreva. V rámci skríningu ostatných asociovaných malignít je potrebné postupovať podľa príslušného ŠDTP pre dané ochorenie, záverov klinického genetika, prípadne podľa medzinárodných odporúčaní.

Ukončenie skríningu: vo veku 80 r. alebo aj skôr, ak je očakávaná dĺžka dožitia kratšia ako 10 rokov.

Pacienti s familiárnou adenomatóznou polypózou (FAP)
FAP je autozomálne dominantne dedičné ochorenie zapríčinené mutáciou v tumor supresorovom géne APC. **Klasická forma** FAP je charakterizovaná pritomnosťou viac ako 100 adenomatóznych polypov v hrubom čreve**. Atenuovaná (oslabená) forma** FAP sa manifestuje vo vyššom veku a je charakterizovaná prítomnosťou od 10 po 99 adenomatóznych polypov hrubého čreva.
Skríning sa vykonáva u pacientov:

- so známou mutáciou v APC géne alebo u ich PSP pokiaľ nemali túto mutáciu vylúčenú
- u pacientov s kumulatívnym počtom adenomatóznych polypov 10 a viac
- u pacientov s extrakolonickými prejavmi ktoré sú asociované s FAP (napr. adenóm duodena, ampulárny adenóm, dezmoidy, papilárny karcinóm štítnej žľazy, kongenitálna hypertrofia epitelu retinálneho pigmentu, epidermálne cysty alebo osteómy).

Tabuľka č. 4

Preventívne postupy	Pacienti s familiárnou adenomatóznou polypózou				
Populácia	**Podskupina**	**Odporúčaný postup**	**Začiatok skríningu**	**Interval skríningu**	**Úroveň dôkazu**
Pacienti s familiárnou adenomatóznou polypózou	Klasická forma	Kolonoskopia	Vo veku 10 až 12 rokov	á 1 rok	2A
	Atenuovaná forma	Kolonoskopia*	Vo veku 10 až 12 rokov	1 – 2 roky	2A

* kolonoskopia s polypektómiou polypov > 5 mm, ak polypy nie sú riešiteľné endoskopicky je indikované operačné riešenie (kolektómia/proktokolektómia)

Pri klasickej forme FAP s potvrdenou mutáciou v APC géne je ako prevencia vzniku kolorektálneho karcinómu indikovaná resekcia hrubého čreva (kolektómia alebo proktokolekómia). Pri rozhodovaní o načasovaní a type operácie treba zvážiť pohlavie (s ohľadom na fertilitu), závažnosť postihnutia hrubého čreva polypmi, rozsah postihnutia rekta, osobnú a rodinnú anamnézu desmoidov, miesto mutácie v rámci APC génu. Do operácie sa skríning vykonáva v ročných intervaloch. Pacienti ktorí majú kontraindikáciu profylaktickej resekcie hrubého čreva (napr. intraabdominálne desmoidy) alebo operáciu odmietajú zostávajú sledovaní v 1 ročných intervaloch s endoskopickou resekciou nájdených lézií > 5 mm podľa aktuálnych možností.

Pacienti s MUTYH génom asociovanou polypózou (MAP).

S MUTYH génom spojené polypózy sú autozomálne recesívne dedičné adenomatózne polypózne syndrómy zapríčinené bialelickou (homozygotnou) patogénnou variantou v opravnom géne MUTYH.

Monoalelická mutácia (heterozygotná) v MUTYH géne podľa súčasných poznatkov nevedie k zvýšenému riziku kolorektálneho karcinómu, preto sa u týchto pacientov postupuje podľa ŠDTP pre populačný skríning kolorektálneho karcinómu, ak nie sú prítomné iné rizikové faktory ako napr. prvostupňový príbuzný s diagnózou KRCA.

Tabuľka č. 5:

Preventívne postupy — Pacienti s MUTYH génom asociovanou polypózou (MAP)				
Populácia	**Odporúčaný postup**	**Začiatok skríningu**	**Interval skríningu**	**Úroveň dôkazu**
Pacienti MUTYH génom asociovanou polypózou	Kolonoskopia *	vo veku 18 rokov	á 1-2 roky	2A

* kolonoskopia s polypektómiou polypov > 5 mm, ak polypy nie sú riešiteľné endoskopicky je indikované operačné riešenie podobne ako pri FAP, preferenčne subtotálna kolektómia s IRA, pri ťažkom rektálnom postihnutí proktokolektómia s IPAA/terminálnou ileostómiou.

4.3 Adenomatózna polypóza hrubého čreva neznámej etiológie (CPUE)

Je definovaná ako kumulatívny nález ≥ 10 – 20 adenomatóznych polypov hrubého čreva a konečníka, bez záchytu toho času známej, patologickej mutácie v génoch asociovaných s adenomatóznou polypózou hrubého čreva.

Tabuľka č. 6

Preventívne postupy — Pacienti s adenomatóznou polypózou hrubého čreva neznámej etiológie (CPUE) a ich PSP					
Populácia	**Podskupina**	**Odporúčaný postup**	**Interval skríningu**	**Začiatok skríningu**	**Úroveň dôkazu**
Pacienti s adenomatóznou polypózou hrubého čreva neznámej etiológie (CPUE) a ich PSP	≥ 100 adenómov	Postup ako pri FAP			2A
	20 – 99 adenómov	Kolonoskopia s polypektómiou všetkých polypov > 5 mm°	1 – 2 r. *		2A
	11 – 19 adenómov	Kolonoskopia s polypektómiou všetkých polypov > 5 mm°	1 – 2 roky, s možným predĺžením intervalu pri opakovanej neprítomnosti adenómov *		2A
	PSP pacienta s CPUE s ≥ 100 adenómov	Kolonoskopia	1 rok, pri opakovane negatívnom náleze á 2 roky	Vo veku 12 – 15 r.	2A
	PSP pacienta s CPUE s 20 – 99 adenómov	Kolonoskopia	2 roky (s predĺžením pri opakovanej neprítomnosti adenómov)	Po 15. roku života	2A

° pri nemožnosti endoskopického odstránenia polypov je indikované operačné riešenie, preferenčne subtotálna kolektómia s IRA, pri ťažkom rektálnom postihnutí proktokolektómia s IPAA/terminálnou ileostómiou
* pri potrebe odstraňovania polypov môže byť interval kratší

Tabuľka č. 7

Skríning u pacientov po kolektómii pre polypózu (FAP, MAP, CPUE)

Populácia	Podskupina	Odporúčaný postup	Interval skríningu	Úroveň dôkazu
Pacienti po kolektómii pre polypózu (FAP, MAP, CPUE)	Po subtotálnej kolektómii s ileo – rekto anastomózou (IRA)	Rektoskopia	6 – 12 mesiacov *	2A
	Po totálnej kolektómii s ileo – pouch análnou anastomózou (IPAA)	Endoskopia pouchu a cuffu	1 x ročne **	2A

* podľa rozsahu postihnutia ponechaného rekta
** 6 mesiacov pri náleze pokročilého adenómu

Tabuľka č. 8

Skríning rakoviny žalúdka a duodena u pacientov s adenomatóznou polypózou hrubého čreva (FAP, MAP, CPUE)

Populácia	Podskupina	Odporúčaný postup	Vek začiatku skríningu	Interval skríningu	Úroveň dôkazu
Pacienti s adenomatóznou polypózou hrubého čreva	FAP, aFAP	EGD *	20 – 25 rokov °	Podľa nálezu (tab. č. 9)	4C
	MAP	EGD *	30 – 35 rokov °	Podľa nálezu (tab. č. 9)	4C
	CPUE	EGD *	V čase diagnózy	Podľa nálezu (tab. č. 9)	4C

* vrátane kompletnej vizualizácie Vaterovej papily (na dosiahnutie jej lepšej vizualizácie vhodné použiť transparentný nástavec na distálny koniec endoskopu tzv. cap), v prípade ak vizualizácia Vaterovej papily nie je možná, je potrebné doplniť vyšetrenie duodenoskopom s bočnou optikou

° vyšetrenie v skoršom veku je indikované pred plánovanou kolektómiou alebo pri rodinnej anamnéze závažného duodenálneho postihnutia adenómami alebo karcinómom

Tabuľka č. 9

Spigelmanovo skóre/štádium podľa rozsahu postihnutia duodena adenomatóznymi polypmi*			
Endoskopický nález v dvanástniku	**1 bod**	**2 body**	**3 body**
Počet adenómov	1 – 4	5 – 20	> 20
Veľkosť (mm)	< 5	5 – 10	> 10
Histologický nález **	Tubulárny adenóm	Tubulo – vilózny adenóm	Vilózny adenóm
Stupeň dysplázie	Low grade	-	High grade
Spigelmanovo skóre	**Spigelmanovo štádium**	**Intreval skríningu °, °°**	
0 bodov	0	5 rokov	
1 – 4 body	I	3 roky	
5 – 6 bodov	II	2 roky	
7 – 8 bodov	III	6 mesiacov - 1 rok	
9 – 12 bodov	IV	3 - 6 mesiacov/zvážiť chirurgickú liečbu	

* pri pokročilejšom náleze (III a IV št.) je indikované vyšetrenie celého tenkého čreva pomocou zobrazovacích metód (MR – enterografia, CT - enterografia) alebo video – kapsulovej enteroskopie (VCE)

** probatórna biopsia nie je indikovaná! zohľadňuje sa histologický nález po predchádzajúcej kompletnej endoskopickej resekcii lézie

° odporúčaná je endoskopická resekcia lézií (polypov) ≥ 10 mm, prípadne i menších ak je suponovaná/potvrdená high grade dysplázia, v prípade potreby odstraňovania lézií (polypov) sa uvedený interval môže skracovať

°° potrebné zohľadniť aj prípadné postihnutie V. papily alebo nález dysplázie v žalúdku

Pacienti so syndrómom serátnej polypózy (SSPS)

Syndróm serátnej polypózy definuje splnenie aspoň jedného z nasledujúcich kritérií (počty sú kumulatívne):

- ≥ 5 sesilných serátnych lézií proximále od rekta, všetky s veľkosťou ≥ 5 mm, dve s veľkosťou ≥ 10 mm
- > 20 sesilných serátnych lézií akejkoľvek veľkosti, kdekoľvek v hrubom čreve, z nich ≥ 5 proximálne od rekta

Toto ochorenie t,č, nemá známu genetickú mutáciu.

V rámci skríningu je odporúčaná kolonoskopia s vysokým rozlíšením.

Tabuľka č. 10

Preventívne postupy	Skríning u pacientov so syndrómom serátnej polypózy i ich PSP				
Populácia	**Podskupina**	**Odporúčaný postup**	**Začiatok skríningu**	**Interval skríningu**	**Úroveň dôkazu**
Pacienti so syndrómom serátnej polypózy	≥ 1 pokročilý polyp * alebo ≥ 5 nepokročilých, ale klinicky releventných polypov **	Kolonoskopia°		1 rok	4C
	Žiaden pokročilý polyp* alebo < 5 nepokročilých, ale klinicky releventných polypov **	Kolonoskopia°		2 roky	4C
PSP pacientov so syndrómom serátnej polypózy	-	Kolonoskopia	Vek 40 rokov alebo v tom istom veku ako bola stanovená dg. SSPS u najmladšieho PSP alebo vo veku o 10 rokov nižšom ako bol dg. KRCA v teréne SSPS u najmladšieho PSP (čo je skôr)	5 r. pri neprítomnosti polypov, pri náleze polypov sa podstupuje podľa ich charakteru	4C

* Pokročilý polyp: spĺňa ≥ 1 kritérium: serátna lézia ≥ 10 mm, serátna lézia s dyspláziou, tradičný serátny adenóm, adenóm s vilóznou zložkou, adenóm ≥ 10 mm, adenóm s ťažkou dyspláziou

** Nepokročilý, klinicky relevantný polyp: akýkoľvek adenóm alebo serátna lézia ktoré nespĺňajú kritériá „pokročilého polypu“, okrem hyperplastických polypov < 5 mm

° Kolonoskopia s polypektómiou všetkých polypov ≥ 5 mm, v prípadne nutnosti môže byť z tohto dôvodu interval skrátený

4.5 Pacienti s Lynchovým syndrómom (syndróm hereditárneho nepolypózneho kolorektálneho karcinómu - HNPCC).

Lynchov syndróm je autozomálne dominantne dedičné ochorenie zapríčinené mutáciou jedného z DNA mismatch opravných génov (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) alebo deléciou v EPCAM géne.

Na zvýšenie záchytu pacientov s Lynchovým syndrómom je potrebné pri každom histologickom vyšetrení kolorektálneho karcinómu doplniť imunohistochemické vyšetrenie všetkých štyroch MMR proteínov a/alebo mikrosatelitnej instability.

Pri skriningu KRCA u pacientov s Lynchovým syndrómom je odporúčaná kolonoskopia s vysokým rozlíšením.

Tabuľka č. 11

Preventívne postupy	**Pacienti s Lynchovým syndrómom (syndróm hereditárneho nepolypózneho kolorektálneho karcinómu - HNPCC)**				
Populácia	**Podskupina**	**Odporúčaný postup**	**Začiatok skríningu**	**Interval skríningu**	**Úroveň dôkazu**
Pacienti s Lynchovým syndrómom (syndróm hereditárneho nepolypózneho kolorektálneho karcinómu - HNPCC)	Mutácia MLH1, MSH2, alebo delécia v EPCAM géne	kolonoskopia	vo veku medzi 20 až 25 rokov alebo 5 rokov skôr, ako sa vyskytol prvý KRCA v rodine	á 1 rok	2A
	Mutácia MSH6, PMS2	Kolonoskopia	vo veku medzi 25 až 30 rokov alebo 5 rokov skôr, ako sa vyskytol prvý KRCA v rodine	á 1 rok	2A
	Všetci pacienti	EGD	vo veku 40 rokov	pri prítomnosti rizikových faktorov* á 3 – 5 rokov	4C

*** Ezofago – gastro – duodenoskopia (EGD) v rámci skríningu karcinómu žalúdka** je u pacientov s Lynchovým syndrómom odporúčaná úvodne v 40 roku života s odberom vzoriek na histologické vyšetrenie z tela a antra. Pravidelné skríningové EGD vyšetrenia v 3 –

5 ročných intervaloch sú indikované len pri prítomnosti ďalších rizikových faktorov, ako sú: mužské pohlavie, rodinná anamnéza karcinómu žalúdka u PSP, MLH1, MSH2 mutácia, Ázijské etnikum, chronická autoimunitná gastritída, intestinálna metaplázia, adenóm žalúdka. V prípade diagnózy Lynchovho syndrómu pred 40 rokom života je odporúčané vykonať neinvazívny test na prítomnosť infekcie Helicobacter pylori a v prípade pozitivity túto preliečiť. (4C)

4.6 Pacienti so syndrómom juvenilnej polypózy (JPS)

JPS je zriedkavý autozomálne dominantne dedičný syndróm charakterizovaný výskytom početných hamartómových polypov juvenilného typu zapríčinený mutáciou v géne SMAD4 (MADH4) alebo v géne BMPR1A. Asi u 40% pacientov s JPS nezistíme mutáciu. Diagnóza je potom stanovená na základe splnenia niektorého z klinických kritérií:

- ≥ 5 juvenilných polypov v hrubom čreve a rekte alebo v iných častiach gastrointestinálneho traktu
- akýkoľvek počet juvenilných polypov v gastrointestinálnom trakte u osoby ktorej príbuzný má potvrdený JPS

Tabuľka č. 12

Preventívne postupy — **Pacienti so syndrómom juvenilnej polypózy (JPS)**				
Populácia	**Odporúčaný postup**	**Začiatok skríningu**	**Interval skríningu**	**Úroveň dôkazu**
Pacienti so syndrómom juvenilnej polypózy (JPS)	Kolonoskopia	Vo veku 12 rokov	á 1 rok pri náleze polypov * alebo každé 2 až 3 roky ak sa v čreve nenájdu polypy	4C
	EGD	V 18. roku (SMAD4) V 25. roku (BMPR1A)	1 – 3 roky podľa nálezu	4C
Príbuzný pacienta s PJS, bez zachytenej mutácie SMAD4 alebo BMPR1A a bez nálezu polypov	Kolonoskopia + EGD	V 20. roku	2 – 3 roky, pri opakovanej neprítomnosti polypov á 5 rokov, potom od 40. roku. života á 10	4C

			rokov	

* odporúčaná je endoskopická resekcia polypov > 10 mm, v prípadne nutnosti môže byť z tohto dôvodu interval skrátený

Pacienti s Peutz - Jeghersovým syndrómom (PJS)

PJS je autozomálne dominantný syndróm charakterizovaný výskytom početných hamartómových polypov v gastrointestinálnom trakte, mukokutánnou pigmentáciou a zvýšeným rizikom gastrointestinálnych a extra - intestinálnych tumorov. PJS je asociovaný s mutáciou v STK11 (LKB1) géne, ktorá je prítomná u 80 – 94 % pacientov s PJS. Pri neprítomnosti mutácie je možné diagnózu PJS stanoviť pri splnení minimálne dvoch klinických kritérií:

- ≥ 2 hamartómové polypy v gastrointestinálnom trakte
- mukokutánne pigmentácie v typických lokalitách
- rodinná anamnéza PJS

Tabuľka č. 13

Preventívne postupy	Pacienti s Peutz - Jeghersovým syndrómom (PJS)				
Populácia	**Odporúčaný postup**	**Vek začiatku skríningu**	**Podskupina**	**Interval skríningu**	**Úroveň dôkazu**
Pacienti s Peutz-Jeghersovým syndrómom (PJS)	Kolonoskopia °	8 rokov	prvá kolonoskopia s nálezom polypov	á 1 až 3 roky, podľa nálezu	4C
			prvá kolonoskopia bez nálezu polypov *	druhá kolonoskopia vo veku 18 rokov, potom á 1 – 3 roky, podľa nálezu	4C
	EGD °	8 rokov	prvá EGD s nálezom polypov	á 1 až 3 roky, podľa nálezu	4C
			prvá EGD bez nálezu	druhá EGD vo veku 18 rokov,	4C

			polypov *	potom á 1 – 3 roky, podľa nálezu	
	Vyšetrenie tenkého čreva **	8 rokov	prvé vyšetrenie s nálezom polypov	á 1 až 3 roky, podľa nálezu	4C
			prvé vyšetrenie bez nálezu polypov *	druhá EGD vo veku 18 rokov, potom á 1 – 3 roky, podľa nálezu	4C

° Odporúčané je endoskopické odstránenie všetkých polypov s veľkosťou > 5 – 10 mm, v prípadne nutnosti môže byť z tohto dôvodu interval skrátený

* Ak bola prvá kolonoskopia/gastroskopia/vyšetrenie tenkého čreva v 8 roku života bez nálezu polypov, ale u pacienta sa objavia nové príznaky, tak sa druhé vyšetrenie vykonáva ihneď.
** Vyšetrenie tenkého čreva: MR enterografia (pri jej nedostupnosti CT enterografia) alebo video kapsulová enteroskopia (VCE). Odporúčané je endoskopické odstránenie polypov tenkého čreva s veľkosťou > 15 – 20 mm, ako prevencia intussuscepcie, rovnako i menších v prípade ak vyvolávajú symptómy.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Koordinátorom programu skríningu kolorektálneho karcinómu v rizikových skupinách je Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky prostredníctvom Národného onkologického inštitútu ako koordinačného útvaru pre skríning kolorektálneho karcinómu. Národný onkologický inštitút koordinuje a hodnotí skríningové programy (podľa zákona č. 577/2004 Z. z. v znení zákona č. 139/2019 Z. z.). Garantom je Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, ktoré skríningové programy metodicky a legislatívne usmerňuje, realizuje činnosti vedúce k úspešnej implementácii a zabezpečeniu kontinuity skríningových programov v súlade s vypracovanou jednotnou stratégiou pre skríningové programy, ktorá je uvedená v Národnom onkologickom programe.

Skríningové kolonoskopie sa vykonávajú na pracoviskách zaradených Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky medzi endoskopické pracoviská programu populačného skríningu kolorektálneho karcinómu **(4C).**

Zoznam endoskopických pracovísk vykonávajúcich skríning kolorektálneho karcinómu zverejňuje a pravidelne aktualizuje Ministerstvo zdravotníctva na svojej webovej stránke.

Skríningové kolonoskopie by sa mali vykonávať podľa aktuálneho stavu medicínskeho poznania bezbolestne, s čo najvyšším komfortom počas vyšetrenia, rešpektujúc želanie

pacienta v analgosedácii. Ak adekvátna analgosedácia nepostačuje na bezbolestný priebeh vyšetrenia, indikované je vyšetrenie v celkovej anestézii pod dohľadom anesteziológa.

Vykazovanie, kódovanie, hlásenie a hodnotenie realizovaných výkonov kolonoskopie u poistencov so zvýšeným rizikom vzniku kolorektálneho karcinómu

Zodpovedný zástupca endoskopického pracoviska programu skríningu kolorektálneho karcinómu u poistencov so zvýšeným rizikom vzniku kolorektálneho karcinómu zabezpečuje vykazovanie kódov výkonov a diagnóz a ich priebežné odosielanie zdravotnej poisťovni podľa odborného usmernenia v ***prílohe č. 1.***

Zodpovedný zástupca endoskopického pracoviska programu skríningu kolorektálneho karcinómu zabezpečuje zaslanie správy o kolonoskopickom vyšetrení. Správa o kolonoskopickom vyšetrení sa zasiela online formou do Národného skríningového registra v NCZI. Anonymizované presne špecifikované dáta sú súčasne na priebežné vyhodnocovanie zasielané priamo NOI na základe zmluvy pre hodnotenie skríningového programu medzi skríningovým pracoviskom a NOI. Dáta sú do NOI zasielané formou štrukturovaných dát, online rozhraním na stránkach https://krca.noisk.sk alebo formou štrukturovaného XML súboru (Definícia je zaslaná certifikovanému pracovisku na požiadanie). V národnom skríningovom registri Národného centra zdravotníckych informácií sú zbierané, spracované a na hodnotenie do Národného onkologického inštitútu poskytované údaje na základe zákona č. 577/2004 Z.z. v znení zákona č. 139/2019 Z. z. a zákona č. 153/2013 Z. z.v znení zákona č. 392/2020 Z. z., ktorým sa mení a dopĺňa zákon č. 581/2004 Z. z. a niektoré zákony. Národný onkologický inštitút spracováva, analyzuje a hodnotí údaje o realizácii populačného skríningu a komplexnú správu za každý kalendárny rok zasiela do 31.3.2021 garantovi skríningového programu, Ministerstvu zdravotníctva SR. Súčasne zverejňuje hodnotenie populačného skríningu na základe uskutočnených analýz na svojom webe a formou publikácií a prezentácií.

V prípade vykonania endoskopickej polypektómie alebo odobratia bioptickej vzorky z podozrivého nálezu kolonoskopie, odošle histopatologické pracovisko, ktoré vzorky hodnotí, konečnú patologickú diagnózu odosielajúcemu lekárovi, zdravotnej poisťovni poistenca a v prípade malígneho nálezu zahlási na príslušnom formulári „Hlásenie o pacientovi so zhubným nádorom - histopatologická/cytologická verifikácia choroby patológom“ do Národného onkologického registra.

Pri potvrdení diagnózy malignity lekár, ktorý diagnostikuje nádor, odošle povinné hlásenia výskytu onkologického ochorenia podľa všeobecne záväzného právneho predpisu a na predpísanom formulári do Národného onkologického registra SR (podľa zákona č. 576/2004 Z. z.).

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardov

Vzhľadom k trvalému vývoju v odbore medicíny a verejného zdravia pre oblasť skríningov, ako aj v legislatíve je nevyhnutné, aby celý text štandardov bol aktualizovaný po roku, následne po 3 rokoch a potom v intervale á 5 rokov. Podľa potreby je možnosť aktualizovať štandard *ad hoc* kedykoľvek skôr.

V priebehu nasledujúceho roka je potrebné doplniť príslušné nové kódy výkonov do zoznamu zdravotných výkonov.
V priebehu nasledujúceho roka je potrebné uskutočniť príslušné legislatívne zmeny s cieľom zabezpečiť využívanie všetkých potrebných dát z dostupných zdrojov a ich plynulý tok medzi príslušnými poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti, zdravotnými poisťovňami, NCZI a NOI.

Príloha č. 1

Odborné usmernenie na vykazovanie zdravotných výkonov a diagnóz pre zdravotníckych pracovníkov a zariadenia ambulantnej zdravotnej starostlivosti, ktorí sa podieľajú na skríningu kolorektálneho karcinómu v rizikových skupinách.

Predmet odborného usmernenia

Toto odborné usmernenie pre zdravotníckych pracovníkov a zariadenia ambulantnej zdravotnej starostlivosti participujúcich na skríningu kolorektálneho karcinómu určuje spôsob vykazovania zdravotných výkonov (kódovanie diagnóz a zdravotných výkonov) v skríningu kolorektálneho karcinómu v rizikových skupinách

Kódovanie a postup jednotlivých zdravotníckych pracovníkov a zariadení ambulantnej zdravotnej starostlivosti participujúcich na skríningu kolorektálneho karcinómu

a) **Lekár vykonávajúci skríningovú kolonoskopiu vykazuje zdravotné výkony a diagnózy v súvislosti s vyšetrením pacienta.**

Kód príslušnej diagnózy, s ktorou pacient príde na kolonoskopické vyšetrenie:

1. **Adenóm: D 12.0- D 12.8:**
   Pre potreby tohto odborného usmernenia zahŕňa pacientov, ktorí sú po odstránení adenómu
   D12.0 - Slepé črevo - caecum
   Ileocekálna chlopňa
   D12.1 - Červovitý prívesok - appendix
   D12.2 - Stúpavá časť hrubého čreva
   D12.3 - Priečna časť hrubého čreva
   Pečeňový ohyb
   Slezinový ohyb
   D12.4 - Zostupná časť hrubého čreva
   D12.5 - Esovitá časť hrubého čreva
   D12.6 - Hrubé črevo, bez špecifikácie
   Adenomatóza kolónu
   Hrubé črevo NS
   Polypóza kolónu (s familiárnym výskytom)
   D12.7 - Rektosigmoidové spojenie
   D12.8 – Konečník
2. **Karcinóm in situ: D01.0, D01.1, D01.2, D01.4**
   Pre potreby tohto odborného usmernenia zahŕňa pacientov, ktorí sú po odstránení adenómu s high grade dysplániou (karcinómu in situ)
   D01.0 - Hrubé črevo (nezahŕňa rektosigmoidové spojenie)
   D01.1 - Rektosigmoidové spojenie
   D01.2 – Konečník
   D01.4 - Iné a nešpecifikované časti čreva
3. **Karcinóm: Kód diagnózy C 18.0-C 18.9, C 19, C20**
   Pre potreby tohto odborného usmernenia zahŕňa pacientov, ktorí sú po liečbe kolorektálneho karcinómu v posledných 5 rokoch a v dispenzári onkológom
   C18.0 - Slepé črevo - caecum
   Ileocekálna chlopňa
   C18.1 - Červovitý prívesok - appendix
   C18.2 - Stúpavá časť – colon ascendens
   C18.3 - Pečeňový ohyb – flexura hepatica
   C18.4 - Priečna časť – colon transversum
   C18.5 - Slezinový ohyb – flexura lienalis

C18.6 - Zostupná časť – colon descendens
C18.7 - Esovitá časť – colon sigmoideum
Sigmoideum ohyb – flexura sigmoidea
Nezahŕňa rektosigmoidové spojenie (C19).
C18.8 - Presahujúca lézia hrubého čreva
C18.9 - Kolón bez špecifikácii
C19 - ZHUBNÝ NÁDOR REKTOSIGMOIDOVÉHO SPOJENIA
Hrubé črevo s konečníkom
Rektosigmoideum (kolón)
C20 - ZHUBNÝ NÁDOR KONEČNÍKA
Banka konečníka – ampulla recti

4. **Zhubný nádor tráviacich orgánov v rodinnej anamnéze: kód diagnózy Z80.0**
5. **Zhubný nádor tráviacich orgánov v osobnej anamnéze: kód diagnózy Z85.0**
Pre potreby tohto odborného usmernenia zahŕňa pacientov ktorí sú po liečbe kolorektálneho karcinómu v dlhodobej remisii > 5 rokov/vyradení z dispenzára onkológom
6. **Vrodené chyby, deformácie a chromozómové anomálie v osobnej anamnéze Z87.7**
7. **Morbus Crohn K50.x**
8. **Ulcerózna kolitída K51.x**

Kód príslušného zdravotného výkonu
Oproti kódovaniu výkonov skríningovej kolonoskopie v populácii so štandardným rizikom je skríningová kolonoskopia u rizikovej populácie kódovaná s pridaním písmena „r“:

- Kompletná skríningová kolonoskopia v rizikovej skupine: **763 rSN** (negatívny nález) alebo **763 rSP**
(pozitívny nález)
- Kompletná kolonoskopia s ileoskopiou terminálneho ilea, skríningová v rizikovej skupine negatívna: **763arSN**
- Kompletná kolonoskopia s ileoskopiou terminálneho ilea, skríningová v rizikovej skupine pozitívna: **763arSP**
- Parciálna skríningová kolonoskopia v rizikovej skupine: **760 rSN** (negatívny nález) alebo **760 rSP** (pozitívny nález)
- Odstránenie polypu **765** alebo **765p**
- Kód endoskopického výkonu v celkovej anestézii uskutočneného v rámci jednodňovej zdravotnej
starostlivosti: **8586**
- Kód kolonoskopie s polypektómiou uskutočnenej v rámci jednodňovej zdravotnej starostlivosti:
9104
- Kod komplikácie: perforácia **K63.1**
- Kód komplikácie: krvácanie **K92.2**

Pri pozitívnom náleze zadáva lekár vykonávajúci skríningovú kolonoskopiu kód diagnózy K63.5 Polyp hrubého čreva.
Ak lekár nevykoná polypektómiu, vykazuje kód dg. **K63.5**
Ak lekár vykoná polypektómiu, tak okrem kódu diagnózy **K63.5**, vykazuje kód zdravotného výkonu 765, alebo 765p, alebo zdravotný výkon vykáže ako jednodňovú zdravotnú starostlivosť (ďalej len „JZS“).
Ak sa skríningová kolonoskopia uskutočňuje v celkovej anestézii, na pracovisku JZS, vykazuje sa kódom zdravotného výkonu **8586** spolu s kódom, pre SK podľa jej rozsahu. Vykázaný kód zdravotného výkonu SK vo vysokorizikovej populácii súčasne s kódom zdravotného výkonu 8586 je potrebné zadávať len kvôli štatistickému vyhodnocovaniu, pričom bodové ohodnotenie má len zdravotný výkon s kódom **8586.**

Ak je kolonoskopický nález negatívny, vykáže sa kód diagnózy **s ktorou pacient prišiel na kolonoskopické vyšetrenie (viď vyššie „Kód príslušnej diagnózy, s ktorou pacient príde na kolonoskopické vyšetrenie“).**

Ak je kolonoskopický nález pozitívny, vykáže kód diagnózy **K63.5.**
Ak sa skríningová kolonoskopia uskutočňuje v celkovej anestézii na pracovisku, na ktorom sa nevykonáva JZS, je vykazovaná kódmi skríningovej kolonoskopie v rizikových skupinách.

Ak sa skríningová kolonoskopia s polypektómiou uskutočňuje na pracovisku JZS, vykazuje sa kód zdravotného výkonu **9104** spolu s kódom pre skríningovú kolonoskopiu vo vysokorizikovej populácii podľa jej rozsahu. Vykázaný kód zdravotného výkonu skríningovej kolonoskopie vo vysokorizikovej populácii súčasne s kódom zdravotného výkonu **9104** je potrebné zadávať len kvôli štatistickému vyhodnocovaniu, pričom bodové ohodnotenie má len zdravotný výkon s kódom **9104**.

Pri polypektómii sú vzorky odosielané na histopatologické pracovisko, na žiadanke pre patológa sú uvedené údaje ku každej vzorke polypu jednotlivo so zaznamenaním jeho veľkosti a lokalizácie.
Pri pozitívnom náleze odporučí ďalší manažment lekár, ktorý vykonal kolonoskopické vyšetrenie.

b) zariadenie spoločných vyšetrovacích a liečebných zložiek v špecializačnom odbore patologická anatómia (ďalej len „histopatologické pracovisko“)

Patológ pri prijatí vzorky zo skríningovej kolonoskopie vo vysokorizikovej populácii vykazuje nasledujúce kódy zdravotných výkonov a diagnóz, pričom kódy vykazuje samostatne pre každú jednotlivú prijatú vzorku:

Pri prijatí vzorky – kód diagnózy, s ktorou vzorku prijal, teda K63.5 Polyp hrubého čreva.
Pri spracovaní vzorky – kód zdravotného výkonu:
4900 Histologické vyšetrenie jedného materiálu (1 bloček, najviac 3 rezy)
4902 Histologické vyšetrenie jedného materiálu nákladnou technickou prípravou (2 - 8 bločkov, najviac 24 rezov)

Po histopatologickom vyšetrení patológ vykáže príslušný kódy diagnózy:

1. **V prípade negatívneho/iného nálezu než v bodoch 2 - 5: Choroba čreva bližšie neurčená K63.9**
2. **Hyperplastický polyp K63.5**
3. **Adenóm: D 12.0- D 12.8**
   D12.0 - Slepé črevo - caecum
   Ileocekálna chlopňa
   D12.1 - Červovitý prívesok - appendix
   D12.2 - Stúpavá časť hrubého čreva
   D12.3 - Priečna časť hrubého čreva
   Pečeňový ohyb
   Slezinový ohyb
   D12.4 - Zostupná časť hrubého čreva
   D12.5 - Esovitá časť hrubého čreva
   D12.6 - Hrubé črevo, bez špecifikácie
   Adenomatóza kolónu
   Hrubé črevo NS
   Polypóza kolónu (s familiárnym výskytom)
   D12.7 - Rektosigmoidové spojenie
   D12.8 – Konečník
4. **Karcinóm in situ: D01.0, D01.1, D01.2, D01.4**
   D01.0 - Hrubé črevo (nezahŕňa rektosigmoidové spojenie)
   D01.1 - Rektosigmoidové spojenie
   D01.2 – Konečník
   D01.4 - Iné a nešpecifikované časti čreva

5. **Karcinóm: C 18.0-C 18.9, C 19, C20**
   C18.0 - Slepé črevo - caecum
   Ileocekálna chlopňa
   C18.1 - Červovitý prívesok - appendix
   C18.2 - Stúpavá časť – colon ascendens
   C18.3 - Pečeňový ohyb – flexura hepatica
   C18.4 - Priečna časť – colon transversum
   C18.5 - Slezinový ohyb – flexura lienalis
   C18.6 - Zostupná časť – colon descendens
   C18.7 - Esovitá časť – colon sigmoideum
   Sigmoideum ohyb – flexura sigmoidea
   Nezahŕňa rektosigmoidové spojenie (C19).
   C18.8 - Presahujúca lézia hrubého čreva
   C18.9 - Kolón bez špecifikácii
   C19 - ZHUBNÝ NÁDOR REKTOSIGMOIDOVÉHO SPOJENIA
   Hrubé črevo s konečníkom
   Rektosigmoideum (kolón)
   C20 - ZHUBNÝ NÁDOR KONEČNÍKA
   Banka konečníka – ampulla recti

Výslednú diagnózu uvádza patológ jednotlivo pre každý odoslaný polyp v popise, ktorý posiela späť odosielajúcemu lekárovi, ktorý vykonal skríningovú kolonoskopiu. Pre potreby vyhodnocovania skríningového procesu je potrebné poslať do zdravotnej poisťovne každú z určených diagnóz. Po prijatí výsledkov z histopatológie odporučí lekár, ktorý vykonal skríningovú kolonoskopiu, ďalší manažment pacienta. Pri novodiagnostikovanom karcinóme odošle pacienta na onkologické pracovisko.

Literatúra

1. American Cancer Society Recommendations for Colorectal Cancer Early Detection, People at average risk Available from: https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html (Accessed on December 14, 2020).
2. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology 2001; 121:195.
3. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc 2015; 81:1101.
4. Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohns Colitis 2015; 9:945.
5. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2013; 7:982.
6. Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Sydney: Cancer Council Australia. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer. (Accessed on January 4, 2021)
7. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Bacchus CM, Dunfield L, et al. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. CMAJ 2016; 188:340.
8. Charles J. Kahi et al.: Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer; Volume 83, No. 3 : 2016 Gastrointestinal Endoscopy 489-498
9. Colorectal cancer screening for average□risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21457 (Accessed on May 30, 2018).
10. Desmond Leddin et al.: Clinical Practice Guideline on Screening for Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus; Gastroenterology 2018;155:1325–1347
11. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010; 138:746.
12. Florence Benard at al.: Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations; World J Gastroenterol 2018 January 7; 24(1): 124-138
13. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2014; 109:1159.
14. Hassan Cesare et al.: Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline; Endoscopy 2019; 51(3):266-277.
15. Hassan Cesare et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society
16. of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. Endoscopy 2020; 52(8):687-700.
17. Howe JR, Bair JL, Sayed MG, et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. Nat Genet 2001; 28:184.
18. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2015; 148:639.
19. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2019; 68:s1.
20. Monique E. van Leerdam et al.: Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline; Endoscopy 2019; 51: 1082–1093
21. Monique E. van Leerdam et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2019; 51(9):877-895
22. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colorectal Cancer Screening, Version 2.2020
23. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. Version 4.2020
24. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial high – risk assessment: Colorectal. Version 1.2020
25. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastrointest Endosc 2017; 86:18.
26. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. Gastroenterology 2015; 149:777.
27. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet 1989; 2: 783-785
28. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015; 110:223.
29. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2016; 315:2564.
30. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut 2013; 62:812.
31. William T.Clarke at el.: Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments; World J Gastroenterol 2019 August 14; 25(30): 4148-4157
32. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2015; 162:718.

33. Wilschut JA, Steyerberg EW, van Leerdam ME, et al. How much colonoscopy screening should be recommended to individuals with various degrees of family history of colorectal cancer? Cancer 2011; 117:4166.
34. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. Gastrointestinla Endoscopy 2020; 91: 963-82.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Pediatrické odporúčania pre manažment detského a dospievajúceho pacienta v súvislosti s ochorením COVID 19

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
020	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Elena Prokopová, MUDr. Beata Kartausová

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevenicie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD. Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Pediatrické odporúčania pre manažment detského a dospievajúceho pacienta v súvislosti s ochorením COVID 19

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0155	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Elena Prokopová; MUDr. Beata Kartousová

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Covid-19 a ambulancie všeobecných lekárov pre deti a dorast – poznámky k diagnostike a liečbe akútnej infekcie u detí

Predložené odporúčania zohľadňujú aktuálne dostupné údaje z literatúry, nie sú dostatočné dáta pre EBM postupy, pribúdaním poznatkov sa môžu niektoré odporúčania meniť.

COVID-19 syndrómy u detí

Asymptomatický prípad: infekcia identifikovaná počas skríningu (testovanie bez príznakov) alebo trasovania (úzke kontakty) bez symptómov.

Mierny prípad:

- symptómy: teplota do 38°C, únava, bolesť hlavy, bolesť očí, konjunktivitída, symptómy horných ciest dýchacích (upchatý nos, nádcha, bolesť hrdla), gastrointestinálne príznaky (riedka stolica, bolesť brucha, nauzea), bolesť svalov
- bez dyspnoe, bez oslabeného dýchania, bez tachypnoe, bez ťažkostí s perorálnym príjmom
- bez patologického rtg/usg nálezu (ak vykonané z diferenciálno-diagnostických dôvodov).

Stredne závažný prípad:

- symptómy: horúčka, únava, kašeľ, bolesť hlavy, vracanie, hnačka, bolesť brucha, myalgia, anosmia, ageusia
- symptómy dolných dýchacích ciest – dyspnoe (námahová), znížený perorálny príjem (ľahká dehydratácia s potrebou podpory p.o. príjmu), tachypnoe bez hypoxémie (saturácia kyslíka viac ako 94% pri dýchaní atmosferického vzduchu): u detí mladších ako 3mes. – viac ako 60/min, 3-12 mesačné viac ako 50/min, 1-5 ročné deti viac ako 40/min, staršie ako 5 rokov viac ako 30/min (WHO)
- známky pneumónie v rtg/usg náleze (ak sa vykoná) *Pozor: u detí sú častejšie prítomné radiografické abnormality, preto by tieto nemali byť jediným kritériom hodnotenia závažnosti prípadu, abnormality na Rtg pľúc v zmysle pneumónie boli popisované aj u asymptomatických detí.*
- bez príznakov sepsy.

Ťažký prípad: horúčka a kašeľ a najmenej jeden príznak z nasledujúcich:

- ťažká respiračná tieseň (grunting, zaťahovanie medzi hrudných svalov), cyanóza, intermitentná apnoe
- tachypnoe (aj pri neprítomnosti teploty alebo plaču)
- hypoxémia (saturácia kyslíkom menej ako 94% pri dýchaní atmosferického vzduchu): *hypoxémia je primárnym kritériom hodnotenia závažnosti stavu, respiračná frekvencia v rannom detstve výrazne závisí od veku*
- príznaky dysfunkcie orgánov: malátnosť, letargia, kŕče, dehydratácia, nechutenstvo, ťažkosti s kŕmením, perzistentné vracanie, zvratky s prímesou, poruchy koagulácie, rabdomyolýza.

Kritický prípad:

- pediatrický ARDS s respiračným zlyhávaním
- sepsa s multiorgánovou dysfunkciou
- septický šok alebo kóma.

Poznámky ku klinickým manifestáciám u detí:

- je predpoklad, že cca 50% detí je asymptomatických, len 10-15% má typickú prezentáciu ako u dospelých – kašeľ, teplota, dyspnoe. Keďže asymptomatické alebo oligosymptomatické deti sa často netestujú, nie je možné s určitosťou zistiť percento detí medzi nakazenými ani presnú incidenciu jednotlivých syndrómov u detí
- najčastejšími príznakmi sú teplota a kašeľ (cca 50%), príznaky horných dýchacích ciest napr. nádcha alebo bolesť hrdla (30-40%), hnačka (cca 10%, skôr vodnatá, bez enterorágie), vracanie (celkovo GIT symptómy 20-35%)
- možnosť vylučovania vírusu SARS-CoV-2 v stolici je až u 20-30% detí, bolo pozorované aj u asymptomatických detí, alebo detí po negativizácii PCR testu
- kožné symptómy: makulopapulárny exantém +/- so šupinkami, niekedy podobné pityriasis rosea , utrikariálny exantém, akrálne erytém zriedkavo vezikuly až pustuly, iné vezikulárne výsevy aj s hemoragickým obsahom, livedo až nekróza, „chill-blains“ alebo omrzlinám podobné kožné prejavy.
- **Zaujímavé prezentácie hospitalizovaných detí:**
  - gastrointestinálne príznaky u detí môžu byť aj vo forme atypickej apendicitídy s príznakmi akútnej brušnej príhody, častejšie sú ruptúry apendixu. Pozor hlavne na malé deti do 3 rokov, kedy je niekedy ťažko diagnostikovať apendicitídu pre ťažšiu verbalizáciu a popis ťažkostí s vyššou incidenciou ruptúry apendixu a pri podozrení alebo potvrdení SARS-CoV-2 môže prísť k oneskoreniu fyzikálneho vyšetrenia dieťaťa z dôvodu obáv zdravotníkov. Taktiež je pravdepodobné, že častejšie ruptúry sú v dôsledku prehnanej zápalovej reakcie pri SARS-CoV-2 infekcii. Apendicitída môže byť aj následkom post infekčného MIS-C/PIMS
  - meningitída – dieťa nemusí mať iné príznaky ťažkého prípadu – môže mať len horúčku a pozitívne meningeálne príznaky, fotofóbiu, diplopiu – môže pripomínať bakteriálnu meningitídu s vysokými zápalovými markermi
  - Pozor na také prezentácie Covid-19 choroby u detí, ktoré sú typické pre dávno známe ochorenia. Bol popísaný prípad Henoch-Schönleinovej purpury pri aktívnej SARS-CoV-2 infekcii – akútna prezentácia purpury na končatinách, bolesť brucha, zvracanie.
- **Symptomatickí novorodenci:**
  - väčšina novorodencov je asymptomatických alebo oligosymtomatických: horúčka (veľmi často len izolovaná horúčka niekoľko dní), kašeľ. Ďalej sa môžu vyskytnúť cyanóza, tachypnoe, tachykardia, neurologické príznaky ako letargia, hypotónia, postonkávanie, problémy s kŕmením, menej často hnačka a vracanie, nazálna kongescia, rinitída, veľmi zriedka kožné prejavy
  - mnohé z týchto symptómov sú ale častým nálezom u novorodencov z iných príčin (napríklad tranzientná tachypnoe novorodencov, neonatálny ARDS)
  - zriedkavý je priebeh ochorenia u novorodencov s potrebou oxygenácie a neinvazívnej podpory dýchania, veľmi zriedkavá je potreba UPV
  - vyššie riziko ťažkého priebehu je u novorodencov s inými ochoreniami, VVCH, u predčasne narodených detí
  - symtomatickí novorodenci sú indikovaní na hospitalizáciu, aj z dôvodu potreby vylúčenia neonatálnej sepsy
  - testovať by sa mali všetci novorodenci, narodení matkám s pravdepodobným alebo potvrdeným COVID-19 ochorením.

Indikátory pre zvýšené riziko rapídnej progresie do ťažkého až kritického stavu – nevyhnutné je okamžité odoslanie na hospitalizáciu

Časté zhoršovanie stavu v druhom týždni ochorenia – poučiť pacientov, aby kontaktovali lekára pri zhoršení stavu alebo ak sa objaví dyspnoe, ak je perzistencia alebo opätovné objavenie sa horúčky.

!! Hospitalizácia: všetky deti v stredne ťažkom, ťažkom a kritickom stave!! Pozor na možnosť veľmi rýchleho zhoršovania stavu – v ťažkých stavoch je potrebné podať kyslík, najlepšie intranazálne, ev. maskou a volať RZP.

Klinické včasné varujúce indikátory:

- tachypnoe napriek oxygenoterapii a rehydratácii
- pokojové dyspnoe
- cyanóza pier a tváre a končekov prstov
- bledá spotená koža
- porucha vedomia (kvalitatívne aj kvantitatívne) – presynkopa, synkopa, zmätenosť
- znížený výdaj moča
- rtg nález - bilaterálne infiltrácie pľúc a postihnutie viacerých častí pľúc, pleurálne výpotky, rýchla progresia rtg nálezu
- vek menej ako 3 mesiace
- komorbidity.

!! Zvážiť hospitalizáciu u detí s príznakmi mierneho prípadu, ktoré sú v riziku ťažkého priebehu:

- deti mladšie ako 3 mesiace
- deti s komorbiditami ako bronchiálna astma, cystická fibróza, bronchopulmonálna dysplázia, intersticiálne pľúcne ochorenia, VVCH respiračného systému, neurologické alebo neuromuskulárne ochorenia, diabetes, VVCH srdca, deti s Downovým syndrómom (imunitná dysregulácia), novorodenci (nezrelé imunitné procesy, na druhej strane menšia pravdepodobnosť cytokínovej búrky), onkologickí pacienti, imunosuprimované deti po transplantácii alebo na chronickej kortikosteroidnej liečbe, závažná anémia, abnormálny Hbg, závažná malnutrícia, kongenitálna alebo získaná imunodeficiencia.

Diagnostika

Asymptomatické prípady a mierne prípady: nie je odporúčané rutinné laboratórne vyšetrenie ani Rtg pľúc, vykonávané sú len pre potreby diferenciálnej diagnostiky alebo pre pridružené choroby.

Mierne prípady u rizikových pacientov a prípady s diferenciálno-diagnostickými nejasnosťami: KO a diferenciál, CRP/FW, feritín, prípadne hepatálne testy, LDH, CK, meranie saturácie. Rtg pľúc nie je indikované u pediatrických pacientov v ambulantnej starostlivosti, len v niektorých prípadoch môže prispieť k diagnostike (nález pleurálnych výpotkov, pneumothorax, akútne zmeny pri superinfekciách). Celkovo sú Rtg zmeny u detí menej špecifické. Mikrobiologické vyšetrenia v diferenciálnej diagnostike iných infekcií (RSV, influenza, bakteriálne infekcie, mykoplazma, chlamýdie, pertusis).

Najčastejšie **laboratórne nálezy** u miernych až stredne ťažkých prípadov: Leukocyty v norme alebo leukopénia s neutropéniou a prípadne lymfopéniou (menej často ako u dospelých), eozinopénia (eozinofily majú dôležité antivírusové vlastnosti, ich nedostatok v kombinácii s vysokým CRP môže pomôcť v diferenciálne diagnostike horúčky), normálne trombocyty alebo trombocytopénia, CRP a prokalcitonin v norme alebo len mierne zvýšené. Časté sú aj zvýšené hepatálne enzýmy, LDH a CK (čo by svedčalo o myozitíde), patologické koagulačné ukazovatele, zvýšené D-diméry.

Liečba

Asymptomatický prípad – bez liečby, možné profylaktické podávanie podpornej liečby (viď nižšie). *U rizikových pacientov je dôležité dôsledné aktívne monitorovanie (najmä telemedicínou).*

Mierny a stredne závažný prípad:
symptomatická liečba:

- **antipyretická liečba:** *paracetamol*(10-15mg/kg každé 4-6hod, maximálna denná dávka do 75mg/kg/deň), vyhnúť sa ibuprofenu ak dehydratácia, vracanie alebo hnačka (vtedy zvýšené riziko zlyhania obličiek), podľa Európskej liekovej agentúry EMA nie sú NSAID kontraindikované. Ak je potrebné, *ibuprofen* 5-10mg/kg každých 6-8 hodín u detí starších ako 3 mesiace (maximálna denná dávka 40mg/kg/deň)
- *inhalačná bronchodilatačná liečba* indikovaná len ak je prítomný bronchospasmus. Vyhnúť sa aplikácii nebulizáciou pre zvýšené nebezpečenstvo aerolizácie čiastočiek a tým aj zvýšenej nákazlivosti
- *inhalačná liečba kortikoidmi* (napr. pacienti pri exacerbáciách rekurentného pískania a s anamnézou dyspnoe) – vyhnúť sa aplikácii nebulizovaných kortikoidmi, nie je indikované prerušenie dlhodobej liečby inhalačnými kortikoidmi
- *systémová liečba kortikoidmi* nie je indikovaná v miernych a stredne závažných prípadoch u ambulantne liečených pacientov. Niektoré štúdie uvádzajú možné riziko zvýšenia replikácie vírusu, nie je indikované prerušenie dlhodobej liečby systémovými kortikoidmi

podporná liečba: **odporúčania sú bez EBV dôkazov**

- *vitamín D*
  - modulačné účinky na vrodenú i špecifickú imunitu, nedostatok podporuje prehnanú a perzistentnú zápalovú reakciu
  - zatiaľ nie je dostatok údajov pre alebo proti preventívnemu použitiu vitamínu D proti infekcii SARS-CoV-2, je predmetom viacerých štúdií
  - metaanalýza 2020 ukázala, že suplementácia vitamín D preventovala akútne resp. infekcie u detí medzi 1-16 rokom len v dávkach od 400-1000IU, ale nie vyšších
  - všetky údaje v súvislosti s ochorením COVID-19 v literatúre sú pre dospelých, nie je dostatok dôkazov na podporu užívania vitamínu D cielene na prevenciu alebo liečbu COVID-19, predpokladá sa benefit suplementácie najmä u vitamín D deficitných pacientov

- odporúčaný optimálny celkový denný príjem zo všetkých zdrojov: deti do 1 roka života: 400IU, deti nad 1 rok 600 – 1000IU, dospelí 1000-2000 IU
- všeobecne v európskej populácii predpokladaný deficit vitamínu D: v zimných mesiacoch sa odporúča suplementácia 400IU/deň
- odporúčanie liečby vitamínom D u dospelých pacientov je upravené v Štandarnom postupe pre poskytovanie zdravotnej starostlivosti vo všeobecnej ambulancii pre dospelých počas pandémie COVID-19 https://standardnepostupy.sk/_files/200000796-e276ee2771/SP-PZS-ambulancia-VLD-v3.pdf

!! Popísané prípady intoxikácie vitamínom D z výživových doplnkov s výskytom ťažkej hyperkalciémie s nefrokalcinózou, vyžadujúcej hospitalizáciu u predtým zdravých najmä menších detí.

!! Výrazný nárast užívania vitamínu D cestou výživových doplnkov (nie liečiv), často aj po neadekvátnych odporúčaniach v médiách alebo od zdravotníkov. Keďže nie sú dáta o účinkoch rôznych súčastí výživových doplnkov a ich súvislosti s pozorovanými patologickými stavmi, odporúčané je podávanie len vitamínu D v liečivách, kontrolovaných ŠUKL. Vitamín D je liek, a preto by mal byť predpisovaný lekárom. Takisto je nutné pamätať, že niektoré výživové doplnky s vitamínom D obsahujú kalcium, čo zvyšuje riziko hyperkalciémie.

- *vitamín C* – najpotentnejší a najdôležitejší antioxidant u cicavcov. Dôkazy o účinnosti a bezpečnosti liečby vitamínom C v prevencii, profylaxii a liečbe COVID-19 u detí nie sú jednoznačné I keď u dospelých pacientov existujú dôkazy o účinnosti k. askorbovej, podanej i.v. pri liečbe respiračných zlyhaní a hyperinflamačných ochorení, nie sú dostupné oficiálne odporúčania pre liečbu vysokými dávkami vitamínu C. Odporúčania pre suplementáciu u infikovaných detí nie sú jednoznačné. Pri rešpektovaní kontraindikácií je možné zvážiť podávanie vitamínu C: u detí 3-6 ročných 100-200mg denne, u detí nad 6 rokov 250-500mg denne, u dospelých 1g 1-2xdenne

- *zinok (Zn)*:
  - neexistujú priame dôkazy, že Zn je efektívny v prevencii alebo liečbe COVID-19. Nepriame dôkazy poukazujú na to, že zinok potenciálne znižuje riziko, dĺžku trvania a závažnosť infekcie – hlavne v populácii, kde je riziko deficiencie Zn napr. u ľudí s chronickými ochoreniami a starších ľudí, v súvislosti so stravou (vegetariáni, vysoký príjem cereálií, rastlinnej potravy so škrobom, dojčatá po ukončení dojčenia), zvýšené nároky (novorodenci, deti, chronické ochorenie)
  - účinky antivírusové, protizápalové, antioxidačné, imunomodulačné - ovplyvnenie aktivity komplementu, aktivity NK buniek, fagocytózy, homeostatická modulácia – vplyv na koaguláciu, účinky na neurologické funkcie. Pozor Zn je aj kofaktor viacerých vírusových proteínov
  - niektoré prehľadové štúdie uvádzajú , že zinok je efektívny v prevencii akútnych IDC u malých detí
  - zinok je intracelulárne v nízkych hodnotách – u dospelých sa zvažuje koadministrácia ionofórových látok – v tukoch rozpustné zlúčeniny, ktoré podporujú intracelulárny prenos Zn do buniek – rastlinné polyfenoly ako napr.

flavonoid quercetin, chlorochín, hydroxychlorochín, nezvažuje sa ich použitie u detí

- o nežiaduce účinky pri vysokých dávkach – anosmia a insuficiencia medi ((klinické príznaky – neurologické, pretože mozgové bunky sú náchylné na Zn toxicitu: myeloneuropatia a kognitívne deficity, hepatosplenomegália, osteoporóza). Dlhodobé podávanie Zn môže spôsobiť tlmenie imunitných reakcií – porucha funkcie lymfocytov a neutrofilov
- o prebiehajú viaceré randomizované štúdie – len niektoré špecificky na prevenciu COVID-19, ale zatiaľ všetky štúdie v kombinácii s inými liekmi napr. hydrochlorochínom, vitamín C alebo vitamín D
- o denný odporúčaný dietetický príjem Zn: deti do 6 mesiacov 2mg, 7-12mesiacov 3mg, 1-3 roky 3mg, 4-8 rokov 5mg, 9-13rokov 8mg, 14-18 rokov 9mg (dievčatá)-11mg (chlapci), dospelí muži 11mg, dospelé ženy 8mg denne, zvýšená potreba je u tehotných a laktujúcich žien 15-20mg.
- o živočíšne bielkoviny zvyšujú rezorbciu Zn, fytáty znižujú rezorbciu
- o pre správnu indikáciu suplementácie niektorí autori odporúčajú zistiť hladinu Zn, iní upozorňujú, že plazmatické hladiny neodpovedajú tkanivovej koncentrácii a akútny zápal môže znižovať plazmatické hladiny Zn, lepší parameter je meranie koncentrácie Zn v erytrocytoch - nedostupné
- o nie sú dostupné dôkazy o bezpečnosti a účinnosti Zn v liečbe ochorenia COVID-19, pre infikovaných niektorí autori odporúčajú suplementáciu 10mg/deň pre dospelých, u detí nie sú dostupné oficiálne odporúčania

- *inosine pranobex(Isoprinosine)* posilňuje protivírusovú zložku nešpecifickej imunity – NK bunky, používa sa v adjuvantnej liečbe vírusových infekcií (HSV, varicela, influenza, vírusová hepatitída, dengue, HPV, subakútna sklerotizujúca panencefalitída, osýpky, EBV, CMV) . U detí sa neodporúča používať v prevencii infekcie SARS-CoV-2! Zatiaľ štúdie o použití u Covid-pozitívnych starších a polymorbídnych pacientov. Ak indikované, nasadiť čo najskôr po objavení sa prvých príznakov ochorenia (napr. horúčka, kašeľ, myalgia, artralgia alebo malátnosť). Dávka u dospelých 4x1000mg, dĺžka liečby 7-10 dní alebo vysadiť dva dni po vymiznutí príznakov. Deti nad 1 rok 50mg/kg telesnej hmotnosti do 20kg hmotnosti, nad 20kg dávkovanie ako u dospelých rozdelené do 3-4 denných dávok bez potreby nočného budenia.. Pozor na hladiny k. močovej (napr. u pacientov s dnou)
- *beta-glukány* prirodzené imunomodulačné účinky, sú schopné oslabovať uvoľňovanie cytokínov, popísaná bola podpora funkcie NK buniek a modulácia činnosti T buniek, majú protizápalové účinky, dávkovanie podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku

- *fytofarmaká (Napr. extrakt z Pelargonium sidoides)* inhibičné účinky na replikáciu respiračných vírusov a pravdepodobne aj koronavírusu.

Liečivá zvažované (skúšané) v podpornej liečbe u dospelých pacientov, neodporúčané u detí:

- *tiamín – vitamín B1* je aktívna forma – enzýmový kofaktor, úloha v imunitnom systéme, pri reakcii na oxidačný stres, pomocná úloha v schopnosti kortikosteroidov pri supresii tvorby TNF a IL-6. Význam u kriticky chorých pacientov. Nie sú údaje o účinnosti u miernych a stredne závažných stavov, ani o profylaktických účinkoch

- *melatonín* – antioxidant, úloha pri imunoregulácii, protizápalové účinky. Po veku 40 rokov dramaticky klesá hladina melatonínu. Profylakticky zatiaľ experimentálne empiricky 6mg, liečebne 10mg u dospelých
- *quercetin* – priamy viricídny účinok, antioxidačné a protizápalové účinky, podporuje intracelulárny prenos Zn, niektorí autori odporúčajú profylakticky 250mg/deň, v liečbe 250mg 2x denne
- *ivermectin* – antiparazitárny liek, nie sú dostatočné dôkazy o účinnosti a bezpečnosti použitia.

Zdravá strava - niektoré odporúčania:

minerály, antioxidanty, vitamíny, podpora imunity – sladké zemiaky, mrkva, zelená listová zelenina (beta karotén!, červená paprika, pomaranče, jahody, brokolica, mango, citróny (vitamín C), orechy, zrniečka, špenát a brokolica (vitamín E) ryba, pečeň, vajíčka (vitamín D), hydina, červené mäso, mliečne výrobky, orechy, tekvicové a sezamové zrniečka, fazuľa a šošovica (Zn). Kurkuma, škorica, cesnak, čierne korenie. Mlieko (lactoferrin – antivírusová aktivita). Kukurica, cesnak, cibuľa, kapusta a brokolica (selén). Rastlinná strava (quercetin – flavonoid). Probiotiká ovplyvňujú mikrobióm a regulujú pH, znižujú priepustnosť črevnej sliznice a znižujú zápal.

Pozor! Antibiotická liečba: nie je odporúčaná ako empirická liečba – len pri podozrení na bakteriálnu superinfekciu. V prípade indikácie liečby antibiotikami pri dôvodnom podozrení alebo pri potvrdeniej bakteriálnej infekcii sa výber konkrétneho liečiva riadi zásadami racionálnej farmakoterapie.

Pozor! Pri nedostatočnej hydratácii – môžu vyššie dávky liečiv alebo vitamínov spôsobiť nefrotoxicitu a hepatotoxicitu.

Závažný/kritický prípad: liečba sa riadi odporúčaniami pre hospitalizovaných pacientov v ústavnom zariadení.

Poznámky:

- kauzálna liečba: nie sú dôkazy o účinnosti antivírusových liečiv: r*emdezivir* (nesmie sa používať simultánne s *hydrochloroquinine*, lebo sa znižuje antivírusová aktivita remdesiviru) (vydané varovanie – riziko predĺženia QT intervalu a ventrikulárnej tachykardie – častejšie v kombinácii s *azitromycínom* , prebiehajú mnohé štúdie) alebo *lopinavir*/*ritonavir* (len v klinických štúdiách)
- *Ivermectin* – antivirusová aktivita - nie sú dostatočné údaje pre použitie u detí
- podporná liečba: profylaxia venóznej trombózy – nie je u detí indikovaná, s výnimkou novorodencov a adolescentov: *enoxaparin* -150-320 U/kg/deň – u novorodencov 150-300 U/kg/deň
- imunomodulačná liečba: *systémové KS* – zatiaľ nie sú dôkazy o účinnosti okrem v preukázaných indikáciách napr. u astmatických pacientov, ktorí neodpovedajú na 3-6 dávky bronchodilatačnej liečby a inhalačné KS. Niektoré dáta ukazujú, že *metylprednisolone* môže mať imunomodulačnú aktivitu u ARDS a znižuje riziko úmrtia, ak je podaný najmenej 7 dní od začiatku príznakov, keď je zvýšený IL-6 a/alebo D-dimér a/alebo feritín a/alebo CRP. Dávkovanie: 1-2mg/kg max 80mg 1x denne 2-5dní, v ťažkých prípadoch: 30/mg/dávku. *Dexametazone* – výrazne znižuje úmrtnosť u ventilovaných pacientov alebo pacientov s kyslíkom. *Anakinra*– IL-1

receptor antagonista – inhibuje prozápalové cytokíny IL-1alfa a IL_1beta (využívaná pre reumatickú artritídu), používaná nad 8 mesiacov veku

- biologická liečba: *tocilizumab* – IL-6 receptor antagonista (využívaný pre reumatické ochorenia)
- *antibiotiká*: vyhnúť sa empirickému podávaniu - len ak je dôvodné podozrenie na bakteriálnu infekciu, alebo pri prítomnosti komorbidít - imunodeficiencie, cystická fibróza, chronické ochorenia dýchacích ciest, ťažké neuromotorické postihnutie: *amoxicillin* 80-90mg/kg/deň v 3 dávkach p.o., alebo *ceftriaxon* 80-100mg/kg/deň pri nemožnosti p.o. – 1x denne. *Azitromycin* – má aj protizápalový účinok, ale nie je indikovaný na empirickú liečbu u detí s Covid-19

MIS-C/PIMS-TS: včasná diagnostika v ambulancii všeobecného lekára pre deti a dorast

Multisystémový inflamačný syndróm spôsobený koronavírusom u detí a dospievajúcich (Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporarily related to covid-19)

Pediatrické inflamačné multisystémové ochorenie v časovej súvislosti so SARSCoV-2) (Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2)

Spoločné znaky s pediatrickými zápalovými ochoreniami – Kawasaki, stafylokokový a streptokokový toxický syndróm, bakteriálna sepsa, makrofág-aktivačné syndrómy.

Definícia prípadov u detí

Definícia prípadu MISC-C (US), PIMS (UK):

1. príznaky: u osoby mladšej ako 21 rokov (US) alebo (UK)

   a) perzistujúca horúčka viac ako 38°C alebo subjektívny pocit horúčky - dlhšie ako 24 hodín (US). Viac ako 38,5°C (UK)

   b) príznaky orgánového alebo multiorgánového postihnutia (2 alebo viac orgánov : kardiálne, respiračné, renálne, hematologické, GIT, kožné alebo neurologické)

   c) laboratórne príznaky zápalu – jeden alebo viac:, zvýšené CRP/FW, PCT, fibrinogén, D-dimer, feritín, LDH,IL-6, neutrofília, lymfopénia, hypoalbuminémia

2. vylúčenie mikrobiálnych príčin, baktériovej sepsy, stafylokokového alebo streptokokového šokového syndrómu, enterovírusovej myokarditídy, malignity (US)
3. prebiehajúca alebo nedávna dg. SARS-Cov-2 infekcie – PCR, Ag alebo serologické, alebo epidemiologická súvislosť počas posledných 4 týždňov (SARS-CoV-2 testovanie pozitívne alebo negatívne).

Definícia prípadu MISC-C: (WHO):

I. príznaky: u osoby mladšej ako 19 rokov
II. horúčka, trvajúca viac ako 3 dni a 2 z nasledujúcich:
   - Exantém alebo bilaterálna nonpurulentná konjunktivitída alebo príznaky mukokutánneho zápalu – ústa, ruky alebo nohy

- Hypotenzia alebo šok
- príznaky myokardiálnej dysfunkcie, perikarditída, valvulitída, koronárne abnormality (echo alebo zvýšený troponín/N-terminálny pro-B typ natriuretický peptid NT-proBNP)
- koagulopatia (zvýšený INT viac ako 1,2, PT viac ako 14s – prematúrne deti pod 16s, APTT, D-diméry)
- hnačka, vracanie alebo bolesť brucha

III. zvýšené zápalové markery (FW, CRP nad 60mg/l, feritín nad 200mg/l alebo PCT)
IV. vylúčená mikrobiálna etiológia
V. dôkaz covid-19 alebo epidemiologická anamnéza kontaktu s pozitívnou osobou.

Anamnéza

Terajšie ochorenie:

- teplota – jej charakteristika a trvanie
- hydratácia, močenie, stolica
- najčastejšie symptómy:
  - hnačka – frekvencia, prímesy, bolesť brucha
  - zapálené oči bez výtoku
  - exantém
  - bolesť hrdla a sliznice úst
  - opuchy akrálnych častí rúk a nôh
  - kašeľ, dušnosť, nádcha, upchatý nos (menej časté ako u COVID-19).

Lieková anamnéza: antibiotiká, antipyretiká, steroidy.
Alergologická anamnéza.
Epidemiologická anamnéza: prítomnosť ktoréhokoľvek kritéria:

- anamnéza Covid-19 ochorenia potvrdeného PCR alebo Ag testovaním, pozitívnymi protilátkami
- anamnéza ochorenia s príznakmi, kompatibilnými s Covid-19 ochorením (aj asymptomatickí pacienti)
- úzky kontakt s pozitívnou osobou v posledných 4 týždňoch.

Fyzikálne vyšetrenie

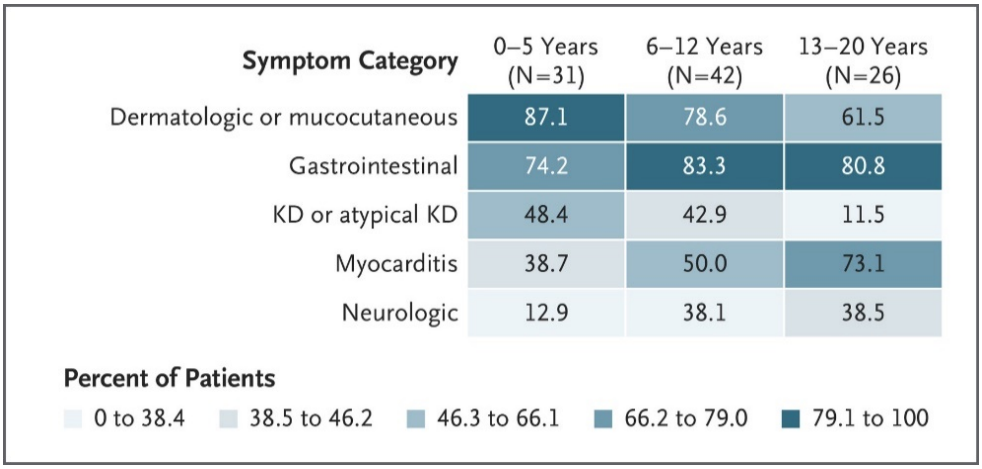
- zhodnotenie celkového stavu
- vitálne funkcie – počet dychov, pulz, saturácia kyslíka
- kardiálne príznaky – akútne srdcové zlyhanie (hypotenzia, tachypnoe, tachykardia, nedostatočná perfúzia), šok
- neurologické príznaky – bolesť hlavy, podráždenosť, letargia, poruchy vedomia/zmätenosť, synkopa, stuhnutosť šije, parézy tvárových nervov, poruchy videnia
- kožné príznaky – polymorfný, makulopapulárny, petechiálny exantém, erytrodermia, !NIE vezikulárny exantém, periférny edém, ošupovanie kože na koncoch prstov
- gastroenterologické príznaky – hnačka, abdominálna bolesť, difúzna palpačná citlivosť, vracanie, enterorágia
- renálne - oligoúria
- hematologické – krvácavé prejavy – hematómy, petéchie

- respiračné – kašeľ, dyspoe, tachypnoe (menej časté) – celkovo výrazne miernejšie príznaky ako u detí s akútnou chorobou Covid-19
- očné - konjunktivitída: bulbárna alebo zasahujúca limbus, NIE exsudatívna/purulentná
- cervikálna lymfadenopatia: menej častá (cca do 1,5cm), zriedkavo veľké unilaterálne LU
- slizničné zmeny: orofaryngeálna oblasť –erytém a praskanie pier, malinový jazyk, erytém ďasien, faryngitída, odynofágia
- zmeny na končatinách – opuch, erytém rúk a nôh
- bolesť končatín – častejšie generalizovaná bolesť, myalgie
- príznaky šoku – niekedy ťažké rozoznať u detí s kompenzovaným šokovým stavom, pretože normálny TK
  - alterovaný mentálny stav
  - tachypnoe
  - tachykardia neprimeraná k teplote, alebo pretrvávajúca aj po poklese teploty
  - oligúria
  - poruchy perfúzie – chladné končatiny, oneskorené kapilárne plnenie (viac ako 3 s), nehmatateľné pulzy, mramorová koža, ALEBO „teplý“ vazoplegický šok – červené teplé končatiny, výrazný plný pulz, okamžitý kapilárny návrat menej ako 1 sekunda
  - u detí s kardiogénnym šokom a/alebo myokardiálnou dysfunkciou: hepatomegália alebo auskultačne chrôpky
  - acidóza
  - zvýšený laktát
- príznaky sepsy:
  - horúčka alebo hypotermia (teplota nižšia ako 36°C)
  - poruchy vedomia – úzkosť, agitácia, dráždivosť, neprimeraný plač, spavosť, zmätenosť, letargia
  - poruchy perfúzie – chladné končatiny, oneskorené kapilárne plnenie (viac ako 3 s), menej hmatateľné pulzy, mramorová koža, ALEBO „teplý“ vazoplegický šok – červené teplé končatiny, výrazný plný pulz, okamžitý kapilárny návrat menej ako 1 sekunda
  - vitálne funkcie:

Vek	Tachypnoe p.dychov/min	Tachycardia p.úderov/min	Systolický TK	Diastolický TK
1 mes - 1 rok	65	> 180	< 75	< 30
2 - 5 rokov	60	> 140	< 74	< 35
6 - 12 rokov	30	> 130	< 83	< 45
13 – 18 rokov	30	> 120	< 90	< 50

Príznaky podľa vekových kategórií:

Kožné zmeny najčastejšie u detí do 5 rokov, myokarditída najčastejšia u adolescentov. GIT príznaky u všetkých. Príznaky typického KD (Kawasakiho choroby) častejšie u detí mladších ako 12 rokov.



Laboratórne nálezy

- veľmi časté: zvýšené až vysoké CRP/FW, PCT, fibrinogén, D-dimer, feritín, lymfopénia, neutrofília – ale môže byť aj v norme, hypoalbuminémia
- časté: zvýšené LDH, CK, zvýšené TG, zvýšený troponín NT-proBNP (B typ natriuretický peptid), trombocytopénia, zvýšené ALT/AST/GMT, zvýšený IL-6 a IL-10, anémia, koagulopatia, zvýšený kreatinín, urea, proteinúria
- TN, TT, , serologické vyšetrenia na EBV, CMV, parvovirus-19 pre vylúčenie inej infekčnej etiológie, pri hospitalizácii hemokultúra, EKG a RTG pľúc
- PCR a serologické vyšetrenia: asi 20% PCR pozitívne a protilátky negatívne, asi 30-35% PCR aj protilátky pozitívne, asi 50% PCR negatívne a protilátky pozitívne
- **serologické vyšetrenie protilátok proti SARS-Cov-2** – všetky štúdie robené na dospelých, preto je nutná opatrná interpretácia u detí:
  - užitočné u prekonaného Covid-19 ochorenia, u pacientov v akútnej infekcii 9-14 dní po nástupe symptómov, limitovaný prínos na dg v iniciálnom štádiu akútnej infekcie
  - užitočné u detí s MIS-C/PIMS– významne vyššie koncentrácie SARS-CoV-2 väzobných aj neutralizujúcich protilátok ako u detí len s Covid-19 infekciou
  - koncentrácie protilátok korelujú so systémovým zápalom a závažnosťou ochorenia
  - prínosom pri epidemiologickom zisťovaní – pomáhajú identifikovať prekonanú infekciu bez anamnézy symptómov Covid-19
  - špecificita – teda pozitívna prediktívna hodnota závisí od prevalencie - ak je nízka (t.j. 5-25%), špecificita je nižšia, t.j. vyššia pravdepodobnosť, že bude falošná pozitivita
  - serokonverzia väčšinou 2 týždne po začiatku symptómov, väčšina má pozitívne protilátky po 28 dňoch

- vrchol IgA a IgM je 7-14dní po začiatku príznakov, vrchol IgG je niekedy tiež simultánny s vrcholom IgA a IgM – ale zvyčajne je neskôr – ustálený je medzi 15-24dní po začiatku príznakov.

Diferenciálna diagnóza

- bakteriálne infekcie/sepsa: akútne zhoršený klinický stav, abnormality vitálnych funkcií, zlá perfúzia, alterovaný mentálny stav, známky lokálnej infekcie (koža, sliznice, meningitída, pneumónia)
- toxický šokový syndróm: veľmi rýchly nástup vážnych príznakov, často bez klinicky identifikovaného fókusu napr. pri stafylokokovom TTS, pozor u dievčat v súvislosti s menštruáciou, príznaky sú triaška a hyperpyrexia náhle vzniknutá, hypotenzia, difúzna erytrodermia, multiorgánové príznaky ako hnačka alebo renálne zlyhanie
- SSSS (Staphylococcal Scalded Skin Syndrom) – u detí mladších ako 6 rokov, výrazná bolesť kože a erytém kožných záhybov, generalizovaný erytém kože pri progresii ochorenia, v miestach mechanického pôsobenia buly a erózie, horúčka, iritabilita a únava
- ricketsiózy: kliešťami prenášaná choroba – maximum výskytu v jarných a letných mesiaceoch – teplota, bolesť hlavy, makulárny exantém, petéchie na zápästiach a členkoch s postupným šírením na trup, dlane a plosky nôh, často priebeh aj bez exantému, laboratórne trombocytopénia a hyponatrémia
- vírusové infekcie – adenovírus, enterovírus, EBV, HHV-6 u dojčiat a malých detí
- myokarditída– príznaky kardiogénneho šoku – chladné končatiny, slabý pulz, neskorý kapilárny návrat, hypotenzia, EKG – ST zmeny, zvýšený troponín, echo nález dysfunkcie, časté arytmie
- alergické reakcie– po expozícii lieku alebo vakcíne– teplota, exantém, artralgie
- systémová JIA
- malignity
- Kawasaki choroba (KD)- mladšie deti pod 6 rokov – podobné príznaky!!
  - klasický KD – horúčka viac ako 5 dní a 4 z 5 klinických príznakov, ak je prítomných 5/5 príznakov, dg je stanovená aj pri horúčke kratšej ako 5 dní
    5 klinických príznakov:
    1. konjunktivitída – bilaterálna, bulbárna bez exsudátu
    2. orálne zmeny – pery, jazyk, sliznice, hltan
    3. exantém – makulopapulárny, difúzna erytrodermia, erytéma multiforme
    4. zmeny na končatinách – erytém, edém rúk a nôh, neskôr periungválna deskvamácia
    5. lymfadenopatia – cervikálna zvyčajne unilaterálna
  - inkomletný KD

    viac ako 4 dni horúčky, viac ako 2 klinické príznaky a dodatočné laboratórne nálezy ALEBO

    u dojčiat mladších ako 6 mesiacov pri horúčke viac ako 7 dní ALEBO

    horúčka 3 dni a silné klinické podozrenie
    - pozor na dojčatá s prolongovanou horúčkou a aseptickou meningitídou
    - pozor na dojčatá a menšie deti s prolongovanou horúčkou a nevysvetleným šokovým stavom s negatívnou hemokultúrou
    - zvážiť v difeniálnej diagnostike, ak cervikálna lymfadenitída neustupuje na antibiotickej liečbe

        - zvážiť v diferenciálnej diagnostike, ak retrofaryngeálny absces/flegmóna neodpovedá na antibiotickú liečbu
    - laboratórne nálezy: zvýšené CRP/FW, anémia, trombocytopénia (zvyčajne až po 7 dňoch teplôt), leukocytóza a leukocytúria (!! pozor – ak lymfopénia a trombocytopénia alebo hyponatrémia – zvážiť PIMS) hypoalbuminémia, zvýšené ALT
    - patologický nález na echo srdca
    - Zhrnutie klinických rozdielov MIS-C/PIMS oproti Kawasaki chorobe:

      U MIS-C/PIMS: staršie deti, častejšie a výraznejšie príznaky respiračné a gastrointestinálne, meningeálne, z príznakov kardiovaskulárneho postihnutia menej často aneuryzmy koronárnych artérií, často postihnutie myokardu so systolickou dysfunkciou ľavej komory, častejšie sa prezentujú ťažkou koagulopatiou a šokovým stavom. Mladšie deti sa častejšie prezentujú s Kawasaki-like príznakmi. Laboratórne prítomná leukopénia s výraznejšou lymfopéniou, menej častá neutrofília. Trombocytopénia, výrazne zvýšený feritín a CRP, pozitívne markery myokarditídy – troponín a proBNP, častejšie zmeny pri echokardiografickom vyšetrení. Celkovo ťažší priebeh ochorenia, častejšie biochemické príznaky MAS (forma cytokínovej búrky), častejšia rezistencia na liečbu intravenóznymi imunoglobulínmi, častejšie potreba adjuvantnej liečby kortikosteroidmi,. Aj u detí s MIS-C/PIMS bez Kawasaki-like príznakov môže byť postihnutie koronárnych ciev.

      Pozor – nálezy, ktoré nesvedčia pre KD a MSC-C/PIMS!!

      - exsudatívna konjunktivitída
      - exsudatívna tonzilofaryngitída
      - bulózny alebo vezikulárny exantém
      - generalizovaná lymfadenopatia
      - splenomegália
      - laboratórne normálne CRP alebo FW menej ako 40/hodinu

Poznámky k nezvyčajným prezentáciám MIS-C/PIMS:

- novorodenec SARS-Cov-2 pozitívnej matky – prezentácia horúčkou, ľavostranným zápalom v oblasti prsníka medzi 14-28. dňom života, laboratórne zvýšené hladiny troponínu, normálne echo, negatívne PCR, prešokový stav.
- tehotná adolescentka, prijatá s horúčkou, cefaleou a bolesťou na hrudníku. Prítomná hypotenzia, zvýšené zápalové markery, zvýšený troponín – postupne ARDS, perimyokarditída a pneumónia
- dieťa s príznakmi KD alebo MIS-C/PIMS s hnačkou opakovane rezistentné na liečbu IVIG so zlepšením stavu až po zahájení cielenej antibiotickej liečby – diagnotikovaná bakteriálna enteritída, spôsobená Yersinia enterocolitica, dôležitá je podrobná epidemiologická anamnéza (príznaky u rodiny, anamnéza možnosti konzumácie kontaminovanej vody alebo jedla, nepravdepodobnosť prekonanej SARS-CoV2 infekcie
- najmä u adolescentov je niekedy zložité rozoznať ťažký priebeh akútnej infekcie Covid-19 od MIS-C/PIMS, pričom prístup k pacientovi sa zásadne líši – liečebne i manažmentom.

Včasný manažment

- používať kompletné osobné ochranné pracovné prostriedky
- **hospitalizácia všetkých pacientov s podozrením na KD alebo MIS-C/PIMS** , neodkladne najmä pri prítomnosti týchto príznakov:
  - tachykardia, tachypnoe
  - dyspnoe
  - neurologické príznaky alebo zmeny mentálneho stavu
  - prítomnosť príznakov renálneho alebo hepatálneho postihnutia
  - výrazne zvýšené CRP viac ako 100mg/l
  - abnormálne EKG, zvýšené hladiny troponínu BNP (B typ natriuretický peptid)
- dôsledný monitoring vitálnych funkcií – saturácia kyslíka, TK, EKG, pozor na **rýchle zhoršenie stavu s prechodom do šokového stavu a kardiorespiračného zlyhania, včasný rozvoj koagulopatie**

Odporúčania po ukončení hospitalizácie:

Manažment podobný ako u detí s KD

- dispenzarizácia kardiológom a prípadne reumatológom
- k. acetylsalicylová (3-5mg/kg/deň) -dĺžku liečby určí kardiológ
- antikoagulácia – pokračovať, ak je prítomná kardiálna dysfunkcia alebo dokumentovaná trombóza – dávkovanie a dĺžku liečby určí kardiológ
- obmedzenie fyzickej záťaže: dieťa bez kardiálneho postihnutia 2 týždne; pri kardiálnom postihnutí 3 – 6 mesiacov po konzultácii s kardiológom
- po 3 – 6 mesiacoch kardiológ zváži kardio-MRI a spiroergometriu (ak je počas MIS-C/PIMS-TS kardiálna dysfunkcia a vysoké kardiomarkery)
- po podaní intravenóznych imunoglobulínov 6 – 12 mesiacov neočkovať živými vakcínami

Referencie:

Alison Boast, Alasdair Munro + Henry Goldstein. “An Evidence Summary of Paediatric COVID-19 Literature.” *Don`t Forget the Bubbles*, 11 Mar. 2021, dontforgetthebubbles.com/evidence-summary-paediatric-covid-19-literature/.

Arentz, Susan, et al. “Zinc for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 and Other Acute Viral Respiratory Infections: A Rapid Review.” *Advances in Integrative Medicine*, Elsevier Ltd., Dec. 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395818/.

Beaudry, Jeanette T. MD; Dietrick, Barbara MS; et al. “Fatal SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome and Myocarditis in an Adolescent: A Case Report”, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: February 2021 - Volume 40 - Issue 2 - p e72-e76

“Caring for Newborns.” *Centers for Disease Control and Prevention*, Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html#clinicial-presentation.

Carlotti APCP; de Carvalho WB; Johnston C; Gilio AE; de Sousa Marques HH; Ferranti JF; Rodriguez IS; Delgado AF; “Update on the Diagnosis and Management of COVID-19 in Pediatric Patients.” *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, U.S. National Library of Medicine, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33263635/.

Chiappini, Elena, et al. “Gastrointestinal Involvement in Children with SARS-COV-2 Infection: An Overview for the Pediatrician.” *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, John Wiley and Sons Inc., Nov. 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753808/.

The Children's Hospital of Philadelphia. “Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Clinical Pathway - Emergency, ICU and Inpatient,” *The Children's Hospital of Philadelphia*, 20 May 2020, www.chop.edu/clinical-pathway/multisystem-inflammatory-syndrome-mis-c-clinical-pathway.

Dluholucký, Svetozár. “Inosine Pranobex (IP) - Possibilities of Its Use in the Treatment of COVID19.” *Archives of Community Medicine and Public Health*, 1 Sept. 2020, www.peertechzpublications.com/index.php/abstracts/ACMPH-6-206.

Dufort, Elizabeth M., et al. “Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State: NEJM.” *New England Journal of Medicine*, 23 July 2020, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021756.

Feldstein, Leora R., et al. “Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents: NEJM.” *New England Journal of Medicine*, 23 July 2020, www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680#article_citing_articles.

Henderson, Lauren A., et al. “American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV□2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID□19: Version 1.” *Wiley Online Library*, John Wiley & Sons, Ltd, 3 Oct. 2020, onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41454.

Hayashi, Hiroshi MD; Uda, Kazuhiro MD; Akamine, Keiji MD; Kawata, Nanako MD; Akahoshi, Shogo MD; Shimizu, Masaki MD, PhD; Horikoshi, Yuho MD; Hataya, Hiroshi MD: ”A 15-Month-old Boy With Kawasaki Disease-like Symptoms”, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: February 2021 - Volume 40 - Issue 2 - p 173-174

“I-MASK+ Protocol Downloads & Translations: FLCCC: Front Line COVID-19 Critical Care Alliance.” *FLCCC | Front Line COVID-19 Critical Care Alliance*, 3 Mar. 2021, covid19criticalcare.com/i-mask-prophylaxis-treatment-protocol/i-mask-protocol-translations/.

Jacobi, Michal MD; Lancrei, Hayley M. MD; Brosh-Nissimov, Tal MD; Yeshayahu, Yonatan MD,: “A Novel Report of COVID-19-Related Henoch-Schonlein Purpura in a Child”, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: February 2021 - Volume 40 - Issue 2 - p e93-e94

Jeseňák, Miloš MUDr, Bobčáková, Alena MUDr, Petrisková, Jela MUDr, Bánovčin, Peter MUDr: “Infekcia Covid-19, imunitný system a imunodeficiencie. *Pediatria 2020;* 15(2): 75-81
https://www.amedi.sk/files/files/ped_2_2020_jesenak_infekcia_covid19.pdf

Li Jiang, MD, and Kun Tang, DPhi. “COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents.” *The Lancet Infectious Diseases,* Volume 20, Issue 11, 2020, Pages e276-288, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4.

Malhotra, Amisha MD; Sturgill, Marc PharmD; Whitley-Williams, Patricia MD; Lee, Yi-Horng MD; Esochaghi, Chika MD; Rajasekhar, Hariprem MD; Olson, Birk BA; Gaur, Sunanda MD: “Pediatric COVID-19 and Appendicitis: A Gut Reaction to SARS-CoV-2”, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: February 2021 - Volume 40 - Issue 2 - p e49-e55

Mehrian-Shai, Ruty. “A Rational Approach to COVID-19.” *Human Genomics*, U.S. National Library of Medicine, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753102/.

“Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance.” *Services.aap.org*, services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/.

“Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019”. HAN Archive. *Centers for Disease Control and Prevention*, Centers for Disease Control and Prevention, 27 Mar. 2020, emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp

“Office of Dietary Supplements - Zinc.” *NIH Office of Dietary Supplements*, U.S. Department of Health and Human Services, ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/.

“Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavorings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) Related to Calcium, Magnesium and Zinc Malate Added for Nutritional Purposes to Food Supplements as Sources for Calcium, Magnesium and Zinc and to Calcium Malate Added for Nutritional Purposes to Foods for Particular Nutritional Uses and Foods Intended for the General Population as Source for Calcium.” *European Food Safety Authority*, www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/391a.

Pierre Kory, G. Umberto Meduri. “Clinical and Scientific Rationale for the ‘MATH+" Hospital Treatment Protocol for COVID-19 - Pierre Kory, G. Umberto Meduri, Jose Iglesias, Joseph Varon, Paul E. Marik, 2021.” *SAGE Journals*, journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066620973585.

“Rapid Risk Assessment: Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and SARS -CoV-2 Infection in Children.” *European Centre for Disease Prevention and Control*, 15 May 2020, www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment.

RD. Chavan, ST. Kothari, et al. “Inosine Pranobex Is Safe and Effective for the Treatment of Subjects with Confirmed Acute Respiratory Viral Infections: Analysis and Subgroup Analysis from a Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study.” *BMC Infectious Diseases*, BioMed Central, 1 Jan. 1970, bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1965-5.

Swann, Olivia V, et al. “Clinical Characteristics of Children and Young People Admitted to Hospital with Covid-19 in United Kingdom: Prospective Multicentre Observational Cohort Study.” *The BMJ*, British Medical Journal Publishing Group, 27 Aug. 2020, www.bmj.com/content/370/bmj.m3249.

Velikova, Tsvetelina, and Ekaterina Ivanova-Todorova. “Immunoprophylaxis of Respiratory Infections in Childhood.” *ARC Journal of Immunology and Vaccines*, ARC Journals, www.arcjournals.org/journal-of-immunology-and-vaccines/volume-3-issue-1/2.

Yousefi, Koroush MD; Poorbarat, Salar BSc; Abasi, Zohre PhD; Rahimi, Sajad BSc; Khakshour, Ali: “ Viral Meningitis Associated With COVID-19 in a 9-year-old Child: A Case Report”, *The Pediatric Infectious Disease Journal*: February 2021 - Volume 40 - Issue 2 - p e87-e98

Záhorec, Martin MUDr, Podracká,Ľudmila MUDr, Dallos, Tomáš MUDr.: " Pediatrický Multisystémový Inflamačný Syndróm v Časovej Súvislosti so SARS-CoV-2 (PIMS-TS)/ Multisystémový Inflamačný Syndróm Spôsobený Koronavírusom (MIS-C) – Diagnosticko-Terapeutický Postup . *Pediatria Pre Prax,* 5/2020 www.solen.sk/casopisy/pediatria-pre-prax/pediatricky-multisystemovy-inflamacny-syndrom-v-casovej-suvislosti-so-sars-cov-2-pims-ts-multisystemovy-inflamacny-syndrom-sposobeny-koronavirusom-mis-c-diagnosticko-terapeuticky-postup.

Zimmermann, Petra MD, PhD; Curtis, Nigel FRCPCH, PhD: "Coronavirus Infections in Children Including COVID-19", *The Pediatric Infectious Disease Journal*: May 2020 - Volume 39 - Issue 5 - p 355-368

"Zinc Supplementation for the Prevention of Pneumonia in Children Aged 2 Months to 59 Months." *World Health Organization*, World Health Organization, 2 Nov. 2018, www.who.int/elena/titles/review_summaries/zinc-pneumonia-children/en/.

Príloha č. 1

MANUÁL NA URČENIE ZÁVAŽNOSTI ZDRAVOTNÉHO STAVU DIEŤAŤA

MLADŠIEHO AKO 3 MESIACE

PRE RODIČOV/OPATROVNÍKOV DETÍ (AJ V SÚVISLOSTI S OCHORENÍM COVID 19)

Podľa veku sú pripravené informácie o príznakoch, ktoré sa môžu vyskytnúť u dieťaťa a podľa ich závažnosti je odporúčaný ďalší postup. V žiadnom prípade však nenahrádzajú lekárske vyšetrenie a odporúčanie, preto ak máte obavy, vyhľadajte lekársku radu svojho primárneho pediatra alebo pohotovostných zdravotníckych zariadení.



ČERVENÁ ZÓNA

AK MÁ VAŠE DIEŤATKO KTORÝKOĽVEK Z NASLEDUJÚCICH PRÍZNAKOV:

- Je strnulé, alebo sa minimálne pohybuje, alebo má zášklby ramien, rúk alebo nôh, ktoré neprestanú, keď ich chytíte rukami.
- Je opakovane ťažké ho zobudiť, aj keď je čas na kŕmenie.
- Bledá, mramorová koža, ktorá je nezvyčajne chladná.
- Teplota nad 38°C (neplatí, ak bolo dieťa očkované v predchádzajúcich 48 hodinách a nemá iné červené alebo oranžové príznaky – vtedy kontaktovať telefonicky svojho primárneho pediatra).
- Suché plienky (dieťa nemočí) viac ako 8 hodín.
- Výrazne sťažené dýchanie, ktoré sa prejavuje neschopnosťou piť, robí si prestávky v satí po niekoľkých hltoch, má nezvyčajne rýchle a plytké dýchanie, nevládze plakať, sú prítomné pauzy medzi nádychmi viac ako 10 sekúnd, má výrazné trvalé pískanie na hrudi pri dýchaní.
- Modrasté sfarbenie okolo úst, alebo na končekoch prstov.
- Na koži nové fialové fliačky, ktoré nemiznú, ak na kožu v mieste ich výskytu zatlačíte skleneným pohárom, alebo ktoré vyzerajú ako malé modriny.
- Zvracanie zeleného obsahu.
- Ak máte obavy, že je Vaše dieťa v ohrození života.

BEZODKLADNE VYHĽADAJTE NAJBLIŽŠÍ URGENTNÝ PRÍJEM ALEBO VOLAJTE LINKU 155 ALEBO 112, PRETOŽE VAŠE DIEŤA VYŽADUJE NEODKLADNÚ ZDRAVOTNÚ STAROSTLIVOSŤ.



ORANŽOVÁ ZÓNA

AK MÁ VAŠE DIEŤATKO KTORÝKOĽVEK Z NASLEDUJÚCICH PRÍZNAKOV:

- Ťažšie dýcha, čo sa prejavuje rozťahovaním nosových krídiel (bočné časti vchodu do nosa), vťahovaním krčnej jamky alebo svalov pod rebrami pri dýchaní, má neutíchajúci dusivý kašeľ, pripomínajúci štekanie.
- Nemá záujem o kŕmenie.
- Je nezvyčajne spavé alebo predráždené (nepretržite plače a neviete ho utíšiť).
- Známky dehydratácie – nedostatku tekutín (suché sliznice v ústach a suché pery, vpadnuté oči, neprítomnosť sĺz pri dlhšom plači, suché plienky posledných 6 hodín).
- Rýchlo sa zhoršujúca dojčenská žltačka (žltá koža na tvári, hrudníku prípadne končatinách, žlté očné bielka).
- Triaška.
- Pretrvávajúce vracanie.
- Prítomnosť krvi v stolici alebo moči.
- Ak máte obavy, že sa dieťaťu rýchlo zhoršuje zdravotný stav.

BEZODKLADNE KONTAKTUJTE PRIMÁRNEHO PEDIATRA VÁŠHO DIEŤAŤA, PODĽA MOŽNOSTÍ VÁS OBJEDNÁ NA VYŠETRENIE ČO NAJSKÔR. AK JE PO ORDINAČNÝCH HODINÁCH, VYHĽADAJTE AMBULANTNÚ POHOTOVOSTNÚ SLUŽBU ALEBO URGENTNÝ PRÍJEM, PRÍPADNE VOLAJTE LINKU 155 ALEBO 112.

Počas pandémie sa môže stať, že sa ťažšie dovoláte primárnemu pediatrovi za účelom konzultácie. Ak sa nedovoláte a vášmu dieťaťu sa po viac ako 4 hodinách nezlepší zdravotný stav, alebo sa zhoršuje, vyhľadajte najbližší urgentný príjem alebo volajte na linku 155 alebo 112.



ZELENÁ ZÓNA

AK VAŠE DIEŤATKO NEMÁ ŽIADNE ČERVENÉ ALEBO ORANŽOVÉ PRÍZNAKY, A NASTALA NIEKTORÁ Z NASLEDUJÚCICH SITUÁCIÍ:

- Dieťa je mladšie ako 2 týždne (u dojčeného dieťaťa mladšie ako 3týždne), vyzerá žlté, hlavne na tvári – ide o novorodeneckú žltačku, veľmi pravdepodobne začne postupne ustupovať – otázky zodpovie Váš pediater v rámci poradenskej starostlivosti.
- Dieťa má častú, rôzne sfarbenú stolicu - je primerané, keď má dieťa 4-6 plných plienok denne, stolicu môže mať v každej plienke, alebo raz za 1-3 dni, v prípade dojčených detí aj raz za 1týždeň, stolica môže mať rôzne sfarbenia od žltej cez oranžovú až po zelenkastú, ak sa dieťa pekne kŕmi a priberá, nie je nevyhnutné vyhľadať lekára.
- Dieťa má zvýšenú teplotu medzi 37°C a 38°C - skontrolujte dieťatko, či nie je prehriate z neprimeranej teploty v miestnosti, alebo neprimerane veľa oblečené, alebo ak sa práve zobudilo po spánku: merajte (rozbalené z perinky) s odstupom 15-20 minút. Ak nameriate zvýšenú teplotu od 37,2°C do 38°C opakovane počas niekoľkých hodín a dieťa nemá žiadne z červených alebo oranžových príznakov, dbajte na častejšie kŕmenie, sledujte močenie a kontaktujte svojho pediatra.
- Dieťa pekne pije obvyklé množstvo, budí sa na kŕmenie a plače pri hlade, viete ho utíšiť, ale máte otázky pre iné nezvyčajné prejavy, kontaktujte svojho pediatra v ordinačných hodinách.

UVEDENÉ PRÍZNAKY NEVYŽADUJÚ OKAMŽITÚ POMOC. V PRÍPADE OTÁZOK SA OBRÁŤTE NA PRIMÁRNEHO PEDIATRA VÁŠHO DIEŤATKA.

Pri iných príznakoch kontaktujte svojho primárneho pediatra za účelom konzultácie, určenia domácej liečby a ďalšieho postupu.

Referencie:
The Royal College of Paediatrics and Child Health
https://www.rcpch.ac.uk/resources/advice-parents-young-people-during-coronavirus-posters
Centers for Disease Control and Prevention
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html
National Health Servise https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/symptoms/

Preventívne postupy

Štandardné postupy

SSPPS SLS

Príloha č. 2

MANUÁL NA URČENIE ZÁVAŽNOSTI ZDRAVOTNÉHO STAVU DIEŤAŤA STARŠIEHO AKO 3 MESIACE

PRE RODIČOV/OPATROVNÍKOV DETÍ (AJ V SÚVISLOSTI S OCHORENÍM COVID 19)

Podľa veku sú pripravené informácie o príznakoch, ktoré sa môžu vyskytnúť u dieťaťa a podľa ich závažnosti je odporúčaný ďalší postup. V žiadnom prípade však nenahrádzajú lekárske vyšetrenie a odporúčanie, preto ak máte obavy, vyhľadajte lekársku radu svojho primárneho pediatra alebo pohotovostných zdravotníckych zariadení.



ČERVENÁ ZÓNA

AK MÁ VAŠE DIEŤA KTORÝKOĽVEK Z NASLEDUJÚCICH PRÍZNAKOV:

- Bledá, mramorová koža, ktorá je nezvyčajne chladná.
- Je výrazne spavé – ťažké je ho prebudiť, spí nezvyčajne dlho a nepretržite, neodpovedá na podnety primerane ani počas bdenia, takmer sa nehýbe a nenadväzuje očný kontakt.
- Je neutíšiteľne nepokojné – nepretržite plače, má nezvyčajný piskľavý plač.
- Je zmätené, dezorientované, má nezrozumiteľnú reč.
- Neprítomnosť močenia (suché plienky) u dieťaťa do roka veku viac ako 8 hodín, u dieťaťa do 3 rokov viac ako 12 hodín.
- Výrazne sťažené dýchanie, ktoré sa prejavuje nepravidelným dýchaním, veľmi rýchlym a plytkým dýchaním mimo plaču, veľmi dlhými pauzami medzi nádychmi, „lapaním" po dychu, ak pre dýchavičnosť nedokáže súvisle hovoriť, jesť alebo piť, má výrazné trvalé piskanie na hrudi pri dýchaní
- Modrasté sfarbenie okolo úst, alebo na končekoch prstov.
- Veľmi výrazná a neustupujúca bolesť alebo tlak na hrudi.
- Záchvat kŕčov (rytmické zášklby celých končatín alebo celého tela s poruchou vedomia).
- Opakovane vytrvalo vracia a má výraznú bolesť hlavy, má stuhnutú šiju (nedokáže predkláňať hlavu).
- Nové fliačiky na koži, ktoré nemiznú, ak na kožu v mieste ich výskytu zatlačíte skleneným pohárom, alebo ktoré vyzerajú ako malé modriny.
- Náhle vzniknutá alebo výrazne sa zhoršujúca bolesť v oblasti semenníkov u chlapcov.
- Dieťa utrpelo vážny úraz, alebo si spôsobilo vážne poranenie.
- Ak máte strach, lebo dieťa vyzerá veľmi choré a máte obavy, že je v ohrození života.

BEZODKLADNE VYHĽADAJTE NAJBLIŽŠÍ URGENTNÝ PRÍJEM ALEBO VOLAJTE LINKU 155 ALEBO 112, PRETOŽE VAŠE DIEŤA VYŽADUJE NEODKLADNÚ ZDRAVOTNÚ STAROSTLIVOSŤ.



ORANŽOVÁ ZÓNA

AK MÁ VAŠE DIEŤA KTORÝKOĽVEK Z NASLEDUJÚCICH PRÍZNAKOV:

- Ťažšie dýcha, čo sa prejavuje roztahovaním nosových krídiel (bočné časti vchodu do nosa), vťahovaním krčnej jamky alebo svalov pod rebrami pri dýchaní, nevie sa zhlboka nadýchnuť, rýchlo dýcha (viac ako 50/minútu vo veku 3-12mesiacov, viac ako 40/min vo veku 1-5 rokov, viac ako 30/min vo veku 6-11 rokov, viac ako 20/min nad 12 rokov), má neutíchajúci dusivý kašeľ, pripomínajúci štekanie.
- Nezaujíma sa o kŕmenie.
- Je nezvyčajne spavé alebo predráždené (nepretržite plače a neviete ho utíšiť).
- Známky dehydratácie – nedostatku tekutín (suché sliznice v ústach a suché pery, vpadnuté oči, neprítomnosť sĺz pri dlhšom plači, neprítomnosť močenia (suché plienky) u dieťaťa do roka posledných 6 hodín, u dieťaťa do 3 rokov posledných 10 hodín, u starších detí viac ako 12 hodín).
- Rýchlo sa zhoršujúca dojčenská žltačka (žltá koža na tvári, hrudníku prípadne končatinách, žlté očné bielka).
- Teplota nad 38°C viac ako 5 dní, alebo teplota nad 40°C viac ako 1 deň alebo teplota nad 39°C ak neodpovedá na liečbu liekmi proti teplote, u deti do 12 mesiacov pri teplote nad 38°C viac ako 24 hodín.
- Triaška viac ako 30 minút.
- Bolesť hlavy a svetloplachosť, nemožnosť hýbať šijou („stuhnutá" šija).
- Výrazná bolesť hrdla a výrazné slinenie a neschopnosť hltať tekutiny pri vysokej teplote.
- Pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť brucha.
- Pretrvávajúce vracanie.
- Prítomnosť krvi v stolici alebo moči.
- Výrazná bolesť svalov a zároveň neschopnosť chodiť alebo hýbať končatinami.
- Ak máte obavy, že sa dieťaťu rýchlo zhoršuje zdravotný stav.

BEZODKLADNE KONTAKTUJTE SVOJHO PRIMÁRNEHO PEDIATRA, OBJEDNÁ VAŠE DIEŤA NA VYŠETRENIE ČO NAJSKÔR. AK JE PO ORDINAČNÝCH HODINÁCH, VYHĽADAJTE AMBULANTNÚ POHOTOVOSTNÚ SLUŽBU, PRÍPADNE VOLAJTE LINKU 155 ALEBO 112.

Počas pandémie sa môže stať, že sa ťažšie dovoláte primárnemu pediatrovi za účelom konzultácie. Ak sa nedovoláte a Vášmu dieťaťu sa po viac ako 4 hodinách nezlepší zdravotný stav, alebo sa stav zhoršuje, vyhľadajte najbližší urgentný príjem alebo volajte na linku 155 alebo 112.



ZELENÁ ZÓNA

AK VAŠE DIEŤA NEMÁ ŽIADNE ČERVENÉ ALEBO ORANŽOVÉ PRÍZNAKY, DIEŤA OŠETRUJTE DOMA PODĽA POTREBY A POZORUJTE VÝSKYT AKÝCHKOĽVEK NOVÝCH PRÍZNAKOV, PRÍPADNE KONTAKTUJTE SVOJHO PRIMÁRNEHO PEDIATRA PRE KONZULTÁCIU OHĽADNE DOMÁCEJ LIEČBY A ĎALŠIEHO POSTUPU.

Referencie:
The Royal College of Paediatrics and Child Health
https://www.rcpch.ac.uk/resources/advice-parents-young-people-during-coronavirus-posters
Centers for Disease Control and Prevention
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html
National Health Servise https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/symptoms/

Preventívne postupy

Štandardné postupy

SSPPS SLS

Príloha č. 3

MANUÁL NA URČENIE ZÁVAŽNOSTI ZDRAVOTNÉHO STAVU DOSPIEVAJÚCEHO

PRE RODIČOV/OPATROVNÍKOV/DOSPIEVAJÚCICH (AJ V SÚVISLOSTI S OCHORENÍM COVID 19)

Podľa veku sú pripravené informácie o príznakoch, ktoré sa môžu vyskytnúť u dieťaťa a podľa ich závažnosti je odporúčaný ďalší postup. V žiadnom prípade však nenahrádzajú lekárske vyšetrenie a odporúčanie, preto ak máte obavy, vyhľadajte lekársku radu svojho primárneho pediatra alebo pohotovostných zdravotníckych zariadení.



ČERVENÁ ZÓNA

AK MÁ DOSPIEVAJÚCI KTORÝKOĽVEK Z NASLEDUJÚCICH PRÍZNAKOV:

- Bledá, mramorová koža, ktorá je nezvyčajne chladná a pritom spotená.
- Výrazne sťažené dýchanie, ktoré sa prejavuje nepravidelným dýchaním, veľmi rýchlym dýchaním, „lapaním" po dychu, ak pre dýchavičnosť nedokáže súvisle hovoriť, jesť alebo piť.
- Šedo-modré sfarbenie kože okolo úst, na tvári alebo na končekoch prstov.
- Veľmi výrazná neustupujúca bolesť alebo tlak na hrudi.
- Záchvat kŕčov (rytmické zášklby celých končatín alebo celého tela s poruchou vedomia).
- Zmätenosť a dezorientovanosť (ak reaguje zmätene, alebo neprimerane na podnety, alebo nereaguje vôbec), nedokáže zrozumiteľne hovoriť, cíti mdloby a výrazné závrate.
- Neutíšiteľné vracanie a výrazná bolesť hlavy.
- Nové fliačiky na koži, ktoré nemiznú, ak na kožu v mieste ich výskytu zatlačíte skleneným pohárom, alebo ktoré vyzerajú ako malé modriny.
- U chlapcov náhle vzniknutá alebo výrazne sa zhoršujúca bolesť v oblasti semenníkov.
- Ak vykašliava krvavé hlieny.
- Utrpel vážny úraz alebo si spôsobil vážne poranenie.

BEZODKLADNE VYHĽADAJTE NAJBLIŽŠÍ URGENTNÝ PRÍJEM ALEBO VOLAJTE LINKU 155 ALEBO 112, PRETOŽE DOSPIEVAJÚCI VYŽADUJE NEODKLADNÚ ZDRAVOTNÚ STAROSTLIVOSŤ.



ORANŽOVÁ ZÓNA

AK MÁ DOSPIEVAJÚCI KTORÝKOĽVEK Z NASLEDUJÚCICH PRÍZNAKOV:

- Ťažšie dýchanie, ale stále môže hovoriť v celých vetách a môže jesť a piť bez výrazného zadýchania.
- Známky dehydratácie – nedostatku tekutín (pocit výrazného smädu, vpadnuté oči, suché sliznice v ústach a suché popraskané pery, ak nebolo močenie viac ako 12 hodín).
- Triaška alebo výrazná bolesť svalov bez zjavnej príčiny (nie po cvičení, športovej námahe).
- Teplota nad 38,5°C, trvajúca viac ako 5 dní, teplota nad 40°C viac ako 3 dni, alebo teplota nad 39°C ak neodpovedá na liečbu liekmi proti teplote.
- Zhoršujúca sa bolesť hlavy a pretrvávajúce vracanie.
- Pretrvávajúca alebo zhoršujúca sa bolesť brucha.
- Prítomnosť krvi v stolici alebo moči.
- Výrazný nezvyčajný trvajúci smäd napriek príjmu veľkého množstva tekutín a nezvyčajne časté močenie.
- Úraz končatín, ktorý spôsobuje zníženú hybnosť alebo pretrvávajúcu bolesť.
- Úraz hlavy s pretrvávajúcou bolesťou hlavy a spavosťou až mdlobami.
- Ak sa cíti stále horšie a máte veľké obavy o jeho zdravotný stav.

BEZODKLADNE KONTAKTUJTE PRIMÁRNEHO PEDIATRA DOSPIEVAJÚCEHO ALEBO VŠEOBECNÉHO LEKÁRA, KTORÝ OBJEDNÁ DOSPIEVAJÚCEHO NA VYŠETRENIE ČO NAJSKÔR. AK JE PO ORDINAČNÝCH HODINÁCH, VYHĽADAJTE AMBULANTNÚ POHOTOVOSTNÚ SLUŽBU, PRÍPADNE VOLAJTE LINKU 155 ALEBO 112.

Počas pandémie sa môže stať, že sa ťažšie dovoláte primárnemu pediatrovi alebo všeobecnému lekárovi za účelom konzultácie. Ak sa nedovoláte a Vášmu dieťaťu sa po viac ako 4 hodinách nezlepší zdravotný stav, alebo sa zhoršuje, vyhľadajte najbližší urgentný príjem alebo volajte na linku 155 alebo 112.



ZELENÁ ZÓNA

AK NEMÁ DOSPIEVAJÚCI ŽIADNE ČERVENÉ ALEBO ORANŽOVÉ PRÍZNAKY, MÁ ZOSTAŤ DOMA DO ZOTAVENIA A MÁ POUŽÍVAŤ BEŽNÚ PODPORNÚ LIEČBU PODĽA PRÍZNAKOV. AK MÁTE OTÁZKY A POTREBUJETE SA PORADIŤ, KONTAKTUJTE PRIMÁRNEHO PEDIATRA DOSPIEVAJÚCEHO ALEBO VŠEOBECNÉHO LEKÁRA. POZORUJTE VÝSKYT AKÝCHKOĽVEK NOVÝCH PRÍZNAKOV.

Referencie:
The Royal College of Paediatrics and Child Health
https://www.rcpch.ac.uk/resources/advice-parents-young-people-during-coronavirus-posters
Centers for Disease Control and Prevention
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html
National Health Servise https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/symptoms/

Preventívne postupy

Štandardné postupy

SSPPS SLS

Príloha č. 4

MANUÁL NA URČENIE ZÁVAŽNOSTI ZDRAVOTNÉHO STAVU DIEŤAŤA PRE RODIČOV/OPATROVNÍKOV DETÍ PO ÚZKOM KONTAKTE S OSOBOU POZITÍVNE TESTOVANOU NA INFEKCIU, SPÔSOBUJÚCU OCHORENIE COVID 19.

Podľa veku sú pripravené informácie o príznakoch, ktoré sa môžu vyskytnúť u dieťaťa a podľa ich závažnosti je odporúčaný ďalší postup. V žiadnom prípade však nenahrádzajú lekárske vyšetrenie a odporúčanie, preto ak máte obavy, vyhľadajte lekársku radu svojho primárneho pediatra alebo pohotovostných zdravotníckych zariadení.

Ak malo Vaše dieťa úzky kontakt s osobou pozitívne testovanou na infekciu, spôsobujúcu ochorenie COVID 19:

DIEŤA MLADŠIE AKO 3. MESIACE:

Kontaktujte primárneho pediatra Vášho dieťaťa do 48 hodín.
Postupujte podľa manuálu na určenie závažnosti zdravotného stavu dieťaťa – mladšieho ako 3. mesiace.
Ak máte podozrenie, že by Vaše dieťa mohlo mať ochorenie Covid-19, nemá žiaden z červených alebo oranžových príznakov a má niektoré z nasledujúcich chronických ochorení alebo postihnutí:

- Predčasne narodené dieťa pred ukončeným 36. gestačným týždňom.
- Vrodené vývojové chyby srdca, pľúc alebo iných orgánov.
- Vrodené vývojové chyby mozgu alebo miechy, neurologické ochorenia (detská mozgová obrna, epilepsia a pod.).
- Výrazne oslabená imunita (vrodené choroby imunity, liečba liekmi, ktoré znižujú imunitu ako napr. kortikoidy).
- Závažné ochorenie krvi (ťažká anémia, poruchy tvorby krviniek, krvácavé stavy, poruchy zrážania krvi).
- Onkologické ochorenia.
- Metabolické ochorenia.
- Závažné vrodené genetické ochorenie (Downov syndróm, cystická fibróza).
- Operačný zákrok v novorodeneckom období.

Kontaktujte primárneho pediatra Vášho dieťaťa v najbližších 24-48 hodinách.

DIEŤA STARŠIE AKO 3. MESIACE:

Kontaktujte primárneho pediatra Vášho dieťaťa do 48 hodín, prípadne objednajte dieťa na testovanie po uplynutí 8 dní od posledného kontaktu s pozitívnou osobou.
Pozor! Pri výskyte ochorenia v spoločnej domácnosti sa za posledný deň kontaktu považuje 5. deň od výskytu príznakov u pozitívnej osoby alebo 5. deň od jej pozitívneho testovania (ak je pozitívna osoba bez príznakov).
Postupujte podľa manuálu na určenie závažnosti zdravotného stavu dieťaťa – staršieho ako 3. mesiace.
Ak Vaše dieťa nemá žiaden z červených alebo oranžových príznakov, a máte podozrenie, že by mohlo ísť o ochorenie Covid-19, a má niektoré z nasledujúcich príznakov:

- Teplota nad 38,5 °C.
- Novovzniknutý kašeľ, ktorý je častý – trvá viac ako hodinu, ak za 24 hodín má viac ako 3 epizódy záchvatového kašľa.
- Náhla strata chuti/čuchu.
- Hnačka prípadne vracanie (hlavne u menších detí), bolesti brucha.
- Novovzniknuté kožné vyrážky.
- Veľká únava, výrazné bolesti svalov.
- Bolesť hlavy.
- Upchatý nos, nádcha, bolesť hrdla.
- Nechutenstvo, odmietanie stravy.

Ošetrujte dieťa bežne odporúčanou domácou liečbou a kontaktujte svojho primárneho pediatra v najbližších 48 hodinách.

Ak máte podozrenie, že by Vaše dieťa mohlo mať ochorenie Covid-19 (viď vyššie), nemá žiaden z červených alebo oranžových príznakov a má niektoré z nasledujúcich chronických ochorení alebo postihnutí:

- Predčasne narodené dieťa pred ukončeným 36. gestačným týždňom.
- Vrodené vývojové chyby srdca, pľúc alebo iných orgánov.
- Závažné ochorenie srdca, pre ktoré je sledované v kardiologickej ambulancii.
- Závažné chronické ochorenie pľúc (stredne závažná alebo závažná bronchiálna astma, intersticiálne pľúcne ochorenie, bronchiektázie, tuberkulóza, cystická fibróza alebo iné ochorenie, ktoré je spojené s porušenou funkciou pľúc).
- Hypertenzia.
- Cukrovka (diabetes mellitus).
- Neurologické ochorenia (ochorenia mozgu a miechy, detská mozgová obrna, epilepsia, demencia, svalová dystrofia, stavy po poraneniach miechy a pod.).
- Výrazne oslabená imunita (liečba liekmi, ktoré znižujú imunitu ako kortikoidy, liečba onkologických ochorení ako chemoterapia alebo ožarovanie, stav po transplantáciách).
- Chronické ochorenia obličiek (chronické zlyhávanie funkcie obličiek).
- Závažné ochorenia pečene (chronický zápal pečenie, poškodenie pečene).
- Závažné ochorenie krvi (ťažká anémia, poruchy tvorby krviniek, krvácavé stavy, poruchy zrážania krvi).
- Onkologické ochorenia.
- Výrazná nadváha (obezita).
- Metabolické ochorenia.
- Závažné vrodené genetické ochorenie (Downov syndróm a pod.)

Kontaktujte svojho primárneho pediatra v najbližších 24-48 hodinách.

DOSPIEVAJÚCI:

Kontaktujte svojho primárneho pediatra alebo všeobecného lekára do 48 hodín, prípadne objednajte dospievajúceho na testovanie po uplynutí 8 dní od posledného kontaktu s pozitívnou osobou.
Pozor! Pri výskyte ochorenia v spoločnej domácnosti, sa za posledný deň kontaktu považuje 5. deň od výskytu príznakov u pozitívnej osoby alebo 5. deň od jej pozitívneho testovania (ak je pozitívna osoba bez príznakov).
Postupujte podľa manuálu na určenie závažnosti zdravotného stavu dieťaťa u dospievajúceho.
Ak máte podozrenie, že by dospievajúci mohol mať ochorenie Covid-19, a nemá žiaden z červených alebo oranžových príznakov a má niektoré z nasledujúcich príznakov:

- Teplota nad 38,5 °C.
- Novovzniknutý kašeľ, ktorý je častý – trvá viac ako hodinu, ak za 24 hodín má viac ako 3 epizódy záchvatového kašľa.
- Náhla strata chuti/čuchu.
- Hnačka, prípadne pocit na vracanie, vracanie a bolesti brucha.
- Novovzniknuté kožné vyrážky.
- Veľká únava, výrazné bolesti svalov (nie po fyzickej námahe alebo športovej aktivite).
- Bolesť hlavy.
- Upchatý nos, nádcha, bolesť hrdla.

Ošetrujte dospievajúceho bežne odporúčanou domácou liečbou a kontaktujte primárneho pediatra alebo všeobecného lekára dospievajúceho v najbližších 48-72 hodinách.

Ak máte podozrenie, že by dospievajúci mohol mať ochorenie Covid-19 (viď vyššie), nemá žiaden z červených alebo oranžových príznakov a má niektoré z nasledujúcich chronických ochorení alebo postihnutí:

- Závažné ochorenie srdca, pre ktoré je sledovaný v kardiologickej ambulancii.
- Závažné chronické ochorenie pľúc (stredne závažná alebo závažná bronchiálna astma, intersticiálne pľúcne ochorenie, bronchiektázie, tuberkulóza, cystická fibróza alebo iné ochorenie, ktoré je spojené s porušenou funkciou pľúc).
- Hypertenzia.
- Cukrovka (diabetes mellitus).
- Neurologické ochorenia (ochorenia mozgu, miechu, detská mozgová obrna, epilepsia, demencia, svalová dystrofia, stavy po poraneniach miechy a pod.).
- Výrazne oslabená imunita (liečba liekmi, ktoré znižujú imunitu ako kortikoidy, liečba onkologických ochorení ako chemoterapia alebo ožarovanie, stav po transplantáciách)..
- Chronické ochorenia obličiek (chronické zlyhávanie funkcie obličiek)
- Závažné ochorenia pečene (chronický zápal pečenie, poškodenie pečene).
- Závažné ochorenie krvi (ťažká anémia, poruchy tvorby krviniek, krvácavé stavy, poruchy zrážania krvi).
- Onkologické ochorenia.
- Výrazná nadváha (obezita).
- Metabolické ochorenia.
- Závažné vrodené genetické ochorenie (Downov syndróm a pod.)

Kontaktujte primárneho pediatra alebo všeobecného lekára dospievajúceho v najbližších 24-48 hodinách.

Referencie:
The Royal College of Paediatrics and Child Health
https://www.rcpch.ac.uk/resources/advice-parents-young-people-during-coronavirus-posters
Centers for Disease Control and Prevention
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html
National Health Servise https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/symptoms/

Preventívne postupy

Štandardné postupy

SSPPS SLS

Príloha č. 5

MANUÁL NA URČENIE ZÁVAŽNOSTI ZDRAVOTNÉHO STAVU

PRE RODIČOV/OPATROVNÍKOV (AJ V SÚVISLOSTI S OCHORENÍM COVID 19)

MIS-C – Multisystémové zápalové ochorenie u detí

Informácie a závažných príznakoch, ktoré sa môžu vyskytnúť u dieťaťa, nenahrádzajú lekárske vyšetrenie a odporúčanie, preto ak máte obavy, vyhľadajte lekársku radu svojho primárneho pediatra alebo pohotovostných zdravotníckych zariadení.

Veľmi zriedkavé ochorenie imunitného systému, ktoré sa môže vyskytnúť po prekonaní ochorenia Covid-19 u detí, presná príčina ochorenia nie je známa.

Nevieme odhadnúť, ktoré deti budú mať tieto zápalové prejavy a ktoré nie.

MISC-C sa vyskytuje len u veľmi malej časti detí, ktoré boli infikované koronavírusom.



AK MÁ VAŠE DIEŤA TEPLOTU NAD 38°C A KTORÝKOĽVEK Z NASLEDUJÚCICH PRÍZNAKOV:

- Vzhľad veľmi chorého dieťaťa (ak pretrváva aj po poklese teploty).
- Výrazná únava a bolesť svalov až celého tela.
- Bolesť brucha, vracanie alebo hnačky.
- Bolesť hlavy, stuhnutá šija, neostré videnie.
- Vyrážky na tele – hlavne na koncoch prstov rúk a nôh, ktoré môžu byť červené, opuchnuté, s ošupovaním, na tele rôzne typy výsevov – vyrážky, fľaky, červené bodky, modriny.
- Červené popraskané pery a zmeny na slizniciach v ústach (opuch a krvácanie z ďasien, afty, červený opuchnutý jazyk), nezvyčajné krvácanie z nosa.
- Červené oči bez výtoku a svrbenia.
- Neustupujúca bolesť alebo výrazný tlak na hrudi.
- Sťažené dýchanie – dýchavičnosť.
- Zmätenosť, neadekvátne odpovede, nesústredenosť a nadmerná spavosť, predráždenosť.
- Modré sfarbenie pier a tváre.
- Znížené močenie.

BEZODKLADNE KONTAKTUJTE PRIMÁRNEHO PEDIATRA SVOJHO DIEŤAŤA, OBJEDNÁ VAŠE DIEŤA NA VYŠETRENIE ČO NAJSKÔR. AK JE PO ORDINAČNÝCH HODINÁCH, VYHĽADAJTE AMBULANTNÚ POHOTOVOSTNÚ SLUŽBU, PRÍPADNE VOLAJTE LINKU 155 ALEBO 112.

POČAS PANDÉMIE SA MÔŽE STAŤ, ŽE SA ŤAŽŠIE DOVOLÁTE PRIMÁRNEMU PEDIATROVI ZA ÚČELOM KONZULTÁCIU. AK SA NEDOVOLÁTE A VÁŠMU DIEŤAŤU SA PO VIAC AKO 4 HODINÁCH NEZLEPŠÍ ZDRAVOTNÝ STAV, ALEBO SA ZHORŠUJE, VYHĽADAJTE NAJBLIŽŠÍ URGENTNÝ PRÍJEM ALEBO VOLAJTE NA LINKU 155 ALEBO 112.

AK VAŠE DIEŤA NEMÁ HORE UVEDENÉ PRÍZNAKY, ALE MÁTE OBAVY O ZDRAVIE SVOJHO DIEŤAŤA, OBRÁŤTE SA NA VÁŠHO PRIMÁRNEHO PEDIATRA.

Referencie:
The Royal College of Paediatrics and Child Health
https://www.rcpch.ac.uk/resources/advice-parents-young-people-during-coronavirus-posters
Centers for Disease Control and Prevention
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html
National Health Servise https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/symptoms/

Preventívne postupy

Štandardné postupy

SSPPS SLS

Príloha č. 6

MANUÁL PRE RODIČOV/OPATROVNÍKOV - DUŠEVNÉ ZDRAVIE
DETI A DOSPIEVAJÚCI
(AJ V SÚVISLOSTI S OCHORENÍM COVID 19)

DUŠEVNÉ ZDRAVIE a DETI V PREDŠKOLSKOM VEKU

Nezabúdajte, že aj malé deti vnímajú strach, neistotu, smútok a môžu mať vážne problémy sa s nimi vysporiadať. Pozorujte, pýtajte sa a buďte prítomní pri svojich deťoch. Malé deti nemusia vedieť vyjadriť svoje pocity, ale všímajte si zmeny v ich správaní a vývoji. Prejavy stresu sú u rôznych detí rôzne, ale majú niektoré spoločné znaky.

Buďte opatrní najmä ak sa vyskytnú tieto príznaky:
- Dieťa prestane napredovať vo vývoji – stráca aj zručnosti, ktoré už malo.
- Dieťa častejšie a bezdôvodne plače a ťažšie sa upokojí, je predráždené a precitlivené.
- Nepokojný spánok.
- Novovzniknuté pomočovanie.
- Problémy s kŕmením – nezvyčajná prieberčivosť, sklon k zápche alebo riedke stolice, bolesti brucha.
- Náhle výrazné vypadávanie vlasov, častejšie ložiskové.

Kontaktujte svojho primárneho pediatra, ktorý zhodnotí zdravotný stav Vášho dieťaťa a určí ďalší postup.

Ak má Vaše dieťa výrazné zmeny v správaní, najmä niektoré z nasledujúcich príznakov:
- Zhoršená úzkosť pri odlúčení od rodičov, utiahnutosť, nezáujem o nové podnety.
- Nové prejavy vzdoru – intenzívne záchvaty zlosti, odmietanie bežných činností.
- Požadovačné správanie a zjavná nemožnosť uspokojiť jeho požiadavky.
- Objavenie sa tém ako choroba, konflikt, agresivita alebo smrť v hrách.

Kontaktujte svojho primárneho pediatra čo najskôr alebovyhľadajte odbornú psychologickú pomoc.

DUŠEVNÉ ZDRAVIE a DETI V ŠKOLSKOM VEKU

Deti intenzívne vnímajú stres, obavy, neistotu a smútok, majú prístup k mnohým informáciám, ktoré nemusia vedieť správne vyhodnotiť a môžu mať vážne problémy sa s nimi vysporiadať. Počúvajte, pozývajte k rozhovoru a hlavne buďte prítomní pri svojich deťoch. Deti často nevedia vyjadriť svoje pocity, preto si všímajte zmeny v ich správaní. Prejavy stresu sú u rôznych detí rôzne, ale majú niektoré spoločné znaky.

Ak pozorujete na svojom dieťati niektorý z nasledujúcich príznakov:
- Nezvyčajné náhle zmeny nálady, predráždenosť, pocity beznádeje alebo zlosti, vzdor a konflikt s rodičmi a súrodencami.
- Zmeny v správaní – nezáujem o komunikáciu s okolím (s rodičmi, s priateľmi, nekomunikuje cez sociálne médiá alebo telefonicky).
- Nezáujem o činnosti, ktoré predtým prinášali radosť (prestane sa zaujímať o hry, náhle prestane cvičiť na hudobnom nástroji, nerado sa stretá s kamarátmi a pod.).
- Poruchy spánku – nevie zaspať, alebo sa často v noci budí, spí často a dlho cez deň.
- Má problémy s pamäťou, so sústredením, nechce sa mu premýšľať.
- Zhoršený prospech, nezáujem o školu.
- Zmenený príjem potravy – odmietanie, výrazná prieberčivosť a strata hmotnosti, výrazné prejedanie sa.
- Časté rozoberanie tém ako choroba, strach z nakazenia.
- Objavenie sa sebapoškodzovania (výrazné škrabanie, rezné rany na rukách, nohách, bruchu).
- Veľmi pozorne sledujte najmä deti s dlhodobými emocionálnymi alebo psychologickými problémami!

Kontaktujte primárneho pediatra svojho dieťaťa, poradí Vám a vyhodnotí potrebu odbornej psychologickej pomoci.

Ak sa v komunikácii dieťaťa objavujú zmienky o smrti, nešťastí, smútku a beznádeji, postarajte sa o bezpečnosť v domácnosti (schovajte lieky), nenechávajte dieťa samotné! Kontaktujte lekára čo najskôr.

DUŠEVNÉ ZDRAVIE a DOSPIEVAJÚCI

Ak sa cítiš vo veľkom strese, máš úzkosti alebo pociťuješ smútok, obráť sa na svojich rodičov alebo na akékoľvek blízke osoby, ktorým dôveruješ alebo na svojho lekára.

Ak ako rodič/opatrovník pozorujete na svojom dospievajúcom dieťati niektorý z nasledujúcich príznakov:

- Nezvyčajné náhle zmeny nálady, predráždenosť, pocity beznádeje alebo zlosti, časté konflikty s rodinou alebo priateľmi.
- Zmeny v správaní – nezáujem o komunikáciu s okolím (s rodičmi, s priateľmi, nekomunikuje cez sociálne médiá alebo telefonicky).
- Nezáujem o činnosti, ktoré predtým prinášali radosť (náhle prestane počúvať hudbu, prestane cvičiť na gitare, prestane sa zaujímať o varenie alebo šport a podobne).
- Poruchy spánku – nevie zaspať, alebo sa často v noci budí, spí často a dlho cez deň.
- Má problémy s pamäťou, so sústredením, nechce sa mu premýšľať.
- Zhoršený prospech, nezáujem o školu.
- Zmeny vo výzore – prestane sa starať o svoj zovňajšok, má nezvyčajný neporiadok vo svojich veciach, nedbá na osobnú hygienu.
- Zmenený príjem potravy – odmietanie, obmedzovanie množstva stravy, neustále sledovanie hmotnosti a energetických hodnôt potravín, odmietanie spoločného stolovania, prejedanie sa, výrazné zmeny v hmotnosti.
- Objavenie sa rizikového správania – zvýši sa konzumácia alkoholu a návykových látok.
- Neodkloniteľné smútenie v prípade úmrtia v blízkej rodine.
- Objavenie sa tém ako choroba, strach z nakazenia, izolácia, beznádej, smrť.
- Objavenie sa témy smrti vlastnej osoby, objavenie sa sebapoškodzovania (výrazné škrabanie, rezné rany na rukách, nohách, bruchu).
- Veľmi pozorne sledujte najmä dospievajúcich s dlhodobými emocionálnymi alebo psychologickými problémami!

Kontaktujte primárneho pediatra alebo všeobecného lekára dospievajúceho alebo vyhľadajte odbornú psychologickú pomoc.

Ak sa v komunikácii dieťaťa objavujú zmienky o smrti, nešťastí, smútku a beznádeji, postarajte sa o bezpečnosť v domácnosti (schovajte lieky), nenechávajte dieťa samotné! Kontaktujte primárneho pediatra alebo všeobecného lekára dospievajúceho do 24 hodín alebo volajte (kontaktujte): Krízová linka pomoci 0800 500 333 (krizovalinkapomoci.sk), Linka dôvery Nezábudka 0800 800 566 (linkanezabudka.sk), Linka Detskej Istoty 116 111 (ldi.sk).

Urgentný príjem nemocnice vyhľadajte v prípade, že sa vyskytlo závažné sebapoškodzovanie alebo máte vážne obavy, že k tomu môže prísť.

Referencie:
The Royal College of Paediatrics and Child Health
https://www.rcpch.ac.uk/resources/advice-parents-young-people-during-coronavirus-posters
National Health Servise https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/symptoms/
American Academy of Pediatrics https://healthychildren.org/English/health-issues/conditions/COVID-19/Pages/Signs-your-Teen-May-Need-More-Support.aspx

Preventívne postupy

Štandardné postupy

SSPPS SLS

Poznámka:
Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť
Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Odporúčaný postup Slovenskej angiologickej spoločnosti k profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov s infekciou COVID-19

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
021	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Ivar Vacula, PhD.; doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.; MUDr. Katarína Dostálová, PhD. MPH; MUDr. Andrej Džupina, PhD., MBA; doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD.; prof. MUDr. Viera Štvrtinová CSc.; doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevenicie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD. Mgr.; JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Odporúčaný postup Slovenskej angiologickej spoločnosti k profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov s infekciou COVID-19

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0134	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Ivar Vacula, PhD.; doc. MUDr. Denisa Čelovská, PhD.; MUDr. Katarína Dostálová, PhD.; MPH, MUDr. Andrej Džupina, PhD.; MBA, doc. MUDr. Mária Rašiová, PhD.; prof. MUDr. Viera Štvrtinová CSc.; doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

COVID-19, venózny tromboembolizmus, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia, antikoagulčná liečba, profylaxia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

APTT	(aktivovaný) parciálny tromboplastínový čas
ASA	kyselina acetylosalicylová
CT AG	CT- angiografické vyšetrenie
CUS	kompresívna ultrasonografia
DSS	domov sociálnych služieb
Fbg	Fibrinogén
HŽT/PE/VTE	hlboká žilová trombóza/pľúcna embólia/venózny tromboembolizmus
CHOCHP	chronická obštrukčná choroba pľúc
INR	international normalized ratio
JIS/ARO/UPV	jednotka intenzívnej starostlivosti/anesteziologicko-resuscitačné oddelenie/umelá pľúcna ventilácia
LMWH	heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou
Tr	Trombocyty
UFH	nefrakcionovaný heparín

Úvod

Infekčné ochorenie, tzv. novým coronavírusom známe ako COVID-19 je najmä pri ťažších priebehoch spojené s masívnou imunologickou odpoveďou. Súčasťou cytokínovej búrky je aj nežiadúca aktivácia zrážania krvi s klinickými dôsledkami v podobe významne zvýšeného rizika výskytu hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embólie (venózny tromboembolizmus – VTE), ako aj arteriálnych aterotrombotických príhod. Účelom tohto dokumentu je zdieľanie odporúčania – stanoviska špecialistov, ktorých konsenzus má pomôcť v optimálnej prevencii VTE u pacientov s COVID-19.

V súčasnej situácii pri nedostatku overených dát a postupov prináša denná klinická prax zdravotníckych zariadení používanie rôznych tromboprofylaktických dávok, často rutinné použitie stredných a vyšších dávok LMWH. Cieľom tohto stanoviska je uviesť dáta s podporou súčasnej medicíny dôkazov, pričom viaceré aktuálne prebiehajúce štúdie napomôžu zjednoteniu budúcich postupov a zlepšeniu tromboprofylaxie u hospitalizovaných pacientov, ako aj u časti rizikových chorých s COVID-19 ošetrovaných v domácej starostlivosti.

Diagnostika/Postup určenia diagnózy

Ultrazvukový skríning hlbokej žilovej trombózy (HŽT) u asymptomatických chorých (bez klinických príznakov HŽT) sa neodporúča. Naopak, včasná kompresívna ultrasonografia (CUS) pri akomkoľvek klinickom podozrení na hlbokú žilovú trombózu, alebo pri pátraní po zdroji embolizácie, je indikovaná tak rýchlo ako sa dá na danom pracovisku realizovať, optimálne pomocou „bed-side“ ultrazvuku. Pri zvýšených hodnotách D-dimérov je indikácia CUS v kompetencii ošetrujúceho lekára, klinické znaky HŽT/PE je však naďalej potrebné

vnímať ako najsilnejší podnet k CUS vyšetreniu. CUS vyšetrenie má optimálne realizovať angiológ alebo rádiológ (konsenzuálne stanovisko).

Laboratórne znaky vedúce k úvahe o intenzifikácii tromboprofylaxie: vzostup hladiny D-dimérov, predĺženie protrombínového času, pokles počtu krvných doštičiek (Tr) pod 100 × 109/l, alebo hladiny fibrinogénu (Fbg) pod 2 g/l, znaky intravaskulárnej hemolýzy, či syndrómu cytokínovej búrky. Posúdenie týchto parametrov môže vyžadovať konzílium hematológa.

Ostatné časti diagnostiky VTE – indikácia CT pulmoangiografie, echokardiografického vyšetrenia a podobne, ostávajú bez zmien voči bežnej praxi a všeobecne známym odporúčaniam.

Hospitalizovaní pacienti s COVID-19

Štandardné oddelenia (mimo JIS/ARO/UPV)

Chronická – udržiavacia antiagregačná/antikoagulačná liečba sa po prijatí pacienta pre COVID-19 nemá meniť ani prerušovať, ale v prípade antiagregačnej liečby, ak nie je prítomné vysoko zvýšené riziko krvácania, je potrebné pridať k antiagregačnej liečbe aj LMWH v tromboprofylaktickej dávke (napr. ku klopidogrelu 75 mg alebo ASA 100 mg pridať enoxaparin 40 mg alebo dalteparin 5000 IU alebo nadroparin 3800 IU 1 × denne s.c. u pacientov ≤ 70 kg a 5700 IU 1 × denne s.c. u pacientov > 70 kg). Je možné podávať aj nefrakcionovaný heparín (UFH), ale len v prípade núdze a nedostupnosti LMWH či inej kontraindikácie (alergia).

Neodporúčame navyšovanie dávky antikoagulačnej liečby/profylaxie u pacientov, ktorých stav sa nezhorší a nevyžaduje presun na JIS/ARO lôžka. V prípade vzostupu D-diméru odporúčame podávanie tromboprofylaktickej dávky LMWH, u pacientov s vysokým rizikom VTE a nízkym rizikom krvácania možno zvážiť pri vzostupe D-diméru > 2,0 aplikáciu plnej antikoagulačnej dávky.

Odporúčame redukciu dávky LMWH u pacientov s extrémne nízkou hmotnosťou (pod 40kg), alebo u pacientov s východiskovými hodnotami Tr pod 50 × 109/l – napr. na dalteparín 2500 j, enoxaparín 20 mg 1 × denne, fondaparinux 2,5 mg 1 x denne s.c.). U pacientov s trombocytopéniou pod 30 × 109/l alebo s krvácavými prejavmi sa vyžaduje hematologické konzílium. U pacientov s pokročilou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu pod 30 ml/min.) odporúčame zvážiť podávanie dalteparínu v neredukovanej tromboprofylaktickej dávke alebo v prípade nutnosti kombinácie s antiagregačnou liečbou redukovať dalteparin na 2500 IU 1 × denne s.c.

JIS/ARO/UPV - intenzívna starostlivosť

Odporúčame dôslednú a rutinnú tromboprofylaxiu u ťažko chorých pacientov pri pravidelnom prehodnocovaní rizík krvácania. Indikovaná je tromboprofylaktická dávka LMWH (výnimočne UFH), u pacientov s BMI ≥ 30 je nutné zvažovať navýšenie dávky o 50 %.

U imobilizovaných pacientov na UPV počas doby imobilizácie odporúčame plnú terapeutickú dávku LMWH korigovanú na hmotnosť pacienta. Pri nutnosti kombinácie s antiagregačnou liečbou odporúčame zvážiť kontrolu anti-Xa aktivity a pridanie PPI (inhibítorov protónovej pumpy). Stanovenie účinnosti pomocou anti-Xa aktivity považujeme za vhodné obzvlášť u obéznych pacientov a u gravidných pacientiek.

Ak sú k dispozícii prostriedky mechanickej tromboprofylaxie, je vhodné ich použiť v kombinácii s farmakologickou tromboprofylaxiou

Monitorovanie anti-Xa aktivity odporúčame u extrémne obéznych pacientov, v gravidite a tiež pri pokročilom renálnom zlyhávaní. U týchto pacientov je vhodné dávku LMWH (UFH) konzultovať s hematológom.

Predĺžená tromboprofylaxia po prepustení z hospitalizácie

LMWH v tromboprofylaktickej dávke (alebo NOAC/DOAC „off-label“) sa majú použiť u pacientov vo vysokom riziku VTE aj po prepustení do domácej starostlivosti po dobu 14 dní. Riziko možno odhadovať pomocou skórovacieho systému IMPROVE VTE skóre (viď nižšie
v Tabuľke č. 1). Odporúčanie platí pre skupinu pacientov so skóre ≥ 4, má sa zvážiť u pacientov
so skóre nad 2 so súčasne zvýšenými D-dimérmi.

Odporúčame zvážiť predĺženie tromboprofylaxie do 4 - 6 týždňov u selektovanej skupiny pacientov s vysokým rizikom VTE (anamnéza VTE, trombofilný stav, obezita, imobilizácia, onkologické ochorenie, COVID-19 pneumónia, sepsa, zvýšený D-dimér > dvojnásobok hornej hranice normy) pri súčasne nízkom riziku krvácania, a to aj keď už odzneli symptómy ochorenia COVID-19.

Tabuľka č. 1

IMPROVE VTE skóre	
Rizikový faktor VTE	**Skóre**
Anamnéza prekonanej VTE príhody	3
Známa trombofília	2
Súčasná paréza/plégia dolnej končatiny	2
Malignita	2
Pobyt na JIS/ARO/UPV	1
Kompletná imobilizácia dlhšia ako 1 deň	1
Vek nad 60 rokov	1

Zhodnotenie rizika VTE a predĺženie/ukončenie farmakologickej tromboprofylaxie je v kompetencii všeobecného lekára. Konziliárne môže do tohto rozhodovania vstupovať internista, infektológ, pneumológ, hematológ alebo angiológ.

VTE profylaxia u imobilizovaných pacientov s COVID-19 liečených v domácom prostredí

Nie je k dispozícii dostatočná EBM pre podporu rutinnej farmakologickej tromboprofylaxie VTE v domácom prostredí.

Domnievame sa, že symptomatickí imobilizovaní pacienti s infekciou COVID-19 s pridruženými závažnými chronickými ochoreniami (srdcové zlyhávanie, CHOCHP, chronické ochorenie obličiek, aktívne reumatické alebo onkologické ochorenie), ako aj symptomatickí imobilizovaní pacienti po prekonanej VTE príhode alebo so známou trombofíliou, môžu profitovať z pridania tromboprofylaktickej dávky LMWH po dobu trvania symptómov ochorenia COVID-19.

Odporúčame podávať tromboprofylaktickú dávku najmä u imobilizovaných pacientov/klientov DSS so symptomatickým priebehom COVID-19 po dobu trvania symptómov ochorenia.

Posúdenie pomeru riziko/benefit je plne na ošetrujúcom všeobecnom lekárovi.

Konziliárne môže do tohto rozhodovania vstupovať internista, infektológ, pneumológ, hematológ alebo angiológ.

Prerušenie/ukončenie tromboprofylaxie a liečba krvácivých komplikácií

U pacientov bez znakov aktívneho krvácania: prerušenie farmakologickej tromboprofylaxie, či antikoagulačnej liečby alebo redukcia pôvodnej dávky LMWH sa všeobecne odporúča pri hodnote Tr 30 – 50 × 109/l. K redukcii dávky už pri hodnotách Tr pod 100 × 109/l možno pristúpiť u fragilných pacientov so zvýšenou pravdepodobnosťou krvácania a súčasným

ochorením COVID 19 (napr. anamnéza krvácania do gastrointestinálneho traktu v minulosti, aktívne onkologické ochorenie s rizikom závažného krvácania, pooperačné stavy). V týchto prípadoch odporúčame konzultáciu hematológa. Pri náhlom poklese hodnôt Tr o 30 – 50 % východiskovej hodnoty po začatí profylaxie/liečby je rovnako nutná konzultácia hematológa.

Pri aktívnom krvácaní je okrem prerušenia antikoagulačnej liečby a tromboprofylaxie indikovaná substitúcia Tr s cieľom udržať ich hodnoty nad 50 × 109/l, pri predĺžení INR, resp. APTT nad 1,5 alebo poklese Fbg pod 1,5 g/l, substitúcia plazmy (15 – 25 ml/kg) alebo podanie koncentrátu Fbg. V prípade závažného krvácania/koagulopatie a nemožnosti podania plazmy – napr. pri riziku objemového preťaženia, je po konziliárnej konzultácii hematológa indikované podanie koncentrátu faktorov protrombínového komplexu.

Neodporúčame rutinné podávanie kyseliny tranexamovej u pacientov s koagulopatiou navodenou pri infekcii COVID-19.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu má prebehnúť o 3 mesiace po uvedení do platnosti, alebo pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom preventívnom alebo intervenčnom prístupe v oblasti VTE v súvislosti s ochorením COVID-19. Pravidelné prehodnotenie bude prebiehať každé 3 mesiace od uvedenia do platnosti do uplynutia doby trvania rizika – ukončenia pandémie ochorenia COVID-19. Klinický audit, zber indikátorov a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri revízii.

Literatúra

1. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. June 23, 2020. https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vteanticoagulation.
2. Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. Journal of thrombosis and thrombolysis 2020, 50(1), 72-81.
3. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-73.
4. Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R. Benefits of deep-vein thrombosis prophylaxis in the nonsurgical patient: The MEDENOX trial. Semin Hematol. 2001;38(2 Suppl 5):31-8.
5. Hughes S, Szeki I, Nash, MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients—the practical aspects. Clin Kidney J. 2014; 7(5): 442-449.
6. Chow JH, Khana AK, Kethireddy S et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. Anesthesia and analgesia, doi:10.1213/ane.
7. Li Y, Xu Y, Shi P et al. Antiplatelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis event. in patients with severe COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Altimore) 2020, 99(32), e21380.
8. McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. EBioMedicine, 2020; 61, 103026.
9. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, Jimenez D, Le Gal G, Rali P, Wells P. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020;158(3):1143-1163.
10. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.
11. Pavon i V, Gianeseloo L, Pazzi M et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill COVID-19 patients treated with higher than standard low molecular weight heparin doses and aspirin: A call to action, Thrombosis research 2020; 196: 313-317.
12. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, Zotz RB, Bergmann JF, Tapson V, Froehlich JB, Monreal M, Merli GJ, Pavanello R, Turpie AGG, Nakamura M, Piovella F, Kakkar AK, Spencer FA; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. Chest. 2011 Sep;140(3):706-714
13. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical

guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1859-1865.
14. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(5): 1023-6.

Poznámka

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Odporúčaný postup pre výkon prevencie: Nefarmakologická prevencia a liečba neurodegeneratívnych ochorení. Pohybové, kognitívne a nutričné intervencie v prevencii demencií

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
022	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Barbara Ukropcová, PhD.; Mgr. Jozef Ukropec, DrSc; MUDr. Martin Schön, PhD.; MUDr. Igor Straka, PhD; Erika Kovácsová, PhD; MUDr. Dominik Koreň; MUDr. Kristína Kulcsárová; MSc. Petronela Forišek-Paulová; doc. MUDr. Peter Minárik, PhD; doc. Mgr. Milan Sedliak, PhD; doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Peter Bartoň, MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD.; Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Kristián Šufliarsky

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Kľúčové slová

aeróbny tréning, Alzheimerova choroba, cvičenie, demencia, diéta, intervencia, kognitívna dysfunkcia, kognitívny tréning, mierna kognitívna porucha, nutrienty, pohybová aktivita, prevencia, sarkopénia, sarkopenická obezita, sedavý životný štýl, silový tréning, subjektívna kognitívna porucha, výživa, životný štýl

Zoznam skratiek

ACh	Alzeimerova choroba
ANU-ADRI	Australian National University Alzheimers Disease Risk Index, Index rizika Alzheimerovej choroby Austrálskej národnej univerzity
BDSI	Brief Dementia Screening Indicator, Krátky skríning indikujúci demenciu
BMC	Biomedicínske centrum
BMI	Body Mass Index, index telesnej hmotnosti
CAIDE	Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia, Kardiovaskulárne rizikové faktory, starnutie a incidencia demencie
CPA	Centrum pohybovej aktivity
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension, antihypertenzívna diéta
DRS	Dementia Risk Score, Skóre rizika demencie
DHA	kyselina dokozahexaénová
EBM	Evidence Based Medicine, medicína založená na dôkazoch
EDPI	European Dementia Prevention Initiative, Európska iniciatívna pre prevenciu demencie
EPA	kyselina eikozapentaénová
FINGER	Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability
fT4	free thyroxin, voľný tyroxín
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein, vysoko-senzitívne stanovený C-reaktívny proteín
HRR	Heart Rate Reserve, tepová rezerva
HATICE	Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
KT	kognitívny tréning
MAPT	Multidomain Alzheimer Preventive Trial
MCI	Mild Cognitive Impairment, mierna kognitívna porucha
MeDi diéta	Mediterranean diet, stredomorská diéta
MIND diéta	Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
MK	mastná kyselina
PA	pohybová aktivita
preDIVA	Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care
RM	Repetition Maximum, opakovacie maximum
RPE	Rate of Perceived Exertion, subjektívne vnímanie fyzickej námahy
SAV	Slovenská akadémia vied
SCD	Subjektívna kognitívna porucha

TSH	tyroideu stimulujúci hormón
VO_2max	maximálna aeróbna kapacita
SZO	Svetová zdravotnícka organizácia

Zhrnutie a odôvodnenie vývoja preventívneho postupu

Tento odporúčaný postup slúži ako odborné usmernenie a popisuje diagnostiku a intervencie, zamerané na modifikovateľné faktory životného štýlu (pohybové, kognitívne a výživové) u jedincov s vysokým rizikom demencie, u seniorov so subjektívnym (SCD) a miernym kognitívnym deficitom (MCI) a pacientov vo včasných štádiách demencie.

Cieľom preventívneho postupu je:

- Zlepšenie identifikácie rizikových faktorov životného štýlu, ktoré majú značný potenciál urýchliť progresiu poklesu kognitívnych funkcií, u jedincov s vysokým rizikom demencie, jedincov s SCD, MCI a pacientov vo včasných štádiách demencie;
- Zvýšenie záchytu komorbidít (obezita, metabolický syndróm, prediabetes a diabetes 2. typu), ktoré podporujú progresiu poklesu kognitívnych funkcií, a môžu byť pozitívne ovplyvnené úpravou životného štýlu;
- Spomalenie progresie kognitívneho deficitu a demencie, zlepšenie klinického stavu pacientov a kvality ich života vplyvom edukácie a intervencie, zameranej na dlhodobú úpravu životného štýlu;
- Zvýšenie efektivity využitia zdrojov pri implementácii navrhovaných postupov;
- Vytvorenie algoritmu diagnostiky životného štýlu a odporúčaní, použiteľného v rámci prevencie progresie kognitívneho deficitu a demencie.

Kompetencie

Prevencia kognitívneho deficitu a demencie závisí na dlhodobej spolupráci pacienta, prípadne jeho príbuzných / opatrovateľov s kompetentnými odborníkmi, ku ktorým sa zaraďujú neurológovia, psychiatri, všeobecní lekári pre dospelých, kvalifikovaní nutriční terapeuti (výživoví poradcovia), odborníci na pohybové aktivity (fyziatri-rehabilitační lekári, telovýchovní lekári, kvalifikovaní tréneri, fyzioterapeuti), psychológovia, liečební pedagógovia, sociálni pracovníci, logopédi, verejní zdravotníci, sestry a ďalší odborný personál.

Všeobecný lekár pre dospelých posudzuje celkový zdravotný stav pacienta, vrátane kardiometabolického rizika, prítomnosti pridružených ochorení a komplikácií a stanoví prognózu pacienta. V indikovaných prípadoch a po dohovore s pacientom resp. s jeho príbuznými / opatrovateľmi odošle pacienta k špecialistovi (neurológ, psychiater), a odporučí úpravu životného štýlu (písomné odporúčanie ohľadom pohybovej aktivity, výživy a kognitívneho tréningu, v spolupráci s odborníkmi v oblasti pohybovej aktivity, výživy a psychológie, špecifikované nižšie).

Lekár so špecializáciou v odbore neurológia a/alebo psychiatria: poskytuje diagnostickú a liečebno-preventívnu starostlivosť, odporúča úpravu životného štýlu (písomnou formou, s konkrétnymi odporúčaniami pohybovej aktivity, výživy, kognitívneho tréningu), edukuje a motivuje pacienta / príbuzných / opatrovateľov. V spolupráci s ďalšími odborníkmi v oblasti pohybovej aktivity, výživy a psychoterapie navrhuje pacientovi preventívny (prípadne liečebno-preventívny) postup, vrátane úpravy stravovania, pohybovej aktivity a kognitívneho tréningu. Sám alebo v spolupráci s odborníkmi (lekármi-špecialistami, ako sú diabetológ,

kardiológ a pod.) indikuje ďalšie vyšetrenia a posudzuje, navrhuje a iniciuje prevenciu / liečbu / starostlivosť v prípade komorbidít / komplikácií (frailty syndróm, kardiometabolické ochorenia, depresia a pod).

Sestra (napr. v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých, diabetológa, kardiológa, internistu, fyziatra-rehabilitačného lekára a ďalších lekárov-špecialistov, uvedených v tomto štandarde) sa podieľa na edukácii a motivácii pacienta (jeho príbuzných / opatrovateľov) k zmene, môže sa podieľať na diagnostike a monitorovaní vybraných parametrov (meranie antropometrických parametrov: BMI, obvod pása, telesné zloženie; svalovej sily, dotazníky na stanovenie profilu výživy a pohybovej aktivity, zapisovanie záznamov z akcelerometrov / krokomerov).

Nutričný terapeut zabezpečuje najmä nutričný skríning, zahŕňajúci antropometrické merania, zisťovanie vývoja telesnej hmotnosti, stravovacích návykov, 24 hodinového recallu, a podľa výsledkov navrhuje nutričnú intervenciu vzhľadom k individuálnym nutričným potrebám pacienta. Terapeut upravuje stravovacie zvyklosti a jedálniček pacienta.

Odborník v oblasti pohybovej aktivity (fyzioterapeut, telovýchovný/rehabilitačný lekár, kvalifikovaný tréner) motivuje, edukuje a poskytuje poradenstvo, v spolupráci s lekárom – špecialistom (neurológ / psychiater, diabetológ, kardiológ a ďalší) vytvára individualizovaný pohybový a cvičebný plán, ktorý zohľadňuje aktuálny zdravotný stav, silové schopnosti, fyzickú zdatnosť a zdravotné obmedzenia pacienta, a zabezpečuje odborné vedenie pri realizácii pohybového / tréningového programu.

Psychológ zabezpečuje psychologickú diagnostiku, psychologické poradenstvo a psychoterapiu. Využíva klinické (anamnéza, pozorovanie, rozhovor) a testové metódy. Psychológ sa podieľa na prevencii, edukácii, poradenstve, psychodiagnostickej a psychoterapeutickej činnosti.

Výživový poradca je voľná živnosť, ku ktorej nie je legislatívne špecifikované nevyhnutné vzdelanie (na rozdiel od nutričného terapeuta, ktorý je zdravotníckym pracovníkom, a musí mať vysokoškolské alebo úplné stredné odborné vzdelanie [Ministerstvo zdravotníctva SR 2020]. Existuje mnoho kurzov pre výživových poradcov s rôznou kvalitou a dĺžkou trvania.

Sociálny pracovník poskytuje sociálno-právne poradenstvo a podporu ako aj pomoc vo forme sociálnych služieb; pomáha pri zabezpečovaní základných potrieb, uplatňovaní a ochrane práv; vykonáva terénnu sociálnu prácu, komunikuje s klientami, úradmi a inštitúciami; poskytuje komunitnú starostlivosť a realizuje psychorehabilitáciu v rámci prevencie vzniku sociálnych a zdravotných problémov; deteguje seniorov s kognitívnymi problémami a podieľa sa na prevencii poklesu kognitívnych schopností.

Verejný zdravotník organizuje a spolupracuje na zabezpečovaní populačných skríningov, podieľa sa na edukácii, monitorovaní rizikových faktorov životného štýlu ako aj na implementácii programov komplexnej úpravy životného štýlu, v spolupráci s ostatnými odborníkmi.

Liečebný pedagóg zabezpečuje liečebno-pedagogickú diagnostiku (anamnestické vyšetrenie, analýza aktuálnych potrieb pacienta a jeho rodiny), v spolupráci s ošetrujúcim lekárom pacienta a odborníkmi v oblasti výživy a pohybovej aktivity indikuje metódy nefarmakologického prístupu (špecifikované v časti kompetencie); zabezpečuje tvorbu individuálneho a skupinového terapeutického plánu a podieľa sa na realizácii individuálnej a skupinovej nefarmakologickej prevencie a terapie (špecifikované nižšie), edukácii pacientov a

ich príbuzných, liečebno-pedagogickom poradenstve, komunitnej starostlivosti, tréningu psychosociálnych zručností, tréningu kognitívnych funkcií a aktivácii životného štýlu.

Klinický logopéd zabezpečuje skríning, diagnostiku a terapiu porúch reči a prehĺtania; s odborníkmi v oblasti výživy sa podieľa na úprave stravovacích návykov pri poruchách prehĺtania; indikuje a realizuje nefarmakologické terapeutické postupy v oblasti porúch reči a prehĺtania, cvičenie v oblasti oromotoriky, alternatívnej komunikácie, s pomôckami a bez nich; edukuje pacientov a ich rodinných príslušníkov v tejto oblasti**.**
Laboratórny diagnostik realizuje biochemické analýzy, ktoré indikuje lekár-špecialista (všeobecný lekár pre dospelých, diabetológ, neurológ, psychiater, internista a ďalší).

Indikovať vyšetrenie rizikových faktorov životného štýlu a s nimi spojených zdravotných dôsledkov / komorbidít je v kompetencii:

- Lekára - špecialistu: všeobecný lekár pre dospelých, neurológ, psychiater, diabetológ, internista, kardiológ, gastroenterológ, fyziater-rehabilitačný lekár, ortopéd

Realizovať vyšetrenie rizikových faktorov životného štýlu, ich zdravotných dôsledkov / komorbidít a kapacity absolvovať fyzický tréning je v kompetencii:

- Lekára - špecialistu: neurológ, fyziater-rehabilitačný lekár (vyšetrenie motorických funkcií a klinického stavu pacienta, posúdenie kapacity absolvovať fyzický tréning vzhľadom na stav základného ochorenia)
- Lekára - špecialistu: všeobecný lekár pre dospelých, neurológ, psychiater, diabetológ, internista, kardiológ, fyziater-rehabilitačný lekár, ortopéd (monitorovanie profilu pohybovej aktivity, kardiometabolických a antropometrických parametrov)
- Psychológa, psychiatra, neurológa, logopéda, liečebného pedagóga (posúdenie kognitívnych funkcií, kognitívny skríning v rámci primárnej a/alebo sekundárnej prevencie, psychologické testovanie, tréning kognitívnych funkcií, psychomotorická terapia, arteterapia, ergoterapia, muzikoterapia, terapia hrou, biblioterapia, dramatoterapia a podobne, psychosociálna rehabilitácia, poradenstvo, rodinná a komunitná starostlivosť a iné obdobné nefarmakologické prístupy)
- Výživového špecialistu, nutričného terapeuta (posúdenie výživy)
- Logopéda (posúdenie porúch reči a prehĺtania, posúdenie a úprava výživy)
- Fyziatra-rehabilitačného lekára, fyzioterapeuta, telovýchovného lekára (posúdenie kardiovaskulárnej kapacity absolvovať aeróbny tréning s vyššou intenzitou)
- Sestry (napr. v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých, diabetológa, kardiológa, internistu, psychiatra, fyziatra-rehabilitačného lekára a ďalších lekárov-špecialistov, uvedených v tomto štandarde). V kompetencii sestry je edukácia pacienta (jeho príbuzných / opatrovateľov), diagnostika a monitorovanie vybraných parametrov (meranie antropometrických parametrov: BMI, obvod pása, telesné zloženie; meranie svalovej sily; implementácia dotazníkov na stanovenie profilu výživy a pohybovej aktivity, sledovanie a zapisovanie záznamov z akcelerometrov / krokomerov).

Indikovať intervenciu s úpravou životného štýlu je v kompetencii:

- Lekára - špecialistu: všeobecný lekár pre dospelých, neurológ, psychiater, diabetológ, internista, kardiológ, gastroenterológ, fyziater-rehabilitačný lekár (pohybová aktivita, výživa, kognitívny tréning)
- Výživového špecialistu, nutričného terapeuta (výživa)
- Logopéda (poruchy reči a prehĺtania, výživa)
- Psychológa, liečebného pedagóga (kognitívny tréning)
- Telovýchovného lekára (pohybová aktivita, fyzický tréning)

Realizovať intervenciu / zmenu životného štýlu je v kompetencii:

- Lekára - špecialistu: fyziater-rehabilitačný lekár, telovýchovný lekár (fyzický tréning, rehabilitácia, programy pohybovej aktivity), psychiatra
- Fyzioterapeuta, kvalifikovaného trénera so skúsenosťami s prácou so staršími pacientami s / bez kognitívneho deficitu (fyzický tréning, programy pohybovej aktivity)
- Psychológa, psychiatra, liečebného pedagóga (kognitívny tréning, psychomotorická terapia, arteterapia, ergoterapia, muzikoterapia, terapia hrou, biblioterapia, dramatoterapia a podobne, reminiscenčná terapia, psychosociálna rehabilitácia, poradenstvo, rehabilitácia, rodinná a komunitná starostlivosť a iné obdobné nefarmakologické prístupy)
- Výživového špecialistu, nutričného terapeuta (výživa)
- Sestry (v ambulancii všeobecného lekára pre dospelých, diabetológa, kardiológa, internistu, kardiológa, psychiatra, fyziatra-rehabilitačného lekára a ďalších lekárov-špecialistov, uvedených v tomto štandarde) (edukácia pacienta, prípadne jeho príbuzných / opatrovateľov, diagnostika a monitorovanie vybraných parametrov) (Mikulakova a Gavalierova 2020).

Predpokladom efektivity odporúčaní spojených so zmenou životného štýlu a ich dlhodobej implementácie do života pacienta je komunikácia medzi odborníkmi (zdravotníckym aj nezdravotníckym personálom), pacientom a jeho/jej opatrovateľmi/rodinnými príslušníkmi; edukácia pacientov a rodinných príslušníkov, s cieľom zvýšiť motiváciu a adherenciu k zmene životného štýlu intervencii ako aj dlhodobé monitorovanie životného štýlu a jeho vplyvu na pacienta. Dôležité je, aby sa **monitorovanie faktorov životného štýlu a s nimi asociovaných výstupov stalo trvalou súčasťou manažmentu pacienta so zvýšeným rizikom vzniku demencie**, rovnako ako farmakoterapia či iné medicínske postupy.

Úvod

Charakteristika problému

Starnutie sa spája s postupným úbytkom kognitívnych funkcií, ktorý je do určitej miery prirodzený. K významným modifikovateľným faktorom, ktoré majú potenciál akcelerovať procesy asociované so starnutím a prispieť k patogenéze Alzheimerovej choroby (ACh) či vaskulárnej demencie, najčastejších foriem demencií, patria faktory životného štýlu ako sú **nedostatok pohybovej aktivity, nevhodná výživa a nedostatok kognitívnej stimulácie**. Poruchy kognitívnych funkcií patria medzi najčastejšie psychické ochorenia, ktoré postihujú ľudí v seniorskom veku. Práve preto je táto problematika považovaná za jednu z medzinárodných priorít Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO). Za posledné roky výrazne vzrástol počet klinických štúdií zameraných na prevenciu demencií. Výsledky poskytujú základ pre EBM, poukazujúci na efektivitu preventívnych opatrení / modifikácie životného štýlu, či už v zmysle odvrátenia, spomalenia či dokonca zvrátenia degeneratívnych procesov v mozgu. Autori viacerých štúdií pozorovali, že komplexný kognitívny tréning (Verghese et al., 2003; Valenzuela & Sachdev, 2009), ako aj zvýšenie pohybovej aktivity a fyzickej zdatnosti (Kurl et al., 2018) a špecifické zmeny vo výžive (Volkert et al., 2015, Jennings 2020) sa spájajú s nižším rizikom neurodegeneratívnych ochorení (Kurl et al., 2018, Petersson, Philippou, 2016). Výborné výsledky sa dosahujú prostredníctvom komplexnej intenzívnej modifikácie životného štýlu pod dohľadom odborníkov (Ngandu, Kivipelto et al, 2015).

Cieľ štandardu: zlepšenie / udržanie kognitívnych funkcií a samostatného fungovania jedincov / pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demencie, s preklinickým, prodromálnym a včasným štádiom demencie; zlepšenie ich zdravotného stavu; zníženie rizika vzniku / spomalenie progresie komorbidít a zvýšenie kvality života. Zadefinovanie potreby vzdelávania zdravotného personálu / odborníkov (výživa/pohyb/kognitívny tréning) a vytvorenia systému implementácie komplexnej modifikácie životného štýlu v klinickej praxi.

Cieľová populácia sú **(i)** jedinci / pacienti so zvýšeným rizikom vzniku demencie: seniori (≥ 65 rokov) so zvýšeným kardiometabolickým rizikom (metabolický syndróm, dyslipidémia, hypertenzia, viscerálna obezita, sarkopenická obezita, prediabetes alebo diabetes 2. typu/T2D); jedinci / pacienti vo veku 50 - 65 rokov s vyšším kardiometabolickým rizikom (definované vyššie) v kombinácii s rodinnou anamnézou Alzheimerovej choroby (ACh) alebo demencie iného typu; seniori s rodinnou anamnézou ACh alebo demencie iného typu; seniori s depresiou a/alebo s frailty syndrómom; **(ii)** pacienti s preklinickým (subjektívna kognitívna porucha), prodromálnym (mierna kognitívna porucha), včasným a mierne pokročilým štádiom demencie (ACh, vaskulárna demencia).

Diagnostika: preventívny kognitívny skríning v rámci primárnej a sekundárnej prevencie u cieľových populácií (charakterizovaných vyššie).

Intervencia: (i) pohybová aktivita (vytrvalostné aktivity (súvislé a intervalové): rýchla chôdza, severská chôdza, tanec, plávanie, bicyklovanie; tréning / štruktúrovaná pohybová aktivita - cvičenie pod dohľadom trénera: flexibilita, rovnováha, aeróbne cvičenie, silové cvičenie; prerušovanie sedavého správania minimálne každú hodinu venovať niekoľko minút mierne – stredne intenzívnej aktivite); **(ii)** kognitívny tréning, psychomotorická terapia, arteterapia, ergoterapia, muzikoterapia, terapia hrou, biblioterapiu, dramatoterapiu a podobne, reminiscenčná terapia, psychosociálna rehabilitácia, poradenstvo, rodinná a komunitná starostlivosť a podobne; **(iii)** úprava výživy a stravovacích návykov, suplementácia deficitov mikro- a makronutrientov.

Pred odporúčaním pohybovej intervencie je dôležité posúdenie (i) zdravotného stavu (komorbidity, zdravotné obmedzenia, medikácia); (ii) fyzickej zdatnosti, sily a preferencie pacienta a jeho pripravenosti na zmenu (anamnéza, dotazníky, objektívne meranie: krokomery, akcelerometre, aplikácie v mobilnom telefóne a pod).Vzhľadom na adaptáciu na tréning je tiež dôležité posúdenie výživy a suplementácia deficitov mikronutrientov (vitamíny, minerály) a makronutrientov (proteíny).

Merateľné parametre (výstupy): absencia progresie zhoršovania kognitívnych funkcií (udržanie kognitívnych funkcií) resp. zlepšenie kognitívnych funkcií (kognitívne testy); udržanie / zlepšenie samostatného fungovania pacientov s diagnostikovanou demenciou; zlepšenie kvality života (testy špecifikované v časti venovanej diagnostike); absencia progresívneho zhoršovania resp. zlepšenie kardiometabolických rizikových faktorov (parametre metabolického syndrómu, lepšia kompenzácia T2D); zlepšenie antropometrických parametrov: pokles BMI / obvodu pása, úprava telesného zloženia: pokles tukovej hmoty, zvýšenie svalovej hmoty, pokles viscerálnej adipozity; zvýšenie svalovej sily (ručná dynamometria); zrýchlenie chôdze v teste merania rýchlosti chôdze na 10m a/alebo v 6 minútovom teste chôdze; zlepšenie priestorovej orientácie a absencia progresie, resp. zlepšenie sprievodných klinických prejavov demencie (napr. depresia, strata chuti do jedla,

sociálna izolácia); pokles tepovej frekvencie, pokles tlaku krvi, zvýšenie aeróbnej fyzickej zdatnosti (zvýšenie maximálnej aeróbnej kapacity - VO_2max: Rockportov test chôdze na 1609m, spiroergometria).

Cieľoví odborníci, pre ktorých je štandard určený: praktickí lekári, neurológovia, psychiatri, ďalší lekári-špecialisti (diabetológovia, endokrinológovia, kardiológovia, gastroenterológovia, ortopédi); klinickí psychológovia, liečební pedagógovia, klinickí logopédi, sociálni pracovníci; výživoví špecialisti, nutriční terapeuti; fyzioterapeuti, telovýchovní lekári, fyziatri-rehabilitační lekári, kvalifikovaní tréneri; verejní zdravotníci.

Pri tvorbe týchto odporúčaní sme vychádzali z aktualizovaných odporúčaní a odborných štandardov, metaanalýz, systematických prehľadných článkoch a relevantných klinických štúdií, vybraných na podklade definovaných kľúčových slov a inklúznych / exklúznych kritérií.

Prevencia

Vzhľadom na väčší potenciál preventívnej intervencie ovplyvniť preklinické či prodromálne štádiá demencií, je veľmi dôležité zamerať sa na primárnu eventuálne sekundárnu prevenciu, s včasnou diagnostikou a so zameraním na ľudí so zvýšeným rizikom demencie, s minimálnou alebo žiadnou symptomatológiou (Salva et al. 2011).

Verghese et al. (2003) skúmali vzťah medzi voľnočasovými aktivitami 469 kognitívne zdravých seniorov vo veku medzi 75-85 rokov a rizikom demencie. Z informácií o týždennej frekvencii 6-tich kognitívne zameraných (čítanie kníh/novín, písanie pre vlastné potešenie, lúštenie krížoviek, hranie stolových hier/kariet, účasť na skupinových diskusiách, hra na hudobný nástroj) a 11-tich športových (tenis/golf, plávanie, bicyklovanie, tanec, skupinové cvičenie, tímové športy napr. bowling, chôdza, chôdza do schodov, domáce práce, starostlivosť o vnúčatá) autori odvodili skóre kognitívnych (0-42) a pohybových (0-77) aktivít. Pri 5-ročnom sledovaní sa demencia rozvinula u 124 sledovaných seniorov (61 z nich malo ACh, 60 vaskulárnu demenciu, 25 demenciu zmiešanej etiológie a 8 iné typy demencie). Seniori, ktorých skóre kognitívnych aktivít bolo aspoň 8, mali riziko demencie počas 5-ročného sledovania znížené na polovicu a seniori so skóre kognitívnych aktivít >11 bolo riziko nižšie až o 67%. Aj ďalšie neskôr publikované prehľadné práce naznačili, že mentálna aktivita v každodennom živote človeka môžu ovplyvňovať kognitívne zdravie a znížiť riziko demencie (Stern, Munn, 2010; Cheng, 2016), avšak existujúce dôkazy nie sú dosť silné na to, aby sa z nich dala vyvodiť priama príčinná súvislosť. Na základe EBM úspech prináša najmä komplexná intervencia zahŕňajúca kognitívny tréning a pravidelnú fyzickú aktivitu (Rosenberg et al., 2018), optimálne v kombinácii s úpravou výživy.

Na výskume preventívnych stratégií na zníženie rizika demencie intenzívne spolupracujú medzinárodné skupiny výskumníkov v Európskej iniciatíve pre prevenciu demencie – European Dementia Prevention Initiative (EDPI). Táto iniciatíva vznikla v roku 2011, a odvtedy rozbehla už štyri randomizované kontrolované klinické štúdie týkajúce sa problematiky prevencie demencie, a to projekt preDIVA (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care), FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability), MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial) a zatiaľ najnovšiu štúdiu HATICE (Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly) (European Dementia Prevention Initiative 2015).

FINGER je randomizovaná kontrolovaná intervenčná štúdia, prebiehajúca vo Fínsku. Populáciu predstavuje 1200 participantov vo veku 60 až 77 rokov (na začiatku výskumu), ktorí majú zvýšené riziko demencie, a ich kognitívny výkon je mierne nižší ako je očakávaný výkon pre danú vekovú skupinu, avšak nie je výrazne narušený. Počas dvoch rokov podstúpili participanti multidoménovú intervenciu pozostávajúcu z nutričného poradenstva, fyzického a kognitívneho tréningu a sociálnej aktivity. Sledované a liečené boli tiež kardiometabolické rizikové faktory a ochorenia. Kontrolná skupina dostávala bežnú medicínsku starostlivosť. Viacdoménová intervencia, ktorá zahŕňa úpravu výživy, pravidelné cvičenie, kognitívny tréning a manažment kardiovaskulárneho rizika, zlepšila resp. udržala kognitívne fungovanie u ľudí so zvýšeným rizikom demencie (Ngandu et al., 2015). Experimentálna skupina sa zlepšila oproti kontrolnej skupine v parametroch všeobecnej kognície aj v špecifických kognitívnych doménach vysoko relevantných pre každodenné fungovanie (exekutívne funkcie, rýchlosť spracovania a reakcie na podnety). Významným výsledkom je tiež zníženie incidencie chronických neprenosných ochorení (zlyhávanie srdca, cerebrovaskulárne, nádorové ochorenia a ochorenia muskuloskeletálneho aparátu) u seniorov, ktorí absolvovali intenzívnu a dlhodobú (2 roky) modifikáciu životného štýlu (Marengoni et al, 2017). Účastníci štúdie FINGER sú stále v sledovaní, s cieľom stanoviť účinnosť dlhodobej multidoménovej intervencie v prevencii demencie.

Randomizovaná kontrolovaná intervenčná štúdia MAPT sa vzhľadom na multifaktoriálnu podmienenosť ACh podobne ako FINGER zameriava na vplyv 3-ročnej multidoménovej intervencie (nutričné poradenstvo, fyzický a kognitívny tréning) v spojení so suplementáciou omega-3-polynenasýtenými mastnými kyselinami (PNMK) na kognitívny výkon u seniorov vo veku nad 70 rokov. Participanti, ktorí mali subjektívne ťažkosti s pamäťou, narušenú jednu inštrumentálnu aktivitu bežného života v teste IADL (Instrumental Activities of Daily Living) a pomalé tempo chôdze. Cieľom bolo overiť efektivitu 3-ročnej multidoménovej intervencie, ktorá nebude prebiehať pod častým (niekoľko-krát do týždňa) dohľadom odborníkov, ale spoľahne sa na účinnosť spoločných „tréningových a motivačných" stretnutí, uskutočňovaných v približne mesačných intervaloch. Pacienti sa rozdelili do štyroch ramien: (i) multidoménová intervencia, (ii) multidoménová intervencia v kombinácii so suplementáciou omega-3-PNMK, (iii) suplementácia omega-3-PNMK a kontrolná skupina bez intervencie. Ukázalo sa, že takýto menej intenzívny preventívne-terapeutický prístup nedokáže ovplyvniť s vekom spojené zníženie kognitívnych funkcií u pacientov s SCD (Andrieu et al. 2017).

Štúdia HATICE využíva novú intervenčnú stratégiu vo forme interaktívnej internetovej platformy, s cieľom ovplyvniť rizikové faktory životného štýlu v rámci prevencie demencie a kardiovaskulárnych chorôb. Kontrolná skupina dostáva len všeobecné odporúčania (Barbera et al. 2018).

Kognitívna aktivita znižuje riziko demencie, spomaľuje rozvoj ochorenia (Lehert et al., 2015; Kwon et al., 2020) a zlepšuje kvalitu života (Han et al. 2017). Môže byť súčasťou bežnej dennej činnosti alebo zábavou, podľa postoja pacienta. Podľa Fertalova et al. (2017) však u niektorých pacientov v miernom a v ťažšom štádiu choroby kognitívny tréning vyvoláva negatívne reakcie - depresie a frustrácie. U niektorých práve naopak, má KT pozitívny účinok aj na úzkosť a depresiu (García-Casal et al., 2017)

Richard et al. (2012) uvádzajú, že je náročné nájsť optimálnu populáciu, optimálnu intervenciu a optimálny dizajn preventívnej štúdie. Klinické štúdie zamerané na prevenciu by mali byť veľké, medzinárodné a dlhotrvajúce. Vek cieľovej populácie by mal byť 50 až 70 rokov bez signifikantného kognitívneho poškodenia, avšak so zvýšeným rizikom vzniku neurodegeneratívneho ochorenia, a to z hľadiska rizikových faktorov, na zmiernenie ktorých sa intervencia zameriava. Intervencia by mala byť multikomponentná a spájať farmakologické a nefarmakologické prístupy, trvať viac rokov, s niekoľkoročným následným sledovaním.
Kognitívne intervencie sú v prevencii neurodegeneratívnych ochorení veľmi dôležité a možno ich zaradiť medzi základné ochranné faktory vzniku a progresie poklesu kognitívnych funkcií. Intervencie so zameraním na podporu kognitívnych funkcií boli efektívne nielen v populácii seniorov alebo u aktívnych zdravých seniorov, ale aj u ľudí s poklesom kognitívnych funkcií. Medzi kognitívne intervencie zaraďujeme aj kognitívny tréning (Čunderlíková et al., 2016; Hussenoeder, Riedel-Heller, 2018), ktorý sa považuje za jeden z významných nástrojov na udržiavanie a zlepšovanie tých kognitívnych funkcií, ktoré sa zhoršujú pri neurodegeneratívnych ochoreniach.
Účinnosť kombinácie kognitívneho tréningu a fyzického cvičenia u pacientov s demenciou naznačuje aj pilotná randomizovaná štúdia, ktorá mala za cieľ testovať uskutočniteľnosť takejto intervencie u seniorov (≥65 rokov) s miernym kognitívnym deficitom (MoCA skóre 15–26 z of 30) (Binns et al., 2020). Pozitívne závery vyslovilo aj množstvo systematických prehľadných článkov a metaanalýz (Ruthirakuhan et al., 2012; Csukly et al., 2014; Karssemeijer et al., 2017). Za pozornosť stojí aj 3-mesačná randomizovaná dvojito-zaslepená intervenčná štúdia čínskych autorov (Cheng et al. (2012), ktorí porovnávali účinky viacdoménovej kognitívnej intervencie (2x týždenne/12 mesiacov), zameranej na pamäť, úsudok, stratégie riešenia problémov, vizuálno-priestorovú orientáciu, manuálnu zručnosť, pohybovú aktivitu) a jednodoménového KT (schopnosť usudzovania). Trojmesačná intervencia prebiehala 2x1 hodinu týždenne v skupinách po 15 ľudí. Oba druhy tréningov zlepšili kognitívne schopnosti, pričom jednodoménový KT výraznejšie zlepšil vizuálno-priestorové a konštrukčné schopnosti, kým viacdoménový viac zlepšil pamäť. Najvýraznejšie bolo vplyvom oboch intervencií zlepšené usudzovanie, výraznejší bol však efekt viacdoménového tréningu, ktorý zároveň pretrvával aj po 6 až 12 mesiacoch, zatiaľ čo efekt jednodoménového KT sa počas 6-a 12 mesačného sledovania stratil. Účinky kognitívneho tréningu boli skúmané v rámci primárnej prevencie aj u seniorov bez kognitívneho deficitu. Desať kognitívnych tréningov zameraných na špecifickú kognitívnu doménu merateľne zlepšilo kognitívny výkon seniorov v cieľovej oblasti v porovnaní s kontrolami (Ball et al., 2002).
Kognitívny tréning môže pôsobiť preventívne ovplyvnením funkčnosti a štruktúry mozgu. Špecificky môže zvyšovať objem sivej mozgovej hmoty a hrúbku mozgovej kôry, štrukturálnu integritu bielej mozgovej hmoty, obsah kreatínu a cholínu a špecificky modulovať metabolizmus glukózy vo vybraných štruktúrach mozgu (Belleville and Bherer, 2012). Paralelne so zlepšením pamäte sa mení aktivita hipokampu počas testovania pamäte (Kirchoff et al. 2012). Lovden et al ukázali, že hipokampus mladých dospelých i seniorov si môže pro 4 mesačnom kognitívnom tréningu zameranom na priestorovú orientáciu udržiavať neuronálnu plasticitu (objem/aktiváciu) aj počas nasledujúcich 4 mesiacov (Lovden et al., 2011).

Klinická štúdia ACTIVE (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly) popísala zlepšenie trénovaných kognitívnych funkcií vplyvom kognitívneho tréningu a zlepšenie každodenného fungovania seniorov. Autori práce odporúčajú vytvoriť tréningy zamerané na viacero kognitívnych domén, ktoré majú väčší potenciál ovplyvniť aktivity bežného života a oddialiť nástup funkčného poklesu spojenom so starnutím (Tzuang et al., 2018).

Pohybová aktivita v prevencii kognitívnych porúch a demencií

Pohybová aktivita je významnou súčasťou prevencie a liečby kognitívnych porúch, ktorá má kapacitu znížiť riziko demencie (Erickson et al., 2012, 2019), najlepšie výsledky možno dosiahnuť pri jej kombinácii s úpravou stravovacích návykov, kognitívnym tréningom a sledovaním / úpravou kardiometabolických rizikových faktorov (Ngandu et al., 2015). Pravidelné cvičenie zvyšuje výdaj energie, upravuje sa telesné zloženie a navodzuje integrovanú adaptačnú odpoveď organizmu, ktorej cieľom je lepšia pripravenosť na vyšší výkon (zvýšenie funkčnej kapacity/rezervy). Tento adaptačný proces je sa spája so špecifickými systémovými zmenami na úrovni sekrécie tzv. exerkínov - bioaktívnych molekúl, ktoré sa pri každom cvičení uvoľňujú do systémovej cirkulácie, s cieľom zabezpečiť synchronizovanú systémovú adaptačnú odpoveď na cvičenie (Pedersen 2019, Valenzuela et al., 2020). Zloženie a špecifické účinky týchto regulačných zmien závisia od dĺžky, intenzity a charakteru záťaže.

Pravidelné cvičenie ovplyvňuje aj pokojový výdaj energie optimalizáciou energetického metabolizmu a funkčného stavu kostrového svalstva a tukového tkaniva a ponúka sa ako fyziologický prostriedok využiteľný v prevencii a liečbe mierneho kognitívneho deficitu u seniorov (Westerterp KR, 2018; Tremblay A, a kol 1986; Speakman JR, 2003, CHong et al., 2020).

Ukazovatele účinnosti pravidelnej pohybovej aktivity (Matoulek M et al., 2020, Duggal NA a kol., 2018; Pollock RD a kol., 2018):

Krátkodobé (minúty, hodiny, dni)

- zlepšenie kontroly glykémie, a citlivosti na inzulín;
- krvný tlak (akútne pri záťaži stúpa, ale potom sa na niekoľko hodín znižuje);

Strednodobé (týždne)

- zlepšenie celotelového metabolizmu mastných kyselín a glukózy;
- adaptačné zmeny v objeme a štruktúre kostrových svalov (zastúpenie glykolytických a oxidatívnych svalových vlákien), ktoré zlepšujú funkčný stav svalu;
- adaptačné zmeny endokrinnej / integrujúcej úlohy svalu pri celotelovej adaptácii na cvičenie;
- zníženie objemu jednotlivých tukových buniek, čo znamená zlepšenie ich funkčnej kapacity uskladňovať a mobilizovať energiu podľa potrieb organizmu.

Dlhodobé (mesiace)

- zníženie telesnej hmotnosti a zmeny telesného zloženia (zvýšenie objemu svalovej hmoty, zníženie viscerálneho a podkožného tuku)
- dlhodobá kompenzácia T2D (HbA1C), ak je ochorenie prítomné
- dlhodobá kompenzácia krvného tlaku
- zvýšenie fyzickej zdatnosti (VO_2max)
- zníženie rizika chronických neprenosných ochorení, vrátane demencie
- zlepšenie výkonu v špecifických kognitívnych doménach
- spomalenie procesov starnutia

- Zníženie celkovej mortality v súvislosti s vyššou fyzickou zdatnosťou (Blair SN a kol, 1989; Kokkinos a kol. 2008; McAuley a kol. 2016).

Nutričná intervencia v prevencii kognitívnych porúch a demencií

Primárna prevencia. Porucha kognitívnych funkcií je výsledkom pôsobenia a interakcie mnohých faktorov, ako sú vek, demografické, genetické, sociálno-ekonomické, environmentálne alebo nutričné faktory. Doposiaľ je akceptovaných 12 potenciálne modifikovateľných rizikových faktorov vzniku kognitívnej poruchy a demencie (bez ohľadu na etiológiu): úroveň vzdelania, sluch/hypacusis, artériová hypertenzia, nikotinizmus, alkoholizmus, obezita, depresia, sedavý životný štýl, diabetes mellitus, redukovaný sociálny kontakt, kraniotrauma, znečistenie ovzdušia. Z nich je nutričnými intervenciami možné modifikovať štyri faktory, a znížiť tak riziko rozvoja kognitívnej poruchy a demencie. [Livingston G et al.,2020]. V rámci primárnej prevencie kognitívnej poruchy a demencií je z pohľadu nutričných intervencií možné aplikovať tie, ktoré vedú ku korekcii artériovej hypertenzie, k dobrej kompenzácii diabetu, redukcii telesnej hmotnosti a k reštrikcii až úplnej absencii príjmu alkoholu. Prevencia vzniku vyššie uvedených rizikových faktorov je v rámci primárnej prevencie rozvoja demencie aplikovateľná na celú kognitívne intaktnú populáciu. Ak sa u jednotlivca niektorý z rizikových faktorov už vyskytuje, je vhodné ho v rámci primárnej prevencie demencií modifikovať/redukovať. Dôležitým krokom je rozpoznanie rizikových jedincov. Na tento účel slúžia skórovacie nástroje ako CAIDE, BDSI, ANU-ADRI a DRS [Licher et al 2018, Sindi et al., 2015].

Sekundárna prevencia. Predstavuje aplikáciu takých intervencií, ktoré vedú k spomaleniu progresie už prebiehajúceho patologického procesu. V rámci sekundárnej prevencie je snaha nutričnými intervenciami ovplyvniť mechanizmy ako oxidačný stres, aseptické neuroinflamatórne a neuroimunitné procesy [Vlachos et al., 2019]. Významné rizikové faktory asociované s progresiou kognitívnej poruchy sú hypertenzia a diabetes mellitus [Crous-Bou et al., 2017]. Tzv. „okno“ pre optimálnu sekundárnu intervenciu sa presúva v rámci kontinua miernej kognitívnej poruchy až ťažkej demencie skôr do oblasti preklinických (SCD) a včasných štádií ochorenia (MCI pri ACh) [Crous-Bou et al., 2017].

Epidemiológia

Podľa odhadov je Alzheimerovou chorobou celosvetovo postihnutých približne 24 miliónov jedincov (Sosa-Ortiz et al., 2012), pričom sa medzi rokmi 2000 a 2050 napríklad v USA očakáva až štvornásobný nárast prevalencie tohto ochorenia (Brookmeyer et al., 1998). Presný počet pacientov s ACh na Slovensku nie je známy kvôli nedostatku epidemiologických údajov, podľa odhadov však demenciou trpí približne 50 000 – 60 000 jedincov, pričom do roku 2040 by toto číslo malo stúpnuť na približne trojnásobok (alzheimer-europe.org). Incidencia vzniku ACh v Európe je v súčasnosti odhadovaná na 11 na 1000 osoba-rokov, s takmer dvojnásobne vyššou incidenciou u žien ako u mužov (Niu et al., 2017). Pre 65-ročného človeka je riziko vzniku ACh do konca života 10,5% (Sperling et al., 2011).

Etiológia a patofyziológia

Najvýznamnejším neovplyvniteľným rizikovým faktorom vzniku ACh je vek. Vo vekovej kategórii 60-69 ročných je prítomnosť β-amyloidu a neurodegeneratívneho procesu spojeného s kognitívnym deficitom dokázaná u 2,5%, v kategórii 70-79 ročných u 13,2% a u starších ako 80 rokov až u 31% jedincov (Jack et al., 2015). Medzi ďalšie dôležité nemodifikovateľné rizikové faktory sa zaraďuje genetická predispozícia. Alela APOE ε4, ktorá sa považuje za najvýznamnejší genetický rizikový faktor ACh, sa vyskytuje u 20-25% populácie (Deane et al., 2008), a jej nositelia významne profitujú z modifikácie životného štýlu, čo poukazuje na dôležitú úlohu faktorov vonkajšieho prostredia v patogenéze neurodegeneratívnych ochorení. Podľa Barnesa je až za polovicu všetkých prípadov ACh zodpovedných sedem modifikovateľných rizikových faktorov, medzi ktoré patria diabetes 2. typu, hypertenzia a obezita v strednom veku, fajčenie, depresia, kognitívna a fyzická inaktivita (Barnes, 2011). Nedostatok pohybu je významným modifikovateľným rizikovým faktorom vzniku ACh. Približne 13% prípadov Alzheimerovej choroby sa kauzálne pripisuje sedavému spôsobu života a 25-percentná redukcia sedavého správania by mohla globálne zabrániť asi 1 miliónu prípadov tohto neurodegeneratívneho ochorenia (Barnes, 2011). Okrem priameho negatívneho vplyvu na riziko vzniku neurodegeneratívneho procesu však fyzická inaktivita akceleruje vznik aj ďalších kardiometabolických rizikových faktorov neurodegeneratívnych ochorení, ako obezita, T2D alebo hypertenzia.

V literatúre sa ako kľúčový mechanizmus v patogenéze ACh najčastejšie spomína klasická amyloidová hypotéza, v ktorej zohráva kľúčovú úlohu akumulácia proteínu APP (Amyloid precursor protein) (Haas, 1992). Hlavnú úlohu v patogenéze familiárnej formy ACh, ktorá sa typicky prejavuje pred 65. rokom života, zohráva prítomnosť špecifických genetických mutácií, s následným zvýšením produkcie toxického β-amyloidu. Familiárna forma je však raritná a predstavuje menej ako 1% prípadov ACh. V patogenéze sporadickej formy ACh, ktorá sa zvyčajne prejavuje vo vyššom veku, hrá dominantnú úlohu prítomnosť rizikových faktorov vonkajšieho prostredia v kombinácii s genetickou predispozíciou, v dôsledku čoho dochádza k narušeniu signálnych dráh kľúčových pre stabilitu a funkčnosť neurónov. Najvýznamnejšou genetickou predispozíciou vzniku sporadickej formy ACh je prítomnosť alely APOE ε4, ktorá zvyšuje riziko vzniku ochorenia u heterozygotov 3-násobne a u homozygotov až 15-násobne. Dôležitou charakteristikou patogenézy ACh je aj mitochondriálna dysfunkcia, ktorú potencuje nedostatok pohybu a vyšší kalorický príjem. β-amyloid priamo interaguje s určitými mitochondriálnymi enzýmami izolovanými z mozgov animálnych modelov, čo by mohlo naznačovať schopnosť β-amyloidu indukovať toxicitu v mitochondriách (Lustbader et al., 2004), v ktorých sa β-amyloid môže akumulovať. Demencie tiež charakterizuje prítomnosť chronického systémového subklinického zápalu, vznikajúceho v dôsledku sedavého životného štýlu, sarkopenickej obezity s úbytkom svalovej hmoty a ektopickou akumuláciou lipidov v netukových tkanivách, poruchy metabolizmu či alterácií na úrovni črevného mikrobiómu. Zaujímavé je, že zmeny črevného mikrobiómu súvisia tiež so vznikom poruchy metabolizmu glukózy, a sú ovplyvniteľné aj pohybovou aktivitou (Hansen et al., 2015).

Definícia a klasifikácia

Kognitívna dysfunkcia je charakterizovaná subjektívnym či objektívne merateľným poklesom aspoň jednej z domén kognitívnych (poznávacích) funkcií (epizodická pamäť, verbálne schopnosti, priestorová orientácia, exekutívne funkcie)

Subjektívna kognitívna porucha (Subjective Cognitive impairement; SCD) je definovaná ako subjektívny pocit poklesu akejkoľvek z kognitívnych funkcií, pričom nie je požadovaný objektívny dôkaz tohto stavu. Viaceré longitudinálne štúdie poukázali na SCD ako na rizikový faktor pre vznik objektívne merateľného kognitívneho deficitu a pre demenciu typu ACh. Napriek tomu, že subjektívny kognitívny deficit môže predstavovať prvý klinický príznak demencie Alzheimerovho typu, vzhľadom na absenciu objektivity v jeho posudzovaní, multietiologický pôvod a individuálnu variabilitu však nemusí nevyhnutne viesť k vzniku demencie.

Mierna kognitívna porucha (Mild Cognitive Impairment; MCI) predstavuje syndróm s viacerými možnými klinickými profilmi na podklade rozličnej etiológie. Prodromálne štádium ACh je iba jedným z podtypov MCI, pričom ako MCI sa tiež môžu označovať stavy s poklesom iných kognitívnych domén, a to aj bez prítomnosti poruchy pamäte (tzv. amnestické a non-amnestické MCI). Podľa najnovšej definície sa MCI charakterizuje ako zmena kognitívnych schopností jedinca, ktorá by mala byť na základe neuropsychologického vyšetrenia potvrdená objektívne merateľným poklesom výkonnosti minimálne v jednej kognitívnej doméne.

Klasifikácia MCI zahŕňa:

1. amnestické MCI (objektívne merateľné poškodenie epizodickej pamäte),
2. viacdoménové MCI (súčasné poškodenie epizodickej pamäte spolu s poškodením inej kognitívnej domény) a
3. neamnestické MCI (poškodenie iných kognitívnych domén bez poškodenia epizodickej pamäte, napr. exekutívnych funkcií, jazyka či priestorovej orientácie).

Alzheimerova choroba (ACh) je najčastejšie sa vyskytujúcim neurodegeneratívnym ochorením s charakteristickým postihnutím glutamátergických neurónov v oblasti neokortexu a v entorinálnej kôre mediálnej časti temporálneho laloka, ako aj v cholinergických neurónoch v *nucleus basalis*. Neuróny a synapsy v týchto oblastiach podliehajú procesom neurodegenerácie, ktorý sprevádza narušenie homeostázy neurónov s akumuláciou patologických proteínov vo forme agregátov β-amyloidu extracelulárne a neurofibrilárnych klbiek z hyperfosforylovaného τ-proteínu intracelulárne (Coppedé et al., 2006). V patogenéze ACh sa popisuje aj neurovaskulárna dysfunkcia, abnormality bunkového cyklu, prítomnosť zápalu, oxidačného stresu a mitochondriálna dysfunkcia. Z etiopatogenetického hľadiska rozlišujeme 2 základné formy ACh, familiárnu a sporadickú formu. Spája sa s progresívnou poruchou kognitívnych funkcií, ktorá interferuje so samostatným fungovaním jedinca v bežnom živote. Typickým prvým klinickým prejavom je poškodenie epizodickej pamäti s nedostatočnou schopnosťou vybavovania, ktorá nie je normalizovaná ani napovedaním.

Vaskulárna demencia je druhým najčastejším typom demencie a predstavuje približne 20% prípadov demencií. Patofyziologickým podkladom jej vzniku je postihnutie cievneho zásobenia mozgu. Klinické symptómy závisia predovšetkým od lokalizácie ciev zasiahnutých poškodením. Rizikové faktory pre tento typ demencie sú do značnej miery totožné s

kardiometabolickými rizikovými faktormi, a pacienti s hypertenziou, chronickým ochorením srdca či s diabetom majú výrazne zvýšené riziko vzniku vaskulárnej demencie.

Klinický obraz

V klinickej praxi sa diagnostika demencie zakladá na prítomnosti progesívneho amnestického poškodenia s narušením sociálnych činností a aktivít každodenného života (Cummings et al., 2004). Priemerný vek objavenia sa klinických prejavov ACh je u homozygotných nositeľov alely APOE ε4 68 rokov a u heterozygotných nositeľov 76 rokov. Jedinci s negativitou tejto alely majú priemerný vek začiatku klinických príznakov ACh až 84 rokov (Corder, 1993). Postupne sa pridružujú aj ďalšie príznaky ako afázia, apraxia, poruchy orientácie či exekutívnych funkcií, pričom v neskorších štádiách ochorenia dochádza už aj k poruche schopnosti vybavovania si starších pamäťových stôp (Small et al., 1997). Medzi včasné príznaky demencie patrí aj depresia a porucha čuchu ako preklinické príznaky neurodegeneratívneho procesu. Vo vyšších štádiách ochorenia sa pozorujú tiež zmeny osobnosti, sociálna izolácia, strata spontánnosti, narušenie emočných prejavov, zmätenosť či poruchy spánku. Neskôr sa môže objaviť aj obmedzenie mobility so zvýšeným rizikom pneumónií, s inkontinenciou a zlyhaním základných fyziologických funkcií. Medzi prvé klinické prejavy ACh patrí úbytok telesnej hmotnosti, ku ktorému pravdepodobne dochádza mechanizmom narušenia leptínového signalingu v hypotalame, najmä v orexigénnych neuropeptid Y neurónoch v dôsledku akumulácie β-amyloidu (Ishii, 2014).

Diagnostika

Vzhľadom na väčší potenciál intervencie ovplyvniť preklinické či prodromálne štádiá demencií je veľmi dôležitá včasná diagnostika (Sabbagh et al., 2020), so zameraním na ľudí, ktorí majú minimálnu alebo žiadnu symptomatiku typickú pre konkrétny typ demencie, so zvýšeným rizikom ACh (primárna / sekundárna prevencia).

Komplexná diagnóza sa opiera o tri zdroje: anamnézu, telesné vyšetrenie a pomocné vyšetrovacie metódy. Dôležité je nadviazanie dobrého kontaktu s pacientom.

Anamnéza

Klasická anamnéza je rozšírená o stanovenie prítomnosti rizikových faktorov vzniku kognitívnej dysfunkcie / demencie a o anamnézu pohybovej aktivity v strednom veku a v súčasnosti. Veľmi dôležitá je sociálna situácia pacienta, a prítomnosť subjektívnej kognitívnej dysfunkcie.

Osobná anamnéza

Závažnejšie ochorenia, operácie, úrazy **–** prítomnosť ochorení spojených so sedavým životným štýlom, sarkopéniou a/alebo obezitou (frailty syndróm, metabolický syndróm, diabetes 2. typu, kardiovaskulárne ochorenia – hypertenzia, ischemická choroba srdca alebo mozgu; poruchy spánku, depresia), úrazy hlavy.

Farmakologická anamnéza – anxiolytiká, antidepresíva, antihypertenzíva, antidiabetiká, hypolipidemiká, lieky ovplyvňujúce telesnú hmotnosť, telesné zloženie a metabolizmus (kortikoidy, antiepileptiká), lieky ovplyvňujúce kapacitu adaptovať sa na pohybovú aktivitu / tréning (statíny, beta-blokátory, nesteroidné antiflogistiká)

Abúzy **–** fajčenie, alkohol, drogy

Zmeny kognitívnych funkcií **–** subjektívny pocit poklesu kognitívnych funkcií, akcelerované zabúdanie, potvrdené nepriamo príbuznou osobou.

Pohybová anamnéza **–** profil pohybovej aktivity od detstva po súčasnosť (voľnočasové pohybové aktivity, športové aktivity, fyzická aktivita v súvislosti so zamestnaním), sedavé správanie (dĺžka / typ (čítanie, práca s počítačom, pozeranie TV) / frekvencia sedavých epizód).

Je potrebné identifikovať silné stránky ako aj bariéry zmeny životného štýlu, zistenie motivačnej pripravenosti k zmene.

Nutritívna anamnéza – zloženie stravy a stravovacie návyky v priebehu posledného roka, 1 alebo viac-dňové diétne záznamy.

Rodinná anamnéza

Výskyt demencie (Alzheimerova alebo Parkinsonova choroba, vaskulárna demencia) alebo kognitívnej dysfunkcie u pokrvných príbuzných, najmä u starých či prastarých rodičov, rodičov, prípadne súrodencov. Cielene sa treba pýtať na diabetes 2. typu, hypertenziu a prejavy ischemickej choroby mozgu.

Sociálna a pracovná anamnéza

Pohybová aktivita aj stravovacie návyky môžu byť výrazne ovplyvnené každodennou rutinou, prípadne charakterom práce (fyzická namáhavosť, stresová záťaž, práca na zmeny).

Telesné vyšetrenie

Okrem stanovenia základných antropometrických parametrov (telesná hmotnosť, výška, obvod pása, BMI) a kardiovaskulárnych parametrov (tlak krvi, tepová frekvencia) môže byť dôležité aj stanovenie telesného zloženia a prítomnosti frailty syndrómu.

V prípade prítomnosti kognitívnej dysfunkcie sa pacient odošle k neurológovi alebo psychiatrovi, v prípade vysokého kardiometabolického rizika k diabetológovi, kardiológovi alebo internistovi. Všeobecný lekár pre dospelých, neurológ, psychiater, diabetológ, internista alebo iný lekár-špecialista môže indikovať modifikáciu životného štýlu, a odoslať pacienta do špecializovaného centra resp. odporučiť psychológa, liečebného pedagóga, sociálneho pracovníka, logopéda, odborníka na pohybové aktivity a/alebo výživového špecialistu.

Stanovenie rizika rozvoja kognitívnej poruchy a identifikácia rizikových jedincov

Pre účely identifikácie rizikových jedincov z hľadiska rozvoja kognitívnej poruchy/ demencie je k dispozícii niekoľko skórovacích systémov, z ktorých pre klinickú prax sú najvhodnejšie systém CAIDE a BDSI. Uvedené skórovacie systémy boli navrhnuté pre účely primárnej zdravotnej starostlivosti (všeobecný lekár pre dospelých) ako jednoduché nástroje identifikácie rizikových jedincov, u ktorých je následne indikované vykonanie neurokognitívneho / psychometrického vyšetrenia v rámci skríningu kognitívnych porúch.

CAIDE Risk Score. Skórovací systém CAIDE je určený pre stanovenie rizika rozvoja demencie u kognitívne intaktných jedincov vo veku od 40 do 65 rokov a je dostupný aj vo forme mobilnej / počítačovej aplikácie (platforma iOS). Tento nástroj hodnotí bežné a ľahko získateľné / merateľné údaje ako sú vek, pohlavie, vzdelanie, krvný tlak, cholesterol, BMI a fyzickú aktivitu. Každá položka je bodovo hodnotená a výsledný počet bodov predstavuje mieru / úroveň rizika rozvoja kognitívnej poruchy / demencie. Hraničné skóre predstavuje 8-9 bodov. Vyššie skóre (10-15) indikuje zvýšené riziko rozvoja kognitívnej poruchy. Detailnejší popis demonštruje tabuľka 1 [Sindi et al., 2015; Stephen et al., 2017].

Tabuľka č. 1 *Upravené podľa Sindi et al. 2015*

CAIDE skórovací systém pre stanovenie rizika rozvoja kognitívnej poruchy		
CAIDE skóre rizika rozvoja kognitívnej poruchy		
Položka	Bodovanie	Počet bodov
1. Vek	<47 rokov (0 bb) 47-53 rokov (3 bb) >53 rokov (4 bb)	
2. Pohlavie	Ženské (0 bb) Mužské (1 bb)	
3. Vzdelanie	> ako 10 rokov (0 bb) 7-9 rokov (2 bb) 0-3 roky (3 bb)	
4. Krvný tlak	sTK < 140 mmHg (0 bb) sTK > 140 mmHg (2 bb)	
5. BMI	> 30 kg/m2 (2 bb)	
6. Cholesterol	cChol < 6,5 mmol/L (0 bb) cChol > 6,5 mmol/L (2 bb)	
7. Fyzická aktivita	Fyzicky aktívny (0 bb) Neaktívny/sedavý životný štýl (1 bb)	
CELKOVÉ DOSIAHNUTÉ SKÓRE		
Hodnotenie rizika		Riziko v %
0-7 bb	Nízke riziko	1 až 2%
8-9 bb	Normálne riziko	4%
10-15 bb	Zvýšené riziko	Cca 7% (10-11 bb) Cca 17% (12-15 bb)

BDSI. Systém, ktorý bol navrhnutý a validovaný na populácii kognitívne intaktných jedincov vo veku od 65 do 79 rokov, avšak je možné ho použiť aj u pacientov mladších než 65 rokov. Obsahuje a hodnotí položky ako vek, vzdelanie, BMI, prítomnosť diabetes mellitus, prítomnosť NCMP v osobnej anamnéze, funkčný stav (samostatnosť/potreba asistencie v oblasti financií alebo medikácie) a prítomnosť depresívnej symptomatiky. Maximálne skóre je 56 bodov. Pokiaľ je dosiahnuté skóre rovné alebo vyššie než 22 bodov, vyšetrovaný jedinec má zvýšené riziko rozvoja kognitívnej poruchy. Presnejší popis skórovacej škály poskytuje tabuľka 2 (Barnes et al., 2014; Licher et al., 2018).

Tabuľka č. 2 *upravené podľa Barnes et al. 2014*

BDSI skórovací systém			
Myslíte, že by Váš pacient mohol mať kognitívnu poruchu na základe: - Vašej observácie - sťažností pacienta - sťažností rodinných príslušníkov/blízkych osôb/iných osôb *Ak áno: Váš pacient by mal byť podrobený skríningovému psychometrickému vyšetreniu kognitívnych funkcií*			
JE VEK VÁŠHO PACIENTA vyšší ako 80 ROKOV? -ÁNO- -NIE- Ak áno, *Váš pacient by mal byť podrobený skríningovému psychometrickému vyšetreniu kognitívnych funkcií* *Ak nie, administrujte BDSI*			
Položky BDSI			**Počet bodov**
1. Aký je vek Vášho pacienta? ..... rokov *Ak je vek pacienta 65-79 rokov, pripočítajte 1 bod za každý rok nad 65. Príklad: 65- ročný pacient (0 bodov), 72-ročný pacient (7 bodov).*			
2. Dosiahnuté vzdelanie v rokoch. *Je počet rokov vzdelania menší než 12?*	NIE (0 bb)	ÁNO (9 bb)	
3. BMI Dosahuje BMI skóre hodnotu menšiu než 18,5 kg/m2	NIE (0 bb)	ÁNO (8 bb)	
4. Prítomnosť diabetu 2. typu	NIE (0 bb)	ÁNO (3 bb)	
5. NCMP v osobnej anamnéze. Prekonal pacient v minulosti NCMP?	NIE (0 bb)	ÁNO (6 bb)	
6. Samostatnosť pacienta vo vybraných inštrumentálnych denných aktivitách. Vyžaduje Váš pacient asistenciu v oblasti financií alebo v oblasti medikácie/užívania liekov?	NIE (0 bb)	ÁNO (10 bb)	
7. Depresívna symptomatika. Užíva Váš pacient antidepresíva ALEBO vykazuje pacient známky depresívneho syndrómu? (depresívna nálada viac ako 3 dni za predchádzajúci týždeň)	NIE (0 bb)	ÁNO (6 bb)	
CELKOVÉ BODOVÉ SKÓRE	bb		

Pomocné diagnostické metody

Laboratórne vyšetrenie indikuje lekár, zahŕňa vyšetrenia metabolických parametrov (glykémia, lipidový profil, hepatálne enzýmy, urea, kreatinín), v indikovaných prípadoch aj vyšetrenie vybraných hormónov (TSH, fT4, kortizol), ktoré by mohli prispievať k poruche kognitívnych funkcií. Biochemické analýzy realizuje laboratórny diagnostik. Diagnózu na základe výsledkov stanoví lekár.

Skríningové vyšetrenie, škály a dotazníky pre posúdenie kognitívnych funkcií: (indikované u hospitalizovaného pacienta pri lôžku; v úvode nefarmakologickej terapie – pred zaradením do terapeutickej skupiny; pre sledovanie priebehu kognitívnej dysfunkcie a efektivity intervencie s úpravou životného štýlu).

A. Oblasť intelektových a pamäťových schopností:

- Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein, 1975) (skríning demencií)
- Montrealský test kognitívnych schopností, MoCA test (Montreal Cognitive Assessment, podľa Nasreddina, slovenská verzia) (skríning MCI)

Oblasť zrakovo-priestorových schopností:

- Test hodín (Clock Drawing Test, CDT): posúdenie zrakovo-priestorových konštrukčných schopností

B. Zvládanie každodenných aktivít:

- Testy bežných denných činností (ADL)
- Testy inštrumentálnych denných činností (IADL)
  (vypĺňa blízka osoba, personál zariadenia)

C. Rečové schopnosti a ďalšie symbolické schopnosti:

- Test verbálnej fluencie (Verbal Fluency Test - VFT)
- Nešpecifické skúšky symbolických schopností (ukážka čítania, písania, počítania, pomenovania objektov, opakovanie slov, opakovanie jednoduchých príkazov, spontánne verbálne prejavy pacienta)
- Projektívne techniky – kresba rôznych tém (strom, postava, doma a moja izba v ňom, erb rodiny, skupiny).

D. Depresívna a psychiatrická symptomatika:

- Geriatrická škála depresie (Geriatric Depression Scale – GDS, Yesavage et al., 1983)
- Neuropsychiatrický dotazník (Neuropsychiatric Inventory, NPI, Cummings et al., 1994) (vypĺňa blízka osoba, personál zariadenia)

Diagnostika životného štýlu (pohybová aktivita, výživa)

Je potrebné zistiť stav výživy, s posúdením prítomnosti možných deficitov a energetickej bilancie (malnutrícia, nadhmotnosť, obezita a metabolická dysfunkcia sú rizikovými z hľadiska vzniku kognitívneho deficitu), profil pohybovej aktivity (nedostatok pohybu je rizikový faktor akcelerácie s vekom asociovaného poklesu kognitívnych funkcií) a posúdiť socioekonomické faktory. Na základe týchto zistení sa jasne zadefinuje cieľ / ciele (čiastkové a celkový). Ciele sa primárne vzťahujú k zlepšeniu životného štýlu, so sekundárnym zlepšením sledovaných parametrov (kognitívne funkcie, BMI a telesná hmotnosť, obvod pása a telesné zloženie, kardiometabolické rizikové faktory...). V spolupráci s odborníkmi (psychológ, liečebný pedagóg, odborník na pohybovú aktivitu, výživový špecialista) a s rodinnými príslušníkmi / opatrovateľmi sa vypracuje konkrétny plán s cieľom zlepšiť kognitívne funkcie, samostatné fungovanie v každodennom živote, kardiometabolické rizikové faktory, celkovú chronickú morbiditu a kvalitu života pacientov.

Monitorovanie pohybovej aktivity a parametrov fyzickej zdatnosti

Sedavé správanie definujeme pomocou SITT (Sedentary behavior frequency, Interruptions, Time, Type): definujeme pritom (i) frekvenciu (počet sedavých epizód) a pravidelnosť prerušovania sedavého správania, (ii) čas strávený sedavou aktivitou napr. sledovaním televízie, prácou s počítačom a (iii) typ sedavej aktivity (Zhu W. a kol. 2017). Z hľadiska odporučení pre pacienta je dôležité prerušovať sedavé správanie krátkymi epizódami pohybovej aktivity s miernou a vyššou intenzitou, čo sa spája so zlepšením kardiometabolického zdravia, a tento efekt nie je závislý od celkového času stráveného sedavými aktivitami ani od času venovanému pohybu so strednou alebo vysokou intenzitou.

Objem a intenzitu habituálnej/ každodennej pohybovej aktivity dokážeme objektívne merať pomocou inteligentných technológii, ktoré zaznamenávajú objem (krokomery) a dynamiku pohybovej aktivity (akcelerometre, fit náramky, športové hodinky s GPS, mobilné telefóny). V ideálnom prípade by sa mali objektívne údaje o pohybovej aktivite dostať pomocou

telemedicínskych prístupov do rúk lekára/ odborníka, a umožniť tak efektívnu komunikáciu a individualizáciu programu pohybovej aktivity.

Potreba motivácie a adherencie pacienta k programu pohybovej aktivite

Cieľom je definovať parametre pohybovej aktivity potrebné na zostavenie individualizovaných pohybových programov, napríklad podľa odporúčaní American College of Sports Medicine (Bayles a kol 2018). Rovnako dôležitá je adherencia pacienta k pohybovej aktivite / dlhodobej modifikácii životného štýlu a vytvorenie špecializovaných zariadení, ktoré budú poskytovať odborne vedené tréningové programy pre pacientov s chronickým neurodegeneratívnym ochorením, optimálne v rámci komplexnej modifikácie životného štýlu (výživa a kognitívny tréning).

Pri zostavovaní programu pohybovej aktivity je esenciálne dôležitá vzájomná spolupráca medzi odborníkom a pacientom. Odborník si s pacientom vytvára terapeutický vzťah založený na empatii a vzájomnej dôvere, pretože pacienta sprevádza a motivuje pri výbere vhodnej pohybové aktivity, ktorú bude pacient dlhodobo (ideálne celoživotne) preventívne / terapeuticky využívať.

Postup pri zostavovaní programu pohybovej aktivity

<u>Prvý krok</u> - zhodnotenie a zvyšovanie pripravenosti na pohybovú aktivitu (fyzická pripravenosť a motivácia)

<u>Testovanie fyzickej pripravenosti</u>

- Kardiovaskulárne zdravie (tlak krvi, EKG, záťažové EKG)
- Test aeróbnej fyzickej zdatnosti (VO_2max)
- Stanovenie svalovej sily veľkých svalových skupín.
  Štandardným parametrom pre hodnotenie sily je hodnotenie maximálnej vôľovej kontrakcie prostredníctvom dynamometrov alebo jedného opakovacieho maxima (1-RM), extrapolovaného z testu viacnásobného maxima (4- až 6-RM) z dôvodu bezpečnosti.

<u>Testovanie motivácie</u> (pripravenosti na zmenu)

- Dotazník pripravenosti na zmenu
- Validovaný dotazník habituálnej pohybovej aktivity
- 3-dňový diétny záznam, dotazník potravinovej preferencie

<u>Zvýšenie motivácie</u> (pripravenosti na zmenu)

Prvý stupeň pripravenosti – nechce sa mi (pohodlná nečinnosť je prirodzená)

- motivačný rozhovor, pri ktorom sa treba zamerať na obmedzenie (prerušovanie) sedavého správania. Je vhodné spolu s pacientom rozobrať pozitíva a negatíva spojené so zvýšením pohybovej aktivity v jeho živote. Ak pozitíva a prínos prevážia nad negatívami, môžeme vyšetriť pacienta a plánovať vhodný typ, objem a intenzitu pohybovej aktivity.

Nechajte pacienta spomínať na iné zmeny v jeho živote, ktoré úspešne zvládol a pokúste sa preniesť do tejto novej situácie. Dobrý je argument založený na kontraste. Teda odpočinok si človek dobre vychutná, keď je unavený, napríklad po športe/prechádzke, jedlo si človek najlepšie užije, keď aspoň trocha vyhladne. Je tiež veľmi účinné (Premackov princíp) predsunúť novú plánovanú aktivitu tesne pred pravidelnú príjemnú aktivitu. Ak sa napríklad dohodneme s pacientom na 10 minútovom cvičení, zaradí pacient cvičenie do svojho denného plánu vždy pred pravidelnú aktivitu - napríklad čítanie novín, sledovanie správ na internete, stretnutie s priateľmi, pitie kávy, počúvanie obľúbenej hudby, čistenie zubov a pod.

Stratégia na zvýšenie motivácie a adherencie k programu pohybovej aktivity spúšťač – správanie - dôsledok (spätná väzba)

Návyk sa najlepšie vytvorí, ak sa človek po vykonaní opakujúcej sa aktivity ihneď odmení. Pohybovou aktivitou možno podmieniť napríklad sledovanie televízneho seriálu, kedy si po zapnutí seriálu človek automaticky sadne na rotoped (a môže bicyklovať napríklad po prvú reklamu, a postupne objem aktivity zvyšuje), alebo kedykoľvek zazvoní mobil, človek pri telefonovaní automaticky chodí a pod. Veľmi dôležitá je tiež pozitívna spätná väzba v spojení s novým návykom, môže to byť pochvala od blízkych ľudí, ktorí pacienta v jeho snahe podporujú – v ideálnom prípade je to rodinný príslušník, ale aj lekár, či iný odborník (online koučing). Spätná väzba zo zariadení, ktoré merajú pohybovú aktivitu, je dobrá na udržiavanie adherencie u pacientov, ktorí sú motivovaní, presvedčení o význame pohybovej aktivity a spontánne k nemu adherujú. Výstup z takýchto zariadení je tiež významným údajom, ktorú umožní lekárovi objektívne zhodnotiť pohybovú aktivitu pacienta a motivoval ho k adherencii.

Je veľmi dôležité, aby sa zvýšenie pohybovej aktivity začalo po nejakej dobe úsilia spájať s pozitívnymi emóciami, alebo aby sa aspoň nespájalo s negatívnymi emóciami. Pohyb by mal teda prebúdzať v pacientovi radosť. Ľudia, ktorí nemali pohyb nikdy radi, si môžu pohybovú aktivitu plánovať tak ako si plánujú iné pracovné povinnosti.

Na uskutočnenie trvalej zmeny je potrebné, aby pacient veril, že zvládne vykonávať navrhnutú (predpísanú pohybovú aktivitu), a tiež aby spolu s lekárom/ terapeutom definovali všetky prekážky, ktoré z jeho pohľadu bránia realizácii programu pohybovej aktivity. V prípade, že pacient uvažuje o tom, že cvičenie nezvládne, že sa zosmiešni, alebo že sa hanbí, je potrebné zapojiť psychológa a využiť techniky kognitívne behaviorálnej terapie. Je potrebné pripraviť sa tiež na prekážky typu áno, ale (nemám čas, nemám peniaze, som unavený/á, cez deň sa nabehám až až... za deťmi, v záhradke...).

Druhý krok – objektívne mapovanie pohybu a sedavých aktivít

Možnosti zaznamenávania a vyhodnocovania pohybovej aktivity volíme podľa stupňa pripravenosti pacienta na zmenu a podľa jeho osobnostných charakteristík a preferencií. Motiváciu a adherenciu k programom pohybovej aktivity môžu zvyšovať rozličné prístroje, ktoré zaznamenávajú objem (krokomery) a dynamiku pohybovej aktivity (akcelerometre, fit náramky, športové hodinky s GPS, mobilné telefóny). Význam týchto pomôcok však vždy závisí od spolupráce pacienta s lekárom/odborníkom. Inteligentné technológie možno tiež využiť v rámci telemedicínskych prístupov na objektívne monitorovanie pohybovej aktivity pacienta. Umožňujú efektívnu komunikáciu a individualizáciu programu pohybovej aktivity lekárom/odborníkom.

V ideálnom prípade už pacient kontrolu pohybovej aktivity zo strany lekára/odborníka nepotrebuje, rovnako ako si nepotrebuje zaznamenávať/kontrolovať svoj jedálniček. Pohyb sa stane prirodzenou súčasťou jeho života, a vynechanie tréningu je mu rovnako nepríjemné ako vynechanie hygienických návykov (Francois a kol, 2014).

Tretí krok – vytváranie programu pohybovej aktivity

S motivovaným rozhodnutým pacientom vytvárame individualizovaný plán pohybovej aktivity s postupne sa zvyšujúcim objemom a intenzitou.

Pri tvorbe programu je potrebné zohľadniť/ vyšetriť zdravotný stav pacienta, zohľadniť medikáciu, prítomnosť neurologických komplikácií, obezity, diabetu 1. alebo 2. typu, kardiovaskulárnych komplikácií; vyšetriť aeróbnu zdatnosť, svalovú silu, stav pohybového aparátu a zohľadniť osobné preferencie pacienta vo vzťahu k špecifickému typu pohybovej aktivity a k intenzite plánovanej záťaže.
Pokiaľ pacient cíti pri cvičení varovné príznaky ako pocity pálenia, tlaku, bolesti na hrudi, slabosť alebo závrate, neprimerane sa zadýcha, lieči sa inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami alebo antihypertenzívnou (či inou chronickou) farmakoterapiou, je potrebná konzultácia / vyšetrenie špecialistom.

Monitorovanie stravovacích návykov

Nutritívna anamnéza (odoslanie za nutričným terapeutom).
Medzi najčastejšie nedostatky („zlozvyky“) **týkajúce sa stravovacích návykov patria:**

- **neprimeraný energetický obsah potravy** (nízky alebo naopak vysoký)
- **nevhodné zloženie stravy** (nadmerný príjem nasýtených živočíšnych tukov, jednoduchých sacharidov / sladkostí, potravín z bielej múky, spracovaných potravín / polotovarov, nedostatok zeleniny, vlákniny, proteínov, vitamínov apod.).
- **nevhodný stravovací režim** (jedlo 1-2x denne, viac ako 6x denne, presúvanie jedla do druhej polovice dňa)
- **nevhodný pitný režim** (príjem tekutín nižší ako 1.5 litra/deň, nadmerný príjem sladených nápojov)

Iniciálne je dôležité zmapovať stravovacie návyky a zloženie stravy seniora / pacienta s kognitívnym deficitom resp. so zvýšeným rizikom jeho vzniku. Je dôležité, aby pacient pochopil, že diétne záznamy / nutritívna anamnéza sú dôležité pre prevenciu / efektivitu terapie. Existujú rôzne druhy diétnych záznamov, z ktorých vyberáme podľa motivačnej pripravenosti pacienta na zmenu, inteligencie, vlastností a pod, a z toho sa odvíjajú aj úpravy stravy. Ideálne je stanoviť denný energetický príjem, zastúpenie jednotlivých živín (makro- aj mikronutrientov).

Liečba

Mozog má celoživotný potenciál prispôsobiť sa štrukturálne i funkčne novým podnetom, reorganizovať neurónové dráhy pod vplyvom nových či opakovaných skúseností a meniť sa v odpovedi na poškodenie (Valenzuela, 2008; Smith et al., 2009;). Priemerný mozog má cez 100 biliónov synáps a neustále nejaké stráca a získava. Táto schopnosť sa nazýva neuroplasticita, čiže plasticita mozgu. Zakaždým, keď sa niečo nové naučíme, vytvárame zároveň nové neurónové spojenia – synapsy – a posilňujeme tie už existujúce. Fyzická aktivita, kognitívny tréning aj faktory výživy pozitívne ovplyvňujú / stimulujú mozgovú plasticitu a zlepšujú rôzne domény kognitívnych funkcií.

Pohybová aktivita

Aeróbne cvičenie (vytrvalostný tréning) je dôležitý pre zvýšenie kardiorespiračnej aeróbnej fyzickej zdatnosti (VO_2max). Vyššia zdatnosť sa spája s nižšou mortalitou na chronické neprenosné ochorenia (Blair SN, 1989). Dôležité je postupné zvyšovanie objemu a intenzity aeróbnej pohybovej aktivity. Začať možno s akumulovanou dennou dávkou 30 minút aktivity s nízkou intenzitou, ktorú možno rozdeliť na dva 15-minútové, alebo tri 10-minutové

intervaly. Pri nízkej intenzite záťaže by nemalo dochádzať k respiračnému dyskomfortu. Tepová frekvencia by sa mala pohybovať medzi 40-60% maximálnej individuálnej tepovej frekvencie (HRmax). Objem aeróbnej aktivity by sa mal v priebehu 6 týždňov zvýšiť na 60 minút a postupne je možné zvyšovať aj intenzitu záťaže. Vyššia intenzita pohybovej aktivity má výraznejší adaptačný efekt, výraznejšie zvyšuje kardiorespiračnú zdatnosť a významnejšie znižuje kardiometabolické riziko (Donnelly JE a kol. 2009), a tiež riziko kognitívneho deficitu a demencie (Baker L, 2010, Eriskson et al., 2019). Aeróbne aktivity s vysokou intenzitou (>60-80% HRmax) sa odporúčajú len pacientom s primeranou zdatnosťou, a to len pod dohľadom kvalifikovaného trénera.

Silový tréning – posilňovanie zvyšuje svalovú silu, hmotu i dynamiku/rýchlosť svalovej kontrakcie. Sila a hmota svalu sa spravidla zvyšuje pri aktivite s vyššou záťažou, ktorá by mala už na začiatku tréningového procesu dosahovať aspoň 50% maximálnej sily (jednorazového maxima). Záťaž v tejto fáze by však nemala byť vyššia ako 80 % jednorazového maxima. Pri takejto záťaži by mal pacient vykonať v jednej sérii 8-12 opakovaní. Minimálne v iniciálnej fáze silového tréningu je dôležitá podpora a vedenie skúseného trénera či fyzioterapeuta. Na úvod možno uskutočniť 1-2 série po 10-12 cvikov so zameraním na správnosť ich vykonania. V úvodných 4 až 6 týždňoch postačuje vykonávať po jednej sérii z každého cviku na veľké svalové skupiny. U začiatočníkov môže aj relatívne malý objem silových cvičení viesť k významným pozitívnym zmenám. V priebehu ďalších 4 až 6 týždňov je možné zvýšiť počet sérií pre každú svalovú skupinu na 2 až 3. Pacienti by mali vykonávať 2-3 tréningy do týždňa. Dôležité je pritom progresívne zvyšovanie záťaže (Bayles et al., 2018, Erickson et al., 2019 Ukropcová et al, 2020).

Zdravotné cvičenia, dychové cvičenia, špeciálne cvičenia (tai-chi, joga) zmierňujú bolesť, pomáhajú nastaviť duševnú a fyzické rovnováhu, svalovú harmóniu a odstrániť nerovnováhu pri držaní tela. Sú vhodným doplnkom aeróbne-silového pohybového programu, ktorý zlepšuje flexibilitu avšak nedokáže nahradiť účinky aeróbneho alebo silového tréningu, v zmysle adaptačnej odpovede organizmu na záťaž, spojenom so zvýšením kardiorespiračnej zdatnosti, svalovej sily, metabolizmu glukózy či endokrinnej aktivity svalu, ktorá integruje odpoveď organizmu na cvičenie a podporuje tiež neurogenézu a synaptogenézu.

Na záver možno povedať, že kombinácia aeróbnych a silových cvičení 2-3-krát do týždňa a vedomé prerušovanie sedavej aktivity (aspoň každú hodinu) krátkymi (5 minút) úsekmi aktivity so strednou a vyššou intenzitou, je ideálny model, ktorý prinesie benefity seniorom a pacientom s miernym kognitívnym deficitom vo včasných fázach rozvoja demencie. Veľké zdravotné benefity prináša aktivita do ktorej je zapojená mozgová aktivita, odohráva sa vonku a sú pri nej naplnené sociálne potreby, teda pohyb vo dvojici alebo v skupine, prípadne nácvik tanečných krokov alebo skupinový šport.

Podpora pohybovej aktivity v každodennom živote

Pacient by mal byť opakovane inštruovaný o význame habituálnej pohybovej aktivity v každodennom živote. Príkladom je chôdze pri telefonovaní, prerušovanie sedavého správania, pravidelné desaťminútovky chôdze počas obednej prestávky, aktívny transport pri ceste do práce, uprednostnenie chôdze do schodov pred výťahom, pohyb pred televízorom...). Cieľom je prejsť každý deň o niekoľko metrov viac či zvýšiť čas strávený pohybovou aktivitou a súčasne obmedziť sedavosť, teda skrátiť dobu strávenú sedavými aktivitami (Allen SM, a kol 2017).

Kognitívny tréning

Kognitívny tréning (KT) je tréning poznávacích (kognitívnych) funkcií (pamäť, pozornosť, myslenie, exekutívne funkcie, priestorová orientácia, zovšeobecňovanie, rýchlosť, presnosť vnímania a pod.), ktorý stimuluje plasticitu mozgu a má potenciál udržať, obnoviť (kognitívna rehabilitácia alebo neurorehabilitácia) či zvýšiť úroveň kognitívnych schopností v rámci prevencie a liečby kognitívnej dysfunkcie u rizikových populácií ako aj počas podpornej liečby pacientov s demenciou (Klucká a Volfová, 2009; Tokovská, 2014; Kim et al. 2017). Sitzer et al. (2006) považujú za KT každú intervenciu, ktorej cieľom je zlepšenie, udržanie alebo obnovenie mentálnej funkcie prostredníctvom opakovaného a štruktúrovaného precvičovania problémových úloh.

Kognitívna rezerva je zodpovedná za to, že starší ľudia s vyššou úrovňou vzdelania sú schopní lepšieho výkonu v kognitívnych úlohách napriek úbytku mozgovej hmoty (Stern, 2002; Meng, D´arcy, 2012; Steffener et al., 2014; Cheng, 2016; Scherrer, Morley, 2020). Hypotéza kognitívnej rezervy predpokladá, že pokiaľ sme kognitívne aktívni, vytvárajú sa nám v mozgu neustále nové neuronálne spojenia. Preto v prípade iniciácie neurodegeneratívneho procesu v mozgu, kedy začnú byť niektoré spojenia poškodené, môžeme ešte stále využiť množstvo iných spojení, čím sa oddiali nástup klinických príznakov poškodenia.

Čunderlíková a Wirth (2009) používajú termín **tréning pamäte** pre rôzne skupiny populácie:

a) Pre aktívnych seniorov, kedy ide o vzdelávací program komplexného charakteru zameraný na aktiváciu rozumových schopností, cieľom ktorého je udržať si dobrú pamäť aj vo vyššom veku, dosiahnuť zdravé sebavedomie, nezávislosť a sebestačnosť v každodennom živote. Praktickými cvičeniami zameranými na pamäť sa udržiavajú a rozvíjajú rozumové dispozície seniorov, schopnosť prijímať nové vedomosti a porozumieť im, a orientovať sa pri zmenách.

b) V prípade osôb s kognitívnym postihnutím sa používa termín **kognitívna rehabilitácia**. Tréning je zameraný na udržanie prípadne zlepšenie kognitívnej funkcie / funkcií. Odborník pracuje s pacientom a jeho rodinou, s dôrazom na zlepšenie zvládania aktivít každodenného života, nielen na zlepšenie v testoch hodnotiacich kognitívne funkcie (Woods 2012).

Liečebná pedagogička Karoľová (2010) definuje **kognitívny tréning ako edukačno-stimulačný program** zameraný na trénovanie v zmysle udržiavania alebo zlepšenia kognitívnych funkcií, vnímania a motoriky, ktorý má svoje špecifické prvky a prihliada na osobitosti vyplývajúce z ochorenia. Program je **zameraný komplexne**, nielen na schopnosti, ktoré sa v dôsledku ochorenia zhoršujú. Okrem stimulácie činnosti jednotlivých kognitívnych domén ako je pamäť, pozornosť, myslenie, orientácia, exekutívne funkcie, tréning podporuje sebavedomie pacienta a motivuje ho k činnosti, schopnosti rozhodovania a spolupráce v

skupine a najmä posilňuje sociálne väzby a pôsobí preventívne pred sociálnou izoláciou jedinca (Čunderlíková et al., 2019). Zo skúseností sa javí najvhodnejšie, ak má stretnutie stabilnú štruktúru, pretože pravidelnosť a predvídateľnosť dodáva účastníkom pocit istoty. Tak ako pri skupinovej psychoterapii, tak aj pri kognitívnom tréningu je ideálna dĺžka trvania 60-90 min (napr. Kratochvíl, 2005; Čunderlíková, Wirth, 2009).

V rámci foriem KT sa rozlišuje:

a) KT založený na stratégiách, ktorý zahŕňa inštruovanie participantov k využitiu stratégií, ktoré zvyšujú ich výkon; b) KT s dôrazom na proces, ktorý trénuje špecifické kognitívne procesy bez explicitných tréningových stratégií.

Z hľadiska účinku KT v prevencii demencie je dôležité skúmať dva aspekty vplyvu KT (Valenzuela, Sachdev 2009a): 1. generalizáciu / transfer efektu, teda prenos efektu tréningu z trénovanej úlohy na netrénované úlohy v rovnakej kognitívnej doméne, na iné kognitívne domény, na globálne ukazovatele celkového kognitívneho stavu a na každodenné fungovanie; a 2. dĺžku trvania efektu. Ak KT pôsobí preventívne voči vzniku ochorenia, jeho účinok by sa mal preniesť do všetkých vymenovaných oblastí, a mal by vydržať niekoľko rokov.

Tréning môže byť osobitý aj v nasledovných ohľadoch:

- úlohy sú administrované na papieri alebo na počítači;
- môže byť realizovaný individuálne alebo skupinovo;
- môže mať rôznu intenzitu a rôzne trvanie;
- zameriava sa na jednu či na viaceré kognitívne schopnosti (jednodoménový a viacdoménový KT);
- môže byť spojený s inými aktivitami (s fyzickým cvičením, s úpravou výživy);
- aktivuje zdravých seniorov (primárna prevencia), ľudí so subjektívnym alebo miernym kognitívnym deficitom (SCI / MCI) (sekundárna prevencia) a pacientov s demenciou alebo s inou poruchou (terciárna prevencia).

Ďalšie prístupy KT sú kompenzačný a obnovujúci (Hagovská, 2016). Kompenzačný prístup – učí, ako uskutočniť kognitívne úlohy pri znížení kognitívnych funkcií novým spôsobom. Využíva stratégie kategorizácie, vizualizácie informácii, používanie pamäťových kalendárov a pod. Obnovujúci (restoratívny) prístup hľadá spôsob pre posilnenie jednotlivých domén. Zlepšenie v jednej úlohe sa pritom prejaví aj v zlepšení v príbuznej úlohe (blízky transfer), alebo sa prejaví v úplne odlišnej úlohe, akou sú napr. aktivity každodenného života (ďaleký transfer). Prístupy je možné kombinovať.

Výrazný efekt môžu mať aj počítačové kognitívne cvičenia, programy s väčším rozsahom a trvaním a kognitívne cvičenia zamerané na viaceré kognitívne domény (napr. Gates et al., 2011; Herrera et al., 2012; Niederstrasser et al., 2016; Gates et al., 2019; Park et al., 2019). Aj ich nákladová efektívnosť robí z kognitívnych zásahov sľubné nástroje pre prevenciu proti kognitívnemu poklesu. Užitočnosť kognitívnych počítačových cvičení potvrdili aj pri Parkinsonovej chorobe a mozgovej príhode (Paris et al., 2011 In Niederstrasser et al., 2016).

Princípy počítačového kognitívneho tréningu:

1. Dôležité je zistiť, ktoré kognitívne funkcie sú zachované, ktoré sa začínajú znižovať a ktoré seniori potrebujú pre svoj každodenný život. Najdôležitejšie je stimulovať kognitívne funkcie, ktoré sa začínajú znižovať.
2. Kognitívny tréning musí motivovať. Tréning by mal obsahovať viacero vizuálnych a akustických stimulov. Graficky sa po každom sedení zhodnocuje úroveň náročnosti

tréningu, reakčný čas, počet správnych a chybných reakcií, čo pôsobí na pacienta veľmi motivačne.

3. Tréning exekutívnych funkcií je zameraný na simulované zvládanie aktivít každodenného života seniorov Hagovská (2016).

Zásady KT:

1. Úroveň náročnosti tréningu má byť prispôsobená stavu a schopnostiam pacienta, nesmie spôsobovať pocity frustrácie.
2. Cvičenia má vychádzať z neuropsychologického modelu a majú byť štrukturované. Je potrebné stanoviť terapeutický cieľ na základe teoretických a vedeckých princípov.
3. Frekvencia a dĺžka tréningu musí byť vhodná, odporúčajú sa tréningy v dĺžke trvania viac ako dva mesiace, s frekvenciou 2 – 5 krát týždenne.
4. Tréning by mal byť individuálny, alebo v malých skupinách.

Faktory ovplyvňujúce účinok kognitívneho tréningu:

1. Vek pacienta - čím je pacient mladší, tým je šanca na zlepšenie väčšia.
2. Premorbídne IQ: vyššie premorbídne IQ dáva väčšiu šancu k náprave.
3. Celkovo dobrý zdravotný stav a integrita mozgu.
5. Sociálne prostredie a reakcia rodiny. Domáce úlohy, s ktorými rodinní príslušníci pacientovi pomáhajú.
6. Motivácia. Dôležité je monitorovanie pokroku a dôvera medzi terapeutom a pacientom.
7. Zvládnutie emocionálnych problémov, depresie, agresívnych reakcií a pod.
8. Včasné zahájenie rehabilitácie.
9. Úspešnosť tréningu závisí na vôli a aktivite pacienta, je podmienený vytrvalosťou a množstvom času, ktorý jedinec cvičeniam venuje (Hagovská, 2016).

Dôležitú úlohu zohráva **primárna prevencia** – aktívny prístup a starostlivosť o svoju pamäť. Udržiavanie kognitívnych schopností je možné realizovať pomocou lúštenia krížoviek a sudoku; sledovaním vedomostných súťaží, spoločenskými hrami ako šach alebo pexeso; vzdelávaním sa v problematike, ktorá nás zaujíma; čítaním kníh; komunikovaním – rozhovormi s inými ľuďmi a pod.

V rámci **sekundárnej prevencie** sa pri MCI odporúča okrem zdravej životosprávy nekonzumovať alkohol a neužívať lieky na spanie (obzvlášť benzodiazepíny), liečiť depresiu a aspoň raz ročne kontrolu kognitívnych funkcií. Odporúča sa tiež mentálna aktivita: kognitívna aktivácia a kognitívny tréning, ako aj psychoedukácia, zameraná na spôsob života, pohybovú a spoločenskú aktivitu, výživu a kognitívne stratégie (Čunderlíková et al. 2019).

Kognitívny tréning v prevencii demencie

Včasná diagnostika resp. záchyt jedincov so zvýšeným rizikom vzniku demencie je výzvou, pretože demencia sa nevyskytuje náhle. Spomalenie, zastavenie či zvrátenie progresie demencie farmakoterapiou alebo rôznymi nefarmakologickými zásahmi sa prakticky nedá očakávať. Preto je nevyhnutné odhaliť rizikových jedincov a včasné štádiá kognitívnej dysfunkcie čo najskôr a kontrolovať zhoršenie symptómov v maximálnej možnej miere pomocou aktívnych zásahov, a nie prostredníctvom následných opatrení zameraných na liečbu (Park et al. 2019). Konkrétnym krokom je napríklad vytvorenie registra zdravo starnúcich dospelých a zbieranie / vyhodnocovanie údajov o prevalencii / incidencii kognitívnej dysfunkcie a jej rizikových faktorov.

Profesionál sa u pacienta s demenciou snaží o kognitívnu stimuláciu, teda o udržanie kognitívnych zručností (Tokovská a Rosenberg (2017). Hagovská (2016) popisuje vykonávanie množstva aktivít (obyčajne v malej skupine), s cieľom zlepšenia kognitívnych funkcií a sociálnych zručností. Stimulácia môže byť realizovaná formou hry. Volíme takú úroveň terapie, akú sú účastníci schopní zvládnuť. Časť stretnutia by mala byť zameraná na tréning dlhodobej pamäti, ktorá býva dlho zachovaná. Pri krátkodobej pamäti býva porušená výbavnosť a vštiepivosť. Zaraďuje sa aj nácvik orientácie v realite. Stimulácia obsahuje tri hlavné druhy aktivít: komunikácia – stimulácia jazykových a komunikačných schopností; pamäť – stimulácia dlhodobej pamäti, sémantickej pamäti a učenie sa nových informácii; funkčnosť a zmysly – stimulácia zmyslov a funkčné úlohy (Aguirre, 2013).

Kognitívna stimulačná terapia je štruktúrovaný program, ktorý vedú špecialisti, vyškolení terapeuti. Jednotlivé sedenia obsahujú rôzne tematické prvky, napríklad: fyzické hry, spievanie piesní, spomienky z detstva, súčasné udalosti, slovné spojenia, kreatívne činnosti, triedenie pojmov, manipuláciu s peniazmi, matematické úlohy, tímový kvíz, diskusie na tému o umení, o domácnosti, o rodine a iné. Sedenia môžu obsahovať úlohy pre zlepšenie orientácie v realite, nácvik verbálnej fluencie, úlohy s prekrývaním obrázkov, učenie sa fotopríbehom, s cieľom zlepšenia kódovania a vybavovania pamäti (Niu, 2010). Kľúčové princípy stimulácie sú: mentálna stimulácia, nové myšlienky, orientácia, názory, reminiscencia, rekognícia, kontinuita a konzistencia medzi sedeniami, implicitné učenie, jazyková stimulácia, stimulácia exekutívnych funkcií, zameranie na vlastnú osobu, rešpekt, zainteresovanosť, zábava, maximalizácia potenciálu pacienta, vytváranie a posilnenie sociálnych väzieb (Spector et al., 2010; Woods, 2012, Park et al., 2019, Gomez-Soria et al., 2020).

Kognitívny tréning je jednou z možností nefarmakologickej intervencie na podporu, zlepšenie alebo udržanie aktuálnej úrovne poznávacích funkcií, ktorých pokles znižuje kvalitu života človeka s demenciou (napr. Woods et al., 2012; Tokovská, 2014; Lehert et al., 2015; Kim et al., 2017; Gomez-Soria et al., 2020).

Úprava výživy

V rámci primárnej, ako aj sekundárnej prevencie demencií sa podľa dostupných zdrojov skúšali komplexné stravovacie vzory, medzi ktoré sa radí mediteránska diéta bohatá na zeleninu a ovocie; nordická diéta bohatá na ryby; zdravé stravovanie podľa odporúčaní SZO; nízko-kalorické dietetické vzory; vysoko-proteínová diéta alebo kombinácie vo forme MIND diéty [van den Brink 2019, Devis et al. 2015]. Ďalej sa skúšajú dietetické intervencie zamerané priamo na vybrané modifikovateľné faktory, ako je stravovací vzor DASH zameraný na redukciu artériovej hypertenzie; diabetická diéta; diéta zameraná na reštrikciu kalórií; nízko-kalorická diéta s vysoký obsahom proteínov zameraná na sarkopenickú obezitu; dietetické intervencie zamerané na reštrikciu príjmu alkoholu [Livingston et al., 2020, Chen et al., 2019, Tussing-Humphreys et al., 2017, Trouwborst et a., 2018].

Inou možnosťou je intervencia vo forme skupín jedál (ryby, zelenina, ovocie, džúsy, olivový olej, oriešky, bobule) a nápojov (káva, čaj, víno), alebo vo forme aplikácie jednotlivých makronutrientov (sacharidy, proteíny, tuky, individuálne nasýtené MK, polynenasýtené MK, mononenasýtené MK) a mikronutrientov (vitamín B5, B6, B12, foláty, komplex vitamínov

skupiny B, karotenoidy, kurkumín, vitamín C, vitamín E, selén, meď, flavonoidy, polyfenoly, resveratrol, huperzín A, gingko biloba) [McNamar et al., 2017, Kuzlow et al., 2016]. V klinických štúdiách sa tiež študoval efekt medicínskych dietetických prípravkov a nutričných doplnkov, ako sú SOUVENAID® alebo AXONA®, ktoré sú určené pre pacientov s ACh. SOUVENAID® pritom nepreukázal klinický efekt v redukcii rizika progresie z MCI do demencie u pacientov s ACh. Sú dôkazy, že AXONA® zlepšuje kognitívny status, ale iba v určitej vzorke pacientov, charakterizovanej apo-E4 negativitou a všasným štádiom ACh [Sharma et al., 2014, Ohnuma et al., 2016].

Kombinácia jedál a nutričných komponentov má svoje miesto v rámci mutlidoménovej intervencie v prevencii kognitívnej poruchy a demencií, a predstavuje tak pre jedinca/pacienta väčší benefit, než intervencie, ktoré využívajú aplikáciu individuálnych nutričných komponentov [Rosenberg et al., 2018, van den Brink et al., 2019]. Podľa odporúčaní SZO môže byť mediteránska diéta odporúčaná dospelým bez kognitívnej poruchy alebo dospelým s MCI. Zdravý stravovací vzor by mal byť odporúčaný všetkým dospelým. Naopak vitamíny skupiny B, vitamín E, PUFA a komplexná doplnková výživa, by nemali byť odporúčané na prevenciu kognitívnej poruchy /demencie/. Jednoznačne by sa mala odporúčať aj redukcia príjmu alkoholu, a to u ľudí s normálnym kognitívnym statusom aj u pacientov s SCD, MCI či demenciou [SZO guidelines 2019].

MEDITERÁNSKA diéta podľa Mediterranean Diet Foundation [Davis et al., 2015; Bach-Faig et al., 2011]:

Olivový olej	v každom jedle
Ovocie	>2 porcie v každom jedle
Zelenina	>2 porcie v každom jedle
Chlieb a obilniny	1-2 porcie v každom jedle
Strukoviny	> 2 porcie týždenne
Oriešky	1-2 porcie denne
Ryby a morské plody	>2 porcie týždenne
Vajíčka	2-4 porcie týždenne
Hydina	2 porcie týždenne
Mliečne výrobky	2-krát denne
Červené mäso	<2-krát týždenne
Sacharidy	<2-krát týždenne

Zdravá diéta podľa SZO pre dospelých obsahuje [www.who.int]:

- Ovocie a zeleninu (aspoň 400 g/ 5 porcií denne okrem zemiakov, batatov), strukoviny, oriešky, obilniny
- Sacharidy majú predstavovať menej než 10% celkového energetického príjmu, čo predstavuje u osoby s denným príjmom 2000 kalórií asi 50 g voľných sacharidov (všetky sacharidy obsiahnuté v jedlách a nápojoch).
- Tuky majú predstavovať menej než 30 % celkového energetického príjmu, z nich nenasýtené (ryby, avokádo, oriešky, slnečnicové semiačka, sójové bôby, olivový olej) sú preferované pred nasýtenými tukmi (mäso, maslo, kokosový olej, syry) a pred

trans-nenasýtenými tukmi (smažené a pečené jedlá, mrazené polotovary). Nasýtené tuky by mali predstavovať menej než 10% a trans-nenasýtené tuky menej než 1 % celkového denného energetického príjmu.

- Redukcia príjmu soli na menej než 5 g (jedna čajová lyžička) denne.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Prevencia kognitívnych porúch – príklad dobrej praxe

V súčasnosti je na Slovensku jediné multiprofesionálne centrum ambulantnej zdravotnej starostlivosti špecializované na včasný diagnostiku a prevenciu porúch pamäti a demencií - Centrum MEMORY n.o. v Bratislave (http://www.centrummemory.sk/). Z hľadiska aktuálnych potrieb obyvateľstva SR v oblasti prevencie demencií by bolo vhodné, aby vznikli podobné zariadenia v každom kraji, resp. v každom okrese.

V Centre MEMORY prebieha prevencia kognitívnych porúch formou:

1. skríningového vyšetrenia kognitívnych funkcií v ambulancii klinického psychológa
2. diferenciálnej diagnostiky príčin kognitívnych porúch a farmakoterapie v ambulancii psychiatra
3. tréningu pamäti a vzdelávacieho programu pre fyziologicky zdravých seniorov ako prevencia kognitívnych zlyhávaní a aktivácia životného štýlu (Čunderlíková et al, 2019)
4. kognitívneho tréningu ako prevencie progresie kognitívnej dysfunkcie do demencie pre pacientov s ľahkým kognitívnym deficitom
5. pre pacientov so stredne ťažkou kognitívnou dysfunkciou a demenciou je určený tréning kognitívnej aktivizácie a podpora aktuálnej úrovne kognitívnych funkcií, podpora komunikačných zručností, aktivácia pohybových a kreatívnych zručností.
   Bod 3.-5. realizuje liečebný pedagóg.
   Vyšetrenia kognitívnych funkcií, diferenciálna diagnostika kognitívnych porúch, farmakoterapia a nefarmakologická intervencia formou tréningu pamäti a kognitívnych funkcií podporujú zazmluvnením aj zdravotné poisťovne.

Tréning kognitívnych funkcií prebieha individuálnou a/alebo skupinovou formou.

Inou možnosťou v oblasti prevencie je príprava pracovných zošitov na trénovanie kognitívnych funkcií v domácom prostredí. Napr. pod názvom "Prevenciou proti zhoršovaniu pamäti" bol vytvorený pracovný zošit na trénovanie pamäti a iných poznávacích funkcií pre ľudí s MCI.

Vďaka podpore Ministerstva zdravotníctva vznikol komplexný vzdelávací a preventívny projekt „Alzheimerfórum" o ochrane kognitívneho zdravia so zameraním na predchádzanie rozvoja neurodegeneratívnych ochorení, ktoré postihujú mozog.

Slovensko sa tiež pripája každoročne v druhom marcovom týždni už od roku 2006 k celosvetovej aktivite Týždeň mozgu. Vo vyše 60 krajinách sveta si odborníci pripomínajú dôležitosť správneho fungovania mozgu, informujú o jeho činnosti, výkonnosti, ale aj zlyhávaní.

Pohybové programy v prevencii a liečbe kognitívnej dysfunkcie

Dlhodobé programy s pravidelnou pohybovou aktivitou sú esenciálnou súčasťou komplexnej úpravy životného štýlu v rámci prevencie a liečby viacerých chronických ochorení, vrátane demencií. V Bratislave sa dlhodobé tréningové programy pre seniorov pod dohľadom trénerov realizujú v Centre pohybovej aktivity Biomedicínskeho centra SAV (http://www.biomedcentrum.sav.sk/centrum-pohybovej-aktivity/) ako aj na Fakulte telesnej výchovy a športu UK v Bratislave (http://pohybjezdravie.sk/aktivity/seniorfitnes/ a https://www.active-ageing.eu/sluzby/).Výhodou týchto programov je sledovanie a vyhodnocovanie efektivity tréningovej intervencie, spojené s publikovaním výsledkov v zahraničných časopisoch a vytváraním EBM (Slobodová et al, 2021; Oreská et al., 2020), ako aj edukácia a poskytovanie spätnej väzby cvičiacim, v rámci zvyšovania motivácie a adherencie k cvičeniu / pohybovej aktivite. V Centre pohybovej aktivity BMC SAV sa dlhodobo sleduje a vyhodnocuje aj efekt tréningovej intervencie (aeróbne-silový tréning, 2x1 hodina týždenne) na kognitívne funkcie seniorov. Možnosťou je tiež zapojiť sa do klinických intervenčných štúdií, ktoré realizuje Biomedicínske centrum SAV a FTVŠ UK.

Vzhľadom na súčasnú epidemiologickú situáciu v Centre pohybovej aktivity realizujeme každý deň v týždni online tréningy, určené nielen pre seniorov, ktorí za normálnych okolností absolvujú prezenčné tréningy ale aj pre širokú verejnosť, prostredníctvom verejne dostupného facebooku BMC SAV https://www.facebook.com/bmcsav/7

Alternatívou je využitie aplikácií v mobilnom telefóne, ktoré ponúkajú možnosť personalizovaného cvičenia https://bodyfix.io/ .

Programy úpravy životného štýlu je možné realizovať v špecializovaných centrách (špecifikované vyššie), ako aj v rámci programov Regionálnych úradov verejného zdravotníctva (https://www.vzbb.sk/sk/poradna_zdravia/index.php), denných stacionárov či domovov dôchodcov, v súlade so Zákonom o sociálnych službách (Zákon č. 448/2008 Z. z., zmena Zákona o sociálnych službách 331/2017 Z.z.). Cieľom je zabezpečiť dlhodobo udržateľnú úpravu životného štýlu a zdravotné benefity, ktoré z toho vyplývajú, vrátane zníženia rizika vzniku demencie a zachovanie autonómneho fungovania.

Ďalšie odporúčania

Táto pracovná skupina, ako aj zástupcovia výboru Slovenskej neurologickej spoločnosti a Extrapyramídovej sekcie Slovenskej neurologickej spoločnosti vysoko odporúčajú vytvorenie národnej multidisciplinárnej siete špecialistov pre demencie napr. podľa vzoru ParkinsonNET v Holandsku, Luxembursku, Nórsku alebo Kalifornii (https://www.parkinsonnet.nl/). Špecializovaná starostlivosť v porovnaní s bežnou nešpecializovanou starostlivosťou pri modeloch chronických ochorení (špecifické dôkazy pre Parkinsonovu chorobu) preukázateľne zvyšuje terapeutickú efektivitu postupov, skracuje počet potrebných sedení, zvyšuje kvalitu života, znižuje priame finančné výdavky na priamu zdravotnú starostlivosť (v Holandských podmienkach o 520 EUR/pacient/rok, pri extrapolácii na populáciu slovenských pacientov s Parkinsonovou chorobou ročná úspora na úrovni 7,8-10,4 milióna EUR, v prípade rozšírenia na Alzheimerovu chorobu a iné formy demencií sa dá logicky predpokladať výrazne vyššia úspora) a znižuje množstvo komplikácií ochorenia

(fraktúry, hospitalizácie, pneumónie a iné) ako aj počet úmrtí pacientov (Ypinga 2018, Bloem 2014).

- Využitie telemedicíny & telekoučingu („home-based intervencií), ktorých aplikabilita a efektívnosť bola recentne preukázaná špecificky pri Parkinsonovej chorobe v rámci dvojito-zaslepenej randomizovanej štúdie realizovanej v sieti ParkinsonNET (van der Kolk et al., 2019)
- Centrá zamerané na komplexnú modifikáciu životného štýlu (napríklad podľa modelu Centier pre manažment obezity COMs, akreditovanými EASO (Európska asociácia na výskum obezity) https://easo.org/coms-2/
- Využitie siete regionálnych úradov verejného zdravotníctva?
- Preventívne programy
- Participácia poisťovní
- Edukácia zdravotníkov (všeobecných lekárov pre dospelých, neurológov, psychiatrov a ďalších lekárov – špecialistov a sestier) a ďalšieho personálu (tréneri, nutriční terapeuti, psychológovia, liečební pedagógovia) v oblasti multikomponentnej modifikácie životného štýlu v prevencii a liečbe neurodegeneratívnych ochorení
- Epidemiológia – identifikovanie rizikových pacientov vzhľadom na vznik kognitívneho deficitu, včasná diagnostika, sledovanie incidencie a prevalencie kognitívnej dysfunkcie na ambulanciách všeobecných lekárov pre dospelých a lekárov – špecialistov.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každé 3 roky resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšej forme diagnostiky a intervencie, a tak skoro, ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Indikátormi revízie sú zmeny v Prevencii demencií, konkrétne:

- nových postupov pri diagnostike, týkajúcich sa rizikových faktorov životného štýlu;
- definovania nových zobrazovacích, laboratórnych a iných doplňujúcich vyšetrovacích postupov špecifických pre určitú skupinu kognitívnych porúch / demencií;
- nových účinnejších metodík a prístupov k intervenciám založeným na komplexnej modifikácii životného štýlu.

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k manažmentu ako uvádzajú tieto odporúčania, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo súvisiace okolnosti, teda odlišný prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Doplňujúce tabuľky a schémy

Tabuľka č. 3

Hodnotenie úrovne kvality dôkazu podľa systému GRADE. Pohybová aktivita a komplexná modifikácia životného štýlu v prevencii progresie demencií

	Veľmi nízka	Nízka	Stredná	Vysoká
Erickson et al., 2019 (review)				x
Northey et al., 2017 (systematic review, metaanalysis)				x
Song et al., 2018 (systematic review, metaanalysis)				x
Barha et al., 2017 (systematic review, metaanalysis)				x
Barreto et al., 2017 (systematic review, metaanalysis)			x	
Jia et al., 2019 (metaanalysis)				x
Zhen et al., 2018 (systematic review, metaanalysis)				x
Sofi et al., 2010 (metaanalysis)				x
Erickson et al., 2009				x
Burns et al., 2008				x
Colcombe et al., 2006				x
Erickson et al., 2011				x
Pedersen, Saltin, 2015 (review)				x
Baker et al., 2010				x
Bredesen et al., 2014				x
Liang et al., 2010				x
Hoang et al., 2016			x	
Smith et al., 2010 (metaanalysis)				x
Lautenschlager et al., 2008				x
Steinberg et al., 2009				x
Fiatarone et al., 2014				x
Lamb et al., 2018			x	
Toots et al., 2017			x	
Morris et al., 2017				x
Li et al., 2019 (systematic review, metaanalysis)			x	
Law et al., 2020 (systematic review)				x
De la Rosa et al., 2020 (review)				x
Hoffmann et al., 2016			x	

Tabuľka č. 4

Komplexná modifikácia životného štýlu				
	Veľmi nízka	**Nízka**	**Stredná**	**Vysoká**
Mattson et al., 2012			x	
Ngandu et al., 2015 (Finger study)				x
Karssemeijer et al., 2017 (metaanalysis)				x
Okamura et al., 2018			x	

Význam úrovní kvality dôkazov podľa GRADE:

- Dôkazy vysokej kvality – vysoká istota, že odhad je veľmi blízko k skutočnosti. Je veľmi nízka pravdepodobnosť toho, že ďalší výskum môže zmeniť predložené závery.
- Priemerné dôkazy o kvalite – predložený odhad je blízky skutočnej hodnote, ale je tiež možné, že sa môže podstatne líšiť. Ďalší výskum môže úplne zmeniť závery.
- Dôkazy nízkej kvality – bez presvedčenia o odhadovanom účinku a skutočná hodnota môže byť podstatne odlišná. Ďalší výskum pravdepodobne môže úplne zmeniť predložené závery.
- Dôkazy veľmi nízkej kvality – nie je žiadna istota v odhade a je pravdepodobné, že skutočná hodnota je podstatne odlišná. Nový výskum môže s najväčšou pravdepodobnosťou úplne zmeniť predložené závery.

Hlasovanie odborníkov / autorov štandardu, za konkrétne odporúčania / postupy, uvedené v štandarde, sa bude realizovať v priebehu roka, s ukončením v októbri 2021, v rámci revízie dokumentu.

Literatúra

1. Agrell, B. Dehun, O. 1998. The clock-drawing test. [cit. 2014-10-02] In Age and Ageing, 1998, roč. 27 str. 399-403 Dostupné na: http://ageing.oxfordjournals.org/
2. Allen MS, Walter EE, McDermott MS. Personality and sedentary behavior: A systematic review and meta-analysis. Health Psychol. 2017 Mar;36(3):255-263. doi: 10.1037/hea0000429.
3. Andrieu, S. et al. 2017. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT- Multidomain Alzheimer Preventive Trial): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017; 16(5):377-389.
4. Bach-Faig A., Berry E.M., Lairon D., Reguant J., Trichopoulou A., Dernini S., Medina F.X., Battino M., Belahsen R., Miranda G., et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr. 2011;14:2274–2284.
5. doi: 10.1017/S1368980011002515
6. Baker LD et al., Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial Arch Neurol . 2010 Jan;67(1):71-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.307.
7. Ball, K. et al. 2002. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. JAMA, 288(18): 2271–2281. Dostupné z: https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2271
8. Barnes DE, Beiser AS, Lee A, Langa KM, Koyama A, Preis SR, Neuhaus J, McCammon RJ, Yaffe K, Seshadri S, Haan MN, Weir DR. Development and validation of a brief dementia screening indicator for primary care. Alzheimers Dement. 2014 Nov;10(6):656-665.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2013.11.006. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24491321
9. Bayles MP, Swank AM, eds. [American College of Sports Medicine]. ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Wolters Kluwer; 2018. ISBN-13: 978-1-4963-3907-2
10. Belleville, S., Bherer, L. 2012. Biomarkers of cognitive training effects in aging. Current translational geriatrics and experimental gerontology reports. 1(2): 104-110. ISSN 2196-7865. Dostupné z: DOI 10.1007/s13670-012-0014-5.
11. Binns, E. et al. 2020. Combining cognitive stimulation therapy and fall prevention exercise (CogEx) in older adults with mild to moderate dementia: a feasibility randomised controlled trial. Pilot Feasibility Stud 6, 108. Dostupné z: https://doi.org/10.1186/s40814-020-00646-6.

12. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. JAMA. 1989 Nov 3;262(17):2395-401. doi: 10.1001/jama.262.17.2395.Burckhardt M et al. Souvenaid for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020
13. Chen X, Maguire B, Brodaty H, O'Leary F. Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: A Systematic Review. J Alzheimers Dis. 2019;67(2):583-619. doi: 10.3233/JAD-180468. Erratum in: J Alzheimers Dis. 2019;69(2):595-596. PMID: 30689586.
14. Cheng, Y. et al., 2012. The effects of multi-domain versus singledomain cognitive trainning in non-demented older people: a randomized controlled trial. BMC Medicine. 10(30). ISSN 1741-7015. Dostupné z: DOI 10.1186/1741-7015-10-30.
15. Cheng, S.T. 2016. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. Curr Psychiatry Rep. 2016 Sep;18(9):85. Dostupné z: Doi 10.1007/s11920-016-0721-2.
16. Chintapenta M et al. A Brief Review of Caprylidene (Axona) and Coconut Oil as Alternative Fuels in the Fight Against Alzheimer's Disease. Consult Pharm. 2017
17. Coppedè F, Mancuso M, Siciliano G, Migliore L, Murri L. Genes and the environment in neurodegeneration. Biosci Rep. 2006 Oct;26(5):341-67. doi: 10.1007/s10540-006-9028-6.
18. Crous-Bou M et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*. 2017
19. Csukly, G. et al. 2014. Demenciák megelőzésének gyógyszeres és egyéb lehetőségei: irodalmi összefoglaló. Neuropsychopharmacologia Hungarica 2014, 16 (3).:121-126. ISSN: 1419-8711. Dostupné na: http://repo.lib.semmelweis.hu//handle/123456789/2129.
20. Cummings, J.L. et al. 1994. The Neuropsychiatric Inventory Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology Dec 1994, 44(12)2308
21. Čunderlíková M, Wirth M, 2009, Aktivizačný program a trénovanie pamäti pre seniorov: vzdelávací kurz. Centrum MEMORY (Bratislava), ISBN9788097013790
22. Čunderlíková, M. et al. 2018. Aktívne proti Alzheimerovej chorobe. Príručka základných informácií o nefarmakologických prístupoch. 1. vyd. Bratislava: Slovenská Alzheimerova spoločnosť, 2018. 48 s. ISBN 978-80-971103-6-9.
23. Čunderlíková, M. 2019. Demencia. Čo je potrebné vedieť o tomto ochorení.1. vyd. Bratislava: Centrum MEMORY n.o. s podporou Ministerstva zdravotníctva SR, 2019. 51 s. ISBN 978-80-971716-7-4.
24. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-9153. Published 2015 Nov 5. doi:10.3390/nu7115459
25. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Med Sci Sports Exerc. 2009 Feb;41(2):459-71. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181949333.
26. Duggal NA, Pollock RD, Lazarus NR, Harridge S, Lord JM. Major features of immunesenescence, including reduced thymic output, are ameliorated by high levels of physical activity in adulthood. Aging Cell. 2018 Apr;17(2):e12750. doi: 10.1111/acel.12750
27. Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, Ballard RM, Bloodgood B, Conroy DE, Macko R, Marquez DX, Petruzzello SJ, Powell KE; Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*.Med Sci Sports Exerc. 2019 Jun;51(6):1242-1251. doi: 10.1249/MSS.0000000000001936.
28. Fertaľová, T. et al. 2017. Piliere terapie Alzheimerovej choroby. Čes a slov Psychiat 2017, 113(3): 119-122. ISSN 1212-0383.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
30. Francois ME, Baldi JC, Manning PJ, Lucas SJE, Hawley JA, Williams MJA, Cotter JD. 'Exercise snacks' before meals: a novel strategy to improve glycaemic control in individuals with insulin resistance. Diabetologia 2014 Jul;57(7):1437-45. doi: 10.1007/s00125-014-3244-6.
31. García-Casal, J.A. et al. 2017. Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis, Aging & Mental Health, 21(5): 454-467. DOI: 10.1080/13607863.2015.1132677.
32. Hagovská, M. 2016. Hodnotenie efektu tréningu kognitívnych funkcií v kombinácii s pohybovým programom u seniorov s miernym kognitívnym deficitom. Masarykova Univerzita v Brne, Fakulta sportovních studií. (Habilitačná práca). 2016. 184 s.
33. Han, J. W. et al. 2017. Multimodal Cognitive Enhancement Therapy for Patients with Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: A Multi- Center, Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover Trial. 1 Jan. 2017: 787 – 796.
34. Herrera, C. et al. 2012. Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. Neuropsychologia. 50(8): 1871-1881. ISSN 0028-3932. Dostupné z: DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.012.
35. Holmerová, I. et al. 2007. Péče o pacienty s kognitivní poruchou. Vážka: Praha. 299 s. ISBN 978-80-254-0177-4.
36. Hussenoeder, F.S., Riedel-Heller, S.G. 2018. Primary prevention of dementia: from modifiable risk factors to a public brain health agenda? Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 53: 1289–1301. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/s00127-018-1598-7.
37. Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A, Narayan P, Manolis A, Karasik P, Greenberg M, Papademetriou V, Singh S. Exercise capacity and mortality in black and white men. Circulation. . 2008 Feb 5;117(5):614-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734764
38. Karssemeijer, E.G.A. et al. 2017. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. Ageing Res Rev. 2017 Nov; 40:75-83. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.003.
39. Khachaturian, Z. S. et al., 2011. Developing a global strategy to prevent Alzheimer´s disease: Leon Thal Symposium 2010. Alzheimer´s & Dementia. 7(2): 127-132. ISSN 1552-5260. Dostupné z: DOI 10.1016/j.jalz.2011.02.005.
40. Kim, K. et al. 2017. Cognitive Stimulation as a Therapeutic Modality for Dementia: A Meta -Analysis. Psychiatry investigation, 14(5): 626–639. Dostupné z: https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.626.
41. Kirchhoff, B. A. et al. 2012. Cognitive training-related changes in hippocampal activity associated with recollection in older adults. NeuroImage, 62(3): 1956-1964. ISSN 1053-8119. Dostupné z: DOI 10.1016/j.neuroimage.2012.

42. Kivipelto, M. et al., 2006. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. The Lancet Neurology. 5(9): 735–741. ISSN 1474-4422. Dostupné z: DOI 10.1016/S1474-4422(06)70537-3.
43. Klucká, J., Volfová, P. 2009. Kognitivní trénink v praxi. Praha: Grada Publishing, 2009. 150s. ISBN 978-80-247-2608-3.
44. Kratochvíl, S. 2005. Skupinová psychoterapie v praxi. 3. vyd. Praha: Galén, 2005. 297 s. ISBN 80-7262-347-8.
45. Kwon, H. S. et al. 2020. The Effect of Cognitive Training in a Day Care Center in Patients with Early Alzheimer's Disease Dementia: A Retrospective Study. Psychiatry investigation, 17(8): 829–834. Dostupné z: https://doi.org/10.30773/pi.2020.0170
46. Külzow N, Witte AV, Kerti L, Grittner U, Schuchardt JP, Hahn A, Flöel A. Impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Memory Functions in Healthy Older Adults. J Alzheimers Dis. 2016;51(3):713-25. doi: 10.3233/JAD-150886. PMID: 26890759.
47. Law, L. L. F. et al. 2014. Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review. Ageing Research Reviews, 15: 61-75. ISSN 1568-1637. Dostupné z: DOI 10.1016/j.arr.2014.02.008.
48. Lehert, P. et al. 2015. A szellemi képességek hanyatlásának feltartóztatásában szerepet játszó, egyénileg változtatható rizikófaktorok szisztematikus áttekintése és metaanalízise. Climacteric, 2015; 18:678–689.
49. Licher S, Yilmaz P, Leening MJG, et al. External validation of four dementia prediction models for use in the general community-dwelling population: a comparative analysis from the Rotterdam Study. Eur J Epidemiol. 2018;33(7):645-655. doi:10.1007/s10654-018-0403-y
50. Livingston G et al., Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *In Lancet*. 2020.
51. Lövden, M. et al. A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. Psychological Bulletin. 2011, 136(4): 659-676. ISSN 0033-2909.
52. Mangialasche, F. et al., 2013. Use of new technology to improve dementia prevention: The Healthy Aging Through Internet Counseling in the Elderly (HATICE - Healthy Aging Through Internet Counselling in the Elderly) project. Alzheimer´s & Dementia. 9(4), P881. ISSN 1552-5260. Dostupné z: DOI 10.1016/j.jalz.2013.08.231.
53. Matoulek M. a kol. Manuál praktické obezitologie nejen pro praktické lékaře. 2. rozšířené vydání. Praha, NOL 2020.
54. McAuley PA, Blaha MJ, Keteyian SJ, Brawner CA, Rifai MA, Dardari ZA, Ehrman JK, Al-Mallah MH. Fitness, Fatness, and Mortality: The FIT (Henry Ford Exercise Testing) Project Am J Med. 2016 Sep;129(9):960-965.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.04.007
55. McNamara RK, Kalt W, Shidler MD, McDonald J, Summer SS, Stein AL, Stover AN, Krikorian R. Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2018 Apr;64:147-156. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.003. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29458842; PMCID: PMC5822748
56. Mikulakova W, Gavalierova Z Starostlivosť o dospelého pacienta s nedostatočnou pohybovou aktivitou, edukácia sestrou. In: Fathi A akol, Odvrátiteľné riziká chorôb obehovej sústavy, edukácia sestrou 2020, Infodoktor, s. 238-242, ISBN 978-80-660-0-1
57. Mowszowski, L, et al. 2010. Early intervention for cognitive decline: can cognitive training be used as a selective prevention technique? Int Psychogeriatr. 2010 Jun; 22(4): 537-548. doi: 10.1017/S1041610209991748.
58. Nasreddine, Z. MoCA (Montreal cognitive assesment), slovenská verzia. 2012. .www.mocatest.org
59. Ngandu, T. et al. 2015. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER- Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability): a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
60. Ohnuma T, Toda A, Kimoto A, Takebayashi Y, Higashiyama R, Tagata Y, Ito M, Ota T, Shibata N, Arai H. Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study. Clin Interv Aging. 2016 Jan 8;11:29-36. doi: 10.2147/CIA.S95362.
61. Oreska, L. Slobodova, L et al., The effectiveness of two different multimodal training modes on physical performance in elderly. In European Journal of Translational Myology, 2020, vol. 30, no. 1, p. 88-97. (2019: 0.240 - SJR, Q3 - SJR). ISSN 2037-7460. Dostupné na internete: .https://www.pagepressjournals.org/index.php/bam/article/view/8820
62. Pedersen BK, Physical activity and muscle-brain crosstalk Nat Rev Endocrinol 2019 Jul;15(7):383-392. doi: 10.1038/s41574-019-0174-x.
63. Pollock RD, O'Brien KA, Daniels LJ, Nielsen KB, et al., Properties of the vastus lateralis muscle in relation to age and physiological function in master cyclists aged 55-79 years. Aging Cell 2018 Apr;17(2):e12735. doi: 10.1111/acel.12735.
64. Richard, E. et al., 2012. Methodological challenges in designing dementia prevention trials – The European Dementia Prevention Initiative (EDPI). Journal of the Neurological Sciences [online]. 322(1-2), 64-70 [cit. 2015-04-03]. ISSN 0022-510X. DOI 10.1016/j.jns.2012.06.012.
65. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. PMID: 31219687.
66. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, Hänninen T, Laatikainen T, Lehtisalo J, Levälahti E, Lindström J, Paajanen T, Peltonen M, Soininen H, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. Alzheimers Dement. 2018 Mar;14(3):263-270. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.006. Epub 2017 Oct 19.
67. Rosen, A. C. et al. 2011. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: A pilot study. Journal of Alzheimer´s Disease, 26(3): 349-357. ISSN 1875-8908. Dostupné z: DOI 10.3233/JAD2011-0009.
68. Ruthirakuhan, M. et al., 2012. Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: A review. Journal of Aging Research, 2012, 1-14. ISSN 2090-2204. Dostupné z: DOI 10.1155/2012/384875.
69. Sabbagh MN, Boada M, Borson S, Chilukuri M, Dubois B, Ingram J, Iwata A, Porsteinsson AP, Possin KL, Rabinovici GD, Vellas B, Chao S, Vergallo A, Hampel H. Early Detection of Mild Cognitive Impairment (MCI) in Primary Care. J Prev Alzheimers Dis. 2020;7(3):165-170. doi: 10.14283/jpad.2020.21.

70. Siddaway AP, Wood AM, Taylor PJ. The Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) scale measures a continuum from well-being to depression: Testing two key predictions of positive clinical psychology. J Affect Disord. 2017;213:180-186. doi:10.1016/j.jad.2017.02.015
71. Sindi S, Calov E, Fokkens J, et al. The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. Alzheimers Dement (Amst). 2015;1(3):328-333. Published 2015 Jul 2. doi:10.1016/j.dadm.2015.06.005
72. Smith, G. E. et al. 2009. A cognitive training program based on principles of brain plasticity: Results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) Study. Journal of the American Geriatrics Society, 57(4): 594-603. ISSN 1532-5415. DOI 10.1111/j.1532-5415.2008.02167.x.
73. Smith, G. E. (2016). Healthy cognitive aging and dementia prevention. American Psychologist, 71(4): 268–275. https://doi.org/10.1037/a0040250.
74. Sharma A, Bemis M, Desilets AR. Role of Medium Chain Triglycerides (Axona®) in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2014 Aug;29(5):409-14. doi: 10.1177/1533317513518650.
75. Sindi S et al. The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. *In Alzheimers Dementia*, 2015
76. Slobodova L, et al., Effects of Short and Long-term Aerobic-Strength Training and Determinants of Walking Speed in the Elderly. Gerontology (accepted 2/2021)
77. Speakman JR, Selman C. Physical activity and resting metabolic rate. Proc Nutr Soc2003 Aug;62(3):621-34. doi: 10.1079/PNS2003282.
78. Stephen R, Liu Y, Ngandu T, et al. Associations of CAIDE Dementia Risk Score with MRI, PIB-PET measures, and cognition. J Alzheimers Dis. 2017;59(2):695-705. doi:10.3233/JAD-170092
79. Stern, C., Munn, Z. 2010. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. Int J Evid Based Healthc, 8(1):2-17. Dostupné z: doi: 10.1111/j.1744-1609.2010.00150.x.
80. Tardif, S., Simard, M. 2011. Cognitive stimulation programs in healthy elderly: a review. International journal of Alzheimer's disease, 2011, 378934. Dostupné z: https://doi.org/10.4061/2011/378934.
81. Tokovská, M. 2014. Kognitívny tréning ako determinant aktívneho starnutia. Lifelong Learning – celoživotní vzdělávání, 4 (2): 110–128. ISSN 1804-526X. Dostupné z: DOI: http://dx.doi.org/10.11118/lifele20140402110.
82. Tokovská, M. Rosenberg, A. 2017. Sociálna stimulácia a kognitívny tréning pre osoby s demenciou. In Zdravotnictví a sociální práce, ISSN 1336-9326, 2017, 12(4): 36-44.
83. Tremblay A, Fontaine E, Poehlman ET, Mitchell D, Perron L, Bouchard C. The effect of exercise-training on resting metabolic rate in lean and moderately obese individuals. Int J Obes 1986;10(6):511-7.Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, et al. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients*. 2018;10(5):605. Published 2018 May 12. doi:10.3390/nu10050605
84. Tussing-Humphreys L, Lamar M, Blumenthal JA, Babyak M, Fantuzzi G, Blumstein L, Schiffer L, Fitzgibbon ML. Building research in diet and cognition: The BRIDGE randomized controlled trial. Contemp Clin Trials. 2017 Aug;59:87-97. doi: 10.1016/j.cct.2017.06.003. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28600159; PMCID: PMC7289155.
85. Tzuang M, Owusu JT, Spira AP, Albert MS, Rebok GW. Cognitive Training for Ethnic Minority Older Adults in the United States: A Review Gerontologist. 2018 Sep 14;58(5):e311-e324. doi: 10.1093/geront/gnw260.
86. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AAM, van de Rest O. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. Adv Nutr. 2019 Nov 1;10(6):1040-1065. doi: 10.1093/advances/nmz054. PMID: 31209456
87. Valenzuela, M.J., Sachdev P. 2006. Brain reserve and dementia: a systematic review In Psychological Medicine, 2006; 36(4): 441 – 454. ISSN 1469-8978. Dostupné z: 10.1017/S0033291705006264.
88. Vlachos GS, Scarmeas N. Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(1):69-82. doi:10.31887/DCNS.2019.21.1
89. Westerterp KR. Exercise, energy balance and body composition. Eur J Clin Nutr2018 Sep;72(9):1246-1250. doi: 10.1038/s41430-018-0180-4.
90. Yesavage, J.A., Bring, T.L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. In Journal of Psychiatric Research, 1983, vol. 17, no. 1, p. 37-49.
91. Zhu W, Owen N. Sedentary Behavior and Health: Concepts, Assessments, and Interventions. Human Kinetics 2017, 456 pages 24-34, ISBN-13: 978-1-4504-7128-2

Poznámka:
Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Postnatálny sonografický skríning vrodených vývojových chýb uropoetického systému

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
023	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Oleksandr Dobrovanov, PhD., MBA; prof. MUDr. Karol Králinský, PhD.; doc. MUDr. Jozef Beňačka, PhD., MBA, MPH; prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.; prim. MUDr. Peter Bartoň; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD.; Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Kľúčové slová

dieťa, novorodenec, obličky, obštrukčná uropatia, postup, sonografia, postnatálny skríning, štandard, vrodená vývojová chyba

Zoznam skratiek

VUJO	obštrukcia ureterovezikálnej junkcie
DFNsP	Detská fakultná nemocnica s poliklinikou
CACUT	angl. congenital anomalies of the kidney and urinary tract
CHOCH	chronická obličková choroba
LFUK	Lekárska fakulta Univerzity Komenského
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií v Bratislave
RTG	röntgen
SFU	Society for Fetal Urology
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita
TGFß	transformujúci rastový faktor beta
UPT	uropoetický trakt
USG	ultrasonografia, ultrazvukové vyšetrenie
UTD	Urinary Tract Dilatation (klasifikácia)
VCC	vrodené vývojové chyby srdca
VUR	vezikoureterálny reflux (vesicoureteral reflux)
VVCH	vrodené vývojové chyby

Účel štandardného postupu

- Včasná postnatálna sonografická diagnostika a následný správny manažment pacientov (interdisciplinárna spolupráca) s diagnostikovanými VVCH obličiek.
- Prevencia a predchádzanie komplikáciám, ktoré spôsobujú vrodené vývojové chyby obličiek.
- Zvyšovanie kvality a predĺženie života detských pacientov s vrodenými vývojovými chybami obličiek už od novorodeneckého veku.
- Zmenšiť výdavky štátu na liečbu komplikácií spôsobených vrodenými vývojovými chybami obličiek (liečba chronickej obličkovej choroby, hemodialýza atď.).

Klinická otázka, na ktorú štandardný postup pre výkon prevencie odpovedá znie: ***Ako bezpečne a efektívne zorganizovať postnatálny sonografický skríning vrodených vývojových chyb uropoetického systému a aký ďalší efektívny postup zvoliť pri odhalení VVCH UPT tak, aby nedošlo k progresii ochorenia a aby došlo k zachovaniu obličkových funkcií, zlepšeniu kvality a dĺžky života pacientov v Slovenskej republike?***

Hodnotenie kvality dôkazov, sily dôkazov a doporučení

Tabuľka č. 1

Hodnotenie kvality dôkazov			
	Intervenčné štúdie	**Diagnostické štúdie**	**Prognostické štúdie**
Level 1	Randomizované štúdie s jasnými výsledkami a nízkym rizikom chyby ALEBO systematický prehľad/ hodnotenie literatúry alebo meta-analýza podľa metodiky napr. Cochrane alebo splnenie najmenej 9 z 11 kritérií kvality podľa nástroja hodnotenia AMSTAR **Cochrane je globálna nezávislá sieť výskumníkov, odborníkov, pacientov, opatrovateľov a záujemcov o zdravie*	Systematické preskúmanie vysoko kvalitných (prierezových) štúdií podľa nástrojov hodnotenia kvality s konzistentne uplatňovaným referenčným štandardom	Systematické preskúmanie vysokokvalitných (longitudinálnych) perspektívnych kohortových štúdií podľa nástrojov hodnotenia kvality
Level 2	Randomizované štúdie s neistými výsledkami a mierne až vysokým rizikom chyby	Individuálne vysokokvalitné (prierezové) štúdie podľa nástrojov na posudzovanie kvality s konzistentne uplatňovanou štandardnou referenciou	Kohortová štúdia
Level 3	Nerandomizované štúdie so súbežnými alebo súčasnými kontrolami	Štúdie alebo štúdie bez dôsledne uplatňovaných referenčných štandardov	Analýza prognostických faktorov u osôb v jednej skupine randomizovanej kontrolovanej štúdie
Level 4	Neštandardizované štúdie s historickými kontrolami, stanoviská expertov alebo legislatívne ukotvenia	Prípadové kontrolné štúdie alebo slabý / nezávislý referenčný štandard	Prípadové štúdie alebo prípadové kontrolné štúdie alebo nekvalitná prognostická kohortová štúdia, retrospektívna kohortová štúdia
Level 5	Séria prípadov bez kontroly alebo stanoviská nejasnej povahy	Argumentácia založená na mechanizme, štúdium diagnostického výnosu (bez referenčného štandardu)	Nepoužiteľné

Hodnotenie sily dôkazov (vo vzťahu k EBM):

- **A.** Odporúčanie je podporené priamymi vedeckými dôkazmi správne navrhnutými a realizovanými kontrolovanými štúdiami, poskytujúce štatistické výsledky, ktoré dôsledne podporujú odporúčanie.
- **B.** Odporúčanie je podporené priamymi vedeckými dôkazmi z riadne navrhnutých a realizovaných klinických sérií poskytujúcich štatistické výsledky, ktoré dôsledne podporujú odporúčanie.
- **C.** Odporúčanie je podporené nepriamymi dôkazmi a / alebo posudkami expertov

Priestorové podmienky pre postnatálny sonografický skríning UPT

Vetraná a zatemnená miestnosť s minimálnou plochou 10 m2, s vyšetrovacím lehátkom (postieľkou) prístupným z dvoch strán, vhodný je prístup s vozíkom priamo k lehátku (postieľke). V miestnosti je pracovný stôl s dokumentačným zariadením (najlepšie osobným počítačom s tlačiarňou), vešiak, stoličky, skrinky pre materiál, telefón a nádoba na odpad. Miestnosť má celkové aj lokálne osvetlenie (na pracovnom stole). Okno by nemalo vytvárať reflexy na obrazovke prístroja a PC. Nezatienené okno a priame osvetlenie nemá byť priamo za monitorom USG prístroja a PC **(IV, C)**.

Personálne podmienky

- Lekár (vyšetrujúci) so zodpovedajúcim vzdelaním (atestácia s náplňou USG alebo certifikát pre vykonávanie USG vyšetrení), u lekára bez potrebného vzdelania možnosť konzultácie kolegu s príslušným vzdelaním,
- Zdravotná sestra alebo sestry (resp. asistentka / asistentky) ovládajúca vedenie dokumentácie a prácu s novorodencami, uvedenie prístroja do chodu a jeho bazálnu hygienickú údržbu **(IV, C)**.

Časové podmienky

Plánované USG vyšetrenia sa vykonávajú počas pracovnej doby, najlepšie v dopoludňajších hodinách. Vyšetrenie nie je možné vykonávať v časovom strese, k plánovanému USG vyšetreniu musí byť vyčlenený potrebný časový interval, zahŕňajúci nielen samotné vyšetrenie a spísanie nálezu ale aj prípravu pacienta (novorodenca) k vyšetreniu. Dĺžka vyšetrenia ani počet vyšetrení uskutočnených v rade za sebou nie je pre pacienta limitovaný **(IV, C)**.

Technické podmienky

Prístroj k USG vyšetrovaniu musí zodpovedať minimálnym technickým požiadavkám, ktoré sú zverejnené na webstránke Slovenskej spoločnosti pre ultrazvuk v medicíne („Technické minimum USG prístrojov **(IV, C)**.

Dokumentačné podmienky

Súčasťou USG prístroja musí byť dokumentačné zariadenie: analógové (termoprinter, videorekordér) alebo digitálne (hard disk, USB, floppy, MOD, intranet, DICOM a pod.). Obrazová dokumentácia nie je nevyhnutnou súčasťou každého vyšetrenia, odporúča sa hlavne

v prípade patologických nálezov a komplikovaných nálezov, u ktorých nie je slovný popis dostatočne výpovedný **(IV, C)**.

Hygienické podmienky

- Musia byť dodržiavané podľa aktuálnych štandardov/prevádzkových poriadkov pre hygienicko-epidemiologický režim na jednotlivých klinikách alebo oddeleniach.
- Kontrola dodržiavania a uplatňovania dekontaminačných, dezinfekčných, sterilizačných postupov, režimu upratovania, bezpečného nakladania s odpadmi, manipulácie s bielizňou **(IV, C)**.
- Priebežné vzdelávanie zamestnancov zdravotníckych profesií formou odborných seminárov, zvláštny dôraz je kladený na edukáciu personálu v oblasti hygieny rúk a iných protiepidemických zásadách (pandémia COVID-19 atď.) **(IV, C)**.

Ostatné podmienky

Pre bezproblémové vyšetrovanie je vhodné mať vyriešený harmonogram vyšetrení pacientov (novorodencov), evidenciu nálezov, dostupnosť zdravotnej dokumentácie, výmenu prádla, dostatok gélu a papierových obrúskov (papierovej vaty) **(IV, C)**.

Kompetencie

Skríningové sonografické vyšetrenie vykonáva poskytovateľ zdravotnej starostlivosti, ktorého súčasťou je poskytovanie zdravotnej starostlivosti novorodencom. Kompetentným zdravotníckym pracovníkom na výkon vyšetrenia (testu) je lekár (vyšetrujúci) so zodpovedajúcim vzdelaním (atestácia s náplňou USG alebo certifikát pre vykonávanie USG vyšetrení), u lekára bez potrebného vzdelania možnosť konzultácie kolegu s príslušným vzdelaním.

Kompetentným zdravotníckym pracovníkom na výkon postnatálneho novorodeneckého sonografického skríningu je lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore:

a) neonatológ,
b) rádiológ,
c) iný lekár (napríklad pediater) s nadstavbovou atestáciou s náplňou USG alebo certifikátom (kurzami) pre vykonávanie USG vyšetrení,
d) lekár v špecializačnej príprave v odbore rádiológia, neonatológia, resp. pediatria pod kontrolou alebo s možnosťou konzultácie kolegu s príslušným vzdelaním **(IV, C)**.

Na všetkých etapách skríningu je dôležitou úloha sestry, psychológa a sociálneho pracovníka v rámci poskytovania komplexnej starostlivosti o dieťa a jeho rodinu.

Úvod

Vrodené vývojové chyby obličiek (VVCH obličiek) – skupina ochorení, ktorá je spojená s odchýlkami pri vývoji uropoetického systému. Obličky a močové cesty sú častejšie postihnuté vrodenými vývojovými chybami ako iné orgány, najmä pre svoj embryonálny vývoj. Vrodené vývojové chyby môžu byť izolované alebo viacnásobné. Vzhľadom na spoločný embryonálny pôvod bývajú anomálie uropoetického systému často spojené s anomáliami genitálu. Väčšina vývojových chýb uropoetického systému sa spočiatku klinicky neprejavuje a nevyvoláva ťažkosti, no ľahko tu vznikajú a pretrvávajú infekcie, často i napriek adekvátnej protimikróbiálnej liečbe.

Skríning je pre verejné zdravotníctvo veľmi dôležitý, priamo a nepriamo ovplyvňuje stav zdravia populácie a vo svojom dôsledku znižuje výdavky štátu na liečbu chronickej obličkovej choroby, ktorá je oveľa drahšia ako náklady na skríningové vyšetrenia.

V súčasnosti diagnostický postup pri vrodených vývojových chybách obličiek sa opiera na výsledky prenatálnej diagnostiky (podľa 577/2004 Z.z. z 21. októbra 2004 - Zákon o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti) a postnatálneho sonografického skríningu VVCH obličiek (Odporúčanie „Skríning vrodených vývojových chýb obličiek u novorodencov“, schválil výbor NS SPS 20.05.2019) **(IV, C)**.

Prenatálne sonograficky sa hodnotia stupne dilatácie fetálnej panvičky podľa klasifikácie SFU (Society for Fetal Urology), rozlišujú sa 4 stupne dilatácie. Novým trendom je vyvíjajúci sa konsensus a novovytvorený jednotný klasifikačný systém dilatácií uropoetického traktu (UTD, Urinary Tract Dilation - Maryland, USA), ktorého hlavným cieľom je zjednotenie klasifikácie a terminológie prenatálnej a postnatálnej dilatácie **(I, A)**.

Postnatálne sa na sonografické hodnotenie stupňa dilatácie dutého systému obličky používa klasifikácia podľa Hofmanna takisto so 4 stupňami dilatácie **(I, A)**.

Prenatálne a postnatálne sonografické vyšetrenia uropoetického traktu sú zamerané na diagnostiku hlavne obštrukčných uropatií - organickej alebo funkčnej anomálie, vrodenej alebo získanej, spojenou s viaznucim odtokom moču a vedúcou k dilatácii odvodného systému nad prekážkou **(II, B)**. Dôležitosť včasnej diagnostiky pre ďalšiu prognózu potvrdila aj skutočnosť, že prednostka I. detskej kliniky lekárskej fakulty univerzity Komenského (LFUK) a DFNsP v Bratislave doc. MUDr. Oľga Červeňová, CSc. stala nositeľkou ceny „Krištáľové krídlo“ za rok 2012 práve za prínos v oblasti realizácie celoslovenského skríningu vrodených chýb obličiek a močových ciest u novorodencov.

Obštrukčné uropatie tvoria drvivú väčšinu všetkých VVCH obličiek. Sonografickým skríningom je možné taktiež ľahko odhaliť agenézu, zmeny polohy, veľkosti a štruktúry obličiek, ako aj cystické zmeny.

Skríningové vyšetrenia fungujú ako „filter / sito“ a pomocou ktorých možno zachytiť jedincov, ktorí majú VVCH obličiek s najväčšou pravdepodobnosťou.

Dokázaná bola oveľa väčšia efektivita a senzitívita postnatálneho sonografického skríningu vrodených vývojových chyb obličiek v porovnaní s prenatálnou diagnostikou (senzitívnosť postnatálnej USG diagnostiky – 99,6% vs. prenatálnej USG diagnostiky – 24,4%) **(I, A)**.

Epidemiológia

Vrodené vývojové chyby uropoetického systému patria k najčastejšie vrodeným vývojovým chybám. Incidencia vrodených malformácií obličiek a močových ciest sa udáva rôzne a štatisticky u rôznych autorov sa podstatne líšia. Zreteľné rozdiely sú medzi štatistikami klinických, rádiologických a patologických oddelení, všeobecné sa však údaje pohybujú v rozmedzí 1 – 10 % **(II, B)**. Vzhľadom na spoločný embryonálny pôvod bývajú anomálie uropoetického systému často spojené s anomáliami genitálu a nie je zriedkavý súčasný výskyt vrodených chýb srdca a anomálií uropoetického systému. V minulosti boli malformácie obličiek a močových ciest obligátnou súčasťou *talidomidovej* embryopatie. Okrem všeobecných príčin, uplatňujúcich sa pri všetkých vývojových chybách, sa pri anomáliách obličiek a močových ciest uplatňujú gény pre kostný morfogénny proteín 4 (BMP4), pre vetviaci faktor 1 (FOXC1), pre ACE (enzým konvertujúci angiotenzín), pre angiotenzínový receptor ATR2, resp. pre polymorfizmy týchto génov. Anomálie môžu byť aj prejavom viacerých aberácií chromozómov, napr. 13q. Drvivú väčšinu všetkých vrodených vývojových chýb tvoria **obštrukčné uropatie**.

Incidencia závažných obštrukčných uropatií (dôraz sa kladie na III. a IV. stupeň dilatácie podľa Hofmannovej klasifikácie) sa na Slovensku stanovuje ***39 : 10 000*** **(I, A).**

Títo pacienti potrebujú často urgentnú nefrologickú a urologickú intervenciu a následnú dispenzarizáciu **(III, A)**. V súčasnosti pomocou prenatálnej diagnostiky sa odhaľuje 24,4 % VVCH uropoetického traktu **(I, A)**. Senzitívnosť postnatálnej diagnostiky vždy bola stabilným ukazovateľom a dosahuje 99,6 % **(I, A)**. Práve preto robíme sonografický skríning u novorodencov a jeho hlavným cieľom je diagnostikovať vývojové chyby, ktoré neboli zistené prenatálne a treba ich riešiť už v novorodeneckom alebo včasnom dojčenskom veku **(III, C)**.

Klasifikácia vrodených vývojových chýb obličiek

Vrodené vývojové chyby obličiek a močových ciest (angl. CACUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract) sú výsledkom abnormálneho vývoja močového systému.

Niektoré abnormality sú prítomné od narodenia ale v priebehu života sa neprejavujú vôbec, niektoré z nich sa prejavujú v neskoršom veku.

Existuje niekoľko klasifikácií CACUT, cieľom ktorých bolo vytvoriť najoptimálnejší systém ich členenia do kategórii, resp. skupín. Dole uvedený systém klasifikácie, poskytujúci sumár spektra prístupov odborníkov k vymedzeniu jednotlivých skupín malformácií (vrátane Európskych urologických klinických postupov - guidelines of EAU/ESPU) **(I, A)**.

A. Izolované malformácie obličiek a močových ciest

Anomálie renálneho parenchýmu

- v počte obličiek
- vo veľkosti obličiek
- v štruktúre obličiek

Anomálie v dôsledku zmeny polohy a tvaru obličiek* v *embryonálnom štádiu

- zmena polohy obličiek
- zmena tvaru obličiek

Cievne anomálie obličiek

Anomálie zberného systému:

- kompletné alebo parciálne zdvojenie zberného systému
- obštrukcia pelvoureterálnej junkcie (PUJO)
- anomálie močovodov

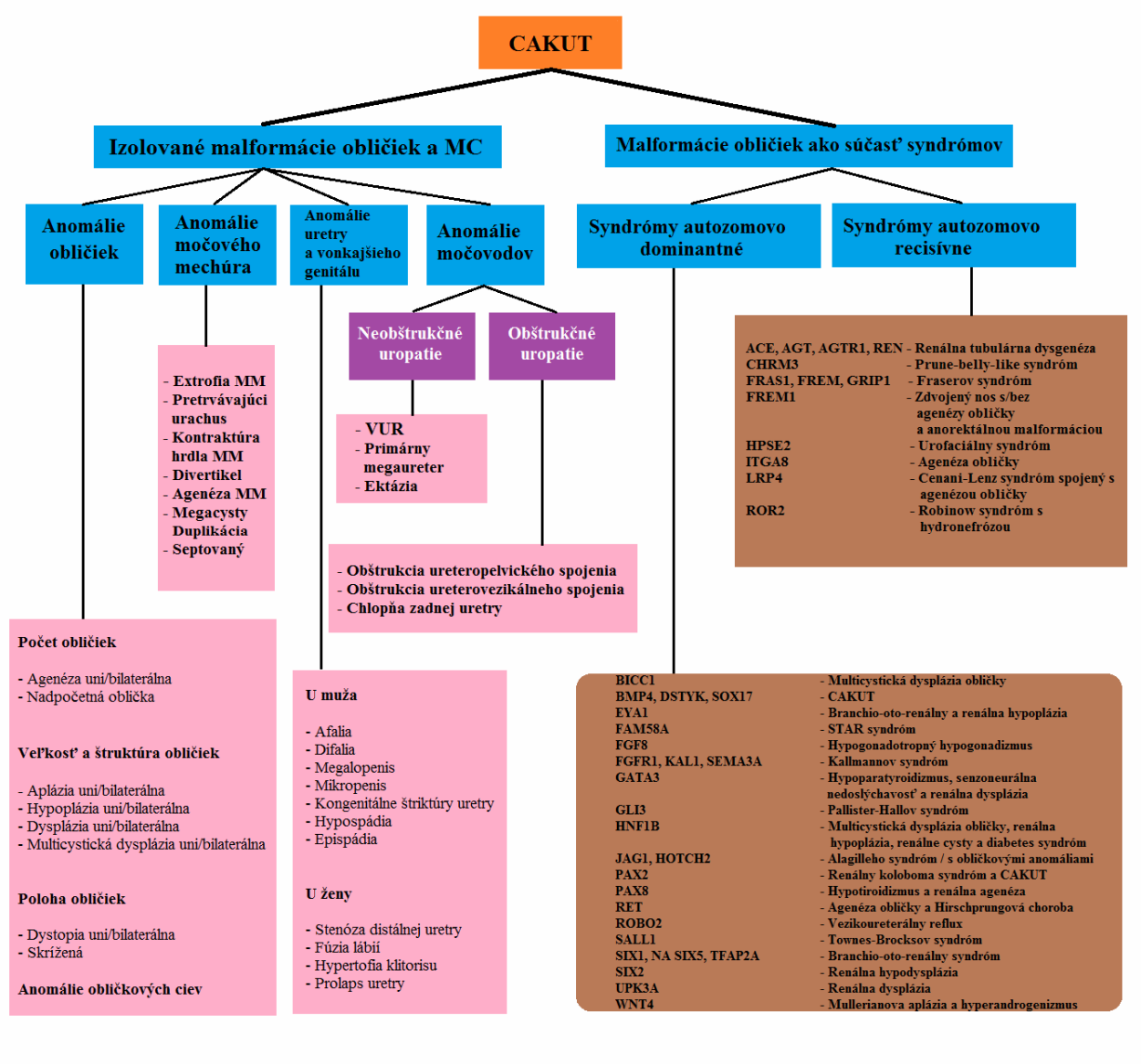
Anomálie močového mechúra

Anomálie dolnej časti uretry a vonkajších genitálií

B. Malformácie obličiek a močových ciest ako súčasť syndrómov

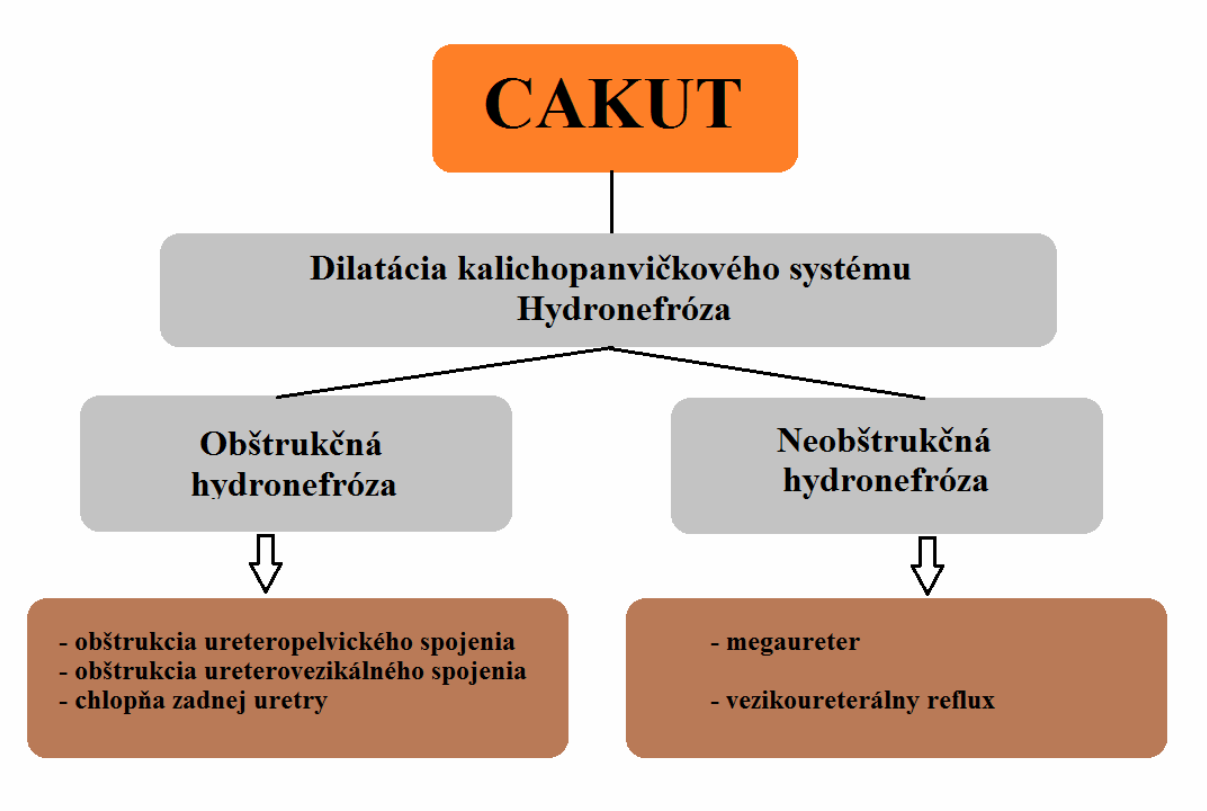
Tieto anomálie reprezentujú početnú skupinu autozómovo dominantných a recesívnych syndrómov. Okrem iných komplikácií tieto syndrómy môžu spôsobiť abnormality obličiek a močových ciest (napr. Fraserov syndróm, branchio-oto-renálny syndróm, renálnycolobómový syndróm, syndróm renálnych cýst a diabetes (RCAD), 17ql2 delečný syndróm, Townes Brocksov syndróm).

Obrázok č. 1 Podrobnejšie členenie vrodených vývojových chýb.



Obštrukcie uropoetického systému reprezentujú 20% všetkých sonograficky diagnostikovaných kongenitálnych anomálií **(I, A)**. Približne 1% novorodencov vo svete má diagnostikovanú obštrukčnú uropatiu **(II, B)**. Dôraz sa kladie na dilatácie III. a IV. stupňa, dilatácie I. a II. stupňa nie sú z praktického hľadiska významné **(II, B).**

Obrázok č. 2 CAKUT- rozdelenie uropatií.



Patofyziológia (následky obštrukčných uropatií)

Obštrukčná uropatia je organická alebo funkčná anomália, vrodená alebo získaná, spojená s viaznucim odtokom moču a vedúca k dilatácii odvodného systému nad prekážkou.

Vrodená prekážka odtoku moču môže byť lokalizovaná v:

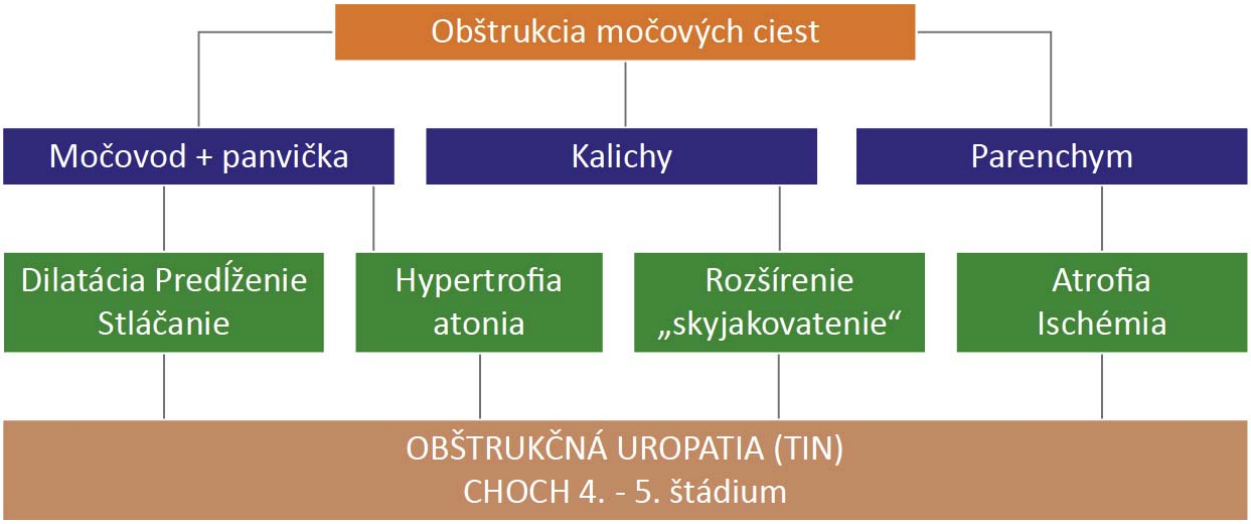
- prechode obličkovej panvičky do proximálneho močovodu (subrenálna);
- terminálnej časti močovodu v mieste jej spojenia s močovým mechúrom (ureterovezikálna alebo juxtavezikálna);
- močovej rúre (subvezikálna alebo infravezikálna).

Čím distálnejšie je prekážka v transporte moču situovaná, tým je nebezpečnejšia, lebo tým väčšia časť uropoetického traktu je vystavená zvýšenému tlaku hromadiaceho sa moču. Pri obštrukcii pyeloureterálnej junkcie vzniká hydronefróza - dilatácia panvičky a kalichov. Pri ureterovezikálnej junkcii vzniká megaureter - dilatuje sa ureter a postupne aj panvička a kalichy. Subvezikálna obštrukcia je reprezentovaná chlopňou zadnej uretry.

Patofyziológia poškodenia renálneho parenchýmu sa líši v prípadoch úplných a čiastočných ureterálnych obštrukcií. U väčšiny novorodeneckých a dojčenských hydronefróz sa jedná o čiastočnú obštrukciu, pri ktorej sa prechodne zvyšuje intratubulárny tlak. Na toto zvýšenie reaguje juxtaglomerulárný aparát zvýšenou aktivitou renín-angiotenzínového systému a prostanoidov (prostaglandín E2 a tromboxán A2). Tieto látky sú zodpovedné za zvýšenie cievneho tonusu a zníženie najprv renálneho prietoku krvi, neskôr aj glomerulovej

filtrácie. Tromboxan ovplyvňuje hemodynamiku obličkových ciev a má tiež vplyv na zápalové zmeny (infiltráciu leukocytmi) v interstíciu. Vazokonstrikcia renálnych arteriol má za následok ischémiu v peritubulárnom riečisku. Ischémia spôsobuje prehĺbenie zranení tubulárnych buniek. Angiotenzín, okrem toho, že pôsobí hemodynamicky, priamo zvyšuje expresiu transformujúceho rastového faktora beta (TGFß) v tubulárnych bunkách. TGFß je zodpovedný za zvýšenú tvorbu extracelulárne homatrixu a inhibíciu metaloproteinázy, negatívne ovplyvňuje odbúravanie extracelulárneho matrixu, a tým spôsobuje rozsiahlu fibróznu prestavbu interstícia. Fibróza môže vznikať v tubulointersticiálnom priestore i v glomeruloch. Fibrogenéza je výsledkom nerovnováhy medzi syntézou, ukladaním a odbúravaním extracelulárneho matrixu. Konečnou fázou vývoja tubulointersticiálnej fibrózy je deštrukcia obličkového tkaniva. Počas tejto fázy dochádza k obliterácii peritubulárnych kapilár, atrofii tubulárnych buniek a obliterácii tubulov. Progresívne sa znižuje počet intaktných nefrónov, čo má za následok pokles glomerulovej filtrácie a rozvoj CHOCH. Epidemiologické štúdie ukazujú, že chronickou obličkovou chorobou trpí v súčasnosti takmer 10-13% populácie. Frekvencia chronickej obličkovej choroby aj prevalencia renálneho zlyhania kontinuálne na celom svete narastá. Preto sa pediatrická nefrológia zameriava najmä na prevenciu vzniku nefropatií. Pojem chronická obličková choroba nielen nahradil pojem chronická renálna insuficiencia, ale podstatne rozšíril jeho obsah. Chronická renálna insuficiencia je proces ireverzibilný, zvrátiť späť sa nedá a kvalita života dieťaťa a náklady na jeho liečbu sú neúmerne vyššie ako náklady na skríningové vyšetrenie. Obštrukčné uropatie patria medzi najvážnejšie urologické choroby, ich včasná diagnostika a liečba sú pre zachovanie funkcie obličiek mimoriadne dôležité.

Obrázok č. 3 Patogenetické zmeny pri obštrukcii močových ciest.



Vrodené obštrukčné uropatie

Medzi príčiny obštrukcie na vyššej etáži radíme obštrukcie v úrovni ureteropelvickejjunkcie, obštrukcie na úrovni ureterovezikálnejjunkcie a ureterálnyreflux. Aj postihnutie parenchýmu obličiek (napr. pri multicystickej dysplázii) môže imitovať hydronefrózu.

Najčastejšie nozologické jednotky:

- Obštrukcia ureteropelvickej junkcie
- Obštrukcia ureterovezikálnej junkcie (VUJO)

Obštrukcia v nižšej časti vylučovacieho traktu môže byť spôsobená uretrálnou chlopňou, atréziou uretry, fimózou, niektorými druhmi malformácií a zriedkavými chorobami.

Najčastejšie nozologické jednotky:

- Ureterálne chlopne
- Chlopne zadnej uretry

Vrodené neobštrukčné uropatie:

- Megaureter
- Vezikuloureterovýreflux (VUR)

Anomálie močového mechúra:

- Fistula urachu
- Ektopia močového mechúra
- Extrofia močového mechúra
- Obštrukcia hrdla močového mechúra

Anomálie dolnej časti uretry a vonkajších genitálií

S dolnou časťou uretry a vonkajšími genitáliami je spájaná početná skupina anomálií. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce anomálie patria **epispádia**, **stenózadistálneho segmentu uretry, hypospádia** a **fimóza**.

Proces diagnostiky, zber dát a indikátory

- Vyšetrenie sa vykonáva celoplošne v rámci celého územia Slovenskej republiky
- Vyšetrenie sa uskutočňuje u každého novorodenca vo veku 48-96 hodín **(I, A)**.
- Hlavným cieľom sonografického postnátalneho novorodeneckého skríningu obličiek je diagnostikovať vývojové chyby, ktoré neboli zistené prenatálne a treba ich riešiť už v novorodeneckom alebo včasnom dojčenskom veku.

Postup vyšetrenia:

Predpokladom správneho výsledku je dostatočná hydratácia dieťaťa pri adekvátnom perorálnom príjme mlieka **(I, A)**.

Pri vyšetrení dieťa leží najprv na chrbátiku. Začíname z ventrálnej strany zobrazením močového mechúra, ktorý by mal byť naplnený, polohou sondy nad symfýzou v pozdĺžnom aj priečnom smere. Hodnotíme oblasť vstupu ureterov do močového mechúra, popíšeme ich prípadné rozšírenie v ich distálnej časti – najlepšie sa zobrazia v priečnom rezre (sonda priečne na dlhú os tela). Môžeme zobraziť aj obličky posunutím sondy kraniálne do prednej a strednej axilárnej čiary. Každú obličku je nutné zobraziť celú v pozdĺžnom aj priečnom smere. Posudzuje sa echogenita parenchýmu (porovnať s echogenitou parenchýmu pečene, prípadne sleziny). jeho hrúbka a prípadné štrukturálne zmeny.

Obličky vyšetrujeme následne v polohe na brušku. Sondu prikladáme na chrbátik v predpokladanom mieste obličky. Odmeriame anteroposteriórnu (AP) dĺžku obličky pri jej

zobrazení v maximálnom pozdĺžnom reze. U donoseného novorodenca má byť okolo 40 mm (dĺžka v milimetroch zodpovedá približne gestačnému veku dieťaťa v týždňoch) **(I, A)**. Zobrazíme panvičku a kalichy. Šírka panvičky sa meria v predozadnom rozmere v priečnom reze na dlhú os obličky, fyziologicky nepresahuje 6 mm **(II, B)**. Pri dilatácii dutého systému sa posudzuje aj hrúbka parenchýmu obličky, ktorý sa meria spolu s pyramidami **(I, A)**. Od dilatácie treba diferencovať prípadné cysty.

Interpretácia výsledkov (zber dát, indikátory)

Agenéza - chýbanie jednej alebo oboch obličiek. Pri jednostrannej agenéze býva kompenzačne zväčšená kontralaterálna oblička **(I, A)**.

Ektopia **-** oblička sa nachádza na atypickom mieste. Najčastejšie ide o pelvickú ektopiu **(I, A)**, raritne o torakálnu **(III, B)**.

Dysplázia – zmena štruktúry a veľkosti obličky. Pri bilaterálnom postihnutí môže byť zhoršená funkcia obličiek **(I, A)**.

Cystické zmeny sú v novorodeneckom veku najčastejšie reprezentované multicystickou dyspláziou **(I, A)**. Ide o poruchu embryonálneho vývoja. Oblička je zložená z cýst a chýba typický renálny parenchým.

Obštrukčné uropatie:

- Pri obštrukcii ***pelviureterálneho spojenia*** vzniká hydronefróza – dilatácia panvičky a kalichov **(I, A)**.
- Pri obštrukcii ***ureterovezikálneho spojenia*** vzniká megaureter - ureter je rozšírený a postupne dilatujú aj panvička a kalichy, vzniká ureterohydronefróza **(I, A)**.
- ***Subvezikálna obštrukcia*** je príčinou obojstrannej ureterohydronefrózy a zhrubnutia steny močového mechúra. Spôsobená je najčastejšie chlopňou zadnej uretry u chlapcov **(I, A)**.

Na hodnotenie stupňa dilatácie dutého systému obličky sa používa
klasifikácia podľa Hofmanna **(I, A):**

I. stupeň – šírka panvičky v predozadnom rozmere do 10 mm
II. stupeň – šírka panvičky nad 10 mm, bez dilatácie kalichov
III. stupeň – šírka panvičky nad 10 mm, dilatované kalichy
IV. stupeň – dilatovaná panvička aj kalichy, redukovaný parenchým

Obrázok č. 4 Hodnotenie stupňov dilatácie podľa Hofmanna – schematická vizualizácia.



Norma I. stupeň II. stupeň III. stupeň IV. stupeň

Pri patologickom sonografickom náleze je potrebné vyšetriť moč chemicky a sediment, pri predpokladanej poruche obličkových funkcií aj minerály, ureu a kreatinín v sére. Podľa potreby nález konzultuje ošetrujúci lekár s nefrológom alebo urológom **(III, A)**.

Pri obojstrannom náleze dilatácie III. alebo IV. stupňa alebo pri závažnom difúznom postihnutí obličkového parenchýmu je indikovaný preklad novorodenca na špecializované pracovisko **(III, A / C)**.

Výsledok sonografického vyšetrenia (skríningu) zapisujeme do dokumentácie. V prípade patologického nálezu všetky namerané hodnoty zaznamenáme **(IV, C)**. Ak sa oblička nenachádza na obvyklom mieste, hľadáme ju v iných lokalitách, akými je malá panva, brucho a hrudník.

Výsledok skríningu (pozitívny alebo negatívny) následne musí byť dostupný všetkým príslušným odborníkom (viď „Cesta pacienta“).

Cesta pacienta

Negatívny *výsledok skríningu*: pacient (pôrodnica) → prepustenie domov → evidencia u obvodného lekára (zmluvného, resp. lekára pre deti a dorast).

Pozitívny *výsledok skríningu*: pacient (pôrodnica) → prepustenie domov alebo preklad na špecializované oddelenie za účelom diagnostiky a liečby (v závislosti od závažnosti stavu) → po prepustení domov – evidencia obvodným lekárom (zmluvným, resp. lekárom pre deti a dorast) a sledovanie v pediatrickej nefrologickej a urologickej ambulancii (viď „Zabezpečenie a organizácia starostlivosti i realizácie diagnostiky“).

- *Na všetkých etapách „cesty pacienta“ je tiež dôležitou úloha sestry, psychológa a sociálneho pracovníka v rámci poskytovania komplexnej starostlivosti o dieťa a jeho rodinu.*
- ***Bezpečnosť pacienta*** *sa na všetkých etapách zabezpečuje poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.*

Prognóza

V súčasnej dobre pri fungovaní celoplošného novorodeneckého sonografického skríningu už by sa nemalo stať, že by pacient s VVCH obličiek nebol podchytený, zdiagnostikovaný a terapeuticky doriešený. Mnohé vývojové chyby možno upraviť ešte v útlom detstve. Pri správnom manažmente a postupe dochádza k zachovaniu obličkových funkcií a zlepšuje sa kvalita života jedincov **(I, A)**. Preto je včasná diagnostika VVCH obličiek dôležitou úlohou pediatrov **(III, C)**.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti i realizácie diagnostiky

Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti, ktorého súčasťou je poskytovanie zdravotnej starostlivosti novorodencom (novorodenecké kliniky / oddelenia / detské kliniky atď):

- Zabezpečenie celoplošného sonografického skríningu,
- Dodržanie postupov podľa výsledku sonografie:
  - ✓ pri patologickom sonografickom náleze je potrebné vyšetriť moč chemicky a sediment, pri predpokladanej poruche obličkových funkcií aj minerály, ureu a kreatinín v sére. Podľa potreby nález konzultuje ošetrujúci lekár s nefrológom alebo urológom **(I / III, A)**.

  - ✓ Pri obojstrannom náleze dilatácie III. alebo IV. stupňa alebo pri závažnom difúznom postihnutí obličkového parenchýmu je indikovaný preklad novorodenca na špecializované pracovisko **(I, A)**.

Ambulancia praktického lekára pre deti a dorast:

- Dodržanie správneho postupu pri obdržaní výsledku novorodeneckého skríningu VVCH obličiek – vyšetrenie v nefrologickej ambulancii:
  1. *Polohové anomálie* – jednostranná agenéza, ektopia – vyšetrenie vo veku 3 mesiacov **(IV, C)**.
  2. *Dysplázia a cystické zmeny* – vyšetrenie do 1 mesiaca po narodení **(IV, C)**.
  3. *Obštrukčné uropatie*:
     a. *I. a II. stupeň podľa Hofmanna* – vyšetrenie vo veku 2 - 3 mesiacov **(IV, C)**.
     b. *III. a IV. stupeň podľa Hofmanna* – pri jednostrannom postihnutí vyšetrenie do 2-3 týždňov po narodení **(IV, C)**.
- pri podozrení na VVCH obličiek komplikovanú infekciou močových ciest – odoslať pacienta na hospitalizáciu ihneď (pediatrické / urologické, ev. chirurgické oddelenie) **(IV, C)**.

Poznámka: *Úlohou lekára pri potvrdenej diagnóze VVCH UPT je nahlásiť túto diagnózu (XVII. Kapitola MKCH (Q00-Q99): Vrodené chyby, deformácie a chromozómové anomálie) do Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI, Národný register vrodených chýb).*

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Konflikt záujmov

Autori ŠDTP vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. 577/2004 Z.z. z 21. októbra 2004 - Zákon o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti (IV, C)
2. CAIULO, VA. et al. 2012. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In *Pediatr Nephrol.* ISSN: 0931-041X, 2012, 27, p. 949-953. (II, B)
3. ČERNIANSKÁ, A., ČERVEŇOVÁ, O., ZATLUKALOVÁ, S. 2017. Nefrologický pacient v ambulancii VLDD. 2. dni primárnej pediatrie. 12.-13. Máj 2017 (Grand hotel Jasná). Zborník príspevkov. 2017: 16-17. (III, C)
4. ČERVEŇOVÁ, O, ČERNIANSKA, A.2008. Obštrukčné uropatie a ich diagnostika v novorodeneckom veku. *Pediatr. Prax.* 2008, č. 4, s. 225-226. (II, B)
5. ČERVEŇOVÁ, O, ČERNIANSKA, A.2008. Štandardné postupy pri obštrukčných uropatiách. *Detský lekár.* 2008, č. 4, s. 95-96. (II, B)
6. DIETRICH, C.F. a kol. 2008. Ultrasonografie. EQUILIBRIA, s.r.o.: Košice, 2008, 414 s. ISBN 978-80-89284-20-7 (I, A)
7. DOBROVANOV, O,. KRÁLINSKÝ, K.2020. Porovnanie efektivity a senzitivity prenatálnej a postnatálnej sonografickej diagnostiky vrodených vývojových chýb obličiek na Slovensku. *Lek. Obzor.* 2020, roč. 69, č. 4, s. 130-133. (I, A)
8. DOBROVANOV, O. Obštrukčné uropatie – prevencia a iniciálny postup. Ternopil: Krok. 2021. 128 s. ISBN 978-617-692-616-0. (I, A)
9. DOBROVANOV, O., KRÁLINSKÝ, K., BABEĽA, R., a kol. 2018. Dôležitosť skríningu obštrukčných uropatií u novorodencov. *Pediatria (Bratisl.).* 2018,roč. 13, č. 1, s. 17-20. (III, C)
10. DOBROVANOV, O., KRÁLINSKÝ, K., ČERVEŇOVÁ, O. 2018. Návrh štandardného protokolu sonografického skríningu obličiek u novorodencova ďalšieho diagnostického a liečebného postupu. In *Pediatr. prax.* ISNN 1336-8168, 2018, roč. 19, č. 3, s. 17-20. (III, B)
11. DOBROVANOV, O.2020. Dizertačná práca: „Sonografický skríning obličiek u novorodencov a jeho vplyv na verejné zdravie“, 2020, s. 1-111. (I, A)
12. EAU guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology (ESPU). European Association of Urology 2018 (EAU) (I, A).
13. HARAMBAT, J. et al. 2012. Epidemiology of chronic kidney disease in children. In: Pediatr Nephrol. ISSN 0931-041X, 2012, vol. 27, p. 363-373. (I, A)
14. HIEP T. NGUYEN, CAROL B. BENSON, BRYANN BROMLEY et al. Multidisciplinary konsensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *Journal of Pediatric Urology*, (2014), 10, 982 –999. (I, A)
15. HONG, K.Y., LEE, H.J. 2015. Evaluation and Management of Antenatal Hydronephrosis. In *Chil Kidney Dis.* ISSN : 2384-0242, 2015, vol. 19, p. 8-13. (II, B)
16. CHOI, Y. H. et al. 2016. Ultrasonogtaphy of hydronephrosis in the newborn: a practical review. In *Ultrasonography*. ISSN 2288-5919, 2016, vol. 35, no. 3, p. 98-211. (III, B)
17. ILLÉŠOVÁ, E., DEMEŠ, M., DOSTÁLOVÁ, K., a kol. 2010. Chronická obličková choroba – významný celosvetový zdravotný problém. *Verejné zdravotníctvo [online]*. 2010,roč. VII, č. 4, s. 1-8. (II, B)
18. KLIMENT, J. 2007. Obštrukčné uropatie. In BREZA, J., KLIMENT, J., VALANSKÝ, L. a kol. *Všeobecná a špeciálna urológia pre poslucháčov lekárskych fakúlt.* Bratislava: Univerzita Komenského, 2007, ISBN 9788022322713 (brož.), s. 97-100. (I, A)
19. KOĽVEK, G., KIZEKOVÁ, Z., DLUHOLUCKÝ, M., ANTONYOVÁ, M., PODRACKÁ, Ľ.2012. Terminálne zlyhanie obličiek u detí na Slovensku Epidemiológia z Európskej perspektívy. *Čes-slov Pediat.* 2012,roč. 67 (Suppl 1), s. 18-24. (III, A)
20. MAŤAŠOVÁ, K. 2012. Neonatológia. Bratislava: Univerzita Komenského. 2012, 156 s. (I, A)
21. NELSON, CP. et al. 2014. Ultrasoundas a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. In *Pediatrics.* ISSNOnline 1098-4275*,* 2014, 133, e394–e403. (II, B)
22. NGUYEN, HT. et al. 2014. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). In *J Pediatr Urol.* ISSN 1477-5131,2014, 10, p. 982–998. (I, A)
23. Obstructive uropathy in infants – guidelines of EAU/ESPU (I, A).
24. RODRIGUES, M. M. 2014. Congeital Anomalies of the Kidney and the Urinary Trakt (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol.* ISSN 1551-3823, 2014, vol. 33, no. 5-6, p. 293-320. (I, A)
25. SEEMAN, T., JANDA, J.2015. Dětská nefrologie . Mladá Fronta , Praha. 2015, 525 s. (I, A)
26. SHAMSIEV, A.M. et al. 2012. The efficacy of endosurgical treatment of obstructive uropathies in children. In *Russian Journal of Pediatric surgery.* ISSN 1560-9510,2012, 4, p. 4-6. (III, A)
27. Slovenská spoločnosť pre ultrazvuk v medicíne. Dostupné na: https://www.ssum.sk/domov/ (IV, C)
28. SMALL, M.J., COPEL, J. A. 2004. Diagnostika a terapie fetální hydronefrózy -doporučení pro praxi. In *Gynekologie po promoci*, ISSN 1213-2578, 2004, č. 3-4, s. 43-51. (III, A)
29. ŠAŠINKA M., FURKOVÁ K., KLIMENT J. 2015. Dedičné malformácie močových ciest. In *Pediatria (Bratisl.).* ISSN 1336-863X, 2015, roč. 10, č. 2, s. 68-76. (I, A)
30. ŠAŠINKA, M, FURKOVÁ, K.2014. Chronická obličková choroba. Bratislava: Herba. 2014, 1-360 s. (I, A)
31. ŠAŠINKA, M. 2007. Vrodené anomálie obličiek a močových ciest. In ŠAŠINKA, M., -ŠAGÁT, T., -KOVÁCS, L. a spol. *Pediatria.* II zväzok, 2. vyd. Bratislava: Herba, 2007. ISBN 978-80-89171-49-1, s. 756-763. (I, A)
32. ŠAŠINKA, M., FURKOVÁ, K. 2014. *Chronická obličková choroba (aktuálne problémy).* Bratislava: Herba, 2014, 360 s. ISBN 978-80-89631-20-9. (I, A)
33. ŠAŠINKA, M., -FURKOVÁ, K., -ŠAGÁT, T. 2017. *Dedičné nefropatie.* Vydavateľstvo: Herba, Bratislava, 2017. 408 s. ISBN 978-80-89631-59-9 (I, A)
34. ŠAŠINKA, M.2007. Vrodené anomálie obličiek a močových ciest. In: ŠAŠINKA, M., ŠAGÁT, T., KOVÁCS, L., et al. Pediatria. II. zväzok, 2. vydanie, Bratislava: Herba; 2007, s. 756-763. (I, A)
35. VIDIŠČÁK M., HUŠTAVOVÁ L. a kol. : *Novorodenecká chirurgia I.,* M-SERVIS 2008. 225 s. ISBN 978-80-969978-1-7.. (I, A)

36. ZIBOLEN, M., ČERVEŇOVÁ, O. 2019. Odporučenie odborných spoločností – Neonatologická a Nefrologická sekcia SPS: „Skríning vrodených vývojových chýb obličiek u novorodencov“, 20.05.2019, s. 1-2. (IV, C)

Poznámka

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Biomonitoring populácie Slovenskej republiky toxickým látkam z prostredia

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
024	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Ľubica Murínová, PhD.; doc. MUDr. Kvetoslava Koppová, PhD.; Ing. Kamil Čonka, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD. Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041R239)

Kľúčové slová

chemické látky, expozícia zo životného prostredia, ľudská populácia, zdravotný stav, endokrinné rozrušovače

Zamerania – diagnózy

Spektrum ochorení - Obezita a pridružené ochorenia, metabolické ochorenia, poškodenie nervového systému (vrátane sluchových funkcií), imunitného systému, poruchy reprodukčného systému, onkologické, kardiovaskulárne a respiračné ochorenia, poruchy neurobehaviorálneho vývoja

Zoznam skratiek

1 - OHP	1 hydroxypyrén
As	arzén
ATSDR	Agentúra pre toxické látky a register chorôb (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
Cd	kadmium
Cr	chróm
ČR	Česká republika
DDT	Dichlórdifenyltrichlóretán
DDE	Dichlórdifenyldichlóretylén
DINCH	diizononylester kyseliny 1,2 - cyklohexándikarboxylovej
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EFSA	Európsky úrad pre bezpečnosť potravín (European Food Safety Authority)
EÚ	Európska únia
HBM	ľudský biomonitoring (human biomonitoring)
HCB	hexachlórbenzén
HCH	hexachlórcyklohexán
Hg	ortuť
HPLC	vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (high performance liquid chromatography)
HRGC	vysokorozlišovacia plynová chromatografia (high resolution gas chromatography)
HRMS	vysokorozlišovacia hmotnostná spektrometria (high resolution mass spectrometry)
IARC	Medzinárodná agentúra na výskum rakoviny (International Agency for Research on Cancer)
ICP/MS	hmotnostná spektrometria s indukčne viazanou plazmou
IPCS	Medzinárodný program chemickej bezpečnosti (International Programme on Chemical Safety)
MeHg	metylortuť
MS/MS	tandemová hmotnostná spektrometria
NEHAP V	Akčný plán pre životné prostredie a zdravie obyvateľov SR V (National Environmental Health Action Plan V)
Ni	nikel
OCP	organochlórované pesticídy
OOPP	osobné ochranné pracovné pomôcky
PAU	polycyklické aromatické uhľovodíky
Pb	olovo

PCB	polychlórované bifenyly
POP	perzistentné organické polutanty
PrFUK	Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského
PVC	polyvinylchlorid
RfD	Referenčná dávka (Reference Dose)
RÚVZ BB	Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici
SR	Slovenská republika
TDI	Tolerovateľný denný príjem (Tolerable daily intake)
UKF	Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre
USA	Spojené štáty americké
US EPA	Agentúra USA pre ochranu životného prostredia (United States Environmental Protection Agency)

Vymedzenie základných pojmov

Expozícia chemickej látky je kontakt organizmu s chemickou látkou cestou orálnou, dermálnou, inhalačnou alebo injekčnou.
Prenatálny vývoj je vývoj dieťaťa pred jeho narodením.
Endokrinná disrupcia je mechanizmus účinku niektorých chemických látok na organizmus, prostredníctvom narušenia štruktúry a funkcie endokrinného systému.

Kompetencie

V rámci realizácie ľudského biomonitoringu na národnej úrovni sa predpokladá interdisciplinárna spolupráca odborníkov:

- **Odborníci v oblasti psychológie a mediálnej komunikácie** – príprava a realizácia mediálnej kampane pred spustením národného HBM; príprava mediálnej kampane a diseminácia výsledkov národného HBM
- **Odborníci na etiku v zdravotníctve –** posúdenie etických kritérií pri zavádzaní HBM na národnej úrovni
- **Regionálni gynekológovia** – oslovenie a nábor tehotných žien v regióne, vysvetlenie významu ich účasti v národnom HBM
- **Regionálni všeobecní lekári pre deti a dorast** – nábor 11-ročných detí v regióne prostredníctvom oslovenia ich rodičov, komunikácia s rodičmi a vysvetlenie významu ich účasti v národnom HBM
- **Zdravotné sestry** – vyplnenie informovaného súhlasu a základného dotazníka s tehotnou ženou, alebo rodičmi dieťaťa; odber venóznej krvi a moču u 11-ročných detí a tehotných žien
- **Pracovníci biochemických laboratórií v regiónoch** – spracovanie odobratého biologického materiálu (alikvotovanie krvi a moču, centrifugácia krvi za účelom získania krvného séra, označenie a zmrazenie vzoriek krvi / krvného séra a moču) a jeho uskladnenie do odvozu do analytického laboratória
- **Laboratórni diagnostici / analytici na ÚVZ SR, RÚVZ, SZU, PriF UK a UKF** – realizácia chemických analýz vzoriek biologického materiálu
- **Verejní zdravotníci, lekári a odborníci na environmentálnu medicínu na ÚVZ SR / RÚVZ / SZU** - manažment národného HBM – príprava podkladov pre

spolupracujúce zložky, koordinácia, interpretácia výsledkov biomonitoringu, návrhy aktualizácie prioritných chemických látok

- **Odborníci na bioštatistiku** – spracovanie výsledkov národného HBM
- **Technickí pracovníci –** transport biologického materiálu a podporné aktivity

Koordinačný útvar pre zavedenie ľudského biomonitoringu na národnej úrovni bude predstavovať **medzirezortná riadiaca pracovná skupina pri ÚVZ SR**, ktorá bude mať oficiálny štatút HH SR (podpora v zákone č. 355/2007 Z. z.). Pracovná skupina bude zložená z členov jednotlivých riadiacich pracovísk, ktoré sa budú podieľať na príprave HBM na národnej úrovni a na jeho samotnej realizácii (MZ SR, ÚVZ SR, RÚVZ BB, SZU, PriF UK, UKF Nitra). **Poradný orgán medzirezortnej riadiacej pracovnej skupiny** bude zastúpený expertmi z oblasti komunikačnej, logistickej, analytickej, technickej, epidemiologickej, laboratórnej, etickej, štatistickej a legislatívnej.

Celkovú koordináciu a realizáciu preventívneho postupu HBM bude realizovať rezort zdravotníctva s podporou rezortu školstva. Nakoľko je zdravie výsledkom mnohých rozhodnutí nad rámec zdravotnej starostlivosti a ovplyvňujú ho vo významnej miere externé faktory vrátane znečisteného životného prostredia, je preto nevyhnutné presadzovať a uplatňovať prístup „Zdravie vo všetkých politikách“. Následné nápravné opatrenia si budú vyžadovať medzirezortný prístup v spolupráci s environmentálnym rezortom, rezortom hospodárstva, rezortom dopravy a výstavby a rezortom pôdohospodárstva.

Úvod

Faktory životného prostredia, vrátane chemických látok v životnom prostredí, patria medzi základné determinanty zdravia človeka. *Expozícia ľudskej populácie chemickým látkam* zo životného prostredia (prostredníctvom vody, ovzdušia, potravy alebo produktov dennej spotreby) môže mať za následok zvýšené riziko širokého spektra zdravotných dopadov – napr. metabolických, reprodukčných, onkologických, neurobehaviorálnych, kardiovaskulárnych a respiračných ochorení, v závislosti na chemickej látke. Pre vytvorenie účinnej a cielenej prevencie zameranej na uvedené multifaktoriálne ochorenia na národnej úrovni je nevyhnutné zistiť, do akej miery je slovenská populácia vystavená vybraným chemickým látkam a ktoré skupiny populácie sú najzraniteľnejšie. Včasná detekcia vybraných chemických látok v ľudskom organizme a jej následné riešenie je najlepším preventívnym opatrením na zníženie rizika vzniku širokého spektra ochorení počas dospievania a neskôr v produktívnom veku života.

Dôležitý nástroj pre sledovanie záťaže obyvateľstva chemickými látkami z prostredia predstavuje *ľudský biologický monitoring* (HBM = human biomonitoring), teda stanovenie koncentrácie chemických látok alebo ich metabolitov vo vzorkách biologického materiálu človeka (krv, moč, materské mlieko, vlasy a pod.). Výhodou HBM je, že zohľadňuje všetky možné cesty expozície danej látke (orálnu, inhalačnú, dermálnu, poprípade injekčnú) a zároveň aj špecifické charakteristiky jedinca – napr. rozdielnu schopnosť látku vstrebať, metabolizovať a eliminovať.

Dobrá prax v mnohých *krajinách Európy* je, že HBM je už zavedenou súčasťou národných preventívnych aktivít – napr. v ČR, Nemecku, Francúzsku, Belgicku a v niektorých severských krajinách; mimo EÚ napr. v USA, Kanade, Južnej Kórei

a v Japonsku (Príloha 1). V Čechách zaviedli HBM pre vybrané chemické látky na základe uznesenia vlády už v roku 1994, v Nemecku už v 80-tych rokoch. *Na Slovensku* sú v oblasti HBM dostupné len čiastkové výsledky o koncentrácii vybraných toxických látok v krvi, v materskom mlieku a v moči, získané prostredníctvom vedeckých projektov a prevažne zamerané na špecificky kontaminované oblasti, ktoré nereprezentujú celé územie SR a nie je možné na ich podkladoch vypracovať preventívne opatrenia platné pre celú populáciu SR. V roku 2019 Slovenská republika schválila Akčný plán pre životné prostredie a zdravie obyvateľov SR (NEHAP V.). Jednou z prioritných oblastí, ktorej sa bude SR v akčnom pláne v nasledujúcom dlhodobom horizonte venovať je „Zavedenie národného programu ľudského biomonitoringu v Slovenskej republike".

Predkladaný odporúčaný návrh na výkon prevencie vychádza zo systematických prehľadov a originálnych vedeckých publikácií v relevantných karentovaných časopisoch a zo správ medzinárodných vedeckých inštitúcií a agentúr. Metaanalýzy sú v oblasti ľudského biomonitoringu zriedkavé. Randomizované kontrolované klinické štúdie nie sú v oblasti HBM realizované, nakoľko tento typ štúdií predpokladá náhodné začlenenie subjektov do kategórií expozícia prítomná / neprítomná, čo nie je možné pri expozícii ľudskej populácie chemických látkam z prostredia. Výskum v oblasti zdravotných dopadov v ľudskej populácii z expozície chemickým látkam sa realizuje prostredníctvom observačných analytických epidemiologických štúdií. V uvedených súvislostiach, hodnotenie váhy dôkazov používané v klinických štúdiách, nie je aplikovateľné v prípade hodnotenia zdravotných dopadov z expozície chemickým látkam.

Ľudský biomonitoring a jeho význam

V súčasnosti je už dôkazmi doložený a všeobecne akceptovaný fakt, že životné prostredie môže predstavovať rizikový faktor pre zdravie človeka (Choi a kol., 2017). Dokumentujú to vedecké štúdie, ktoré hodnotili expozíciu človeka vybraným chemickým látkam a jej zdravotné dopady. Jednoznačným záverom je, že niektoré chemické látky do značnej miery ovplyvňujú vznik nadváhy, obezity a metabolických porúch u detí a dospelých (Newbold, 2010; Tang-Péronard a kol., 2011; Tang-Péronard a kol., 2015; Song a kol., 2016; Lind a Lind, 2018) , nárast onkologických ochorení (Quagliariello a kol., 2017; Rodgers a kol., 2018), stúpajúci trend neplodnosti mužov a žien (Nordkap a kol., 2012; Zlatnik, 2016; Benjamin a kol., 2017; Sifakis a kol., 2017; Piazza a Urbanetz, 2019), poškodenie nervového systému, neurobehaviorálneho vývoja a vznik hyperaktivity a autizmu u detí (Sharma a kol., 2019; Alosman a kol., 2019), poruchy imunitného systému a pod. (Park a kol., 2008; Hertz-Picciotto a kol., 2008; Jusko a kol., 2016). Pre vytvorenie účinnej a cielenej prevencie zameranej na uvedené multifaktoriálne ochorenia na národnej úrovni je nevyhnutné zistiť, do akej miery je slovenská populácia vystavená vybraným chemickým látkam a ktoré skupiny populácie sú najzraniteľnejšie.

Z hľadiska politického kontextu je kľúčové pristúpenie členských krajín európskeho regiónu WHO (WHO/EURO) k podpísaniu Ostravskej deklarácie na 6. Ministerskej konferencii o životnom prostredí a zdraví v Ostrave v roku 2017. Ostravská deklarácia bola zavŕšením 7 ročného úsilia členských štátov WHO/EURO o nastavenie nových priorít v oblasti environmentálneho zdravia v kontexte politiky Zdravie 2020 a Agendy TUR 2030.

Jednou z priorít je „minimalizácia nepriaznivých účinkov chemických látok na ľudské zdravie a životné prostredie: nahradením nebezpečných chemikálií bezpečnejšími alternatívami vrátane nechemických; Znižovanie vystavenia zraniteľných skupín rizikovým chemikáliám, najmä počas skorého vývoja; Posilnenie kapacít na hodnotenie rizík a výskum s cieľom lepšie porozumieť vystaveniu ľudí účinkom chemických látok a súvisiacemu zaťaženiu chorôb; A podľa potreby uplatniť zásadu predbežnej opatrnosti“ (Ostrava Declaration, 2017).

Na národnej úrovni bolo v Slovenskej republike významným míľnikom schválenie Akčného plánu pre životné prostredie a zdravie obyvateľov SR (NEHAP V.) na rokovaní vlády, a to uznesením vlády SR č. 3 v roku 2019. Jednou z prioritných oblastí, ktorej sa bude SR v akčnom pláne v nasledujúcom dlhodobom horizonte venovať je „Zavedenie národného programu ľudského biomonitoringu v Slovenskej republike“ (Eštóková, 2020). V ostatných rokoch sa potvrdil význam HBM ako užitočného a významného nástroja na kontrolu expozície ľudí a uľahčenie hodnotenia rizika z chemických látok v prostredí (Angerer a kol., 2007; Angerer a kol., 2011). Včasná detekcia vybraných chemických látok v ľudskom organizme a jej následné riešenie je najlepším preventívnym opatrením na zníženie vzniku širokého spektra ochorení počas dospievania a neskôr v produktívnom veku života.

Výhodou HBM je získanie informácií o aktuálnej vnútornej kontaminácii organizmu (biologicky relevantná dávka), ktorá môže byť následkom expozície z rôznych zdrojov a spôsobov absorpcie (agregovaná expozícia - cez respiračný trakt, GIT a/alebo cez pokožku), pričom berieme do úvahy špecifické charakteristiky jedinca (absorpcia, metabolizmus a eliminácia danej látky). HBM teda predstavuje prístup, ktorý je jedinečný vo svojej komplexnosti hodnotenia expozície chemickým látkam všetkými relevantnými cestami a zo všetkých zložiek životného prostredia. Vo vzťahu k hodnoteniu expozície populačných skupín znečisťujúcim látkam, HBM často poskytuje oveľa realistickejšiu analýzu ako kvantitatívne stanovenie kontaminácie zložiek životného prostredia chemickými látkami (Angerer a kol., 2007; Exley a kol., 2015; Reynders a kol., 2017), pretože odráža *reálne zaťaženie organizmu chemickou látkou*. Mnohé chemické látky sa v prostredí nachádzajú v nízkych koncentráciách, ale majú schopnosť bioakumulácie, čoho následkom môže byť ich vysoká koncentrácia v ľudskom organizme. Nakoľko sa nepriaznivý účinok chemických látok na zdravie môže prejaviť len vtedy, keď je človek danej chemickej látke skutočne exponovaný, je preukázanie expozície rozhodujúcim krokom pre posúdenie zdravotného rizika.

HBM umožňuje pre konkrétnu chemickú látku stanoviť priestorové a časové trendy, určiť faktory životného štýlu prispievajúce k expozícii človeka a tiež označiť *špecifické rizikové skupiny*. Je dôležitým nástrojom na podporu tvorby environmentálnych a zdravotných politík, pretože poskytuje dôležité kvantitatívne informácie o aktuálnej expozícii populácie environmentálnym znečisťujúcim látkam, o geografickom rozložení tejto expozície ako aj o výsledných zdravotných dopadoch a o vnímavosti populácie voči hodnoteným xenobiotikám. Je tiež dôležitým nástrojom na overenie účinnosti realizovaných nápravných opatrení.

HBM umožňuje porovnanie rozličných populácií – čo sa týka expozície aj možných zdrojov tejto expozície, identifikáciu zvlášť citlivých subpopulácií (napr. dojčatá a deti, tehotné ženy a pod.) a priame a presnejšie zhodnotenie rozloženia rizika v populácii, vrátane individuálnej variability v expozícii, absorpcii, metabolizme a rýchlosti exkrécie chemickej látky (Angerer a kol., 2011; Schoeters a kol., 2012).

Dôležitým výstupom HBM je odvodenie *národných referenčných hodnôt pre expozíciu populácie a stanovenie limitných hodnôt expozície vo vzťahu k zdraviu*. Referenčné hodnoty expozície pre populáciu predstavujú charakteristické rozmedzie, v ktorej sa nachádza väčšina (obvykle 95%) populácie a umožňujú porovnať expozíciu jednotlivcov alebo citlivých podskupín s expozíciou všeobecnej populácie (Schulz a kol., 2007).

Výstupy HBM sú dôležitým podkladom pre *komunikáciu zdravotných rizík s verejnosťou,* ktorá sa stále viac zaujíma o prítomnosť chemických látok v životnom prostredí a jej možné nepriaznivé dôsledky na zdravie. Dostupnosť relevantných informácií v tejto oblasti môže napomôcť verejnosti pri rozhodovaní zameranom napr. na zmenu životného štýlu, alebo na zmenu v stravovaní, s cieľom znížiť na individuálnej úrovni expozíciu chemickým látkam z prostredia.

Výstupy HBM založené na konkrétnych výsledkoch sledovanej populácie sú využiteľné aj v ambulanciách praktických lekárov a v Poradniach zdravia pri RÚVZ, na ktorých sa s otázkami a obavami o svoje zdravie a zdravie svojich detí, obracajú najmä osoby s citlivým vnímaním voči svojmu zdraviu a životnému prostrediu a požadujú jednoznačné vysvetlenie smerujúce k potvrdeniu/vyvráteniu svojich obáv.

Výber vekových skupín pre HBM

Environmentálna expozícia chemickým látkam nemá rovnomernú distribúciu v populácii. Charakteristika podskupín populácie, čo sa týka rozdielnej zraniteľnosti (napr. ekonomický status, životný štýl, stravovanie, denné aktivity a pod.) a rozdielnej citlivosti (napr. genetické faktory, vek, pohlavie, polymorbidita) je podstatná, nakoľko, spolu s údajmi o toxicite konkrétnych chemických látok, môže výrazne ovplyvňovať zdravotné riziko z expozície chemickým látkam v prostredí (EPA, 2019).

V populácii je viacero podskupín, ktoré sú viac citlivé na nepriaznivé faktory prostredia, vrátane expozície chemickým látkam. Je známe, že napr. deti a adolescenti nie sú – ako sa kedysi myslelo, len tzv. „zmenšení“ dospelí, ale je to subpopulácia s určitými charakteristikami, ktoré ich robia vnímavejšími k environmentálnym faktorom (Bearer, 1995; Landrigan a kol., 2004; EPA, 2019). Dôvodov je niekoľko:

- Deti môžu mať vyššiu /rozdielnu expozíciu mnohým faktorom prostredia, v porovnaní s dospelou populáciou, napr.
    - prijímajú viac jedla, tekutín a dýchajú viac vzduchu v prepočte na hmotnosť tela;
    - ich spôsob expozície je rozdielny, v mladšom veku sa pohybujú viac pri zemi, majú väčší kontakt s pôdou v exteriéri a s prachom z povrchov a kobercov v interiéri + dávajú si do úst ruky a rôzne objekty do úst (hand-to-mouth behaviour)
    - ich dychová zóna je položená nižšie v porovnaní s dospelými
    - prijímajú rozdielne množstvá vybraných potravín v porovnaní s dospelou populáciou (napr. viac mlieka a ovocia)
- Deti – predovšetkým počas fetálneho vývoja a v období prvých mesiacov po narodení, majú rozdielnu schopnosť metabolizovať a vylučovať chemické látky v porovnaní s dospelými.
- Deti v dojčenskom veku sú vystavené vyššiemu riziku ako deti staršie a dospelí, aj v dôsledku ich vysoko účinnej gastrointestinálnej absorpcie, fyziologickej nezrelosti

homeostázy a detoxikačných mechanizmov. Najvýznamnejším zdrojom expozície chemickým látkam je pre dojčatá materské mlieko (WHO, 2010).

- Organizmus dieťaťa je v štádiu vývoja a to ho robí oveľa viac citlivým voči pôsobeniu environmentálnych faktorov. Počas prenatálneho obdobia dochádza k veľmi rýchlemu vývoju organizmu. Embryo a plod je citlivé voči pôsobeniu napr. endokrinných rozrušovačov a aj relatívne malé zmeny vo vývoji môžu mať v postnatálnom živote závažné zdravotné následky. Navyše, vývoj niektorých orgánov, ako napr. mozog alebo pľúca, intenzívne pokračuje aj počas skorého postnatálneho obdobia.
- Deti, v porovnaní s dospelými, majú pred sebou viac rokov života a tým pádom majú viac času na vývoj ochorenia ako reakcie na pôsobenie chemických látok v skorých štádiách vývoja.

Ochrana zdravého vývinu detí je základom pre udržateľnosť ľudského druhu. Prvé stretnutie dieťaťa s chemickými látkami sa deje ešte pred narodením ich prestupom cez placentu (Soechitram a kol., 2004; Park a kol., 2008; Pan a kol., 2009; Patayová a kol., 2013; Forns a kol., 2015; Iszatt a kol., 2015; Zhang a kol., 2018) a následne prostredníctvom materského mlieka (Landrigan a kol., 1998; Landrigan a kol., 2004; Yu a kol., 2007; Lancz a kol., 2015; Jusko a kol., 2016; Palkovičová Murínová a kol., 2017). Prenatálna a postnatálna expozícia chemickým látkam z prostredia sa dáva do súvisu s mnohými ochoreniami, vrátane astmy a alergických ochorení, rakoviny (IARC, 2013), neurobehaviorálneho poškodenia (Li, 1999; Park a kol., 2009; Palkovičová Murínová a kol., 2016; Šovčíková a kol., 2016; Sharma a kol., 2019) a porúch endokrinného systému (Rogan a Ragan, 2003; Ulbrich a Stahlmann, 2004; Langer a kol., 2007; Newbold, 2010; Delvaux a kol., 2014; Trasande a kol., 2015; Veiga-Lopez a kol., 2018; Buha a kol., 2018).

Mnohé HBM na národnej úrovni v EÚ (napr. v Belgicku), majú ako jednu z cieľových skupín HBM deti v čo najskoršom štádiu vývoja - vyšetrujú sa **novorodenci a ich matky** (krv tehotnej ženy, pupočníková krv a následne materské mlieko) z dôvodu ich vysokej citlivosti a tiež možnosti sledovať ich dlhodobo až do dospelosti (Schoeters a kol., 2012). Štúdie novorodeneckých kohort majú zároveň veľký význam pri hodnotení kauzality medzi expozíciou chemickej látke a zdravotným stavom (Ganzleben a kol., 2017). Ďalšou citlivou skupinou sú **deti v školskom veku a adolescenti**, ktorých expozícia odráža znečistenie prostredia, v ktorom žijú a zároveň ešte nie je ich expozícia ovplyvnená dochádzaním do práce, sťahovaním a pracovným prostredím. **Dospelá populácia** v reprodukčnom a produktívnom veku je ideálnou skupinou pre monitorovanie „typickej“ expozície dospelého životného štýlu (Schoeters a kol., 2017). Na druhej strane, starnúca populácia môže mať výrazne odlišnú expozíciu chemickým látkam, nie len ako dôsledok vyššieho veku a pridruženej polymorbidity, ale aj v dôsledku zmenenej výkonnosti mentálnych a fyzických funkcií (EPA, 2019).

Stanovenie prioritizácie chemických látok pre HBM na základe váhy dôkazov (Referencie v Prílohe 2)**:**

Kritériá pre zaradenie chemických látok do HBM (www.cdc.gov; EPA, 2019):

- Predpoklad expozície / vedecké dáta o expozícii populácie
- Závažnosť zdravotných dopadov z expozície
- Dostupnosť analytických metód na národnej úrovni (presnosť, citlivosť, rýchlosť .....)

- Dostupnosť vhodného biomarkera expozície
- Dostupnosť vzoriek biologického materiálu / možnosť zberu biologického materiálu

TOXICKÉ KOVY

Arzén (As) - 2.miesto v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR (2019)

Výskyt/ zdroj - prirodzene v pôde a horninách, najmä v mineráloch a rudách obsahujúcich meď alebo olovo. Expozícia človeka - jedlom, pitnou vodou alebo vdychovaným vzduchom, u detí aj požitím čiastočiek prachu a pôdy. Osud v organizme - väčšina vylúčená močom v priebehu niekoľkých dní, časť anorganického As môže zostať v tele pár mesiacov (ATSDR, 2007a).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **reprodukčná a vývojová toxicita** –výskyt vrodených chýb (FAO/WHO, 2011; Kim and Kim, 2015; Milton et al., 2005); vyššie riziko spontánnych potratov, narodenia mŕtveho dieťaťa, s nižšou pôrodnou hmotnosťou a vyššou novorodeneckou a dojčenskou úmrtnosťou (Quansah et al., 2015).
- **neurotoxicita** - chronická expozícia detí a adolescentov - neurobehaviorálne následky napr. nižšie IQ (Tolins et al., 2014); prenatálna expozícia - vplyv na IQ detí v predškolskom veku (Hamadani et al., 2011).
- **vývoj** - vplyv na veľkosť plodu (Kippler et al., 2012b), nižšia pôrodnú hmotnosť a obvod hlavy a hrudníka pri narodení (Rahman et al., 2009).
- **karcinogenita** – karcinogén skupiny 1 IARC; rakovina kože, pľúc a močového mechúra (IARC, 2012, 2014)
- **hepatotoxicita** - (NRC, 2001) chronická hepatitída a cirhóza (Hsu et al., 2016); cholestáza (Hernández-Zavala et al., 1999)
- **nefrotoxicita** – vyššie riziko tubulárnej a glomerulárnej dysfunkcie (Chen et al., 2011); vzťah s albuminúriou, proteinúriou a úmrtnosťou na chronické ochorenie obličiek (Zheng et al., 2015)
- **diabetes a obezita** - abnormálny metabolizmus glukózy, diabetes II. typu (FAO/WHO, 2011)
- **kardiovaskulárny systém** – chronická expozícia - hypertenzia (Rahman et al., 1999) a iní KVCH (Chowdhury et al., 2018; NRC, 2001); vyššia úmrtnosť na KVCH (Burroughs Peña a Rollins, 2017; Tsai et al., 1999; Tsuda et al., 1990); vzťah medzi prenatálnou a skorou postnatálnou expozíciou As a vyšším TK u detí (Hawkesworth et al., 2012)
- **respiračný systém** - znížená vitálna kapacita pľúc u detí (Recio-Vega et al., 2015)

Olovo (Pb) - 2.miesto v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR

Výskyt/zdroj - V minulosti spaľovanie olovnatého benzínu, pôda a prach. Expozícia človeka - prostredníctvom potravín, pitnej vody (napr. potrubia v starých domoch) alebo vdychovaním kontaminovaného prachu (najmä malé deti) + cigaretový dym; prenatálne – prestup cez placentu; prestup cez hematoencefalickú bariéru

Osud v organizme – pri rovnakej orálnej expozícii dospelých a detí majú deti vyššiu koncentráciu Pb v krvi, pretože absorbujú až 50% požitého Pb. 99% množstva Pb, ktoré sa dostane do tela dospelého človeka, je v priebehu niekoľkých týždňov vylúčených močom alebo stolicou, u detí je to iba 32%. Kontinuálna expozícia Pb - hromadenie najmä v kostiach.

Časť Pb uloženého v kostiach sa môže opäť uvoľňovať do krvného obehu - napr. počas tehotenstva a dojčenia, po zlomení kosti...

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **neurotoxicita** (Baeyens et al., 2014)
  - **deti:** spomalenie mentálneho vývoja, nižšie IQ (ATSDR, 2007b); poškodenie mozgu, mentálna retardácia, problémy so správaním a oneskoreným vývojom, ADHD (Donzelli et al., 2019).
  - **Dospelí -** poškodenie zmyslových orgánov (zhoršený zrak a sluch) a kognitívnych funkcií (Sanders et al., 2009); pokles inteligencie, zhoršenie pamäte, rýchlosti spracovania podnetu, porozumenia a čítania, vizuálno-priestorových schopností a motoriky, výskyt degeneratívnych zmien + biomarkery Alzheimerovej choroby, vyššie riziko vzniku Parkinsonovej choroby, kognitívne deficity, najmä vizuálno-priestorové deficity; úzkosti, depresie a fóbie, antisociálne správanie (Mason et al., 2014; Reuben, 2018).
- **Vývojová toxicita** - predčasné narodenie alebo nižšia pôrodná hmotnosť dieťaťa (Berkowitz et al., 2006; Gonzalez-Cossio et al., 1997; Nye et al., 2016)
- **Karcinogenita** - potenciálny karcinogén pre človeka (skupina 2B) (IARC, 1987) + anorganické zlúčeniny Pb pravdepodobne karcinogénne pre človeka (skupina 2A) (IARC, 2006).
- **Nefrotoxicita (**Ekong et al., 2006).
- **Imunotoxicita a zápal** - zvýšenie hladín zápalových mediátorov, narušenie regulácie imunitného systému, toxické pôsobenie na dýchací, nervový, tráviaci, kardiovaskulárny a močový systém (Boskabady et al., 2018).
- **Kardiovaskulárny systém** - vyššie riziko KVCH - koronárna choroba srdca (Chowdhury et al., 2018), mozgová príhoda a ochorenie periférnych ciev (Navas-Acien et al., 2007); hypertenzia (Navas-Acien a kol., 2007), možné zvýšenie krvného tlaku u tehotných žien pri nízkej expozícii (Wells et al., 2011); vplyv Pb na niektoré enzymatické reakcie kritické pri syntéze hému .... anémia (EHC, 1995).

Ortuť (Hg) - 3.miesto v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR (2019)

Výskyt/zdroje – prirodzený výskyt v prostredí v troch formách: metalická ortuť, organická ortuť a anorganická ortuť. Najbežnejšia organická zlúčenina Hg v životnom prostredí = metylortuť (MeHg) primárne produkovaná mikroorganizmami. Expozícia človeka - potenciálny zdroj expozície metalickej Hg pre všeobecnú populáciu - *amalgámové zubné výplne* (zvlášť citlivé - tehotné ženy, deti do 3 (6) rokov, ľudia s poškodenou funkciou obličiek, s hypersenzitívnou imunitnou odpoveďou na kovy). MeHg - *strava* bohatú na ryby, mäkkýše alebo morské cicavce (veľryby, tulene, delfíny a mrože) z kontaminovaných oblastí + bioakumulácia MeHg v potravinovom reťazci (ATSDR, 1999). Metalická Hg a MeHg - *prechod cez placentu*, koncentrácie MeHg v krvi plodu môžu byť vyššie v porovnaní s matkou (Kajiwara et al. 1996, Jedrychowski et al. 2007); dojčatá - anorganická Hg a MeHg *prostredníctvom materského mlieka*. Osud v organizme - vdýchnutie výparov metalickej Hg - asi 80% priamo z pľúc do krvného obehu + rýchly prechod do iných častí tela vrátane mozgu a obličiek. Väčšina absorbovanej metalickej Hg sa vylúči močom a stolicou, časť sa môže hromadiť v obličkách a v mozgu. MeHg – výborné vstrebávanie gastrointestinálnym traktom (asi 95%). Organická Hg - ľahko vstupuje do mozgu a tak ako metalická Hg, ak sa v mozgu premení na anorganickú formu, môže tam zostať uložená dlhšiu dobu. Hg výpary a expozícia

MeHg - nebezpečnejšia pre malé deti ako pre dospelých, pretože MeHg ľahšie prechádza do mozgu malých detí a môže narušiť vývojový proces (ATSDR, 1999).
Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **Karcinogenita** - zlúčeniny MeHg - potenciálne karcinogénne pre ľudí (skupina 2B) (IARC, 1993).
- **Neurotoxicita** – prenatálna expozícia Hg - poruchy nervového a kognitívneho vývoja (Kampa a Castanas, 2008; Rice a kol., 2014; Myers et al. 2009), nízke verbálne skóre IQ a suboptimálne skóre v sociálnom vývoji, jemnej motorike a prosociálnom správaní (Oken a Bellinger, 2008); expozícia u detí - mentálna retardácia (Huang et al. 2014; Mohamed a kol. 2015; Mahmud a kol. 2016; Ye a kol. 2017); epilepsia, poškodenie mozočku (Liu et al., 2010); zhoršená pamäť (Tang et al. 2015; Aaseth et al. 2018; Kaur a kol. 2018), nespavosť (Zhou et al. 2014; Do et al., 2017) a tremor (WHO 2017; Calabresea et al., 2018); neurotoxický vplyv u detí – pri oveľa nižších expozíciách ako u dospelých (Grandjean a Landrigan, 2006).
- **Vývojová toxicita** – poruchy rastu, deformácie končatín (Liu et al., 2010); expozícia MeHg – aj oneskorené účinky na plod – dieťa sa narodí bez zrejmých zdravotných následkov, účinky sa prejavia neskôr napr. napríklad pomalším dosahovaním vývojových medzníkov (napr. veku prvej chôdze a rozprávania) (ATSDR, 1999).
- **Spektrum účinkov** - Sharma et al. (2019), prehľad 171 štúdií, skúmajúcich koncentráciu Hg v krvi, pupočníku alebo materskom mlieku,
    - poruchy nervového vývoja a neurologických funkcií (50 štúdií),
    - poruchy fyzického zdravia a neurotoxické príznaky (6),
    - psychiatrické stavy a poruchy súvisiacich so stresom (4),
    - vplyv na imunitný systém (9), metabolický systém (10), funkciu štítnej žľazy (6), funkciu pečene (4), funkciu obličiek (9), funkciu kardiovaskulárneho systému (16), vplyv na hematologické parametre (4), na oxidačný stres alebo poškodenie DNA (14), na expresiu génov (6), reprodukciu (11), prenatálne zdravie a pôrodné parametre (16), antropometriu (5), očné choroby (4), a ďalšie (9).
- **Imunitný a reprodukčný systém** (Rice a Barone Jr., 2000; WHO, 2017).
- **Poruchy metabolizmu** - zvýšené riziko DM2 (Schumacher a Abbott 2017; Jeon a kol. 2015; Wallin a kol. 2017; Jeppesen a kol. 2015), škodlivý vplyv na vývoj a funkciu beta buniek pankreasu (Schumacher a Abbott 2017; Jeon et al., 2015; Jia et al. 2015).

Kadmium (Cd) - 7. miesto v zozname prioritných nebezpečných látok (ATSDR, 2019)
Výskyt / zdroje –Cd sa môže hromadiť vo vodných organizmoch a poľnohospodárskych plodinách (Nordberg et al., 2015). Expozícia človeka – hlavne fajčenie (10 - 50% inhalovaného Cd sa absorbuje); nefajčiari - voda a potraviny (5 - 10% prijatého Cd sa absorbuje). Osud v organizme – akumulácia v obličkách (hlavne) a v pečeni, malá časť je vylúčená močom a stolicou (ATSDR, 2012). Koncentrácia Cd v moči = zaťaženie tela pri dlhodobej expozícii, koncentrácia Cd v krvi = ukazovateľ nedávnej expozície.
Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:**

- **Karcinogenita** - ľudský karcinogén (skupina 1B) (IARC, 1993); u mužov - 4-násobné zvýšenie úmrtnosti na rakovinu pri koncentrácii Cd v moči nad 0,48 μg/g kreatinínu a 1,7-násobné zvýšenie úmrtnosti zo všetkých príčin (Menke et al., 2009); vyššie riziko rakoviny pľúc (Nawrot et al., 2006), pankreasu (Kriegel et al. 2006), močového mechúra (Kellen et

al., 2007) prsníka (McElroy et al. 2006), endometria (Åkesson et al. 2008), abnormálne sérové hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) (Zeng et al. 2004; van Wijngaarden et al. 2008), vyššie riziko rakoviny prostaty (Vinceti et al. 2007); rakovina u detí (Sherief et al., 2015).

- **Nefrotoxicita** – chronická expozícia - tubulárne poškodenie so stratou reabsorpčnej kapacity pre nutrienty, vitamíny a minerály (IPCS, 1992) + zvýšené vylučovanie vápnika močom, rýchla demineralizácia kostí (Åkesson et al., 2005, 2006; Gallagher et al. 2008; Schutte et al., 2008); Citlivejšie skupiny (napr. tehotné ženy, starší ľudia) - až osteoporóza a zvýšené riziko zlomenín (Åkesson et al., 2014).
- **Metabolické poškodenie** - zvýšené riziko prediabetu a diabetu (Schwartz et al., 2003)
- **Kardiovaskulárny systém -** hypertenzia (Eum et al., 2008); zvýšené riziko ochorenia periférnych artérií (Navas-Acien et al. 2004, 2005), KVCH a koronárnej choroby srdca (Chowdhury et al., 2018); vyššie riziko infarktu myokardu u žien s koncentráciou Cd v moči vyššou ako 0,88 μg/g kreatinínu (Everett a Frithsen, 2008).
- **Mortalita všeobecne** - 20% nárast úmrtnosti v oblasti s nízkou expozíciou a 44% nárast v oblasti s vysokou expozíciou Cd (Nawrot et al., 2008).
- **Vývojová toxicita** - negatívny vplyv na pôrodnú dĺžku a hmotnosť (Gardner et al., 2013; Tian et al., 2009; Vidal et al., 2015), na IQ u detí (Kippler et al., 2012a; Tian et al., 2009).
- **Funkcia štítnej žľazy** - Yorita Christensen (2013); rozdielne účinky expozície Cd na funkciu štítnej žľazy u mužov (Jain and Choi, 2016).

Nikel (Ni) - nachádza sa v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR (2019)

Výskyt/ zdroj - prirodzene v zemskej kôre - v pôde, uvoľňuje sa do ovzdušia alebo vody pri ťažbe a z priemyslu, ktorý vyrába alebo používa Ni a jeho zliatiny alebo zlúčeniny, pri spaľovaní ropy, uhlia a odpadu. Zlúčeniny Ni sa používajú na pokovovanie, na farbenie keramiky, na výrobu batérií a ako katalyzátory chemických reakcií. Expozícia človeka - jedlom, pitnou vodou alebo vdychovaným vzduchom, cigaretovým dymom, u detí aj požitím čiastočiek prachu a pôdy. Ni obsahuje aj nerezová oceľ, mince, niektoré šperky a využitie má i v medicíne (napr. koronárne stenty, endoprotézy, fixné ortodontické aparáty). Osud v organizme – absorpcia Ni z kontaminovanej pitnej vody prebieha ľahšie v porovnaní s Ni konzumovaním v potrave a v tele sa ďalej distribuuje do všetkých orgánov, hlavne do obličiek. Väčšina Ni sa vylúči močom v priebehu týždňa (ATSDR, 2005).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:**

- Štúdie profesionálnej expozície, hlásenia o alergickej kontaktnej dermatitíde a štúdie na zvieratách – primárnym cieľom toxicity po inhalácii je dýchací trakt a imunitný systém, po orálnej alebo dermálnej expozícii pravdepodobne reprodukčný systém (ATSDR, 2005).
- **kontaktná dermatitída** – najčastejšie hlásený nepriaznivý účinok – profesionálna expozícia i bežná populácia (šperky a protetické pomôcky, obsahujúce Ni). Približne 10–20% bežnej populácie je senzibilizovaných na Ni (ATSDR, 2005).
- **respiračný systém** – poškodenie po expozícii koncentráciám Ni oveľa vyšším, ako sú zvyčajne v životnom prostredí (ATSDR, 2005).
- **diabetes** – zvýšené koncentrácie Ni v moči na začiatku tehotenstva – zvýšené riziko gestačného diabetu (Wang et al., 2020)
- **reprodukčný systém** – u dievčat: prenatálna expozícia – pomalší vývoj prsníkov; vyššie koncentrácie Ni v 8-13 rokoch – vyššie hladiny testosterónu (Asharp et al., 2019).

- **karcinogenita** – karcinogén skupiny 1 IARC; rakovina pľúc, nosovej dutiny a paranazálnych dutín (IARC, 2012)

Chróm (Cr) - nachádza sa v zozname prioritných nebezpečných látok podľa ATSDR (2019). Tri hlavné formy chrómu sú: Cr (0), Cr (III) a Cr (VI). Pre ľudské zdravie je potrebné malé množstvo Cr (III). Výskyt/ zdroj - prirodzene v horninách a v pôde vo forme zlúčenín s ďalšími prvkami a vo vzduchu, vode a pôde aj po uvoľnení z priemyselných odvetví využívajúcich Cr (galvanické pokovovanie, výroba textilu a výrobky na báze chrómu). Expozícia človeka – jedlom (Cr III), kontaminovanou pitnou vodou alebo vdychovaným vzduchom (Cr VI), cigaretovým dymom (Cr VI), u detí aj požitím čiastočiek prachu a pôdy. Cr môžu obsahovať aj spotrebné výrobky, napr. nerezový riad, drevo ošetrené dichrómanom meďnatým alebo koža ošetrená síranom chrómovým. Osud v organizme – po vdýchnutí môžu niektoré formy Cr zostať v pľúcach niekoľko rokov. Cr (VI) sa v tele mení na Cr (III). Väčšina Cr sa vylúči močom v priebehu týždňa, časť môže zostať v bunkách niekoľko rokov alebo dlhšie (ATSDR, 2012b).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:**

- Zlúčeniny Cr (III) sú menej toxické v porovnaní s Cr (VI)
- **respiračný systém** – zhoršená funkcia pľúc (Hamzah et al., 2016; Zheng et al., 2013), u jedincov vysoko citlivých na zlúčeniny Cr (VI) komplikácie spojené s dýchaním ako napr. astma (ATSDR, 2012b)
- **hematologické účinky** - zníženie celkového počtu červených krviniek, zvýšené hladiny leukocytov a zvýšený počet nezrelých erytrocytov po požití Cr (Ramzan et al., 2011; Ray, 2016)
- **reprodukčná a vývojová toxicita** – prenatálna expozícia – nižšia odhadovaná hmotnosť plodu v 3. trimestri tehotenstva (Peng et al., 2018), nižší objem semenníkov a kratšia anogenitálna vzdialenosť u chlapcov (2-3 roky) (Huang et al., 2020)
- **oxidačný stres** - u detí s vysokou koncentráciou Cr v moči boli pozorované zvýšené hladiny 8-hydroxy-2'-deoxyguanozínu (8-OHdG) - biomarker oxidačného poškodenia DNA (Wong et al. 2005).
- **karcinogenita** – Cr (VI) je karcinogén skupiny 1 IARC; rakovina pľúc, nosa a nosových dutín (IARC, 2012)
- nepriaznivé gastrointestinálne, hematologické, imunitné, účinky na obličky a pečeň (Al Osman et al., 2019)

ZMÄKČOVADLÁ DO PLASTOV (plastifikátory)

Ftaláty - zaradené medzi najrozšírenejšie environmentálne polutanty (Latini, 2005; Hauser and Calafat, 2005; WHO, 2003; Heudorf et al. 2007; Gennings et al. 2014; Wittassek et al. 2011).

Výskyt / zdroje – použitie v plastoch z polyvinylchloridu (PVC) a výrobkoch z nich na zvýšenie ich pružnosti ((Andrady et al., 2009; Halden, 2010).) - podlahové krytiny, nepremokavé odevy, potravinové obaly, detské hračky, v oblasti medicíny napr. vaky krvných konzerv, katétre, infúzne sety; kozmetické prípravky, v textilnom priemysle; pri výrobe čistiacich prípravkov (saponáty), pesticídov, farieb a mazadiel (Koch and Angerer 2012; Shen et al., 2009; Latini et al., 2005; Latini et al., 2006; Lottrup et al., 2006). Expozícia človeka – kovalentné väzby v materiáloch slabé, dochádza k uvoľňovaniu do prostredia odparovaním do

vzduchu, migráciou do potravín alebo iných materiálov = orálna, inhalačná aj dermálna expozícia; majú schopnosť priamych aditívnych účinkov (Howdeshell et al. 2017). Osud v organizme – nie sú perzistentné, vylučovanie prebieha močom v priebehu niekoľkých hodín, alebo dní.

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:**

- **Vývojová a reprodukčná toxicita** - prenatálna a skorá postnatálna expozícia - vplyv na vývoj pohlavných orgánov, kvalitu spermií, nástup puberty u žien (Latini et al., 2003; Latini, 2005; Latini et al., 2006; Hauser et al, 2004; Main et al., 2006; Jurewicz and Hanke, 2011; Meeker et al, 2009; Swan, 2008; Swan et al., 2005; Lottrup et al., 2006; Colon et al., 2000; Frederiksen et al., 2012), hladinu pohlavných hormónov u novorodencov (Lin, 2011), vzťah k potratovosti (Toft et al. 2012) a vývojovej toxicite (Stroheker et al, 2005; Chauvigne et al., 2009). Muži – zmeny markerov voľného testosterónu (Mendiola et al., 2011), zvýšené poškodenie morfológie a DNA spermií (Hauser et al., 2007; Duty et al., 2003b; Zhang et al., 2006), poškodenie mobility a koncentrácie spermií (Duty et al., 2003a; Hauser et al., 2006) a ďalšími poruchami súvisiacimi so schopnosťou reprodukcie (Pan et al., 2006; Duty et al., 2005; Jonsson et al., 2005).
- **Ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia:** Gennings et al. 2014; Hatch et al, 2010; Sathyanarayana, 2008; Bekö et al. 2013); poruchy funkcie štítnej žľazy (Meeker et al, 2007), obezita (Hatch et al, 2010) a diabetes (Svensson et al., 2011), zápalové biomarkery a oxidačný stres (Ferguson et al., 2006); dospelí muži - metabolické poruchy (napr. inzulínová rezistencia, vyšší obvodom pásu) (Stahlhut et al., 2007).
- **Neurotoxicita** - prenatálna expozícia – vplyv na mentálny, psychomotorický a behaviorálny vývoj dieťaťa (Whyatt et al., 2012; Kim et al., 2011; Engel et al., 2010; Swan et al., 2010); autizmus (Testa et al, 2012), nižšia slovná zásoba a IQ skóre (Cho et al, 2010).
- **Imunotoxicita a zápal** – vyššie riziko vzniku chronickej dermatitídy v ranom detstve (Just et al, 2012); vznik alergií, astmy, dýchacích problémov a ekzému (Bornehag et al., 2010; Jaakkola et al., 2008; Kolarik et al., 2008); dospelí muži - zníženie funkcie pľúc (Hoppin et al., 2004) a metabolické poruchy ako inzulínová rezistencia a vyšším obvodom pasu (Stahlhut et al., 2007) a poruchami štítnej žľazy (Meeker et al., 2007)

DINCH - vyrábaný pod značkou Hexamoll DINCH); novodobá náhrada za ftaláty (postupne od 2002; Kasper-Sonnenberg et al., 2019; Wadey, 2013). Výskyt / zdroje – viď vyššie, špeciálne vyvinutý pre produkty, u ktorých sa predpokladá kontakt s organizmom človeka (hračky, obalové materiály potravín a kozmetiky, zdravotnícke pomôcky) (EFSA, 2006). Expozícia človeka – konzumácia kontaminovanej potravy (orálny príjem tvorí asi 90% príjmu), menej požitím prachu (Kasper-Sonnenberg et al., 2019). Vyšší pomer príjmu z prachu u malých detí, kvôli zníženým hygienickým návykom (tzv. príjem „z ruky do úst“) (Weiss et al., 2018; Fromme et al., 2016). Osud v organizme – po vstupe do organizmu podlieha rýchlej metabolizácii a vzniknuté metabolity sa vylučujú močom (Koch et al., 2013; Silva et al., 2012).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:** DINCH je relatívne novou chemickou zlúčeninou, údaje o možnom vplyve na zdravie ľudí sú pomerne obmedzené.

- **Zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia-** zatiaľ nebola potvrdená významná schopnosť endokrinnej disrupcie (Engel et al., 2018; EFSA, 2006) ani reprodukčná či vývojová toxicita (EFSA, 2006); ženy - vzťah k nižším hladinám estradiolu (hl. u starších žien v porovnaní s mladšími), ale bez vplyvu na hrúbku steny endometria, alebo počet dozrievajúcich oocytov (Mínguez-Alarcón et al., 2016); nepotvrdilo sa zvýšené riziko predčasného pôrodu (Zhang et al., 2020).
- **Výsledky toxikologických štúdií na zvieratách** - väčšinou zamerané na vplyvy samotného DINCH, ale údaje týkajúce sa jeho primárnych a sekundárnych metabolitov nie sú k dispozícii takmer žiadne (Engel et al., 2018).
  - prenatálna expozícia DINCH na zvieratách – nekonzistentné výsledky, čo sa týka produkcie testosterónu – vplyv na fyziológiu reprodukčných orgánov a hladinu testosterónu v postnatálnom období (Campioli et al. 2017), Furr et al. (2014) zníženie testosterónu nepozorovali.
  - žiadna vývojová alebo reprodukčná toxicita, ani dvojgeneračnej štúdii (Council of the European Parliament, 2005) u potkanov a králikov
  - zmeny v koncentrácii glukózy v sére a vplyv na pečeň (Campioli et al., 2017).
  - Vysoká expozícia potkanov - špecifická toxicita pre obličky (Campioli et al., 2017; EFSA, 2006) a štítnu žľazu (Campioli et al., 2017; Bhat et al., 2014).
- **In vitro štúdie** - štúdia zameraná na potenciálne endokrinné vlastnosti DINCH a jeho piatich metabolitov - DINCH nevykazoval endokrinnú aktivitu, ale jeho metabolity aktivovali všetky endokrinné receptory, ale len vo vysokých koncentráciách (asi o tri rády vyššie koncentrácie ako bývajú v ľudskom moči) (Engel et al., 2018); DINCH je biologicky aktívny, ovplyvňuje gény zapojené do významných bunečných procesov, vrátane bunkového pohybu a detoxikácie (Nardelli et al., 2015); cytotoxické účinky na myšie bunky (Eljezi et al. 2017).

Napriek tomu, že sa súčasná expozícia ľudí DINCH považuje za bezpečnú, na základe rýchlo sa zvyšujúceho trendu produkcie a teda aj spotreby DINCH (Kasper-Sonnenberg et al., 2019; HBM4EU, 2018; BASF, 2014), je vhodná obozretnosť, keďže môžeme predpokladať zvyšujúcu sa expozíciu populácie. Toto potvrdzujú dáta ľudského biomonitoringu viacerých štátov Európy (Kasper-Sonnenberg et al., 2019; Schütze et al., 2015; Fromme et al., 2016; Correia-sá et al., 2017; Giovanoulis et al., 2018), Austrálie (Gomez et al., 2016) aj Ameriky (Silva et al, 2019; Silva et al, 2013). Zatiaľ boli vo všetkých menovaných štúdiách namerané expozície DINCH hlboko pod stanovenými bezpečnými expozičnými limity tolerovateľného denného príjmu (TDI), aj perorálnej referenčnej dávky (RfD) stanovenými Európskym úradom pre bezpečnosť potravín (ESFA) (EFSA, 2006; Bhat et al., 2014).

PERZISTENTNÉ ORGANICKÉ ZLÚČENINY

Polychlórované bifenyly -

Výskyt / zdroje – perzistentné lipofilné organochlórované zlúčeniny, rezistentné voči rozpadu, transport na veľké vzdialenosti a bioakumulácia; v minulosti široké uplatnenie v priemysle (hydraulické a dielektrické kvapaliny, plasty, laky, farby, adhezíva, transformátory, kondenzátory, spomaľovače horenia,...) (Okkerman a Van Der Putte, 2001). Následok – znečistenie životného prostredia. Od 70-tych rokov - produkcia postupne zakázaná a používanie regulované (Vondráček et al., 2005; Howell et al., 2008). Stále dochádza k produkcii tzv. nonlegacy PCBs, neúmyselne vytvárané ako produkty pri výrobe farieb

a pigmentov (Hu and Hornbuckle, 2010, Rodenburg et al., 2010, Grossman, 2013). V Československu – výroba PCB v chemickom závode Chemko Strážské (1959 – 1984); do roku 1989 sa PCB používali ako surovina pro výrobu ďalších produktov (Linderholm et al., 2007; Park et al, 2009; RECETOX, 2007). Expozícia človeka – Hlavný zdroj - konzumácia kontaminovaných potravín (Feinberg et al., 2011, Schecter et al., 2010), inhalácia kontaminovaného vzduchu vo vonkajšom i vnútornom prostredí (Ludewig et al., 2008, Persoon et al., 2010). Prvá expozícia PCB - v prenatálnom období transportom cez placentu z tela matky a následne prostredníctvom konzumácie materského mlieka (Patayová et al., 2013). Osud v organizme – bioakumulácia v tukovom tkanive (Okkerman, Van Der Putte, 2001; James, 2001).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:**

- **Reprodukčné a vývojové účinky –** pokles počtu spermií, spomalenie ich pohyblivosti, spontánne aborty, vývojové anomálie mužského pohlavného ústrojenstva (kryptorchizmus a hypospádia), zvýšený výskyt endometriózy (Yao et al., 2017; Wigle et al 2008; Wolff et al 2008, Birnbaum, 2004); nízka pôrodná hmotnosť (Konishi et al., 2009; Govarts et al., 2012), zubné abnormality u detí (Jan et al., 2007), vrodené vývojové vady (Boening, 1998).
- **Ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia –** vplyv na štruktúru a funkciu štítnej žľazy, hladinu steroidných hormónov, inzulín, melatonín, vitamin A (Langer et al., 2008; Langer, 2010; Cooke at al, 2001; Carpenter, 2006; Plíšková et al., 2005; Svobodová et al., 2009).
- **Narušenie imunitného systému** (Nagayama et al. 2007; Jusko et al., 2012), atrofia týmusu (Park et al., 2008).
- **Cytotoxicita a karcinogenita** – od roku 2013 – skupina 1 – "karcinogénne pre človeka" (IARC, 2013; Tan et al., 2003; Michálek, Pavuk 2008; Cooke at al, 2001; Plíšková et al., 2005; Svobodová et al., 2009).
- **Neurotoxicita** – negatívny vplyv na inteligenciu, správanie detí, pohybové zručnosti – predovšetkým expozícia v prenatálnej fáze vývinu; nižšie IQ, hyperaktivita, zmenšený rozsah pozornosti, poruchy čítania a znížené senzomotorické zručnosti (Winneke, 2011; Stewart et al., 2008; Park et al., 2010; Carpenter, 2006; Sonneborn et al., 2008; Šovčíková et al., 2015).
- **Dermálna toxicita –** akútna vysoká **e**xpozícia - abnormality kože, nechtov, aj vlasov (Carpenter, 2006).
- **Ototoxicita a sluchové zmeny -** poškodenie vonkajších vláskových buniek slimáka vnútorného ucha, vyššia vnímavosť detí voči ďalším ototoxickým vplyvom, ako je hluk, ototoxické lieky a pod. (Fábelová et al., 2019; Jusko et al. 2014; Trnovec et al., 2008; Trnovec et al., 2010).
- **Hepatotoxicita** (Carpenter, 2006).
- **Nežiadúce kardiovaskulárne účinky** –ateroskleróza, hypertenzia a srdečným poruchám (Raffetti et al., 2018; Carpenter, 2006).
- **Diabetes mellitus a obezita -** vplyv na vývoj obezity, inzulínovej rezistencie, diabetu 2.typu (Gosh, 2014; Wang et al 2008).

Organochlórované pesticídy:

Kontaminácia životného prostredia vybranými pesticídmi je následkom ich cieľnej aplikácie, ale aj nesprávnej likvidácie, uskladnenia nebezpečných odpadov z tovární, alebo

uvoľnenia vedľajších produktov z výrobného procesu do životného prostredia (Lam et al., 2013). Všetky ďalej menované pesticídy majú bioakumulačný potenciál, perzistujú v životnom prostredí, prenášajú sa na veľké vzdialenosti a sú zaradené do kategórie POPs (perzistentné organické polutanty) (Courdouan et al., 2004).

DDT (dichlórdifenyltrichlóretán) a DDE (dichlórodifenyldichlóroetylén)

Výskyt/ zdroj – DDT bolo masovo využívané ako pesticíd a insekticíd, DDE je jeho významným metabolitom, ktorý má podobné vlastnosti. Po preukázaní nežiaducich vplyvov na zdravie bola výroba DDT vo vyspelých krajinách zakázaná alebo významným spôsobom obmedzená (Rogan, Chen 2005), v krajinách tretieho sveta sa stále používa ako insekticíd proti komárom prenášajúcich malárii a týfus (National Toxicology Program, 2011; McGlynn et al., 2008; UNEP, 2010). DDT je tiež opätovne uvoľňované do životného prostredia prostredníctvom topiacich sa ľadovcov, kde bolo v zamrznutom stave akumulované z dôb masívneho používania (Macdonald et al., 2005; Ritter et al., 2011). Expozícia človeka – konzumácia kontaminovanej potravy a v nízkej miere aj vody, inhalácia kontaminovaného vzduchu, prenatálna expozícia (schopné prechádzať placentou), skorá postnatálna expozícia materským mliekom (UNEP, 2010). Osud v organizme – odolné voči ľudskému metabolizmu (Thakur, Pathania, 2020), bioakumulácia v tukovom tkanive (Moldan, 2003) aj v mozgu (Fleming et al., 1994).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie:

- **Metabolické poruchy –** dyslipidemia **(**Dirinck et al., 2011), zvýšené riziko obezity a diabetu II. typu (Cano-Sancho et al., 2017; Lee et al. 2014; Taylor et al. 2013; Thayer et al. 2012), zaradené medzi tzv. obezogény s identifikáciou prenatálneho obdobia ako najrizikovejšieho (Grün, Blumberg 2006; La Merrill, Birnbaum 2011).
- **Reprodukčná a vývojová toxicita** – chronická expozícia môže ovplyvniť reprodukčné schopnosti – u mužov iniciovanie vzniku nemalígnych tumorov pohlavných orgánov (McGlynn et al., 2008), zníženie počtu spermií a ich pohyblivosti (Aneck-Hahn et al., 2007; Toft et al., 2006; De Jager et al., 2006; Jeng, 2014), u žien skracuje menštruačný cyklus (Windham et al., 2005), zníženie plodnosť (Jirsová et al., 2010; Venners et al, 2005) a ovplyvňuje dĺžku laktácie (Windham, Fenster, 2008; Cal/EPA-OEHHA 201), narušuje vývoj embrya aj plodu (Cal/EPA-OEHHA 2016; Holoubek, 2002; Beard, 2006), zvyšuje riziko predčasných pôrodov (Windham, Fenster, 2008). Prenatálna expozícia u chlapcov súvisí so vznikom kryptorchismu, hypospádie a mikropenisu (Gaspari et al. 2012; Jeng et al., 2014), u dievčat s predčasnou pubertou (Ouyang et al., 2005; Vasiliu et al. 2004).
- **Ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia -** (Piazza et al., 2019, Diamanti-Kandarakis et al., 2009) **–** ovplyvnenie produkcie hormónov štítnej žľazy a kôry nadobličiek (De Gregorioáet al. 2011; Picchietti et al. 2009; Rossi et al. 2007; Scollon et al., 2004), zmeny funkcií receptorov folikulostimulačného hormónu (Bernard et al,. 2007; Rossi et al. 2007), ovplyvnenie hladín mužských pohlavných hormónov (Giwercman et al., 2006), pôsobenie ako antiandrogén alebo xenoestrogén (Milla et al., 2011; Thakur, Pathania, 2020; Munier et al., 2016).
- **Neurotoxicita** – zvýšenie šance vzniku neurodegeneratívnych chorôb, rozvoj Parkinsonovej a Alzheimerovy choroby (Okada et al. 2008; Richardson et al., 2014).
- **Karcinogenita** – podľa IARC, DDT je klasifikované ako pravdepodobný karcinogén pre človeka (Cal/EPA-OEHHA 2016; Loomis et al. 2015); chronická expozícia môže

u žien zvýšiť riziko vzniku rakoviny prsníka (Saintot et al., 2003; Dasmahapatra et al. 2001; Thakur, Pathania, 2020) a endometria (Hardell et al*.,* 2004), u chlapcov a mužov hepatocelulárneho karcinómu (Adeleye et al., 2019).

- **Respiračný trakt** – akútna expozícia veľkou dávkou má dlhodobé účinky na zníženie pľúcnych funkcií (Mikelová et al., 2008), dlhodobá expozícia znižuje vitálnu kapacitu pľúc (Ye et al., 2015), môže iniciovať vznik bronchiálnej astmy a chronickej bronchitídy (Hoppin et al., 2008, 2009).
- **Hepatotoxicita –** zvyšovanie hladín mastných kyselín v pečeni, zvýšená tvorba žlčových kameňov (Ji et al., 2016).
- **Kardiovaskulárné ochorenie –** môže prispievať k ischemickej chorobe srdca a infarktu myokardu (Ha et al., 2007; Bertazzi et al., 2001).

Hexachlórcyklohexán (HCH)

Výskyt/ zdroj – fungicíd a insekticíd v poľnohospodárstve a v lesníctve na ochranu dreva, najčastejšie vyrábaný pod názvom Lindan (Willett et al., 1998), vznikal aj v priemysle pri výrobe niektorých chlórovaných organických rozpúšťadiel (Li, 1999; Murthy, Manonmani, 2007). V rozvinutých krajinách je používanie v poľnohospodárstve zakázané, ale niektoré tretie krajiny ho stále používajú (Murthy, Manonmani 2007). Expozícia človeka – konzumáciou kontaminovanej potravy (vrátane materského mlieka), požitím čiastočiek prachu a pôdy, vdychovaním kontaminovaného vzduchu, dermálne aj transplacentárne (Mostafalou et al, 2017; Tsatsakis et al., 2011). Osud v organizme - podlieha veľmi pomalej biodegradácii, bioakumuluje v tukovom tkanive. β-HCH opúšťa telo najpomalšie; α-HCH, δ-HCH a γ-HCH sa vylučujú z tela rýchlejšie močom, malé množstvá stolicou a vydychovaným vzduchom (Moldan, 2003; ATSDR 2011).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:**

- **Metabolické poruchy –** ovplyvňovanie hladín adiponektínu (Li et al., 2016) a glukózy v krvi (Othman et al., 2014), vedie k silnej inzulínovej rezistencii, dyslipidémii, (Lee et al., 2014; Dirinck et al., 2011) zvýšenému riziku obezity a diabetu (Gangemi et al., 2016; Al-Othman et al., 2014).
- **Reprodukčná a vývojová toxicita** – spôsobuje reprodukčnú dysfunkciu prostredníctvom mutácií a modifikácií steroidogenézy, ovplyvňuje DNA spermií (Mehrpour et al., 2014; Consales et al., 2016; Lundin et al., 2016; van den Dungen et al., 2015), zvyšuje šancu predčasného pôrodu (Mustafa et al., 2013).
- **Ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia–** napodobňuje účinok estrogénov (Mrema et al., 2013), znižuje schopnosť medzi-bunečnej komunikácie (Mrema et al., 2013; van den Dungen et al., 2015), ovplyvňuje hormóny štítnej žľazy (Alvarez et al., 2005; Rossi et al., 2017), môže ovplyvniť syntézu steroidov nadobličiek **(Harvey et al., 2007;** Diamanti-Kandarakis et al., 2009**).**
- **Neurotoxicita –** podporuje mozgovú degeneráciu (Zaganas et al., 2013), prispieva k neurónovej strate, ktorá charakterizuje Alzheimerovu chorobu (Malm et al., 2016; Singh et al., 2013), zvyšuje pravdepodobnosť postihnutia Parkinsonovou chorobou (Chhillar et al., 2013; Baltazar et al., 2014; Dardiotis et al., 2013).
- **Imunotoxicita** – imunosupresívne a imunoregulatívne účinky (Mokarizadeh et al., 2015; Li, 1999), ovplyvňovanie hladín cytokínov (Gangemi, 2016; Fenga et al., 2014).
- **Karcinogenita a mutagenita –** podľa IARC (2018) klasifikovaný ako pravdepodobný karcinogén pre človeka, môže aktivovať alebo inak regulovať onkogény a gény

potláčajúci nádory (Vakonaki et al., 2013; Qaqisha et al., 2016; Olivero-Verbel et al., 2011).

- **Hepatotoxicita –** ovplyvňovanie metabolizmu lipidov v pečeni (Ji et al., 2016), vznik hepatocelulárnych uzlov, ktoré môžu vyústiť k fibróze až karcinómu pečene (Adeleye et al., 2019).
- **Nefrotoxicita –** skorá expozícia v detstve môže súvisieť s ľadvinovou disfunkciou (Adeleye et al., 2019).
- **Kardiovaskulárne ochorenie –** etiológia súvisiaci s hore uvedenou endokrinnou disrupciou a metabolickými poruchami (Gangemi et al., 2016; Ha et al., 2007), zvyšuje krvný tlak (Othman et al., 2014).

Hexachlórbenzén (HCB)

Výskyt/ zdroj – masívne sa používal ako fungicíd, po regulácii Štokholmským dohovorom slúži ako priemyselná chemikália a tiež je vedľajším produktom pri výrobe chlórovaných rozpúšťadiel (Palkovičová Murínová et al., 2017; Bailey, 2001). Expozícia človeka – konzumáciou kontaminovanej potravy (vrátane materského mlieka), požitím čiastočiek prachu a pôdy, vdychovaním kontaminovaného vzduchu, dermálnou cestou, transplacentárne (Mostafalou et al, 2017; Tsatsakis et al., 2011). Osud v organizme – bioakumuluje v tukovom tkanive, mimoriadne variabilný polčas eliminácie u mladých dospelých (Gallo et al., 2015).
Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:**

- **Metabolické poruchy** – vývoj metabolických ochorení prostredníctvom homeostázy inzulínu (Tang-Péronard et al., 2015), narušenie glukoneogénnej reakcie (Grant et al., 2014), zvýšené riziko obezity (Vafeiadi et al., 2015), spôsobuje dedičné metabolické ochorenie porfýria, ktorého následkom je porucha tvorby hému (Starek-Świechowicz et al., 2017).
- **Neurotoxicita** – ovplyvnenie neurologického vývoja (ATSDR, 2015), podporuje mozgovú degeneráciu (Li, 1999; Zaganas et al., 2013), zvyšuje pravdepodobnosť vzniku Parkinsonovej choroboy (Baltazar et al., 2014; Dardiotis et al., 2013) a zvyšuje výskyt širokej škály neurologických symptómov (Casadó et al., 2019; Starek-Świechowicz et al., 2017).
- **Imunotoxicita** – imunosupresívne účinky (Casadó et al., 2019; Starek-Świechowicz et al., 2017).
- **Reprodukčná a vývojová toxicita** – spôsobuje reprodukčnú dysfunkciu (Mehrpour et al., 2014; Consales et al., 2016; Lundin et al., 2016; van den Dungen et al., 2015), u mužov znižuje kvalitu spermií (Specht et al., 2015; Mehrpour et al., 2014) a u žien počet folikulov (Kristensen et al., 2016), zvyšuje šance spontánneho potratu (Jarrell et al., 1998), skrátené dĺžky gestácie (Fenster et al., 2006), ovplyvňuje prenatálne antropometrické parametre plodu (Ribas-Fito et al., 2002) a súvisí aj s nízkou pôrodnou hmotnosťou (Schade et al., 1998) a dĺžkou (ATSDR, 2015), ovplyvňuje i postnatálny rast (ATSDR, 2015; Valvi et al., 2014), u chlapcov sa dáva do súvislosti s vznikom kryptorchismu (ATSDR, 2015) a hypospadie (Rignell-Hydbom et al., 2012), ovplyvnenie kognitívného vývoja (Kyriklaki et al., 2016).
- **Ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia** – znižuje schopnosť bunečnej komunikácie (Mrema et al., 2013; van den Dungen et al., 2015), má vplyv na AhR receptor (Starek-Świechowicz et al., 2017, Reed et al., 2007),

ovplyvňuje objem štítnej žľazy a jej funkcie (Starek-Świechowicz et al., 2017; Langer, 2010).

- **Karcinogenita a mutagenita –** podľa IARC klasifikovaný ako pravdepodobný karcinogén pre človeka (ATSDR, 2015), zvyšuje mutagénny potenciál (Sala et al., 1999).
- **Hepatotoxicita –** systémové poškodenie pečene, hepatomegália (Casadó et al., 2019; Reed et al., 2007; ATSDR, 2015).
- **Nefrotoxicita** – poškodenie funkcie obličkových buniek (Casadó et al., 2019; Reed et al., 2007).
- **Systémové poškodenie kože a kosti** – fotosenzibilizácia a hyperpigmentácia kože, artrotické zmeny kostí (Reed et al., 2007; Ruprich, 1999)
- **Respiračné ochorenie -** prenatálna expozícia môže byť spojená s chronickým obštrukčným ochorením pľúc, ale nie s alergickou senzibilizáciou (Hansen et al., 2016).

POLYCYKLICKÉ AROMATICKÉ UHĽOVODÍKY (PAU) A HYDROXYPYRÉN:

PAU patria medzi skupinu látok uvádzaných v prioritnom zozname znečisťujúcich látok Európskej únie a Agentúry USA pre ochranu životného prostredia (USEPA) (Directive 2004/107/ES); USEPA, 2005; WHO, 2010). Zaraďujú sa medzi perzistentné organické polutanty. Dlhodobo bez zmeny pretrvávajú v ŽP (hromadenie v pôde a vodných sedimentoch) majú schopnosť bioakumulácie v živých organizmoch (človek, zvieratá, rastliny). Výskyt/ zdroj – nedokonalé spaľovanie akýchkoľvek organických látok (horenie dreva, uhlia, odpadu, ropy), sú súčasťou automobilových emisií (najmä dieselové motory), nachádzajú sa v tabakovom dyme, vznikajú pri tepelnej úprave potravín (grilovanie, pečenie a údenie mäsa) (Hofmann et al., 2013; Freire et al., 2009). Na posúdenie expozície ľudí a hodnotenie metabolickej aktivácie sa využíva biomarker 1-hydroxypyrén (1-OHP) v moči, ktorý sa vždy vyskytuje v zmesiach PAU (Kondraganti et al., 2003; Wang et al., 2007; Anyakora et al., 2008; Li et al., 2014). Expozícia človeka – dýchaním – sú súčasťou prachových častíc v ovzduší (intenzívna automobilová doprava), inhalácia tabakového dymu (aj pasívne fajčenie), dym pri grilovaní a kúrení krbom (Hofmann et al., 2013; Freire et al., 2009; Simko, 2002; Jongeneelen et al., 2001); potravou – grilované, pripálené, vyprážané mäsá; expozícia cez placentu (Rundle et al., 2019); postnatálna materským mliekom (Acharya et al., 2019; Pulkrabova et al., 2016). Osud v organizme – bioakumulácia v tukovom tkanive (Pastor-Belda et al., 2019; Acharya et al., 2019).

Zdravotné dopady a zdôvodnenie zaradenia s ohľadom na zdravie**:**

- **Reprodukčná a vývojová toxicita** – u mužov aj žien, ako sú zmeny v kvalite spermií, testikulárne funkcie (Smith et al. 2007; Bolden et al., 2017), horšia životaschopnosť vajíčok a narušenie ich DNA, poškodenie vaječníkov, riziko vzniku syndrómu polycystických vaječníkov, celkové zníženie schopnosti reprodukcie, môže zvyšovať šancu spontánneho potratu či predčasného pôrodu (Bolden et al., 2017; Rengarajan et al., 2015). Prenatálna expozícia – novorodenecké antropometrické parametre (nižšia pôrodná hmotnosť, obvody hlavičky, ano-genitálni vzdialenosť) a gestačný vek (Huang et al., 2020; Rengarajan et al., 2015; Choi et al., 2008), môže spôsobiť epigenetické zmeny (Hew et al., 2015), zvyšuje šancu vzniku srdečných malformácií

(Rengarajan et al., 2015), dáva sa do súvislosti s vyšším BMI v detstve (Rundle et al., 2019; Rundle et al., 2012).

- **Ďalšie zdravotné dopady mechanizmom endokrinného rozrušenia – –** ovplyvnenie syntézy a sekrécie hormónov (Kubincova et al., 2019), estrogénna i antiestrogénna aktivita (Kummer et al., 2008; Santodonato et al., 1997), ovplyvnenie hormonálnych regulátorov reprodukcie (luteinizačný hormón, hormón stimulujúci folikuly a hormón uvoľňujúci gonadotropín) (Bolden a kol., 2017). Prenatálna expozícia môže súvisieť s hladinami anti-Müllerianového hormonu, kľúčového pre diferenciáciu rastu a folikulogenézu (Huang et al., 2020).
- **Karcinogenita**, **mutagenita a genotoxicita** – IARC klasifikovala niektoré PAU ako karcinogén pre človeka (skupina 1) (Hofmann et al., 2013; IARC, 1983), inhalačná expozícia zvyšuje riziko rakoviny pľúc (DeMarini, 2004; Eom *et al.* 2013; Osgood *et al.,* 2013; Tsay *et al.,* 2013), tráviaceho traktu (pažerák, hrubé črevo), pankreasu, močového mechúra a kože (Yu, 2002; Rajpara et al., 2017), expozícia žien sa dáva do súvislosti so zvýšenou denzitou prsníku nameranou mamografom (Rundle et al., 2000) a rizikom vzniku rakoviny prsníka (Terry, 2019; Wenger et al., 2009) a vaječníkov (Klein et al., 2006; Wang et al., 2003; Wang et al., 2005), dermálna expozícia vedie k oxidácii a štiepeniu DNA (Yu, 2002; Yan et al., 2004).**Karcinogenita** – IARC klasifikovala PAU ako karcinogén pre človeka (skupina 1) (Hofmann et al., 2013; IARC, 1983), inhalačná expozícia zvyšuje riziko rakoviny pľúc (DeMarini, 2004; Eom *et al.* 2013; Osgood *et al.,* 2013; Tsay *et al.,* 2013). tráviaceho traktu alebo kože
- **Alergické ochorenia** – súvislosť medzi expozíciou detí PAU a vývojom atopie (Hew et al., 2015), alergických ochorení (Miller et al., 2010; Mizutani et al., 2007), autoimunity (Miller et al., 2010; Abdel-Shafy and Mansour, 2016) a astmatickými exacerbáciami (Miller et al., 2010; Kim et al., 2013; Gale et al., 2012; Jung et al., 2012).
- **Choroby respiračného traktu** – u detí súvislosť s rôznorodými symptómami porúch dýchacieho systému (Madureira et al., 2015; Perera et al., 2014), inhalačná expozícia detí i dospelých ovplyvňuje pľúcne funkcie, ich objem a vitálnu kapacitu (Hou et al., 2020).
- **Imunotoxicita** – orálna expozícia sa dáva do súvislosti s poruchami imunitného systému (Knuckles et al., 2001; Gale et al., 2012; Miller et al., 2010) ako je napr. inhibícia vývoja a supresia B a T buniek, zmena produkcie cytokínov (Burchiel and Luster, 2001; Burchiel and Gao, 2014; Rengarajan et al., 2015). Za špecifických okolností môže imunotoxicita vyústiť k vyvinutiu nádorov (Abdel-Shafy and Mansour, 2016).
- **Neurotoxicita** – vysoká prenatálna expozícia PAU môže ovplyvniť správanie detí, dáva sa do súvislosti s rôznorodými zmenami neurologického vývoja - znížením množstva bielej hmoty v ľavej hemisfére čo má za následok zníženie inteligenčného kvocientu, s poruchami pozornosti a hyperaktivitou (Sram et al., 2017; Perera et al., 2009; Perera et al., 2014; Rengarajan et al., 2015).
- **Kardiovaskulárny systém** – expozícia detí PAU môže spôsobiť pediatrickú prehypertenziu a arteriálnu vaskulárnu dysfunkciu (Kelishadi et al., 2011).

- **Pohybový aparát** – štrukturálne a funkčné zmeny v kostnej dreni, ktoré ovplyvňujú hematopoézu (Hrudkova et al., 2004), v súvislosti s ďalšími determinantmi môže expozícia PAH urýchliť degeneráciu kostnej hmoty a viesť k osteoporóze (Duan et al., 2018)

Dizajn implementácie navrhovaného postupu HBM v praxi:

Cieľové skupiny:

- tehotné ženy v prvom trimestri gravidity (počet pôrodov v SR v roku 2020 – 56 830 detí; zdroj: Štatistický úrad SR),
- deti vo veku 11 rokov počas preventívnej prehliadky (počet 11-ročných detí v SR v roku 2020 – 58 404; zdroj: Štatistický úrad SR)

Veľkosť súboru:

- tehotné ženy v prvom trimestri gravidity – pilotná fáza: 160 žien v SR (20/kraj, 8 krajov); plná implementácia: 800 žien v SR (100/kraj, 8 krajov)
- deti vo veku 11 rokov počas preventívnej prehliadky – pilotná fáza: 160 11-ročných detí v SR (20/kraj, 8 krajov); plná implementácia: 800 11-ročných detí v SR (100/kraj, 8 krajov)

Biologický materiál: plná krv, krvné sérum a moč

Chemické látky navrhované pre HBM: Toxické kovy (olovo, ortuť, kadmium, arzén, chróm a nikel), polychlórované bifenyly, organochlórované pesticídy, ftaláty a DINCH, polycyklické aromatické uhľovodíky (1-hydroxypyrén)

***Inštitúcie* zodpovedné za chemické analýzy v rámci národného HBM:**

- Toxické kovy (krv a moč) – ÚVZ SR
- PCB a organochlórované pesticídy (krvné sérum) – SZU
- 1-hydroxypyrén (moč) – RÚVZ BB
- Ftaláty (moč) – UKF Nitra
- DINCH (moč) – PriF UK

Predbežná logistika zavedenia HBM na národnej úrovni:

- Zvyšovanie zdravotnej gramotnosti v oblasti HBM prostredníctvom médií - zamerané na obyvateľov a odbornú verejnosť
- Príprava sprievodných dokumentov (informovaný súhlas, dotazník so základnými demografickými údajmi, štandardné operačné postupy pre odber, spracovanie a uskladnenie biologického materiálu, sprievodné listy k biologickému materiálu)
- Príprava laboratórneho materiálu na odber, spracovanie a uskladnenie biologických vzoriek
- Oslovenie a nábor tehotných žien prostredníctvom regionálnych gynekológov
- Nábor 11-ročných detí prostredníctvom regionálnych všeobecných lekárov pre deti a dorast
- Odber biologického materiálu – moč a krv
- Spracovanie biologického materiálu (alikvotovanie vzoriek moču a krvi, centrifugácia

krvi s cieľom získať krvné sérum) a jeho uskladnenie v mraziacich zariadeniach – v regionálnych biochemických laboratóriách
- Odvoz biologického materiálu do príslušných analytických laboratórií
- Štatistické spracovanie údajov z chemických analýz
- Zhodnotenie výsledkov HBM a ich prezentácia/diseminácia

Materiálovo-technické zabezpečenie:
Regionálne biochemické laboratóriá
Laboratórium pre analýzu toxických kovov
Laboratórium pre analýzu PCB a OCP
Laboratórium pre analýzu 1-hydroxypyrénu
Laboratórium pre analýzu ftalátov
Laboratórium pre analýzu DINCH

- Odberový sterilný materiál a drobné zariadenia a pomôcky nevyhnutné k odberom biologického materiálu. Mrazničky pre uskladnenie biologického materiálu (minimálne do -20°C). Chladiace boxy na prevoz biologického materiálu.
- Analytické prístroje na stanovenie toxických zlúčenín: kvapalinová chromatografia (HPLC) a plynová chromatografia (HRGC) v spojení s hmotnostnou spektrometriou (HRMS, MS/MS), HPLC s fluorescenčnou detekciou, hmotnostná spektrometria s indukčne viazanou plazmou (ICP/MS) a iné.
- Laboratórne zariadenia a pomôcky vrátane spotrebného tovaru a náhradných súčiastok a technických plynov.
- Laboratórne sklo, laboratórny spotrebný materiál a chemikálie na spracovanie vzoriek.
- Certifikované referenčné materiály, interné referenčné materiály, enzýmy (napr. β-glukuronidáza) a iné.
- Počítačové vybavenie vrátane softvéru na obsluhu prístrojov a zariadení, vyhodnotenie analýz a štatistické spracovanie výsledkov.
- Osobné ochranné pracovné pomôcky (OOPP) nevyhnutné na všetkých úrovniach práce s biologickým (potenciálne infekčným) materiálom.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Doplnenie odporúčaného postupu a prípadne jeho zmena na štandardný postup pre výkon prevencie s dopracovaním Národného programu/plánu pre HBM do 3-6 mesiacov od schválenia. Doplnenie vrátane evidence-based hodnotení, GRADE metodológie pre jednotlivé časti intervencií, PICO analýzy a doplnenie štandardov stanovenia jednotlivých látok, s interpretáciou, klinickým protokolom pre lekára (ako aj referovanie pacienta na vyšetrenie HBM lekárom), metodika vzdelávania verejnými zdravotníkmi, zber dát a stanovenie indikátorov (vrátane bezpečnosti pacienta a kvality) pre klinický audit. Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu by mala prebehnúť najneskôr po roku resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom preventívnom prístupe v oblasti HBM.

Literatúra

1. Alosman M et al.: Exposure routes and health effects of heavy metals on children. Review. Biometals, 32, 2019, 563-573.
2. Angerer J et al.: Human biomonitoring: State of the art. Int J Hyg Environ Health, 210, 2007: 201-228
3. Angerer J et al.: Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. Int J Hyg Environ Health, 2014 (2011): 348-360
4. Bearer CF.: How are children different from adults? Environ Health Perspect, 103 (Suppl. 6), 1995: 7-12
5. Benjamin S et al.: Phthalates impact human health: Epidmeiological evidences and plausible mechanism of action. J Hazardous Materials, 340, 2017:360-383
6. Buha A et al.: Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms. Int. J. Mol. Sci., 19, 2018, 1501; doi:10.3390/ijms19051501
7. Choi J et al.: Identification of exposure to environmental chemicals in children and older adults using human biomonitoring data sorted by age: Results from a literature review. Int J Hyg Environ Health, 220, 2017: 282-298.
8. Delvaux I et al.: Prenatal exposure to environmental contaminants and body composition at age 7-9 years. Environ Research, 132, 20174:24-32
9. Environmental Protection Agency (EPA): Guidelines for human exposure assessment. Risk Assessment Forum, US EPA, 2019, 223 strán
10. Eštóková M.: Ľudský biomonitoring ako súčasť prevencie. Newsletter Prevencie, jún 2020, 2-4.
11. Exley K et al.: Pilot study testing a European human biomonitoring framework for biomarkers of chemical exposure in children and their mothers: experiences in the UK. Environ Sci Pollut Res, 22, 2015: 15821-15834
12. Forns J et al.: Perfluoroalkyl substances measured in breast milk and child neuropsychological development in a Norwegian birth cohort study. Environ Int., 83, 2015:176-182
13. Ganzleben C et al.: Human biomonitoring as a tool to support chemicals regulation in the European Union. Int J Hyg Environ Health 2020, 2017: 94-97.
14. Hertz-Picciotto I et al.: Prenatal exposures to persistent and non-persistent organic compounds and effects on immune system development. Basic & Clin Pharmacol & Toxicol, 102, 2008:146-154
15. IARC. 2013. Agents clasiified by the IARC monographs. In *IARC monographs.* [online]. 2013, roč. 1–111. [cit. 2014-10-11]. Dostupné na internetu: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf
16. Iszatt N et al.: Prenatal and postnatal exposure to persistent organic pollutants and infant growth A pooled analysis of seven European birth cohorts. Environ Health Perspect, 123, 2015:760-736
17. Jusko TA et al.: Demographic, reproductive and dietary determinants of PFOS and PFOA concentrations in human colostrum. Environ Sci Technol., 5, 2016:152-162
18. Jusko TA et al.: A birth cohort study of maternal and infant serum PCB-153 and DDE concentrations and responses to infant tuberculosis vaccination. Environ Health Perspect, 124, 2016:813-821
19. Lancz K et al.: Duration of breastfeeding and serum PCB153 concentrations in children. Environ Research, 136, 2015:35-39
20. Landrigan PJ et al.: Children´s Health and the Environment: Public Health Issues and Challenges for Risk Assessment. Environ Health Perspect, 112, 2004: 257-265
21. Landrigan PJ et al.: Children´s Health and the Environment: A new Agenda for Prevention Research. Environ Health Perspect 106, 1998, Suppl. 3
22. Langer P et al.: Possible effects of persistent organochlorinated pollutants cocktail on thyroid hormone levels and pituitary—thyroid interrelations. Chemosphere, 70, 2007: 110-118
23. Li, YF.: Global technical hexachlorocyclohexane usage and its contamination consequences in the environment: from 1948 to 1997. In *The Science of The Total Environment.* ISSN 0048-9697, 1999, roč. 232, č. 3, s. 121-158
24. Lind PM a Lind L.: Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. Diabetologia, 61, 2018: 1495-1502
25. Newbold RR.: Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. Review. Hormones, 9, 2010, 206-217
26. Nordkap L et al.: Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: Semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. Molec Cell Endocrinology, 355, 2012:221-230.
27. Palkovičová Murínová et al.: PCB exposure and cochlear function at age 6 years. Environ Research, 151, 2016:428-435
28. Palkovičová Murínová Ľ et al.: Partitioning of hexachlorobenzene between human milk and blood lipid. Environ Pollution, 229, 2017:994-999
29. Pan IJ et al.: Lactational exposure to polychlorinated biphenyls, Dichlorodiphenyltrichloroethane, and dichlorodiphenyldichloroethylene and infant neurodevelopment: An analysis of the pregnancy, infection and nutrition babies study. Environ Health Perspect, 117, 2009: 488-494
30. Park HY et al.: Prenatal PCB exposure and thymus size at birth in neonates in eastern Slovakia. Environ Health Perspect, 114, 2008:104-109
31. Park HY et al.: Exposure to OH-PCBs in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. Environ Health Perspect, 117, 2009:1600-1606
32. Patayová H et al.: Antropometric, socioeconomic, and maternal health determinants of placental transfer of organochlorine compounds. Environ Sci Pollut Res, 20, 2013:8557-8566
33. Piazza MJ, Urbanetz AA.: Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women´s reproductive healths. Review. JBRA Assisted Reproduction, 23, 2019:154-164
34. Quagliariello V et al.: Metabolic syndrome, endocrine disruptors and prostate cancer associations: biochemical and pathophysiological evidences. Oncotarget, 8, 2017:30606-30616.
35. Reynders H et al.: The added value of a surveillance human biomonitoring program: The case of FLEHS in FLANDERS (Belgium). Int J Hyg Environ Health 220, 2017: 46-54

36. Rodgers KM et al.: Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. Environ Res, 160, 2018: 152-182
37. Rogan WJ a Ragan NB.: Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. Pediatrics, 112, 2003:247-252
38. Schulz C et al.: Twenty years of the German Environmental Survey GerES: Human biomonitoring – Temporal and spatial differences in population exposure. Int J Hyg Environ Health, 210, 2007: 271-297
39. Sharma BM et al.: An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 19669 to 2015 and their associations with health effects. Review. Environ Internat 125, 2019, 300-319
40. Sifakis S et al.: Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. Environ Tox Pharmacol., 51, 2017: 56-70.
41. Soechitram SD et al.: Fetal exposure to PCBs and their hydrosylated metabolites in a Dutch cohort. Environ Health Perspect, 112, 2004:1208-1212
42. Song Y et al.: Endocrine-disrupting Chemicals, Risk of Type 2 Diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes, 8, 2016, 516-532
43. Šovčíková E et al.: Simple reaction time in 8-9-year old children environmentally exposed to PCBs. NeuroTox, 51, 2015:138-144
44. Tang-Péronard JL et al.: Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review. Obesity reviews, 2011
45. Tang-Péronard JL et al.: Prenatal exposure to persistent organic pollutants is associated with high insulin levels in 5-year-old girls. Environ Research, 142, 2015, 407-413
46. Trasande L et al.: Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab, 100, 2015, 4:1245-1255
47. Ulbrich B a Stahlmann R.: Developmental toxicity of PCBs: a systematic review of experimental data. Arch Toxicol, 78, 2004:252-268
48. Veiga-Lopez A et al.: Obesogenic endocrine disrupting chemicals: Identifying knowledge gaps. Trends in Endocrinology and metabolism, 29, 2018, 9: 607-625
49. World Health Organization (WHO), 2010. Children's exposure to mercury compounds. Geneva.
50. Yu Z et al.: Comparison of organochlorine compound concentrations in colostrum and mature milk. Chemosphere, 66, 2007:1012-1018
51. Zhang X et al.: Transplacental transfer characteristics of organochlorine pesticides in paired maternal and cord sera, and placentas and possible influencing factors. Environ Pollution, 233, 2018: 446-454
52. Zlatnik MG.: Endocrine-Disrupting Chemicals and Reproductive Health. J Midwifery Womens HEalth, 61, 2016, 442-455
53. https://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2017/06/sixth-ministerial-conference-on-environment-and-health/documentation/declaration-of-the-sixth-ministerial-conference-on-environment-and-health

Poznámka

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Príloha 1 – Prehľad HBM v Európe

NEMECKO

2 základné zložky:

GerES = German Environmental Surveys

= reprezentatívna vzorka populácie (vek, pohlavie, veľkosť komunity a región) zameraná na expozíciu chemickým látkam a jej zdroje

= opakované prierezové štúdie, odber biologického materiálu spojený s rozsiahlym dotazníkom „National Health Interview and Examination Survey“ ..... reprezentatívny národný systém surveillance environmentálneho zdravia populácie

= vhodné aj na dokumentovanie regionálnych rozdielov v expozícii populácie

Pre hodnotenie časových trendov expozície je dôležité udržiavať dizajn HBM bez zmien. Nové výsledky a hypotézy ale môžu vyžadovať špecifické zmeny dizajnu = pridanie/úprava otázok v dotazníku, úprava rozsahu analyzovaných chemických látok, testovacích metód a pod. (napr. zistenie, že vzorky ľudských vlasov, nie sú okrem analýz MeHg vhodné na hodnotenie individuálnej expozície ťažkým kovom a stopovým prvkom ..... GerES III a IV už neobsahuje analýzy vlasov).

ESB = Environmental Specimen Bank

= krv a moč každoročne od študentov 4 univerzitných miest, 60 mužov a 60 žien

- GerES I : 25- 69-rokov, 1985/1986, N = 2 731 (Západné Nemecko).
- GerES II : Západné Nemecko West 1990/1991 (GerES IIa; N= cca. 2900) a rozšírené na bývalé Východné Nemecko 1991/1992 (GerES IIb; N=cca. 2000) + deti staršie ako 5 rokov
- GerES III: 1998, zamerané na dospelých rôznych vekových skupín (N=4822)
- GerES IV : 2003-2006; špecificky deti 3–14 ročné (N=1790) + doplnenie otázok o zdravotnom stave detí
- GerES V : deti a adolescent (3-17 rokov)

Výber chemických látok založený na nasledovnom:

- Dostupné údaje o výskyte a pohybe chemickej látky v životnom prostredí,
- Dostupnosť analytickej metódy a možnosť jej použitia na veľkom počte vzoriek
- Dostupné údaje o možnom zdravotnom riziku z expozície (neurotoxicita, karcinogenita ....., všadeprítomnosť, perzistencia a akumulácia v prostredí)

Hlavné nástroje GerES:

(a) Ľudský biomonitoring vo vzorkách krvi a moču,

(b) monitorovanie domáceho prostredia (voda, ovzdušie, prach)

(c) zber informácií o cestách expozície a možných determinantoch expozície (socio-ekonomický status, demografické dáta, stravovanie, expozícia fajčeniu a alkoholu, podmienky bývania) + neskôr doplnené o otázky zamerané na zdravotný stav

Využitie dát

1. *Stanovenie referenčných hodnôt pre populáciu*
   = štatistickým odvodením z hodnôt reprezentatívnej vzorky populácie.
   = 95% CI pre 95 %-il
   Umožňujú porovnanie hodnôt expozície jedincov, alebo populačných podskupín s expozíciou celej populácie
2. *Stanovenie hodnôt HBM I a HBM II:*

= limitné hodnoty expozície vo vzťahu k zdraviu
HBM I – prahová hodnota, pod ktorou sa na základe aktuálnych vedomostí neočakáva riziko negatívnych dopadov na zdravie človeka.
Medzi HBM I a II – negatívne dopady nemôžeme vylúčiť s dostatočnou istotou, preto sa odporúča zistiť, čo je dôvodom zvýšených koncentrácií a či je možné tie zdroje eliminovať.
HBM II = tzv. intervenčná hladina
Hodnoty expozície > HBM II – možnosť zvýšeného rizika negatívnych dopadov na zdravie a nevyhnutnosť okamžitej redukcie expozície.

Table 2. Analytes in blood, urine, and scalp hair in human biomonitoring samples in GerESs I–IV

	GerES I 1985/1986	GerES II 1990/1992	GerES III 1998	GerES IV 2003/2006
Whole blood				
Pb	X	X	X	X
Cd	X	X	X	X
Hg	X	X	X	X
Cu	X	X	—	—
PCB 138, 153, 180	—	—	X	X[a]
DDE	—	—	X	X
HCB	—	—	X	X
α-, β-, γ-HCH	—	—	X	X
IgE[b]	—	—	—	X
FEP	—	Children	—	—
Morning urine				
Creatinine	X	X	X	X
As	X	X	X	X
Cd	X	X	X	X
Hg	X	X	X	X
Cr	X	X	—	—
Cu	X	X	—	—
Ni	—	—	—	X
U	—	—	—	X
PCP	X	X	X	X
Further chlorophenols[c]	—	—	X	X
Pd	—	—	X	—
Pt	—	—	X	—
Au	—	—	X	—
Ir	—	—	X	—
Nicotine/cotinine	—	X	X	X
Stress hormones[d]	—	—	—	X
Metabolites of				
PAH[e]	—	X	X	X
Pyrethroides[f]	—	—	X	X
Organophosphorus compounds[g]	—	—	—	X
DEHP[h]	—	—	—	X[i]
Scalp hair				
Elements[j]	X	X[k]	—	—
Nicotine/cotinine	—	X	—	—

[a]Also PCB 28, 52, 101.

GerES V: + nasledovné:

Table 5
Human-Biomonitoring (HBM) values for blood and/or urine.

Analyte and sample material	Population groups	HBM I value	HBM II value
Sum of Hexamoll®DINCH® metabolites	Children	3,0 mg/l	/
OH-MINCH and cx-MINCH in urine [2015]	Adults	4,5 mg/l	
Sum of DPHP metabolites	Children	1,0 mg/l	/
OH-MPHP and oxo-MPHP in urine [2015]	Adults	1,5 mg/l	
Hexabromcyclododecane (HBCDD) [2015]	General population	0,3 µg/g lipid or 1,6 µg/l blood plasma	/
2-Mercaptobenzothiazole (2-MBT) in urine [2015]	Children	4,5 mg/l	/
	Adults	7,0 mg/l	
Sum of *N*-Methyl-2-pyrrolidone (NMP)-metabolites	Children	10 mg/l	30 mg/l
5-Hydroxy-NMP and 2-Hydroxy-*N*-methylsuccinimid in urine [2015]	Adults	15 mg/l	50 mg/l
Sum of *N*-Ethyl-2-pyrrolidone (NEP)- metabolites	Children	10 mg/l	25 mg/l
5-HNEP und 2-HESI in urine [2015]	Adults	15 mg/l	40 mg/l
4-MBC metabolites 3–4CBC and 3–4CBHC in urine [2016]	Children	0,3 mg/l	
	Adults	0,5 mg/l	

Referencie:

https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/assessing-environmentally-related-health-risks/german-environmental-surveys

Schulz C et al.: Twenty years of the German Environmental Survey GerES: Human biomonitoring – Temporal and spatial differences in population exposure. Int J Hyg Environ Health, 210, 2007: 271-297

Schulz C et al.: Update on the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. Int J Hyg Environ Health, 215 (2011) 26-35

Kolossa-Gehring M et al.: Environmental surveys, specimen bank and health related environmental monitoring in Germany. Int J Hyg Environ Health, 215 (2012), 120-126

Angerer J et al.: Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. Int J Hyg Environ Health, 2014 (2011): 348-360

Kolossa-Gehring M et al.: New human biomonitoring methods for chemicals of concern-the German approach to enhance relevance. Int J Hyg Environ Health 220, 2017, 103-112

Leng G and Gries W.: New specific and sensitive biomonitoring methods for chemicals of emerging health relevance. Int J Hyg Environ Health, 220, 2017, 113-122

BELGICKO / FLÁMSKO:

FLEHS I (2002-2006)

- 8 regiónov Flámska, rozličné environmentálne charakteristiky: 2 urbanizované oblasti, 4 priemyselné oblasti, 1 oblasť s intenzívnym pestovaním ovocia, 1 oblasť menej obývaná bez registrovaných emisií
- Cca. 22% plochy Flámska a 20% populácie
- **3 vekové kategórie: novorodenci a ich matky (n=1196), 14-15r (n=1679) a 50-65r (n=1583)**
- viac ako 4400 účastníkov – 200 účastníkov na každú oblasť
- inklúzne kritériá – pobyt na území aspoň 5 rokov
- **tradičné polutanty: Cd, Pb, DL-compounds, HCB, PCBs, p,p'-DDE, PAH's, benzén**
- výstup: zistenie, že ľudia žijúci v rôznom prostredí majú rôznu expozíciu polutantom ..... následne tvorba a úprava environmentálnych politík na základe regionálnych potrieb

FLEHS II (2007-2011)

- cieľ: distribúcia expozície polutantom u reprezentatívnej vzorky flámskej populácie + vytvorenie referenčných hodnôt pre populáciu (časový trend a geografické porovnanie)
- účastníci z 5 flámskych regiónov, vybraní proporčne k hustote obyv.
- nábor 1 rok (sezonalita)
- inklúzne kritéria: min. 10r žijúci vo Flámsku, informovaný súhlas, spôsobilý vyplniť rozsiahly dotazník v holandčine, u novorodencov aj dobrý zdravotný stav matky a dieťaťa
- **Novorodenci (N=255)** = informácia o expozícii na začiatku života, s možnosťou sledovať dopad tejto expozície na zdravotný stav jedincov neskôr v živote
- **Adolescenti (N=210)=** obraz aktuálnej expozície počas dospievania, bez rušivých vplyvov napr. pracovnej expozície, dochádzania do práce, sťahovania a pod.
- **Mladí dospelí (20–40 r.; N=204)** = vek charakteristický zakladaním rodiny (deti!), expozícia dôležitá vo vzťahu k potomkom
- Veľkosť vzorky (cca. 650) vypočítaná na základe FLEHS I
- Vzorky + dotazníky:
    - novorodenci – krv matky, vlasy, pupočníková krv;
    - adolescenti – prvý ranný moč, krv, vlasy, výška, hmotnosť + počítačový test
    - dospelí - prvý ranný moč, krv, výška, hmotnosť

FLEHS III (2012-2015)

- 3 vekové kategórie: novorodenci a ich matky (n=281), 14-15r (n=208) a 50-65r (209)
- analýzy tak ako pri FLEHS II + PCB 138, 153 a 180, p,p'-DDE, HCB v sére aj u dospelých

FLEHS - Použitie sloganu **"Čo si so sebou nesiete?" ("What are you carrying with you?")**

Overview of exposure biomarkers in three age groups (FLEHS II 2007-2011).

	Newborns/mothers	Adolescents (14–15 yrs)	Adults (20–40 yrs)
Exposure markers – individual samples	*Cordblood*: - Metals (Pb, Cd, Mn, Cu, Tl, As) - Persistent chlorinated compounds (PCBs, p,p′-DDE, HCB, Calux) - Persistent brominated pollutants (BDE28,47,99,100,153,154,183,209, HBCD, TBBPA) - Perfluorocompounds (PFOS, PFOA) - Personal hygiene products (triclosan) *Maternal blood*: - Metals (Pb, Cd, Mn, Cu, Tl, As) *Maternal hair*: - Metals (Hg, MeHg)	*Blood*: - Metals (Pb, Cd, Mn, Cu, Tl, As) - Persistent chlorinated compounds (PCBs, p,p′-DDE, HCB, Calux) - Persistent brominated pollutants (BDE28,47,99,100,153,154,183,209, HBCD, TBBPA) - Personal hygiene products: musks galaxolide, tonalide *Urine*: - Metals (As, TRA) - PAHs (1-hydroxypyrene) - Benzene (t,t′-muconic acid) - Phthalates: MEHP, MEHHP,MEOHP,MNBP, MBzP - Bisphenol A - Organophosphate pesticides: DMP,DMTP,DMDTP,DEP,DETP,DEDTP - Para dichlorobenzene:2,5-DCP - Triclosan - Cotinine - Paraben metabolite: HBA *Hair*: - Metals (Hg, MeHg)	*Urine*: - Metals (Cd, As, TRA) - PAHs (1-hydroxypyrene) - Benzene (t,t′-muconic acid) - Phthalates: MEHP, MEHHP,MEOHP,MNBP, MBzP - Organophosphate pesticides: DMP,DMTP,DMDTP,DEP,DETP,DEDTP - Para dichlorobenzene:2,5-DCP - Paraben metabolite: HBA - Cotinine *Blood:* - Perfluorocompounds (PFOS, PFOA)
Exposure markers – pooled samples	*Cordblood*: - Personal hygiene products (parabens, UV-screens)	*Urine*: - PAHs (BaP-tetrol, 1- en 2-naphtol) - Herbicide: 2,4 -D, Carbamate pest: ETU, - Fungicides: 3,5-DCA, 3,4-DCA,DCPU, DCPMU - Pyrethroids:3-BPA, FPBA *Blood*: UV-screens: BP-3, DHB, DHMB, THB, HMS, DABI, 4-MBC	*Urine*: - PAHs (BaP-tetrol, 1- en 2-naphtol) - Herbicide: 2,4-D, Carbamate pest: ETU, - Fungicides: 3,5-DCA, 3,4-DCA,DCPU, DCPMU - Pyrethroids: 3-BPA, FPBA *Blood:* - UV-screens: BP-3, DHB, DHMB, THB, HMS, DABI, 4-MBC

Referencie:

Schoeters G et al.: Concept of the Flemish human biomonitoring programme. Int J Hyg Environ Health 215, 2012: 102-108

Schoeters G et al.: The Flemish Environment and Health Study (FLEHS) – Second Survey (2007-2011): Establishing Reference Values for Biomarkers of Exposure in the Flemish Population. Issues in Toxicology, Biomarkers and Human Biomonitoring, vol. 1, 9, 2012, 135-165

Smolders R et al.: Key aspects of a Flemish system to safeguard public health interests in case of chemical release incidents. Tox Letters 231, 2014:315-323

Schoeters G et al.: Three cycles of human biomonitoring in Flanders – Time trends observed in the Flemish Environment and Health Study. Int J Hyg Environ Health 220, 2017: 36-45

Reynders H et al.: The added value of a surveillance human biomonitoring program: The case of FLEHS in FLANDERS (Belgium). Int J Hyg Environ Health 220, 2017: 46-54

Remy S et al.: Intelligence gain and social cost savings attributable to environmental lead exposure reduction strategies since the year 2000 in Flanders, Belgium. Environ Health, 2019, 18_:113

Colles A et al.: Perfluorinated substances in the Flemish population (Belgium): Levels and determinants of variability in exposure. Chemosphere, 242, 2020

FRANCÚZSKO:

Národný program ľudského biomonitoringu vznikol v r. 2010 a tvoria ho 2 prierezové štúdie:

- perinatálna zložka založená na výbere tehotných žien z kohorty **Elfe** (2011)
- prierezová štúdia všeobecnej populácie spojená so zdravotnými vyšetreniami a s výživovou zložkou - **Esteban** (2014 – 2016)

ELFE (2011)

- Hl. cieľom bolo opísať koncentrácie prioritných biomarkerov u tehotných žien, ktoré rodili v kontinentálnom Francúzsku v roku 2011.
- Ďalšie ciele: porovnanie koncentrácií biomarkerov s už realizovanými štúdiami vo Francúzsku a zahraničí a s dostupnými referenčnými hodnotami HBM a identifikovať a ak je to možné, aj kvantifikovať determinanty expozície
- náhodný výber matiek v kohorte ELFE (celá kohorta má 18 000 detí)
- nábor 211 pôrodníc – pokrytie regiónov pre zabezpečenie reprezentatívnej vzorky populácie
- nábor prebiehal v 3 obdobiach (každý interval trval 1týždeň) – leto, jeseň, zima, aby bola pokrytá sezónna variabilita expozície chemickým látkam (napr. pesticídy)
- kritériá pre zaradenie: vek nad 18r a gestačný vek dieťaťa 33 týždňov a viac, informovaný súhlas
- pre každý analyzovaný biomarker bola vybraná podskupina matiek, ktoré mali k dispozícii aspoň jednu biologickú vzorku
- odber biologických vzoriek pri pôrode:
    - moč (pri prijatí do pôrodnice),
    - krv a pupočníková krv (pri pôrode),
    - vlasy (prvé dni po pôrode)
- komplexný proces prioritizácie výberu chemických látok

ESTEBAN (2014 – 2016)

- prierezová štúdia populácie vo veku od 6 do 74 rokov, žijúcej v kontinentálnom Francúzsku v období rokov 2014 - 2016.
- zúčastnilo sa 2503 dospelých (18–74 rokov) a 1104 detí (6–17 rokov)
- účastníci boli náhodne vybraní z celého územia Francúzska, nábor prebehol telefonicky
- účastníci podpísali informovaný súhlas a vyplnili dotazníky, týkajúce sa zdravia, výživy, chemickej expozície a sociálno-demografických charakteristík
- zdravotné vyšetrenie zahŕňalo aj zber biologických vzoriek (krv, moč a vlasy)
- zber vzoriek prebiehal buď doma (návšteva zdravotnej sestry) alebo v zdravotnom stredisku
    - prvý ranný moč (150 ml deti a 200 ml dospelí)
    - krv: 26 ml deti 6 až 11 rokov; 36 ml deti 12 až 17 rokov a 88 ml dospelí.
    - prameň vlasov odstrihnutý z okcipitálnej časti u detí aj dospelých, prichytený na papier s označením orientácie (hrot / koreň)
- biologické vzorky boli v kryoskúmavkách uložené do biobanky (-80 ° C)
- antropometrické merania a u dospelých aj krvný tlak a spirometria
- zoznam analyzovaných chemických látok rovnaký ako pri ELFE - prvé výsledky z perinatálnej zložky biomonitoringu ukázali, že prioritizované biomarkery boli

relevantné, keďže im boli vystavené takmer všetky tehotné ženy + pridali v moči benzén, toluén, styrén, xylény, etylbenzén a bisfenol S a F (+ krvný obraz, kreatinín, hladina cukru v krvi nalačno, lipidy, hemoglobín, feritín a transferín, foláty,...)

Table 2
Proportion of quantification of biomarkers measured in the perinatal component of the French HBM program, 2011.

Biomarkers		n	Biological sample	LOQ	% >LOQ[a]
Metals					
Lead (μg/L)		1968	Cord blood	2.0	99.5
Mercury (μg/g hair)		1799	Hair	0.14	90.9
Aluminum (μg/L)[b]		990	Urine	1.0	–
Antimony (μg/L)		990	Urine	0.04	70.0
Arsenic (μg/L)		990	Urine	0.2	100
Cadmium (μg/L)		990	Urine	0.05	87.8
Cesium (μg/L)		990	Urine	0.05	100
Chromium (μg/L)		990	Urine	0.02	96.2
Cobalt (μg/L)		990	Urine	0.02	100
Tin (μg/L)		990	Urine	0.04	98.7
Nickel (μg/L)		990	Urine	0.2	90.5
Uranium (μg/L)		990	Urine	0.01	27.6
Vanadium (μg/L)		990	Urine	0.05	95.6
Organic compounds					
Bisphenol A total (μg/L)		1764	Urine	0.3	73.8
Phthalates (μg/L)	ΣDEHP[c]	989	Urine	0.5–0.7	91.9
	ΣDiNP[d]	989	Urine	0.7	88.0
Pyrethroids[e] (μg/L)		1077	Urine	0.01–0.02	99.9
Atrazine & metabolites (μg/L)		1036	Urine	0.003–0.5	<1
Glyphosate & AMPA (μg/L)		1036	Urine	0.15	<1
Propoxur & 2-IPP (μg/L)		1036	Urine	0.05	19.5
Dialkyl phosphates (μg/L)		1036	Urine	0.02–0.6	53.4
Chlorophenols (μg/L)		1036	Urine	0.15	13.8
Persistent organic pollutants					
Dioxins (pg/g lip)[f]		128	Serum	1.01–5.78	100
Furans (pg/g lip [g]		118	Serum	0.95–3.70	81.7
PCB total (ng/g lip)[h]		208	Serum	0.01–0.17	100
PBDE (ng/g lip)[i]		277	Serum	0.04–1.00	100
PBB-153 (ng/g lip)		277	Serum	0.57	1.4
HBCD (α, β, γ) (ng/g lip)		277	Serum	0.29–0.62	12.6
Perfluorinated compounds (μg/L)[j]		277	Serum	0.15–0.60	100

[a] Proportion of subject having at least one biomarker quantified.
[b] Biological measurements not validated because of a blanks contamination.
[c] ΣDEHP: sum of MEHP, MEOHP, MEHHP and MECPP.
[d] ΣDiNP: sum of MHiNP, MOiNP and MCiOP.
[e] Sum of 3-PBA, cis-DBCA, cis-DCCA and trans-DCCA.
[f] Sum of 2, 3, 7, 8–TCDD, 1, 2, 3, 7, 8–PCDD, 1, 2, 3, 4, 7, 8–HxCDD, 1, 2, 3, 6, 7, 8–HxCDD, 1, 2, 3, 7, 8, 9–HxCDD, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8–HpCDD and OctaCDD (OCDD).
[g] 2, 3, 7, 8–TCDF, 1, 2, 3, 7, 8–PCDF, 2, 3, 4, 7, 8–PCDF, 1, 2, 3, 4, 7, 8–HxCDF, 1, 2, 3, 6, 7, 8–HxCDF, 1, 2, 3, 7, 8, 9–HxCDF, 2, 3, 4, 6, 7, 8–HxCDF, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8–HpCDF, 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9–HpCDF and OctaCDF (OCDF).
[h] ΣPCB total: sum (PCB 138, 153, 180)*1,7.
[i] Sum of BDE 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183 and 209.
[j] Sum of PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA, PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFDS, Et-PFOSA-AcOH, Me-PFOSA-ACOH and PFOSA.

Referencie:

Dereumeaux C et al.: The French human biomonitoring program: First lessons from the perinatal component and future needs. Int J Hyg Environ Health 220, 2017: 64-70

Fillol C et al.: Prioritization of the biomarkers to be analyzed in the French biomonitoring program. Biomonitoring, 2014, 1 (1)

InVS: Etude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) – PROTOCOLE Version du 24/09/2012. Dostupné na: https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban

ČESKÁ REPUBLIKA

- **Každý rok zaměření na jinou populaci** – opakování v cyklech, aktualizace sledovaných parametrů podle aktuálních trendů a finančně-organizačních možností ČR
- Biologický monitoring **vychází z usnesení vlády** České republiky č. 369/1991 Sb. V rutinním provozu od roku 1994 pod garancí Státního zdravotního ústavu v Praze. Realizace ve spolupráci s příslušnými krajskými a okresními hygienickými stanicemi, zdravotními ústavy a s dislokovanými pracovišti Státního zdravotního ústavu.
- Návaznost na výsledky státního **monitorování toxických látek v ovzduší, vodě, půdě a potravě**

Biologický monitoring – dospělí (2018)

- 4 lokality
- **Věková kategorie: 18–65 let** (dárci krve), N= 403 osob
- Inkluzní kritéria: věk 18-65, pobyt na území aspoň 1 rok
- Analýzy:
  - Krevní sérum: perfluorované sloučeniny, metabolity vitaminu D
  - Moč: metabolity ftalátů, kadmium, jód, kotinin, kreatinin
- Výstup:
  - **Příprava národního šetření zdravotního stavu** dospělé populace zahrnující lékařské vyšetření (EHES), **zaměřené na rizikové faktory vzniku kardiovaskulárních onemocnění** (výskyt hypertenze, obezity a diabetu). Navázání spolupráce s více než 80 vyšetřovacími místy po celé republice, šetření v následující rok v návaznosti na dotazníkové šetření o zdraví (EHIS)

Biologický monitoring – prvorodičky (2017)

- 4 lokality: Praha, Liberec, Ostrava, Vysočina (Žďár nad Sázavou, Jihlava), N=232 žen
- Inkluzní kritéria: matky prvorodičky, 2-8 týdnů po porodu, žijící v oblasti min. 1 rok
- Analýzy: mateřské mléko - indikátorové kongenery PCB (28, 52, 101, 118, 138, 185, 180) a organochlorované pesticidy (DDT, DDE, α-,β-,γ-HCH, HCB), perfluorované sloučeniny (PFAS) a jejich deriváty, bromované zpomalovače hoření a jejich deriváty, *trans*-mastné kyseliny

Biologický monitoring – děti (2016)

- 5 lokalit: Praha, Liberec, Ostrava, Žďár nad Sázavou a Kutná Hora
- **Věková kategorie: 5 a 9 let**, N=419 dětí (162 pětiletých a 257 devítiletých)
- Inkluzní kritéria: věk, žijící v oblasti alespoň 1 rok
- Analýzy:
  - Plná krev: Cd, Hg, Mn, Pb, Se
  - Sérum: 25-hydroxy vitamin D
  - Moč: Cd, Hg, I, As, kreatinin, 6 vybraných metabolitů ftalátů
- Výstup: Získány první výsledky o zátěži předškolních dětí

Biologický monitoring – dospělí (2015)

- 4 lokality: Praha, Liberec, Ostrava, Žďár nad Sázavou
- **Věková kategorie:** 18–65 let, N= 302
- Inkluzní kritéria: věk, dárci krve žijící v oblasti min. 3 roky
- Analýzy:
  - Plná krev: Cd, Hg, Mn, Pb, Se

- Sérum: vybrané indikátorové kongenery PCB + 170; Vybrané chlorované pesticidy (OCP); PFAS a jejich deriváty; Bromované zpomalovače hoření (BFR) a jejich deriváty; Triacylglycerol a celkový cholesterol
- Moč: Cd, Hg, I, Se, Zn, kreatinin

Biologický monitoring – prvorodičky (2014)

- 4 lokality: Praha, Liberec, Ostrava, Uherské Hradiště
- N= 182 žen
- Inkluzní kritéria: ženy prvorodičky, v období od 2. do 8. týdne po porodu, žijící v oblasti min. 1 rok
- Analýzy:
  - Mateřské mléko: vybrané indikátorové kongenery PCB + 170; vybrané chlorované pesticidy (OCP); perfluorované uhlovodíky (PFC) a jejich deriváty; BFR a jejich deriváty
  - Vlasy: celková rtuť, methylrtuť, anorganická rtuť

Biologický monitoring 2013

A) Metabolity ftalátů a polyaromatických uhlovodíků a bisfenol A v moči – mladí dospělí

- 2 lokality: Praha a Ostrava
- **Věková kategorie:** 20 až 29 let, N=95 osob
- Inkluzní kritéria: věk, nekuřáctví, vysokoškoláci žijící v oblasti min. 1 rok
- Analýzy:
  - moč: bisfenol A, kreatinin, polyaromatické uhlovodíky, metabolity ftalátů, perfluorované sloučeniny a jejich deriváty, polybromované difenylétery a jejich deriváty (1-hydroxypyren; 3-hydroxy-benzo[a]pyren; 5-hydroxy-monoethylhexylftalát; 5-oxo-monoethylhexylftalát)

B) Bromované zpomalovače hoření a perfluorované látky v mateřském mléku archivovaných vzorků mateřského mléka

- Lokality:
  - 2010/2011: Praha, Liberec, Ostrava, Kroměříž a Uherské Hradiště
  - 2006: Praha, Liberec, Ostrava, Kroměříž, Uherské Hradiště a Brno
- N= zařazeno 242 žen
- Inkluzní kritéria: ženy prvorodičky, v období od 2. do 8. týdne po porodu, žijící v oblasti min. 1 rok
- Analýzy:
  - Mateřské mléko: polyaromatické uhlovodíky, bisfenol A, metabolity ftalátů, kreatinin, perfluorované sloučeniny a jejich deriváty, polybromované difenylétery a jejich deriváty

Biologický monitoring 2012– analýzy výsledků mezinárodního projektu mezinárodního projektu COPHES (Consortium to perform human biomonitoring on European scale)

- Lokality: 27 evropských států včetně ČR
- **Věková kategorie:** děti ve věku 6–11 let a jejich matky
- N= 120 párů matka–dítě
- Inkluzní kritéria: věk dítěte, žijící v oblasti Praha (za městskou oblast) a Liberecko (oblast s nízkou hustotou obyvatel)
- Analýzy:
  - Moč: kadmium, kotinin, a metabolity ftalátů

Zkrácený přehled biologického monitoringu roky 2011-2005

Sledované populace a odebírané matrice

- Děti 8 a 10 let – krev, moč, vlasy
- Kojící matky – mateřské mléko
- Dárci krve (18-65 let) – krev, moč

Analýzy:

- Indikátorové kongenery PCB (28 + 31, 52, 101, 118, 138, 153, 170, 180)
- Chlorované pesticidy (suma DDT; DDT4,4; DDE4,4; α-HCH; β-HCH; γ-HCH; HCB)
- Kovy a stopové prvky (Cd, Hg, Pb, Cu, Se, Zn)
- Cytogenetická analýza periferních lymfocytů
- Kotinin, kreatinin

Reference:

- Státní zdravotní ústav. Biologický monitoring. Odborné a souhrnné zprávy. 2019. Praha, Dostupné na: http://www.szu.cz/tema/zivotni-prostredi/odborne-zpravy-1

NÓRSKO

Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa)
The Norwegian Institute of Public Health (NIPH)
júl 1999 – december 2008

Zapojenie: 50 z celkových 52 nórskych nemocníc s pôrodným oddelením
Oslovených 277 702 tehotných, viac než 95 000 matiek (16 400 matiek s viac než jedným tehotenstvom), 114 500 detí (1900 párov dvojičiek) a 75 000 otcov
40,6% úspešnosť oslovenia respondentov

Table 1. Age distribution of participants in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) as of September 2015

	Mothers		Fathers	
Mean age (SD) years	40.8 (5.2)		43.0 (5.8)	
	n	(%)	*n*	(%)
< 30 years	1796	1.9	523	0.7
30–34	11113	11.7	4754	6.3
35–39	28406	29.8	17444	23.1
40–44	33924	35.6	27324	36.2
45–49	16552	17.4	17247	22.8
50+	3448	3.6	8190	10.9
	Children			
Mean age (SD) years	10.2 (2.2)			
	n	(%)		
6–7 years	21639	18.9		
8–9	36376	31.8		
10–11	29842	26.1		
12–13	21130	18.5		
14+	5492	4.8		

Table 2. Numbers of pregnancies, mothers, fathers and children participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) as of September 2015. Note that many mothers and fathers have participated in more than one pregnancy

	Recruited[a]	All participants[b]	Active participants[c]
Pregnancies	112908	112762	101545
Pregnancies, fathers included	87436	87302	78726
Mothers	95369	95244	86169
Fathers	75618	75500	68314
Children	114622	114479	103219
Pairs of twins	1950	1946	1705
Sets of triplets	21	21	17

[a]All recruited participants from 1999 through 2008.
[b]Participants who can be followed through linkage with health registries.
[c]Participants who are sent questionnaires and can be invited to sub-studies.

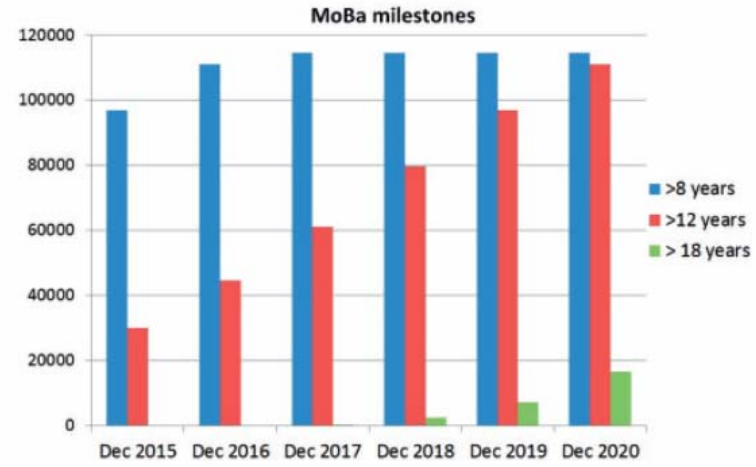


Figure 1 The figure shows the number of children in MoBa who have reached the ages of 8, 12 and 18 years according to calendar time.

VYŠETRENIA:
ultrazvukové vyšetrenia tehotných (17-20 týždeň tehotenstva)

DOTAZNÍKY:

- 3x pre matky, 1x pre otca jeden dotazník

Zastúpenie detí: 19 regiónov z celého Nórska

deti sledované prostredníctvom dotazníkov vo veku:
6 mesiacov, 18 mesiacov, 3, 5, 7, 8 a 13 rokov (2016)

Otázky v dotazníkoch:
17 a 30 týždeň tehotenstva:
-všeobecné informácie a aktuálne a minulé zdravotné problémy + stravovacie návyky
22 týždeň tehotenstva:
-semikvantitatívny dotazník o frekvencii stravovania
6, 18 mesiacov a 3 roky dieťaťa:
-vývoj dieťaťa a zdravie matky a dieťaťa a ich životný štýl
5 a 8 rokov:
- ++ otázky týkajúce sa schopnosti učenia sa, jazykové schopnosti a neurokognitívny rozvoj
7 rokov:
-otázky týkajúce sa somatických chorôb so špecifickým zameraním na alergie a astmu

BIOLOGICKÉ MATRICE:
krv matiek (17. týždeň tehotenstva a ihneď po pôrode)
krv otcov (17. týždeň tehotenstva partnerky)
pupočníková krv (2x7 ml v EDTA skúmavkách)
RNA vzorky od 45 000 novorodencov ihneď po pôrode
MoBa Tooth Bank in Bergen (MoBa Tann): mliečne zuby od 24 000 detí (6-7 rokov)

Pre štúdium environmentálnych kontaminantov:
Moč a krv od 78 000 tehotných matiek v 17 týždni gravidity

SLEDOVANÉ ZLÚČENINY:
akrylamid/glycidamid
bisfenol A
kotinín
fluorované uhľovodíky (PFOS...)
organofosfátové pesticídy
organofosfátové metabolity
ftaláty a ich metabolity
metylortuť
benzo(a)pyrén
fenoly
Triclosan

Table 1
List of recent studies of environmental contaminants using data from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa).

Contaminant measure	Basis for measurement	Type of study	Phenotype studied	First author	Year of publication
PFAS	Maternal plasma	Association	Subfecundity	Whitworth	2012
PFAS	Maternal plasma	Association	Birth weight	Whitworth	2012
PFAS	Maternal plasma and cord blood	Method		Gützkow	2012
PFAS	Maternal plasma and diet	Association	Parity and breastfeeding	Brantsæter	2013
PFAS	Maternal plasma	Association	Thyroid hormone	Wang	2013
PFAS	Maternal plasma	Association	Antibodies, infections	Granum	2013
PFAS	Maternal plasma	Association	Lipids	Starling	2014
PFAS	Maternal plasma	Association	Preeclampsia	Starling	2014
PFAS	Maternal plasma	Association	Breastfeeding	Papadopoulou	2015
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Wheeze, infections	Stølevik	2011
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Transcription	Hochstenbach	2012
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Antibodies	Stølevik	2013
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Birth weight	Papadopoulou	2013
Dioxins, PCBs	Diet	Association	Maternal education	Caspersen	2013
Dioxins	Maternal plasma	Association	Birth weight	Papadopoulou	2014
PCBs	Maternal and child plasma	Association	Parity, age, BMI, breastfeeding	Caspersen	2016
PCBs	Diet	Association	Language development	Caspersen	2016
PCBs	Diet	Association	ADHD	Caspersen	2016
Acrylamide	Urine and diet	Method		Brantsæter	2008
Acrylamide	Cord blood	Association	Birth weight	Pedersen	2012
Acrylamide	Diet	Association	Birth weight	Duarte-Salles	2013
Methylmercury	Diet	Association	Birth weight	Vejrup	2014
Methylmercury	Diet	Association	Language delay	Vejrup	2016
Benzo(a)pyrene	Diet	Association	Birth weight	Duarte-Salles	2013
Bisphenol A	Urine	Method		Longnecker	2013
Phenols	Urine	Method		Guidry	2015
Triclosan	Urine	Method		Bertelsen	2014
Phtalates	Urine	Method		Sabaredzovic	2015
Several	Urine	Method		Hoppin	2006
Several	Urine	Prevalence		Ye	2009
Several	Maternal plasma, urine and diet	Association		Brantsæter	2010

Box 2 Diseases that are followed with additional data collections in sub-cohorts in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)

Autism spectrum disorders (ASD)
Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)
Epilepsy
Cerebral palsy
Language development
Asthma
Inflammatory bowel disease
Coeliac disease
Type 1 diabetes

CITÁCIE:

https://www.fhi.no/en/studies/moba/
https://www.fhi.no/en/studies/moba/for-forskere-artikler/moba-project-overview/
https://www.niehs.nih.gov/research/atniehs/labs/epi/studies/moba/publications/index.cfm

CHOI, Judy, et al. (2015): EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT: Review of the state of the art of human biomonitoring for chemical substances and its application to human exposure assessment for food safety. EFSA supporting Publication2015:EN-724. Dostupné z: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-724 (25.6.2020)

MAGNUS, Per. (2017): Looking for effects of environmental contaminants in a large birth cohort: Summarizing results of the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). Int. J. Hyg. Envir. Heal. 2017, Vol. 220, No. 2A, pp. 71-76, DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.12.011

MAGNUS, Per, et al. (2016): Cohort Profile UpdateCohort Profile Update: The Norwegian Motherand Child Cohort Study (MoBa). Int. J. Epidemiol. 2016, Vol. 45, No. 2, pp. 382–388. DOI: 10.1093/ije/dyw029

MoBa Magazine. Dostupné: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/studier/den-norske-mor-far-og-barn--undersokelsenmoba/info-til-deltakere/moba-magazine.pdf (25.6.2020)
PALTIEL, Liv, et al. (2014): The biobank of the Norwegian Mother and Child Cohort Study – present status. Norsk Epidemiologi. 2014, Vol. 24, No. 1-2, pp. 29-35

ŠVÉDSKO:

HÄMI = Health-related environmental monitoring

- Zahŕňa veľké množstvo samostatných štúdií z rôznych oblastí, nie jednotný HBM systém; databáza: http://www.imm.ki.se/Datavard/index.htm
- r.1978-2006: **olovo, kadmium**, vek 7-12r (N=3646 detí), 2 oblasti (Landskrona, Trelleborg), každoročný monitoring + r.1978-2007, olovo, kadmium, , vek 7-11r (N=3879 detí), rovnaké oblasti, každoročný monitoring r.2006-2007 cca 233 detí z horeuvedených oblastí
- Case-control study kontaminovanej oblasti (Gusum v oblasti Ostergotland), **Zinok, meď, olovo, kadmium, ortuť, PCB, pesticídy (HCB, transchlordan**,...), deti 18r (n=600)
- r.1996-2003, **PCB, DDT, HCH, HCB, trans-nonachlor, oxychlordan**, materské mlieko, Uppsala okolie (n= cca 300), primipary, 500ml mlieka počas 7 dní, sérum matiek na **PBDE, HBCDD**
- r.2000, muži 18-21r n=304 (z 2225 oslovených), Malmo, **PCB153, DDE**,
- r.1980-2004, 5 časových období, matky 27-31r, Stokholm**, PBDE, HBCDD**, pooled samples, temporal trends, materské mlieko
- report z DEMOCOPHES projektu, matky do 45r a ich deti vo veku 6 – 11r rokov, vzorky vlasov a moču (n=3 688), ½ mesto + ½ vidiek, **ortuť, kadmium, kotinín, ftaláty, bisfenol A**
- r.1997-2000, **perfluoralkylové zlúč**., krv+plazma, matky 46-75r, ich synovia 19-46r s rakovinou (testicular cancer), Stockholm
- r.1996-2004, **PFOS**, materské mlieko a krv, primipary, 5 rôznych miest
- Opakuje sa oblast Uppsala, materské mlieko + krv matiek, krv novorodencov, , 5 oblastí: Uppsala, Goteborg, Stokholm, Lunde, Lykselle. **PCDDF, PCB** v krvnom sére detí a adolescentov – vývoj metódy. **Ftalátové metabolity, fenolové látky, BFRs** v moči, primipary. Deti vo veku 4, 8, 12-15, 18r

Referencie:

Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: an update showing that the falling trend continues, U Strömberg, T Lundh, S Skerfving, Department of Occupational and Environmental Medicine, University Hospital, SE-221 85 Lund, Sweden, http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/Tidsserie%20blyhalter%20i%20blod%201978-06.pdf

Polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticdes/metabolites in breast milk from primiparae women in Uppsala County, Sweden – levels and trends 1996-2003, Report to the Swedish Environmental Protection Agency, 2004-06-01 Sanna Lignell, Per Ola Darnerud, Marie Aune, Anna Törnkvist, http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/Sakrapport%20MO_tidstrend.pdf

Temporal trends of brominated flame retardants in milk from Stockholm mothers, 1980-2004, Britta Fängström, Anna Strid and Åke Bergman Department of Environmental Chemistry, Stockholm University, SE-106 91 Stockholm, Sweden, http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/mj%C3%B6lk_poolade_NV%20rapport%202005%20modersmjolk.pdf

HÄMI, Perfluoroalkylated compounds in whole blood and plasma from the Swedish population, Anna Kärrman, Bert van Bavel, Lennart Hardell, Gunilla Lindström Man-Technology-Environment Research Centre, Department of Natural Sciences, Örebro University, Sweden Ulf Järnberg Institute for Applied Environmental Research, Stockholm University, Sweden, http://www.imm.ki.se/Datavard/PDF/HAEMI2150213.pdf

Temporal trends of poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) in serum from children at 4, 8, and 12 years of age, in Uppsala 2008-2019, Report to the Swedish EPA (the Health-Related

Environmental Monitoring Program) Contract no. 215-18-001, Pernilla Hedvall Kallerman, Jonathan P. Benskin2 , Merle Plassmann2 , Oskar Sandblom2 , Emma Halldin Ankarberg1 , Irina Gyllenhammar1 1Swedish National Food Agency, Uppsala, Sweden 2Department of Environmental Science, Stockholm University, Sweden, http://www.imm.ki.se/Datavard/Rapporter/Temporal%20trends%20of%20PFAS%20i%20serum%20barn%202008_2019_SLV.pdf?_ga=2.231404571.587141488.1592752256-1589649899.1592752256

Údaje o biologických meraniach - organické látky

kontaktná osoba **Karin Norström**, Švédska agentúra na ochranu životného prostredia

Sanna Lignell, sanna.lignell@slv.se, Swedish Food Agency – monitoring of POPs (kontakt od Marike Berglund, HBM4EU) – vyžiadané informácie mailom

DÁNSKO:

V r.1996 založená veľká kohorta Danish National Birth Cohort DNBC (Better health for mother and child)

- od r.1999 všetky regióny Dánska
- do r.2000 nábor spolu 60 000 tehotných žien, do r.2002 to bolo 100 000 žien
- data o expozícii – telefonicky, 2x počas tehotenstva + v 6- a 18-tom mesiaci dieťaťa
- odber krvi u lekára v 6., 12. a 24. týždni tehotenstva + pupočníková krv hneď po pôrode + krv detí
- follow-up v 7. a 11. roku dieťaťa
- vzorky uskladnené v biobanke a analyzované na rôzne parametre

r.2008 – koncepčný rámec - potreba založiť národný biomonitoring Danish human biomonitoring (HBM)

- do r.2008 Dánsky monitoring pozostával len s výskumných štúdií, niekoľko case-control a analýzy olova.
- doposiaľ existovali len len arktický monitoring – znečistenie oceánov + jazerá, pôda, povrchová a pitná voda
- nový biomonitoring: základný scenár (zahŕňa najmä olovo, ortuť, kadmium, kotinín), rozšírený scenár (aj BFRs + vývoj metód)

Cophes / Democophes

- r.2011-2012, deti 6-11r + ich matky, 145 párov matka-dieťa, biomarker PBDE + glyfosát, PCB (?), PFAS (?)
- vzorky: 75 mesto + 70 vidiek, matka-dieťa, podrobný stravovací dotazník

Referencie:

Olsen J a kol.: The Danish National Birth Cohort - its background, structure and aim. Danish Epidemiology Science Centre, Copenhagen and Aarhus, Denmark. Scand J Public Health 2001; 29: 300-307.

Thomsen M a kol.: Conceptual framework for a Danish human biomonitoring program. Review. Environ Health 2008, 7(Suppl 1):S3 doi:10.1186/1476-069X-7-S1-S3

Knudsen L a kol.:. Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate. DOI: https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0067. Published online: 17 Mar 2017
https://www.degruyter.com/view/journals/reveh/32/3/article-p279.xml?language=en

Referencie (Toxické kovy):

Aaseth J, Ajsuvakova O, Skalny A, et al. 2018. Chelator combination as therapeutic strategy in mercury and lead poisonings. Coord Chem Rev 358:1–12.

Åkesson A, Barregard L, Bergdahl IA, et al. 2014. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. Environ Health Perspect. 122, 5: 431-438.

Åkesson A, Julin B, Wolk A. 2008. Long-term dietary cadmium intake and postmenopausal endometrial cancer incidence: a population-based prospective cohort study. Cancer Res 68: 6435–6441.

Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T, et al. 2006. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. Environ Health Perspect 114: 830–834.

Åkesson A, Lundh T, Vahter M, et al. 2005. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. Environ Health Perspect 113: 1627–1631.

Al Osman M, Yang F, Massey IY. 2019. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. Biometals. 32, 4: 563-573.

Ashrap P, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, et al. 2019. In utero and peripubertal metals exposure in relation to reproductive hormones and sexual maturation and progression among girls in Mexico City. Environ Res. Oct;177:108630.

ATSDR, 2005. Public Health Statement for Nickel. Dostupné na: https://www.atsdr.cdc.gov/PHS/PHS.asp?id=243&tid=44

ATSDR, 2007a. Public Health Statement for Arsenic. Dostupné na: https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=18&tid=3

ATSDR, 2007b. Public Health Statement for Lead. Dostupné na: https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=92&tid=22

ATSDR, 1999. Public Health Statement for Mercury. Dostupné na: https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=112&tid=24

ATSDR, 2012a. Public Health Statement for Cadmium. Dostupné na: https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=46&tid=15

ATSDR, 2012b. Public Health Statement for Chromium. Dostupné na: https://www.atsdr.cdc.gov/PHS/PHS.asp?id=60&tid=17

ATSDR, 2019. The ATSDR 2019 Substance Priority List. Dostupné na: https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html#2019spl

Baeyens W. et al. 2014. Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011). Int J Hyg Environ Health 217(8):878-90. doi : 10.1016/j.ijheh.2014.06.007

Berkowitz Z et al. 2006 Lead exposure and birth outcomes in five communities in Shoshone County, Idaho. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 209, 2: 123–132.

Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, et al. 2018. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. Environ Int. 120: 404-420. doi:10.1016/j.envint.2018.08.013

Burroughs Peña MS, Rollins A. 2017. Environmental Exposures and Cardiovascular Disease: A Challenge for Health and Development in Low- and Middle-Income Countries. Cardiol Clin. 35(1):71-86. doi:10.1016/j.ccl.2016.09.001

Calabresea E, Iavicoli I, Calabrese V, et al. 2018. Elemental mercury eurotoxicity and clinical recovery of function: a review of findings, and implications for occupational health. Environ Res 163:134–148. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.021

Chen Y, Parvez F, Liu M, et al. 2011. Association between arsenic exposure from drinking water and proteinuria: results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. Int J Epidemiol. 40(3):828-835. doi:10.1093/ije/dyr022

Chowdhury R, Ramond A, O'Keeffe LM, et al. 2018. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 362: k3310. Published 2018 Aug 29. doi:10.1136/bmj.k3310

Do SY, Lee CG, Kim JY, et al. 2017. Cases of acute mercury poisoning by mercury vapor exposure during the demolition of a fluorescent lamp factory. Ann Occup Environ Med 29:19. https://doi.org/10.1186/s40557-017-0184-x

Donzelli G, Carducci A, Llopis-Gonzalez A, et al. 2019. The Association between Lead and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 16(3):382. Published 2019 Jan 29. doi:10.3390/ijerph16030382

EHC (1995) Environmental Health Criteria vol. 165: Inorganic Lead, WHO, Geneva. Dostupné na: http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm

Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. 2006. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. Kidney Int. 70(12): 2074-2084. doi:10.1038/sj.ki.5001809

Eum KD, Lee MS, Paek D. 2008. Cadmium in blood and hypertension. Sci Total Environ 407(1):147–153.

Everett CJ, Frithsen IL. 2008. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. Environ Res 106(2):284–286.

Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization (JECFA) JOINT FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 2011

Gallagher CM, Kovach JS, Meliker JR. 2008. Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women ≥ 50 years of age: NHANES 1988–1994 and 1999–2004. Environ Health Perspect 116:1338–1343.

Gardner RM, Kippler M, Tofail F, et al. 2013. Environmental exposure to metals and children's growth to age 5 years: a prospective cohort study. Am J Epidemiol 177(12):1356–1367. https://doi.org/10.1093/aje/kws437

Gonzalez-Cossio T, Peterson KE, Sanin LH, et al. 1997. Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics*. 100(5):856–862.

Grandjean P, Landrigan PJ. 2006. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. Lancet, vol. 368, no. 9553, pp. 2167-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69665-7

Hamadani JD, Tofail F, Nermell B, et al. 2011. Critical windows of exposure for arsenic-associated impairment of cognitive function in pre-school girls and boys: a population-based cohort study. Int J Epidemiol 40:1593e604.

Hamzah NA, MohdTamrin SB, Ismail NH. 2016. Metal dust exposure and lung function deterioration among steelworkers: an exposure-response relationship. Int J Occup Environ Health 22(3):224–232.

Hawkesworth S, Wagatsuma Y, Kippler M, et al. 2012. Early exposure to toxic metals has a limited effect on blood pressure or kidney function in later childhood, rural Bangladesh. Int J Epidemiol. 42, 1: 176–185.

Hernández-Zavala A, Del Razo LM, Aguilar C, et al. 1998. Alteration in bilirubin excretion in individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. Toxicol Lett. 99(2):79-84. doi:10.1016/s0378-4274(98)00115-5

Hsu LI, Wang YH, Hsieh FI, et al. 2016. Effects of Arsenic in Drinking Water on Risk of Hepatitis or Cirrhosis in Persons With and Without Chronic Viral Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 14(9):1347-1355.e4. doi:10.1016/j.cgh.2016.03.043

Huang L, Huang S, Luo X, et al. 2020. Associations of prenatal exposure to multiple metals with testicular volume and anogenital distance in infant boys: A longitudinal cohort study. Environ Int. Oct;143:105900.

Huang X, Law S, Li D, et al. 2014. Mercury poisoning: a case of a complex neuropsychiatric illness. Am J Psychiatry 171(12):1253–1256

IARC, 1987. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7: Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, IARC Lyon, France

IARC, 1993. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 58: Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry, IARC Lyon, France.

IARC, 2006. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 87: Inorganic and Organic Lead Compounds, IARC Lyon, France.

IARC, 2012. Arsenic, metals, fibres, and dusts. International Agency for Research on Cancer. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 100(Pt C):11-465.

IARC, 2014. Agents classified by the IARC monographs. Volumes 1–111. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

IPCS (International Programme on Chemical Safety), 1992. Cadmium–Environmental Health Criteria 134. Geneva: World Health Organization. Dostupné na: http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc134.htm

Jain RB, Choi YS. 2016. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. Int. J. Environ. Health Res. 26, 75–91.

Jedrychowski W, Perera F, Rauh V, et al. 2007. Fish intake during pregnancy and mercury level in cord and maternal blood at delivery: an environmental study in Poland. Int J Occup Med Environ Health. 20(1):31-7. doi: 10.2478/v10001-007-0002-8.

Jeon JY, Ha KH, Kim DJ. 2015. New risk factors for obesity and diabetes: environmental chemicals. J Diabetes Invest 6(2):109–111

Jeppesen C, Valera B, Nielsen NO, et al. 2015. Association between whole blood mercury and glucose intolerance among adult Inuit in Greenland. Environ Res 143:192–197

Jia G, Aroor AR, Martinez-Lemus LA, Sowers JR. 2015. Mitochondrial functional impairment in response to environmental toxins in the cardiorenal metabolic syndrome. Arch Toxicol 89(2):147–153

Kajiwara Y, Yasutake A, Adachi T, Hirayama K. 1996. Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier. Arch Toxicol. 1996;70(5):310-4. doi: 10.1007/s002040050279.

Kampa M, Castanas E. 2008. Human health effects of air pollution. Environ Pollut 151(2):362–367

Kaur S, Kaur A, Singh G, Bhatti R. 2018. Mercurius solubilis attenuates scopolamine-induced memory deficits and enhances the motor coordination in mice. Int J Neurosci 128(3):219–230

Kellen E, Zeegers MP, Hond ED, Buntinx F. 2007. Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. Cancer Detect Prev 31(1):77–82.

Kim YJ, Kim JM. 2015. Arsenic Toxicity in Male Reproduction and Development. Dev Reprod. 19(4):167-180. doi:10.12717/DR.2015.19.4.167

Kippler M, Tofail F, Hamadani JD, et al. 2012a. Early-Life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh. Environ Health Perspect 120(10):1462–1468. https://doi.org/10.1289/ehp.1104431

Kippler M, Wagatsuma Y, Rahman A, et al. 2012b. Environmental exposure to arsenic and cadmium during pregnancy and fetal size: a longitudinal study in rural Bangladesh. Repro Toxicol. 34: 504e11.

Kriegel AM, Soliman AS, Zhang Q, et al. 2006. Serum cadmium levels in pancreatic cancer patients from the East Nile Delta region of Egypt. Environ Health Perspect 114:113–119.

Liu Y, McDermott S, Lawson A, Aelion CM. 2010. The relationship between mental retardation and developmental delays in children and the levels of arsenic, mercury and lead in soil samples taken near their mother's residence during pregnancy. Int J Hyg Environ Health 213(2):116–123.

Mahmud HN, Huq AK, Yahya R. 2016. The removal of Heavy metals ions from wastewater/aqueous solution using polypyrrole-based adsorbents: a review. RSC Adv 6(18):14778–14791

Mason LH, Harp JP, Han DY. 2014. Pb neurotoxicity: neuropsychological effects of lead toxicity. BioMed research international, 2014, 840547. https://doi.org/10.1155/2014/840547

McElroy JA, et al. 2006. Cadmium exposure and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 98(12):869–873.

Menke A, et al. 2009. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. Environ Health Perspect 117:190–196.

Milton AH, Smith W, Rahman B, et al. 2005. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. Epidemiology. 16(1):82-86. doi:10.1097/01.ede.0000147105.94041.e6

Mohamed FE, et al. 2015. Assessment of hair aluminum, lead, and mercury in a sample of autistic Egyptian children: environmental risk factors of Heavy metals in autism. Behav Neurol 2:4. https://doi.org/10.1155/2015/545674

Myers GJ, et al. 2009. Postnatal exposure to methyl mercury from fish consumption: a review and new data from the Seychelles Child Development Study. Neurotoxicology 30(3):338–349

Navas-Acien A, et al. 2004. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. Circulation 109(25):3196–3201.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Sharrett R, et al. 2005. Metals in urine and peripheral arterial disease. Environ Health Perspect 113:164–169.

Navas-Acien A. et al., 2007. Lead exposure and cardiovascular disease – a systematic review. Environ Health Perspect. 115(3):472-482. doi: 10.1289/ehp.9785

Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, et al. 2006. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. Lancet Oncol 7(2):119–126.

Nawrot TS, et al. 2008. Cadmium-related mortality and long-term secular trends in the cadmium body burden of an environmentally exposed population. Environ Health Perspect 116:1620–1628.

Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, 2015. Cadmium, in: Nordberg, G.F., Fowler, B.A., Nordberg, M. (Eds.), Handbook on the Toxicology of Metals. Elsevier, Academic Press, USA, pp. 667–716.

NRC (National Research Council). 2001. Arsenic in drinking water: update. National Academy Academies Press, Washington DC

Nye MD, King KE, Darrah TH, et al. 2016. Maternal blood lead concentrations, DNA methylation of MEG3 DMR regulating the DLK1/MEG3 imprinted domain and early growth in a multiethnic cohort. Environ Epigenet. 2(1):dvv009. doi:10.1093/eep/dvv009

Oken E, Bellinger DC. 2008. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. Curr Opin Pediatr 20(2):178

Peng Y, Hu J, Li Y, et al. 2018. Exposure to chromium during pregnancy and longitudinally assessed fetal growth: Findings from a prospective cohort. Environ Int. Dec;121(Pt 1):375-382.

Quansah, R., et al. 2015. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. Environmental health perspectives, 123(5), 412–421. https://doi.org/10.1289/ehp.1307894

Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, et al. 1999. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. Hypertension. 33(1):74-78. doi:10.1161/01.hyp.33.1.74

Rahman A, Vahter M, Smith AH, et al. 2009. Arsenic exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study in Bangladesh. Am J Epidemiol.169:304e12.

Ramzan M, Malik MA, et al. 2011. Study of hematological indices in tannery workers exposed to chromium in Sheikhupura (Pakistan). Toxicol Ind Health 27(9):857–864

Ray RR. 2016. Adverse hematological effects of hexavalent chromium: an overview. Interdiscip Toxicol 9(2):55–65

Recio-Vega R, Gonzalez-Cortes T, Olivas-Calderon E, et al. 2015. In utero and early childhood exposure to arsenic decreases lung function in children. J Appl Toxicol. 35(4):358-366. doi:10.1002/jat.3023

Reuben A. 2018. Childhood Lead Exposure and Adult Neurodegenerative Disease. Journal of Alzheimer's disease : JAD, 64(1), 17–42. https://doi.org/10.3233/JAD-180267

Rice D, Barone Jr S. 2000. Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence. Environmental Health Perspectives, vol. 108, no. 3, pp. 511-533. doi: 10.1289/ehp.00108s3511

Rice KM, Walker EM, Wu M, et al. 2014. Environmental mercury and its toxic effects. J Prev Med Public Health 47(2):74

Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. 2009. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. Reviews on environmental health, 24(1), 15–45. https://doi.org/10.1515/reveh.2009.24.1.15

Schumacher L, Abbott LC. 2017. Effects of methylmercury exposure on pancreatic beta cell development and function. J Appl Toxicol 37(1):4–12

Schutte R, Nawrot TS, Richart T, et al. 2008. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. Environ Health Perspect 116 :777–783.

Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A. 2003. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. Diabetes Care 26(2):468–470.

Sharma BM, Sáňka O, Kalina J, Scheringer M. 2019. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. Environ Int. 125: 300-319.

Sherief LM, Abdelkhalek ER, Gharieb AF, et al. 2015 Cadmium status among pediatric cancer patients in egypt. Medicine 94(20): e740

Tang Y, Wang X, Jia J. 2015. Mercury poisoning presenting as sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case report. Ann Intern Med 162(6):462–463

Tian LL, Zhao YC, Wang XC, et al. 2009. Effects of gestational cadmium exposure on pregnancy outcome and development in the offspring at age 4.5 years. Biol. Trace Elem. Res. 132(1–3):51–59.

Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. 2014. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. Ann Glob Health. 80(4):303-314. doi:10.1016/j.aogh.2014.09.005

Tsai SM, Wang TN, Ko YC. 1999. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. Arch Environ Health. 54(3): 186-193.

Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M, Kume Y. 1990. An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. Ind Health. 28(2): 53-62.

van Wijngaarden E, Singer EA, Palapattu GS. 2008. Prostate-specific antigen levels in relation to cadmium exposure and zinc intake: results from the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. Prostate 68(2):122–128.

Vidal AC, Semenova V, Darrah T, et al. 2015. Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight. BMC Pharmacol. Toxicol. 16: 20.

Vinceti M, Venturelli M, Sighinolfi C, et al. 2007. Case-control study of toenail cadmium and prostate cancer risk in Italy. Sci Total Environ 373(1):77–81.

Wallin A, et al. 2017. Fish consumption and frying of fish in relation to type 2 diabetes incidence: a prospective cohort study of Swedish men. Eur J Nutr 56(2):843–852

Wang X, Gao D, Zhang G, et al. 2020. Exposure to multiple metals in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. Environ Int. Feb;135:105370.

Wells, E.M. et al. 2011. Low level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. Environ Health Perspect. 119(5):664-669.

Wong RH, Kuo CY, Hsu ML, et al. 2005. Increased levels of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine attributable to carcinogenic metal exposure among schoolchildren. Environ Health Perspect. 113:1386–1390.

World Health Organization (WHO). 2010. Children's exposure to mercury compounds. Geneva.

WHO. 2017. Mercury and health. https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/mercury-a

Ye BS, Leung AOW, Wong MH. 2017. The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in children. Environ Pollut 227:234–242

Yorita Christensen, K.L. 2013. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008. Int. J. Hyg. Environ. Health 216, 624–632.

Zheng G, Xu X, Li B et al. 2013. Association between lung function in school children and exposure to three transition metals from an e-waste recycling area. J Expo Sci Environ Epidemiol. 23: 67-72

Zeng X, Jin T, Jiang X, et al. 2004. Effects on the prostate of environmental cadmium exposure—a cross-sectional population study in China. Biometals 17(5):559–565.

Zheng L, Kuo CC, Fadrowski J, et al. 2014. Arsenic and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. Current environmental health reports, 1(3), 192–207. https://doi.org/10.1007/s40572-014-0024-x

Zhou Z, Zhang X, Cui F, et al. 2014. Subacute motor neuron hyperexc itability with mercury poisoning: a case series and literature review. Eur Neurol 72(3–4):218–222

Referencie (ftaláty):

Bekö G, et al. 2013. Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers. PLoS One. 8: e62442.

Bornehag CG, Nanberg E. 2010. Phthalate exposure and asthma in children. International Journal of Andrology 33: 333–345.

Colon I, et al. 2000. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environmental Health Perspectives. 108:895–900.

Duty SM, et al. 2003a. Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology. 14:269–277.

Duty SM, et al. 2003b. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. Environmental Health Perspectives. 111:1164–1169.

Duty SM, et al. 2005. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. Human Reproduction. 20:604–610.

Engel SM, et al. 2010. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. Environmental Health Perspectives 118: 565–571

Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. 2011. Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999–2006. Environmental Research 111: 718–726.

Frederiksen H, et al. 2012. High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls. International Journal of Andrology 35: 216–226.

Gennings, C, R. et al. 2014. Report by the Chronic Hazard Advisory Panel on Phatalates and Phthalate Alternatives, U.S. Consumer. Product Safety Commission.

Hatch EE, et al. 2010. Association of endocrine disruptors and obesity: Perspectives from epidemiological studies. International Journal of Andrology 33: 324–331.

Hauser R, Calafat AM. 2005. Phthalates and human health. Occupational and Environmental Medicine. 62:806–818.

Hauser R, et al. 2004. Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age. Environmental Health Perspectives. 112:1734–1740.

Hauser R, et al. 2006. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. Epidemiology (Cambridge, Mass.) 17:682–691.

Hauser R, et al. 2007. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. Human Reproduction (Oxford, England) 22:688–695.

Heudorf UV, et al., 2007. Phthalates: toxicology and exposure. Int J Hyg Environ Health 210(5): 623-634.

Hoppin JA, et al. 2004. Phthalate exposure and pulmonary function. Environmental Health Perspectives. 112:571–574.

Howdeshell KL, et al. 2017. Cumulative effects of antiandrogenic chemical mixtures and their relevance to human health risk assessment. Int J Hyg Environ Health 220 (2 Pt A): 179-188

Chauvigne F, et al. 2009. Time- and dose-related effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis in vitro. Environmental Health Perspectives 117: 515–521.

Cho S, et al. 2010. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children. Environmental Health Perspectives 118: 1027–1032.

Jaakkola JJK, Knight TL. 2008. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. Environmental Health Perspectives 116: 845–853.

Jonsson BA, et al. 2005. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. Epidemiology. 2005;16:487–493.

Jurewicz J, Hanke W. 2011. Exposure to phthalates: Reproductive outcome and children health. a review of epidemiological studies. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 24: 115–141.

Just AC, et al. 2012. Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. Environmental Health Perspectives 120: 1475–1480.

Kim Y, et al. 2011. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: Prospective mothers and children's environmental health (MOCEH) study. Environmental Health Perspectives 119: 1495–1500.

Koch, HM, Angerer J. 2012. Phthalates: Biomarkers and Human Biomonitoring. Biomarkers and Human Biomonitoring L. E. Knudsen and D. F. Merlo, RSC Publishing. 1: 179-233.

Kolarik B, et al. 2008. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. Environmental Health Perspectives. 116:98–103

Latini G, et al. 2003. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. Environmental Health Perspectives. 2003;111:1783–1785.

Latini, G. 2005. Monitoring phthalate exposure in humans. In Clinica Chimica Acta. ISSN 0009-8981, 361, 1-2: 20-29.

Latini, G. et al. 2006. Phthalate exposure and male infertility. In Toxicology. ISSN 0300-483X, 226, 2-3: 90-98.

Lin L, et al. 2011. Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants. Chemosphere 83: 1192–1199.

Lottrup, G. et al. 2006. Possible impact of phthalates on infant reproductive health. In International Journal of Andrology. ISSN 1365-2605. 29, 1:172-180.

Main KM, et al. 2006. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environmental Health Perspectives. 114:270–276.

Meeker JD, et al. 2007. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. Environmental Health Perspectives. 115:1029–1034.

Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. 2009. Phthalates and other additives in plastics: Human exposure and associated health outcomes. Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences 364: 2097–2113.

Mendiola J, et al. 2011. Associations between urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men. International Journal of Andrology 34: 369–378.

Pan G, et al. 2006. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. Environmental Health Perspectives. 114:1643–1648.

Sathyanarayana S. 2008. Phthalates and children's health. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care 38: 34–49.

Shen O. et al. 2009. Comparison of in vitro hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. In Toxicology Letters. ISSN 0378-4274, 2009, 191, 1, 9-14.

Stahlhut RW, et al. 2007. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. Environmental Health Perspectives. 115: 876–882.

Stroheker T, et al. 2005. Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl)phthalate. Toxicology 208: 115–121.

Svensson K, et al. 2011. Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among mexican women. Environmental Research 111: 792–796.

Swan SH. 2008. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environmental Research 108: 177–184.

Swan SH, et al. 2008. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environmental Health Perspectives. 2005;113:1056–1061.

Swan SH, et al. 2010. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. International Journal of Andrology 33: 259–267.

Testa C, et al. 2012. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. Asn Neuro 4: 223–229.

Toft G, et al. 2012. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. Environmental Health Perspectives 120: 458–463.

WHO. 2003. Diethyl phthalate, Concise International Chemical Assessment Document 52. Geneva: World Health Organization, 43 p. ISBN 92 4 153052 9.

Whyatt RM, et al. 2012. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. Environmental Health Perspectives 120: 290–295.

Wittassek, M, et al. 2011. Assessing exposure to phthalates – the human biomonitoring approach. Mol Nutr Food Res 55 (1): 7-31.

Zhang YH, et al. 2006. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai: a cross-sectional study. Biomed Environ Sci. 19:205–209.

Referencie (DINCH)

Andrady AL, Neal MA. 2009. Applications and societal benefits of plastics. Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci. 364:1977–1984.

BASF Corporation. 2014. BASF doubles capacity for Hexamoll DINCH in Germany. Addit Polym. 7: 7.

Bhat VS, Durham JL, Ball GL. et al. 2014. Derivation of an Oral Reference Dose (RfD) for the Nonphthalate Alternative Plasticizer 1,2- Cyclohexane Dicarboxylic Acid, Di-Isononyl Ester (DINCH). J Toxicol Environ Heal Part B. 17 (2): 63-94.

Campioli E, Lee S, Lau M, et al. 2017. Effect of prenatal DINCH plasticizer exposure on rat offspring testicular function and metabolism. Sci Rep. 7(1):11072.

Correia-sá L, Schütze A, Norberto S, et al. 2017. Exposure of Portuguese children to the novel non-phthalate plasticizer di-(isononyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH). Environ Int. 102: 79-86

Council EP; A. E. Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14 December 2005 amending for the 22nd time Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (phthalates in toys and childcare articles). Report No. Off. J. Eur. Union L 344, 40–43.

EFSA. 2006. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to the 12th list of substances for food contact materials. EFSA J. 4 (10): 395.

Eljezi T, Pinta P, Richard D, et al. 2017. In vitro cytotoxic effects of DEHP-alternative plasticizers and their primary metabolites on a L929 cell line. Chemosphere. 173:452-459.

Engel A, Buhrke T, Kasper S, et al. 2018. The urinary metabolites of DINCH® have an impact on the activities of the human nuclear receptors ERα, ERβ, AR, PPARα and PPARγ. Toxicol Lett. 287:83-91.

European Parliament. 2005. Directive 2005/ 84/EC Of The European Parliament And The Council. Off J Eur Union. 344 (40): 40-43.

Fromme H, Schütze A, Lahrz T, et al. 2016. Non-phthalate plasticizers in German daycare centers and human biomonitoring of DINCH metabolites in children attending the centers (LUPE 3). Int J Hyg Environ Health. 219 (1): 33-39.

Furr JR, Lambright CS, Wilson VS, et al. 2014. A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. Toxicol Sci. 140(2):403-24.

Giovanoulis G, et al. 2016. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. Environ Res. 151: 80-90.

Giovanoulis G, et al. 2018. Multipathway human exposure assessment of phthalate esters and DINCH. Environ Int. 112: 115-126.

Gomez Ramos MJ, Heffernan AL, Toms LML, et al. 2016. Concentrations of phthalates and DINCH metabolites in pooled urine from Queensland, Australia. Environ Int. 88: 179-186.

Halden RU. 2010. Plastics and health risks. Annu. Rev. Public Health. 31:179–194.

Hauser R, Calafat AM. 2005. Phthalates and human health. Occup Environ Med. 62 (11): 806-818.

HBM4EU. 2018. Phthalates and Hexamoll DINCH®. Dostupné na: https://www.hbm4eu.eu/wpcontent/uploads/2018/10/UBA-pre sentation.pdf.

Kasper-Sonnenberg M, et al. 1999. Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank (ESB). Int J Hyg Environ Health. 222 (8): 1084-1092.

Koch HM, Schütze A, Pälmke C, et al. 2013. Metabolism of the plasticizer and phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH®) in humans after single oral doses. Arch Toxicol. 87 (5): 799-806.

Mínguez-Alarcón L, Souter I, Chiu YH, et al. 2016. Urinary concentrations of cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid monohydroxy isononyl ester, a metabolite of the non-phthalate plasticizer di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), and markers of ovarian response among women attending a fertility center. Environ Res. 151:595-600.

Nardelli TC, Erythropel HC, Robaire B. 2015. Toxicogenomic Screening of Replacements for Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) Using the Immortalized TM4 Sertoli Cell Line. PLoS One. 10(10): e0138421.

Schütze A, Lorber M, Gawrych K, et al. 2015. Development of a multi-compartment pharmacokinetic model to characterize the exposure to Hexamoll® DINCH® . Chemosphere. 128: 216-224.

Silva M, Preau J, Samandar E, et al. 2019. Potential exposure to DI-2-Ethylhexyl terephthalate and DINCH, two phthalate replacements, in American adults. Drug Metab Pharmacokinet. 34 (1): 60-61.

Silva M, Furr J, Preau J. et al. 2012. Identification of potential biomarkers of exposure to di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH), an alternative for phthalate plasticizers. J Expo Sci Environ Epidemiol.; 22 (2): 204-211.

Silva M, Jia T, Samandar E, et al. 2013. Environmental exposure to the plasticizer 1,2- cyclohexane dicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH) in US adults (2000–2012). Environ Res. 126: 159-163.

Wadey BL. 2003. An innovative plasticizer for sensitive applications. J Vinyl Addit Technol. 9 (4): 172-176.

Weiss JM, Gustafsson Å, Gerde P, et al. 2018. Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation. Chemosphere. 208: 40-49.

Zhang Y, Mustieles V, Yland J, et al. 2020. Association of Parental Preconception Exposure to Phthalates and Phthalate Substitutes With Preterm Birth. JAMA Netw Open. 3(4): e202159.

Referencie (PCB):

Birnbaum LS. 2004. PCBs: Human and Environmental Disposition and Toxicology. In Overview of 3rd Biannual International PCB Workshop. Chicago: University of Illinois Press, p. 1-6. ISBN 978-0-252-03254-7.

Carpenter DO. 2006. Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. In Reviews on Environmental Health. 21,1: 1-2.

Cooke PS, Sato T, Buchanan DL. 2001. Disruption of steroid hormone signaling by PCBs. In Recent Advances in environmental toxicology and health effects. Lexington-Kentucky: University Press of Kentucky, 257–263. ISBN 0-8131-2226-0.

Fábelová L, Loffredo CA, Klánová J, et al. 2019. Environmental ototoxicants, a potential new class of chemical stressors. Environ Res. 171:378-394. doi:10.1016/j.envres.2019.01.042

Feinberg M, Soler L, Contenot S, et al. 2011. Assessment of seasonality in exposure to dioxins, furans and dioxin-like PCBs by using long-term food-consumption data. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 28:502–512.

Gosh S, et al. 2014. Biomarkers Linking PCB Exposure and Obesity. Current Pharmaceutical Biotechnology. 15, 11: 1058-1068.

Govarts E, et al. 2012. Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCB) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Birth Weight: A Meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. Environ Health Perspect. 120: 162-70.

Grossman E. 2013. Nonlegacy PCBs: pigment manufacturing by-products get a second look. Environ Health Perspect. 121:A86–A93.

Howell NL, et al. 2008. Concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs) in water, sediment, and aquatic biota in the Houston ship channel, Texas. Chemosphere. ISSN 0045-6535, 4: 593-606.

Hu D, Hornbuckle KC. 2010. Inadvertent polychlorinated biphenyls in commercial paint pigments. Environ Sci Technol. 44: 2822–2827.

IARC. 2013. Agents clasiified by the IARC monographs. IARC monographs. 1–111. Dostupné na: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf.

James MO. 2001. Metabolism and metabolites. Lexington-Kentucky: University Press of Kentucky, 58 p. ISBN 21211-4370.

Jan J, et al. 2007. Developmental dental defects in children exposed to PCBs in eastern Slovakia. Chemosphere. 67, 9: 350-354.

Jusko TA, et al. 2012. Pre- and postnatal polychlorinated biphenyl concentrations and longitudinal measures of thymus volume in infants. Environmental Health Perspectives. 120, 4: 595-600.

Jusko TA, et al. 2014. Prenatal and postnatal serum PCB concentrations and cochlear function in children at 45 months of age. Environmental health perspectives. 122 (11): 1246–1252.

Konishi K, et al. 2009. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. Environmental Research. ISSN 0013-9351, 109, 7: 906-913.

Langer P. 2010. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. Frontiers in Neuroendocrinology. 31, 4: 497-518.

Langer P. et al. 2008. Increased thyroid volume, prevalence of thyroid antibodies and impaired fasting glucose in young adults from organochlorine cocktail polluted area: outcome of transgenerational transmission?. Chemosphere. 73, 7: 1145-1150

Linderholm L. et al. 2007. Maternal and cord serum exposure to PCB and DDE methyl sulfone metabolites in eastern Slovakia. Chemosphere. 69, 3: 403-410.

Ludewig G, Lehmann L, Esch H, Robertson LW. 2008. Metabolic Activation of PCBs to Carcinogens in Vivo - A Review. Environ Toxicol Pharmacol. 25: 241–246.

Michálek JE, Pavuk M. 2008. Diabetes and cancer in veterans of operation Ranch Hand after adjustment for calendar period, days of spraying, and time spent in Southeast Asia. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 50, 3: 330-340.

Nagayama J, et al. 2007. Immunologic effects of perinatal exposure to dioxins, PCBs and organochlorine pesticides in Japanese infants. Chemosphere. 67, 9: 393-398.

Okkerman PC, Van der Putte I. 2001. European Commission Directorate-General-Environment: Endocrine disrupters: study on gathering information on 435 substances with insufficient data. European Commission B4-3040. 325850, 2: 52.

Park HY, et al. 2008. Prenatal PCB exposure and thymus size at birth in neonates in eastern Slovakia. Environmental Health Perspectives. 116, 1: 104-109.

Park HY, et al. 2010. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. Environmental Health. 9, 51: 1-13.

Park HY, et al. 2009. Exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. Environmental health perspectives. 117, 10: 1600–1606.

Patayová H, et al. 2013. Anthropometric, socioeconomic, and maternal health determinants of placental transfer of organochlorine compounds. Environmental Science and Pollution Research. 20, 12: 8557-8566.

Persoon C, et al. 2010. Spatial distribution of airborne polychlorinated biphenyls in Cleveland, Ohio and Chicago, Illinois. Environ Sci Technol.44: 2797–2802.

Plíšková M, et al. 2005. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. Environmental Health Perspectives. 113, 10: 1277-1284.

Raffetti E, et al. 2018. Polychlorinated biphenyls (PCBs) exposure and cardiovascular, endocrine and metabolic diseases: A population-based cohort study in a North Italian highly polluted area. Environment International. 120: 215-222.

RECETOX. 2007. Zátěž české populace POPs Polychlorované bifenyly. Brno: MUNI, 2007. 7 s. Dostupné na: http://www.recetox.muni.cz/res/file/narodni_centrum/2007/6_populace.pdf.

Rodenburg LA, et al. 2010. Evidence for widespread dechlorination of polychlorinated biphenyls in groundwater, landfills, and wastewater collection systems. Environ Sci Technol. 44: 7534–7540.

Schecter A, et al. 2010. Perfluorinated Compounds, Polychlorinated Biphenyl, and Organochlorine Pesticide Contamination in Composite Food Samples from Dallas, Texas. Environ. Health Perspect. 118: 796–802.

Sonneborn D, et al. 2008. Prenatal polychlorinated biphenyl exposures in eastern Slovakia modify effects of social factors on birthweight. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 22, 3: 202-213.

Stewart PW, et al. 2008. The relationship between prenatal PCB exposure and intelligence (IQ) in 9 year old children. Environmental Health Perspectives. 116, 10: 1416-1422.

Svobodová K, et al. 2009. Estrogenic and androgenic activity of PCBs, thein chlorinated metabolites and other endocrine disruptors estimated with two in vitro yeast assays. Science of the Total Environment. 407, 22: 5921-5925.

Šovčíková E, et al. 2015. Simple reaction time in 8-9-year old children environmentally exposed to PCBs. Neurotoxicology. 51: 138-44

Tan Y, et al. 2004. Ortho-Substituted PCBs kill cells by altering membrane structure. Toxicological Sciences. 80, 1: 54-59.

Trnovec T, et al. 2008. Exposure to polychlorinated biphenyls and hearing impairment in children. Environmental Toxicology and Pharmacology. 25, 2: 183-187.

Trnovec T, et al. 2010. Serum PCB concentrations and cochlear function in 12-year-old children. Environmental science & technology. 44, 8: 2884–2889.

Vondráček J, et al. 2005. Aryl Hydrocarbon Receptor-Activating Polychlorinated Biphenyls and Thein Hydroxylated Metabolites Induce Cell Proliferation in Contact Inhibited Rat Liver Epithelial Cells. Toxicological Sciences. 83, 1: 53-63.

Wang SL, et al. 2008. Increased risk of diabetes and polychlorinated biphenyls and dioxins: a 24 year follow-up study of the Yucheng cohort. Diabetes Care. 31, 8: 1574-1579.

Wigle DT, et al. 2008. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews. 11, 5-6: 373-517.

Winneke G. 2011. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: lessons from lead and polychlorinated biphenyls. Journal of the neurological sciences. 308, 1-2: 9-15.

Wolff MS, et al. 2008. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. Environmental Research. 107, 3: 393-400.

Yao M, Hu T, Wang Y, et al. 2017. Polychlorinated biphenyls and its potential role in endometriosis. Environ Pollut. 229: 837-845.

REFERENCIE (Organochlórované pesticídy):

Adeleye AO, Sosan MB, Oyekunle JAO. 2019. Occurrence and Human Health Risk of Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Hexachlorocyclohexane (HCH) Pesticide Residues in Commonly Consumed Vegetables in Southwestern Nigeria. J Health Pollut. 9, 23: 190909.

Al-Othman A, et al., 2014. Strong associations between the pesticide hexachlorocyclohexane and type 2 diabetes in Saudi adults. Int J Environ Res Public Health. 11, 9: 8984-8995.

Alvarez L, et al. 2005. The role of type I and type II 5' deiodinases on hexachlorobenzene-induced alteration of the hormonal thyroid status. Toxicology. 207, 3: 349-362.

Aneck-Hahn NH, et l. 2007. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. J Androl. 28: 423–34.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2015. Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. Georgia, Atlanta.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease), 2011. Hexachlorocyclohexane (HCH). Georgia, Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; p. 1. Dostupné na: https://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=138.

Bailey RE. 2001. Global hexachlorobenzene emissions. Chemosphere. 43: 167–82.

Baltazar MT. et al. 2014. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases a mechanistic approach. Toxicol. Lett. 230, 2:85–103.

Beard J. 2006. DDT and human health. Science of the Total Environment. 355, 1-3: 78-89.

Bernard L, et al. 2007. Dichlorodiphenyltrichloroethane impairs follicle-stimulating hormone receptor-mediated signaling in rat Sertoli cells. Reprod Toxicol. 23, 158-164.

Bertazzi PA, et al. 2001. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. Am J Epidemiol. 153:1031–1044.

CAL/EPA-OEHHA (California Environmental Protection Agency–Office of Environmental Health Hazard Assessment, Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986). 2016. Chemicals Known to the State to Cause Cancer or Reproductive Toxicity. California.

Cano-Sancho G, Salmon AG, La Merrill MA. 2017. Association between exposure to p,p′-DDT and its metabolite p,p′-DDE with obesity: integrated systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 125:096002.

Casadó L, et al. 2019. Arrebola JP, Fontalba A, Muñoz A. Adverse effects of hexaclorobenzene exposure in children and adolescents. Environ Res. 176:108421.

Consales C, et al. 2016. Exposure to persistent organic pollutants and sperm DNA methylation changes in Arctic and European populations. Environ. Mol. Mutagen. 57, 3: 200-209.

Courdouan A, et al. 2004. Lindane and technical HCH residues in indian soils and sediments a critical appraisal. Journal of Soils and Sediment. 4, 3: 192-196.

Dardiotis E, et al. 2013. The interplay between environmental and genetic factors in Parkinson's disease susceptibility: the evidence for pesticides. Toxicology. 307: 17–23.

Dasmahapatra AK, et al. 2001. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases steady-state estrogen receptor-βmRNA levels after CYP1A1 and CYP1B1 induction in rat granulosa cells in vitro. Mol. Cell. Endocrinol. 182: 39–48.

De Gregorio A, et al. 2011 The insecticide 1,1,1 trichloro 2,2 bis(p chlorophenyl) ethane (DDT) alters the membrane raft location of the TSH receptor stably expressed in Chinese hamster ovary cells. Toxicol Appl Pharmacol. 253: 121–129.

De Jager C, et al. 2006. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p, p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. J Androl. 27:16–27.

Diamanti-Kandarakis E, et al. 3009. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 30, 4:293-342.

Dirinck E, et al. 2011. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. Obesity (Silver Spring). 19: 709–714.

Fenga C, et al. 2014. IL-17 and IL-22 serum levels in greenhouse workers exposed to pesticides. Inflamm Res. 63 :895–897.

Fenster L, et al. 2006. Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. Environ Health Perspect. 114: 597–602.

Fleming L, et al. 1994. Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. Ann Neurol. 36: 100–103.

Gallo MV, et al. 2015. Changes in persistent organic pollutant levels from adolescence to young adulthood. Environ. Res. 140, 214–224.

Gangemi S, et al. 2016. Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases. Int. J. Mol. Med. 38, 4: 1012–1020.

Gaspari L, et al. 2012. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. Int J Androl. 35: 253-264.

Giwercman AH et al. 2006. Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of inuit and three European cohorts. Environ Health Perspect. 114: 1348–53.

Grant KLCD, Sly LJ, Sly PD. 2014. Environmental contributions to obesity and type 2 diabetes. J Environl Immunol and Toxicol. 1: 80–91.

Grün F, Blumberg B. 2006. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. Endocrinology. 147, 6: 50–55.

Ha MH, Lee DH, Jacobs DR. 2007. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. Environ Health Perspect. 115: 1204–1209.

Hansen S, et al. 2016. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and offspring allergic sensitization and lung function at 20 years of age. Clin. Exp. Allergy. 46, 329–336.

Hardell L. et al. 2004. Adipose tissue concentrations of p,p'-DDE and the risk for endometrial cancer. Gynecol Oncol. 95: 706–711.

Harvey PW, Everett DJ, Springall CJ. 2007. Adrenal toxicology: a strategy for assessment of functional toxicity to the adrenal cortex and steroidogenesis. J Appl Toxicol. 27: 103–115.

Holoubek I. 2002. POPs Enabling activities to facilitate early action in the implementation of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants in the Czech Republic. SECOTOX East 2002, 7th Regional Meeting of the Central and Eastern European Section, Trends and Advances In Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Book of Abstracts. Brno: MU. 234-239. ISBN 80-210-2971-4.

Hoppin JA, et al. 2008. Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. Am J Respir Crit Care Med.177: 11–18.

Hoppin JA, et al. 2009. Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study. Eur Respir J. 34: 1296–1303.

Chhillar N, et al. 2013. Organochlorine pesticide levels and risk of Parkinson's disease in north Indian population. ISRN Neurol. 37,: 1034.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 2018. Agents classified by the IARC monographs, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 1–123p. 17. Dostupné na: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/List_of_Classifications.pdf.

Jarrell J, et al. 1998. Evaluation of reproductive outcomes in women inadvertently exposed to hexachlorobenzene in southeastern Turkey in the 1950s. Reprod Toxicol. 12: 469–76.

Jeng HA. 2014. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. Front Public Health. 2, 55.

Ji G, et al. 2016. Organochloride pesticides induced hepatic ABCG5/G8 expression and lipogenesis in Chinese patients with gallstone disease. Oncotarget. 7, 23: 33689-33702.

Jirsová S, et al. 2010. Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1,1,1-trichloro-2,2,-bis (4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of in vitro fertilization–embryo transfer (IVF-ET) programs. Fertil Steril. 93, 6:1831-1836.

Kristensen SL, et al. 2016. Prenatal exposure to persistent organochlorine pollutants and female reproductive function in young adulthood. Environ. Int. 92–93, 366–372.

Kyriklaki A, et al. 2016. Prenatal exposure to persistent organic pollutants in association with offspring neuropsychological development at 4years of age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. Environ. Int. 97, 204–211.

La Merrill M, Birnbaum LS. 2011. Childhood obesity and environmental chemicals. Mt Sinai J Med. 78:22–48.

Lam T, et al. 2013. Predictors of Serum Chlorinated Pesticide Concentrations among Prepubertal Russian Boys. Environmental Health Perspectives. ISSN 0091-67652007, 121, 11-12: 1372-1377.

Langer P. 2010. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health. Front Neuroendocrinol. 31, 4: 497-518.

Lee DH, et al. 2014. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. Endocr Rev. 35: 557–601.

Li S, et al. 2016. Interaction between β-hexachlorocyclohexane and ADIPOQ genotypes contributes to the risk of type 2 diabetes mellitus in East Chinese adults. Sci Rep. 6: 37769.

Li YF. 1999. Global technical hexachlorocyclohexane usage and its contamination consequences in the environment: from 1948 to 1997. The Science of The Total Environment. 232, 3: 121-158.

Loomis D, et al. 2015. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Lancet Oncol. 16: 891–892.

Lundin JI, et al. 2016. Modulation in persistent organic pollutant concentration and profile by prey availability and reproductive status in Southern Resident killer whale scat samples. Environ. Sci. Technol. 21, 50: 6506-6516.

Macdonald RW, HARNER T, FYFE J. 2005. Recent climate change in the Arctic and its impact on contaminant pathways and interpretation of temporal trend data. Sci Total Environ. 342: 5–86.

Malm T, Loppi S, Kanninen KM. 2016. Exosomes in Alzheimer's disease. Neurochem Int. 97: 193–199.

Mc Glynn KA, et al. 2008. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular gem cells tumors. J Natl Cancer Inst. 100: 663–671.

Mehrpour O. et al. 2014. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. Toxicol. Lett. 230, 2: 146–156.

Mikelová R, et al. 2008. Enzymatic Reaction Coupled with Flow-Injection Analysis with Charged Aerosol, Coulometric, or Amperometric Detection for Estimation of Contamination of the Environment by Pesticides. Chromatogrphia. 67, 1: 47-53.

Milla S, Depireux S, Kestemont P. 2011. The effects of estrogenic and androgenic endocrine disruptors on the immune system of fish: a review. Ecotoxicology. 20, 2: 305-319.

Mokarizadeh A, et al. 2015. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: Mechanisms, evidence and consequences. Toxicol Mech Methods. 25: 258–278.

Moldan B. 2003. (Ne)udržitelný rozvoj. Ekologie hrozba i naděje. Praha: Karolinum. 140 s. ISBN 80-246-0286-5.

Mostafalou S, Abdollahi M. 2017. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. Arch. Toxicol. 9, 2: 549-599.

Mrema EJ, et al. 2013. Persistent organochlorinated pesticides and mechanisms of their toxicity. Toxicology. 307:74–88.

Munier M, et al. 2016. In Vitro Effects of the Endocrine Disruptor p,p'-DDT on Human Follitropin Receptor. Environ Health Perspect. 124, 7: 991-999.

Murthy HMR, Manonmani HK. 2007. Aerobic degradation of technical hexachlorocyclohexane by a defined microbial consortium. Journal of Hazardous Materials. 149, 1: 18-25.

Mustafa MD, et al. 2013. Gene-environment interaction in preterm delivery with special reference to organochlorine pesticides. Mol. Hum. Reprod. 19, 1: 35-42.

National Toxicology Program. 2011. 12th Report on Carcinogens. Rep Carcinog. 12: iii–499.

Okada T, et al. 2008 Formation of toxic Abeta(1–40) fibrils on GM1 ganglioside containing membranes mimicking lipid rafts: polymorphisms in Abeta(1–40) fibrils. J Mol Biol. 382: 1066–1074.

Olivero-Verbel J, Guerrero-Castilla A, Ramos NR. 2011. Biochemical effects induced by the hexachlorocyclohexanes. Rev Environ Contam Toxicol. 212: 1–28.

Ouyang F, et al. 2005. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. Occup Environ Med. 62: 878-884.

Palkovičová Murínová Ľ, et al. 2017. Partitioning of hexachlorobenzene between human milk and blood lipid. Environ Pollut. 229: 994-999.

Piazza MJ, Urbanetz AA. 2019. Environmental toxins and the impact of other endocrine disrupting chemicals in women's reproductive health. JBRA Assist Reprod. 23, 2: 154-164.

Picchietti S, et al. 2009. Thyroid disruptor 1,1,1 trichloro 2,2 bis(p chlorophenyl) ethane (DDT) prevents internalization of TSH receptor. Cell Tissue Res. 336: 31–40.

Qaqisha BM, et al. 2016. Occupational exposure to pesticides and occurrence of the chromosomal translocation t(14;18) among farmers in Jordan. ToxReports. 3: 225–229.

Reed L, Buchner V, Tchounwou PB. 2007. Environmental toxicology and health effects associated with hexachlorobenzene exposure. Rev Environ Health. 22, 3: 213-43.

Ribas-Fito N, et al. 2002. Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. Pediatr Res. 52: 163–7.

Rignell-Hydbom A, et al. 2012. A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. PLoS One. 7, 9:e44767.

Richardson JR, et al. 2014. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. JAMA Neurol. 71: 284–290.

Ritter R, et al. 2011. Assessment of nonoccupational exposure to DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. Environ Health Perspect. 119: 707–712.

Rogan WJ, Chen A. 2005. Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). Lancet. 366: 763–773.

Rossi M, et al. 2007. The thyroid disruptor 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethane appears to be an uncompetitive inverse agonist for the thyrotropin receptor. J Pharmacol Exp Ther. 320, 465-474,

Rossi M, et al. 2017. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) induced extracellular vesicle formation: a potential role in organochlorine increased risk of Parkinson's disease. Acta Neurobiol Exp. 77, 2: 113-117.

Rossi M,. et al. 2007. The thyroid disruptor 1,1,1 trichloro 2,2 bis(p chlorophenyl) ethane appears to be an uncompetitive inverse agonist for the thyrotropin receptor. J Pharmacol Exp Ther. 320: 465–474.

Ruprich J. 1999. Hexachlorbenzen: přispívá k dioxinové toxicitě více než PCB? Zprávy Centra hygieny potravinových řetězců v Brně 8/1. Státní zdravotní ústav: Praha.

Saintot M, et al. 2003. Interaction between genetic polymorphisms of cytochrome P450-1B1 and environmental pollutants in breast cancer risk. Eur. J. Cancer Prev. 13: 83–86.

Sala M, et al. 1999. Health effects of chronic high exposure to hexachlorobenzene in a general population sample. Arch Environ Health. 54, 2: 102-9.

Scollon EJ, Carr JA, Cobb GP. 2004. The effect of flight, fasting and p,p'-DDT on thyroid hormones and corticosterone in Gambel's white-crowned sparrow, Zonotrichia leucophrys gambelli. Comparative Biochemistry and Physiology. 137, 2: 179–189.

Schade G, Heinzow B. 1998. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human milk of mothers living in northern Germany: current extent of contamination, time trend from 1986 to 1997 and factors that influence the levels of contamination. Sci Total Environ. 215: 31–9.

Singh N, et al. 2013. Organochlorine pesticide levels and risk of Alzheimer's disease in north Indian population. Hum Exp Toxicol. 32: 24–30.

Specht IO, et al. 2015. Environmental hexachlorobenzene exposure and human male reproductive function. Reprod Toxicol. 58: 8-14.

Starek-Świechowicz B, et al. 2017. Hexachlorobenzene as a persistent organic pollutant: Toxicity and molecular mechanism of action. Pharmacol Rep. 69, 6:1232-1239.

Tang-Péronard JL, et al. 2015. Prenatal exposure to persistent organochlorine pollutants is associated with high insulin levels in 5-year-old girls. Environ. Res. 142, 407–413.

Taylor KW, et al. 2013. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a National Toxicology Program workshop review. Environ Health Perspect. 121:774–783,

Thakur M, Pathania D. 2020. Environmental fate of organic pollutants and effect on human health, Abatement of Environmental Pollutants. Elsevier. 12: 245-262.

Thayer KA, et al. 2012. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. Environ Health Perspect. 120: 779–789.

Toft G, et al. 2006. Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. Epidemiology. 17: 450–8.

Tsatsakis AM, et al. 2011. Associations of xenobiotic-metabolizing enzyme genotypes PON1Q192R, PON1L55M and CYP1A1*2A MspI with pathological symptoms of a rural population in south Greece. Xenobiotica. 41, 10: 914–925.

UNEP (United Nations Environment Programme). 2010. Report of the Expert Group on the Assessment of the Production and Use of DDT and Its Alternatives for Disease Vector Control. Third Meeting. UNEP/POPS/COP.3/24. Geneva, Switzerland: United Nations.

Vafeiadi M, et al. 2015. Association of prenatal exposure to persistent organic pollutants with obesity and car-diometabolic traits in early childhood: the rhea mother-child cohort (crete, Greece). Environ. Health Perspect. 123: 1015–1021.

Vakonaki E, et al. 2013. Pesticides and oncogenic modulation. Toxicology. 10, 307: 42–45.

Valvi D, et al. 2014. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and rapid weight gain and overweight in infancy. Obesity. 22: 488–96.

Van den Dungen MW, et al. 2015. Steroid hormone related effects of marine persistent organic pollutants in human H295R adrenocortical carcinoma cells. Toxicol. In Vitro. 29, 4: 769-78.

Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. 2004. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. Hum Reprod. 19: 1506-1512.

Venners SA, et al. 2005. Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. Am J Epidemiol. 162: 709-716.

Willett KL, Ulrich EM, Hites RA. 1998. Differential toxicity and environmental fates of hexachlorocyclohexane isomers. Environmental Science & Technology. 32, 15: 2197-2207.

Windham GC, et al. 2005. Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. Epidemiology. 16: 182–190.

Windham G, Fenster L. 2008. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. review article. Fertility and sterility. 89, 2: 111-116.

Ye M, et al. 2015. Association between lung function in adults and plasma DDT and DDE levels: results from the Canadian Health Measures Survey. Environ Health Perspect. 123, 5: 422-427.

Zaganas I, et al. 2013. Linking pesticide exposure and dementia: what is the evidence? Toxicology. 307: 3–11.

Referencie (PAU)

Abdel-Shafy HI, Mansour MS. 2016. A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: source, environmental impact, effect on human health and remediation. Egypt. J. Pet. 25: 107-123.

Acharya N, et al. 2019. Polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk of obese vs normal women: Infant exposure and risk assessment. Sci Total Environ. 10, 668: 658-667.

Anyakora C, et al. 2008. A screen for PAHs in blood samples of occupationally exposed subjects. Environ Sci Indian J. 3, 1: 53-57.

Bolden AL, et al. 2017. Polycyclic aromatic hydrocarbons and female reproductive health: A scoping review. Reprod Toxicol. Oct, 73: 61-74.

Burchiel SW, Gao J. 2014. Polycyclic aromatic hydrocarbons and the immune system. Encyclopedia Immunotoxicology, ed Vohr H-W. Berlin: Springer. 1192.

Burchiel SW, Luster, MI. 2001. Signaling by environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in human lymphocytes. Clin. Immunol. 98: 2–10.

Directive 2004/107/EC. 2004. Directive 2004/107/EC of the European Parliament and the Council relating to arsenic, cadmium, mercury and polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air, Off. J. Eur. Union. L23: 3-16.

Duan W, et al. 2018. Association between polycyclic aromatic hydrocarbons and osteoporosis: data from NHANES, 2005-2014. Arch Osteoporos. 17, 13: 112.

English JS, et al. 2003. Environmental effects and skin disease. Br Med Bull. 68: 129-42.

Fiala Z, et al. 2006. Genotoxic effect of Goeckerman regimen of psoriasis. Arch Dermatol Res. 298: 243-51.

Freire C, et al. 2009. Urinary 1-hydroxypyrene and PAH exposure in 4-year-old Spanish children. Sci Total Environ. 407: 1562–1569.

Gale SL, et al. 2012. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and wheeze in a cohort of children with asthma in Fresno, CA. J Eposure Sci Environ Epidemiol. 22: 386–92

Kim HH, et al. 2013. Analysis of the association between air pollution and allergic diseases exposure from nearby sources of ambient air pollution within elementary school zones in four Korean cities. Environ. Sci. Pollut. Res. 20: 4831-4846.

Hew KM, et al. 2015. Childhood exposure to ambient polycyclic aromatic hydrocarbons is linked to epigenetic modifications and impaired systemic immunity in T cells. Clin Exp Allergy. 45, 1: 238-248.

Hofmann JN, et al. 2013. Polycyclic aromatic hydrocarbons: determinants of urinary 1-hydroxypyrene glucuronide concentration and risk of colorectal cancer in the Shanghai Women's Health Study. BMC Cancer. 13: 282.

Hou J. et al. 2020. Joint effect of polycyclic aromatic hydrocarbons and phthalates exposure on telomere length and lung function. J Hazard Mater. 15, 386: 121663.

Hrudkova M, et al. 2004. The effect of polycyclic aromatic hydrocarbons to bone marrow. Acta medica. Supplementum. 47: 75–81.

Huang X, et al. 2020. Association of prenatal exposure to PAHs with anti-Müllerian hormone (AMH) levels and birth outcomes of newborns. Sci Total Environ. 25, 723:138009.

Choi H, et al. 2008. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. Environ Health Perspect. 116, 5: 658–665

IARC. International Agency for Research on Cancer. 1983. Polynuclear aromatic compounds, Part 1: chemical, environmental and experimental data IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Lyon, France. IARC. 32:11–144.

IARC. International Agency for Research on Cancer. 1985. Polynuclear Aromatic Compounds. Part 4. Bitumens coal-tars and derived products, shale oils and soots. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Lyon, France. IARC. 35: 83–241.

Jongeneelen FJ. 2001. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Ann Occup hyg. 45, 1: 3–13.

Jung KH et al. 2012. Repeated exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and asthma: effect of seroatopy. Ann Allergy Asthma Immunol. 109: 249–54.

Klein GP, et al. 2006. Gas-phase ambient air contaminants exhibit significant dioxin-like and estrogen-like activity in vitro. Environ Health Perspect. 114, 5: 697–703.

Kondraganti SR, et al. 2003. Polycyclic aromatic hydrocarbon-inducible dna adducts: evidence by 32P-postlabeling and use of knockout mice for ah receptor-independent mechanisms of metabolic activation in vivo. Int J Cancer. 103: 5–11.

Kubincová P, et al. 2019. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Endocrine Disruption: Role of Testicular Gap Junctional Intercellular Communication and Connexins. Toxicol Sci. 1, 169: 70-83.

Kummer V, et al. 2008. Estrogenic activity of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in uterus of immature Wistar rats. Toxicol Lett. 180, 3:212–221.

Knuckles ME, et al. 2001. Acute and subchronic oral toxicities of benzo[a]pyrene in F-344 rats. Toxicol. Sci. 61: 382-388.

Madureira J, et al. 2015. Indoor air quality in schools and its relation with children's respiratory symptoms. Atmos. Environ. 118: 145-156.

Miller RL, et al. 2010. Polycyclic aromatic hydrocarbon metabolite levels and pediatric allergy and asthma in an inner-city cohort. Pediatr. Allergy Immunol. 21: 260-267.

Mizutani N, et al. 2007. Polycyclic aromatic hydrocarbons aggravate antigen-induced nasal blockage in experimental allergic rhinitis. J Pharmacol Sci. 105: 291-7.

Pastor-Belda M, et al. 2019. Bioaccumulation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons for Forensic Assessment Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. Chem Res Toxicol. Aug 19, 32: 1680-1688.

Patel AB, et al. 2020. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Sources, Toxicity, and Remediation Approaches. Front Microbiol. 11:562813.

Perera FP, et al. 2014. Early-life exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and ADHD behavior problems. PLoS One 9:e111670.

Perera FP, et al. 2009. Prenatal airborne polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and child IQ at age 5 years. Pediatrics. 12, 4:195-202.

Pulkrabova J, et al. 2016. Relationship between atmospheric pollution in the residential area and concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human breast milk. Sci Total Environ. 15, 562: 640-647.

Kelishadi R, et al. 2011. Overweight, air and noise pollution: universal risk factors for pediatric pre-hypertension. J. Res. Med. Sci. 16, 9: 1234-1250

Sram RJ, et al. 2017. The impact of air pollution to central nervous system in children and adults. Neuro endokrinol. Lett. 38, 6: 389 – 396.

Rajpara RK, et al. 2017. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) at the Gulf of Kutch, Gujarat, India: occurrence, source apportionment, and toxicity of PAHs as an emerging issue. Mar. Pollut. Bull. 119: 231–238.

Rengarajan T, et al. 2015. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on cancer. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 5: 182–189.

Rundle A, et al. 2012. Association of childhood obesity with maternal exposure to ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy. Am J Epidemiol. 1, 175: 1163-72.

Rundle A, et al. 2000 The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. Carcinogenesis. 21, 7: 1281-9.

Rundle A, et al. 2019. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood growth trajectories from age 5-14 years. Environ Res. 177: 108595.

Santodonato J. 1997. Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: relationship to carcinogenicity. Chemosphere. 34: 835-848.

Simko P. 2002. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in smoked meat products and smoke flavouring food additives. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 25, 770: 3-18.

Smith TL, et al. 2007. Species-specific testicular and hepatic microsomal metabolism of benzo (a) pyrene, an ubiquitous toxicant and endocrine disruptor. Toxicol. in vitro. 21: 753-758.

Terry MB, et al. 2019. Breast Cancer and the Environment Research Program (BCERP). Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: a framework for prevention research. Breast cancer research. 21, 1: 96.

Wang H, et al. 2007. Significant positive correlation of plasma BPDE-Albumin adducts to urinary 1-hydroxypyrene in coke oven workers. Biomed Environ Sci. 20:179-183.

Wang J, et al. 2005. Inhibition of progesterone receptor activity in recombinant yeast by soot from fossil fuel combustion emissions and air particulate materials. Sci Total Environ. 349, 1–3:120-128.

Wang J, et al. 2003. Presence of estrogenic activity from emission of fossil fuel combustion as detected by a recombinant yeast bioassay. Atmos Environ. 37, 23: 3225-3235.

Wenger D, et al. 2009. In vitro estrogenicity of ambient particulate matter: contribution of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons. J Appl Toxicol. 29, 3: 223-232.

Yan J, et al. 2004. Photomutagenicity of 16 polycyclic aromatic hydrocarbons from the US EPA priority pollutant list. Mutat. Res. Gen. Tox. En. 557: 99–108.

Yu H. 2002. Environmental carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons: photochemistry and phototoxicity. J. Environ. Sci. Heal. C20: 149-183.

Zhang Y, et al. 2014. Dietary and inhalation exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary excretion of monohydroxy metabolites – a controlled case study in Beijing. China Environ Poll. 184: 515-522.

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Manažment nemelanómovej rakoviny kože (NMSC - Non Melanoma Skin Cancer)
Rakovina z keratinocytov (KC- Keratinocyte Cancer)
Manažment kožného skvamocelulárneho karcinómu (cSCC)

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0135	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:
MUDr. Katarína Poláková, PhD.; MUDr. Zuzana Murárová, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu
Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti
členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora
Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

nemelanómová rakovina kože (NMSC) – rakovina z keratinocytov (KC), bazocelulárny karcinóm (BCC), kožný spinocelulárny karcinóm (cSCC), prevencia, epidemiológia, etiopatogenéza, klasifikácia, klinický obraz, diagnostika, terapia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Aktinická keratóza
BCC	Bazocelulárny karcinóm
BWH	Birmingham and Women´s Hospital
cSCC	Kožný skvamocelulárny karcinóm
EADO	Európska asociácia dermato-onkológie
EDF	Európske dermatologické fórum
EGFR	Receptor epidermálneho rastového faktora
EORTC	Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny
FNAC	(fine nedele aspiration cytology) aspiračná cytológia tenkou ihlou
GCP	Správna klinická prax (Good Clinical Practice)
GWAS	Genómové asociačné štúdie (genome-wide association studies)
HIV	(Human Immunodeficiency Virus)
HLA	Ľudský leukocytový antigén (Human leukocyte antigen)
HPV	Ľudský papiloma vírus (Human Papiloma Virus)
CHT	Chemoterapia
KA	Keratoakantóm
KC	Keratinocyt
lacSCC	Lokálne pokročilý SCC (localy advanced cSCC)
LU	Lymfatická uzlina
MAPK	(Mitogen-activated protein kinase)
MCS	(Micrografically controled surgery)
mcSCC	Metastatický kožný SCC
MMS	(Mohs micrografic surgery)
NMSC	Nemelanómová rakovina kože (Non Melanoma Skin Cancer)
NSAIDS	Nesteroidné protizápalové lieky
OCT	Optická koherentná tomografia
OTR	Transplantovaní pacienti (Organ Transplant Recipients)
PNI	(Perineurálna invázia)
RCM	(Reflexná konfokálna mikroskopia)
RT	Radioterapia
SLNB	(sentinel lymph node biopsy) biopsia sentinelovej uzliny
TNM	(Nádor, uzliny, metastázy)
UICC	(Union for International Cancer Control)
US	(ultra sound) sonografia
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia

Stupeň odporúčania A, B ,C ,X ,0 (16, 17)
A : dôrazné odporúčanie (musí sa)
B : odporúča sa (malo by sa)
C : nepresvedčivé odporúčanie (mohlo by sa)
X : neodporúča sa
0 : odporúčanie zatiaľ nerozhodnuté
Úroveň dôkazu Podľa Oxfordskej klasifikácie 2019 (5)

Kompetencie

Pacientov s nemelanómovou rakovinou kože v prípade nízko-rizikových skvamocelulárnych nádorov môže liečiť a dispenzarizovať dermatovenerológ, v prípadoch vysoko rizikových, lokálne pokročilých alebo metastatických nádorov je potrebné ich odoslanie do onkodermataologických centier. Pacientov môže odoslať dermatovenerológ.

Za liečbu pacientov s kožným skvamocelulárnym karcinómom v multidisciplinárnom tíme zodpovedá onodermatologické centrum v spolupráci s onkologickou chirurgiou, klinickou onkológiou, rádioterapeutickým pracoviskom. V tíme je aj sociálny pracovník, psychológ, ktorý realizuje psychodiagnostiku, psychoedukáciu, poskytuje špecifické psychoterapeutické intervencie, a zdravotná sestra, ktorá vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu, poskytujúceho starostlivosť pacientovi.

Úvod

Cieľom štandardného postupu je zlepšenie manažmentu pacientov s kožným skvamocelulárnym karcinómom. Postup by mal byť určený dermatovenerológom, všeobecným lekárom, otorinolaryngológom, chirurgom, plastickým chirurgom, cytológom, patológom, klinickým onkológom, rádioterapeutom a lekárom v paliatívnej starostlivosti. Mal by napomôcť k včasnému odosielaniu pacientov s príznakmi týchto ochorení na diagnostiku, predliečebné vyšetrovanie, mal by byť návodom na operačnú alebo inú liečbu, následné sledovanie po primárnej liečbe a liečbe recidív.

Nemelanómová rakovina kože je najčastejším typom rakoviny kože. Jej incidencia za posledné dekády celosvetovo stúpa. NMSC sú najčastejšie sa vyskytujúce malignity u oboch pohlaví a približne 70 - 80 % spomedzi nich predstavujú bazocelulárne karcinómy (BCC). Invazívny skvamocelulárny kožný karcinóm (cSCC) tvorí približne 20 % zo všetkých kožných malignít.

Základom vypracovania tohto štandardného postupu sú odporúčania expertov multidisciplinárnych tímov amerických odborníkov z roku 2018, Európskeho dermatologického fóra (EDF), Európskej asociácie dermato-onkológie (EADO) a Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC) z roku 2020.

Kožný skvamocelulárny karcinóm (cSCC).

Prevencia

Zvýšená expozícia ultrafialovému žiareniu, chronická alebo intermitentná, profesionálna alebo rekreačná v detstve a v dospelosti je spojená so zvýšeným rizikom pre BCC i SCC. Osvetové kampane sú zamerané na zníženie expozície UV žiarenie. Odporúča sa vynechať slnenie medzi 10.00 a 16.00 hodinou, nosenie dlhých rukávov, aplikácia sanskrínov, nepoužívanie solárií. V roku 2010 medzinárodná komisia pre neionizujúce žiarenie publikovala vyhlásenie o nevyhnutnosti ochrany pracovníkov pred UV žiarením, a vo viacerých krajinách je rakovina z keratinocytov oficiálne zaradená ako choroba z povolania u outdoorových povolaní.

Chemoprevencia môže redukovať riziko vzniku nových SCC alebo agresívnych SCC. Zo systémových liečiv sa testovali retinoidy, nicotinamide a NSAIDS. Nevýhodou retinoidov v reálnej praxi je ich teratogenita.

Voči riziku namierené skríningové postupy boli vyvinuté aj pre skupiny orgánovo transplantovaných pacientov, ktorí majú kvôli imunosupresívnym liekom mnohonásobne vyššie riziko pre vznik NMSC voči bežnej populácii. Posttransplantačne je vhodné konvertovať inhibítory kalcineurínu na novšie liečivá -mTOR inhibítory a azathioprine nahradiť mycophenolate mofetilom.

Epidemiológia

cSCC je druhý najčastejší spomedzi keratinocytových nádorov kože. Tvorí približne 20 %. Väčšina primárnych cSCC (80 - 90 %) je lokalizovaných na hlave a krku. Predikuje sa naďalej vzostup incidencie. Incidencia sa zvyšuje vekom, spája sa so svetlejším fototypom, je častejšia u mužského pohlavia, závisí od zemepisnej šírky, je vyššia v miestach s vyšším počtom hodín slnečného žiarenia. Pravdivé dáta o incidencii neexistujú, onkologické registre nemajú presné dáta aj kvôli vysokej incidencii týchto nádorov a ich nízkej mortalite. Konsenzus odborníkov považuje údaje uvádzané v registroch za podstatne podhodnotené.

Patofyziológia

Okrem expozície UV žiareniu (slnko, soláriá), ktoré je považované za najdôležitejší príčinný faktor pre vznik cSCC sa za významné považujú aj imunosupresia, liečba s BRAF inhibítormi u pacientov s metastatickým melanómom (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib), ak sa používa kombinácia BRAF/MEK inhibítorov je riziko vzniku cSCC nižšie. Riziko zvyšujú aj beta-HPV subtypy a fajčenie. Aj keď väčšina cSCC vyrastá z aktinických keratóz (AKs) a objavuje sa u pacientov s chronickým fotostarnutím. Pomer reálne transformovaných AKs do cSCC je veľmi nízky (počas 5-ročného sledovania menej ako 1 / 1000 za rok). Výrazne vyšší výskyt cSCC sa opísal u orgánovo transplantovaných jedincov (OTR), u pacientov s chronickou lymfocytárnou leukémiou alebo s HIV. 9 - 18 násobne vyššie riziko mali aj recipienti transplantovaných kmeňových buniek v dánskej a americkej populácii.

Mechanizmus vývoja cSCC sa pripisuje hyperproliferácii keratinocytov, ktorá je vyvolaná paradoxnou aktiváciou MAPK signálnej cesty (mitogen-activated protein kinase) u divokých BRAF buniek, obzvlášť za prítomnosti onkogénnych RAS mutácií.

Bol opísaný aj vývoj cSCC u pacientov počas liečby s vismodegibom (inhibítor hedgehog signálnej cesty) u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým BCC.

Gény, ktoré sú alterované u cSCC vplyvom UV žiarenia zahŕňajú TP53, CDKN2A (kontrola bunkového cyklu), NOTCH1 a NOTCH2, epigenetické regulátory KMT2C, KMT2D, TET2 a mutácie receptorov TGF beta.

Genómové asociačné štúdie (GWAS) ozrejmili polymorfizmy s jedným nukleotidom spojené s rizikom cSCC a zahŕňajú MC1R, ASIP, TYR, SLC45A2, OCA2, IRF4, BNC2, metastatický supresorový gén CADM1, AHR a transkripčný faktor, ktorý reguluje proliferáciu buniek a SEC 16A zapojený do sekrécie a celulárnej proliferácie.

Úlohu zohrávajú aj niektoré varianty HLA antigénov (human leukocyte antigen) a os tvorená proteínom 1 programovej smrti buniek / a jeho ligandu-1 (PD-1/PD-L1). Expresia PD-L1 bola detekovaná asi u 26 % primárnych cSCC a temer v 50 % u metastatických lézií.

Klasifikácia

Táto sa odvíja z 8. vydania UICC (Union for International Cancer Control, 2017) a z 8. vydania AJCC (American Joint Committee on Cancer, 2017) a z T klasifikačného systému BWH (Birmingham and Women´s Hospital).

Tabuľka č. 1

	TNM klasifikácia UICC, TNM 8. vydanie 2017 (okrem očných mihalníc, hlavy/krku, perianálnej oblasti, vulvy a penisu)
T - nádor	
TX	primárny nádor sa nedá identifikovať
T0	žiadny dôkaz primárneho nádoru
Tis	carcinoma in situ
T1	tumor < 2 cm v najväčšom rozmere
T2	tumor > 2 cm a < 4 cm v najväčšom rozmere
T3	tumor > 4 cm v najväčšom rozmere alebo menšia erózia kosti alebo PNI alebo hlboká invázia
T4a	tumor s celkovým postihnutím kostnej korticalis/drene
T4b	tumor s postihnutím osového skeletu vrátane foraminálneho postihnutia a postihnutia vertebrálnych otvorov po epidurálny priestor
N - regionálne lymfatické uzliny	
Nx	regionálne lymfatické uzliny nemožno hodnotiť
N0	žiadne metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách
N1	metastáza v jednej lymatickej uzline < 3 cm v najväčšom rozmere
N2	metastáza v jednej ipsilaterálnej uzline > 3 cm a < 6 cm v najväčšom rozmere alebo mnohopočetné ipsilaterálne uzliny všetky < 6 cm v najväčšom rozmere
N3	metastáza v lymfatickej uzline > 6 cm v najväčšom rozmere
M - vzdialené metastázy	
M0	žiadne vzdialené metastázy
M1	choroba so vzdialenými metastázami

V prípade mnohopočetných simultánnych cSCC (okrem očných mihalníc, hlavy / krku, perianálnej oblasti, vulvy, penisu), sa klasifikuje nádor s najvyššou T kategóriou a počet ďalších separátnych tumorov sa označí v zátvorke, napr. T2 (5).

a) hĺbka invázie je definovaná ako invázia za podkožným tukom alebo > 6 mm (meranie od stratum granulosum priľahlej normálnej epidermis po bázu nádoru). PNI pre T3 klasifikáciu je definované ako klinické alebo rádiografické postihnutie príslušných nervov bez invázie do foramenu alebo lebečnej spodiny.

b) kontralaterálne uzliny u iných cSCC nádorov ako hlava / krk sú vzdialené metastázy.

Tabuľka č. 2

Štádiá založené na AJCC/UICC TNM 8. vydanie pre cSCC (2017) (pre všetky lokality cSCC, okrem perianálnej oblasti, vulvy, penisu a očných mihalníc)			
Štádium 0	Tis	N0	M0
Štádium I	T1	N0	M0
Štádium II	T2	N0	M0
Štádium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Štádium IV A	T1,T2,T3	N2, N3	M0
	T4	akékoľvek N	M0
Štádium IV B	akékoľvek T	akékoľvek N	M1

Klinický obraz

Rozličná klinická prezentácia cSCC závisí od veľkosti nádoru, jeho diferenciácie, prítomnosti pigmentácie, lokalizácie a kožného fototypu. Najčastejšie sa objaví v miestach solárnej expozície (hlava, krk, horné končatiny, dorzum rúk). Jedným z najsilnejších prediktorov je prítomnosť aktinických keratóz.

Vo včasnej minimálne invazívnej fáze je cSCC viditeľný ako plak alebo papulka, niekedy so šupinatým / hyperkeratotickým povrchom, často sa ťažko diferencuje od hyperkeratotickej AK alebo in situ SCC. Časom rastie s chrastami a ulceráciou, môže byť aj pigmentovaný. Dobre diferencované cSCC sa zvyčajne ľahko diagnostikujú ako hyperkeratotické a verukózne tumory, niekedy aj krateriformné.

Zle diferencované cSCC ako mäsovo-červené, nerohovatejúce tumory, majú často ulceráciu a sú ťažko odlíšiteľné od iných nádorov ako amelanotický melanóm, resp. od kožných metastáz Merkel cell karcinómu, fibroxantómu, adnexálnych tumorov.

Keratoacanthoma (dobre diferencovaný cSCC) rýchlo rastie na normálnej koži, môže spontánne regredovať. Prejavuje sa ako kupolovitá papula vyplnená keratínom, zvyčajne v miestach exponovaných slnečnému žiareniu.

Lokálne pokročilý cSCC (LacSCC) môže rezultovať z mnohopočetných relapsov po nesprávnom iniciálnom manažovaní primárneho SCC alebo priamo z vysoko biologicky agresívneho SCC. To vyústi do väčších nádorov s induráciou okolitej kože a možnou inváziou do susedných anatomických lokalít (ako orbita, sínusy), môže byť spojený s bolestivosťou. Metastatický SCC (mcSCC) sa môže prezentovať in-transitnými, uzlinovými alebo vzdialenými metastázami. Klinické vyšetrenie drenážnej oblasti a zobrazovacie techniky sú potrebné na určenie štádia u vysokorizikových cSCC, kde okrem klinického vyšetrenia, je potrebné vylúčiť metastázovanie nádoru.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Dermatoskopia a iné neinvazívne techniky

Dermatoskopia môže byť nápomocná pri nejednoznačných prípadoch, pri minimálne invazívnych cSCC alebo pri pigmentových variantoch cSCC, dajú sa nájsť cievne štruktúry podobné glomerulom, zoskupené cievy, sponkovité cievy a vyrovnanie bodiek a ciev. U keratinizujúcich cSCC vidno abnormálnu keratinizáciu vlasových folikulov a adnexálnych štruktúr s belavými kruhmi, sú častejšie na tvári a korelujú s dobre diferencovanými nádormi. U zle diferencovaných cSCC sú diagnostickými kritériami červená farba, nepravidelné / atypické cievy a nedostatok bielej farby, nedostatok šupín / keratínu.

Z ďalších techník in vivo sú to reflexná konfokálna mikroskopia (RCM) a optická koherentná tomografia (OCT), v rutinnej diagnostike sa nepoužívajú, skôr v limitovaných prípadoch. Hoci RCM má charakteristiky dobre korelujúce s histopatológiou (parakeratóza, atypické keratinocyty, cievne alterácie), limitovaná penetrácia lasera brzdí vyšetrenie nádoru v celej hrúbke. V klinickej praxi možno RCM bude diferencovať medzi cSCCs a BCCs (basal cell carcinoma). OCT umožňuje vertikálne rezy tkaniva do hĺbky 1 - 2 mm, môže napomáhať v rozlíšení foriem in situ od včasných invazívnych cSCC.

Histopatologická diagnostika

Biopsia alebo excízia a histologické overenie sa odporúča u všetkých klinicky suspektných cSCC. Podľa veľkosti nádoru a terapeutického prístupu môže byť iniciálne aj incízna alebo excízna biopsia, či punch biopsia. Predoperačne treba uvádzať najväčší klinický rozmer lézie (vrátane periférneho zápalového lemu), nakoľko sú súčasťou ďalších prognostických hodnotení.

CSCC je atypický epiteliálny tumor, presahujúci z epidermis do dermis. Podobne ako bunky stratum spinosum epidermis, bunky majú tendenciu rohovatieť a formovať rohovinové perly.

Klasifikácia SCC podľa WHO, 2018 je uvedená v tabuľke č. 3. Do WHO klasifikácie nie je doteraz zaradený dezmoplastický SCC s vysokým pomerom strómy a úzkych pruhov buniek, ktorý výrazne infiltruje perineurálne a perivaskulárne priestory. Je považovaný za vysoko rizikový histologický podtyp.

Tabuľka č. 3

WHO klasifikácia (2018) kožných nádorov: SCC
Skvamocelulárny karcinóm inak neurčený
Keratoakantóm (dobre diferencovaný SCC)
Akantolytický SCC
Vretenobunkový SCC
Verukózny SCC
Svetlobunkový SCC
Iné (zriedkavé) varianty
SCC so sarkomatoidnou diferenciáciou
Lymphoepithelioma-like karcinóm
Pseudovasksulárny SCC
SCC s osteoblastmi-like obrovskými bunkami
SCC in situ (morbus Bowen)

Definitívna histopatologická správa (po excízii) by mala obsahovať histologické rizikové faktory, relevantné pre štádium a prognózu cSCC vrátane hrúbky, hĺbky invázie, prítomnosti alebo neprítomnosti perineurálnej invázie (PNI), kalibru nervov s PNI, stupňa diferenciácie, statusu laterálnych i hlbokých okrajov, histologického subtypu, lymfovaskulárnej invázie. Podobne ako pri melanóme sa meria maximálna vertikálna hrúbka tumoru od stratum granulosum normálnej epidermis po najspodnejší okraj nádoru v milimetroch.

Aj keď je celkové riziko postihnutia lymfatických uzlín relatívne nízke (približne 5 %), všetci pacienti majú byť klinicky dôkladne vyšetrení aj s palpáciou lymfatických uzlín. Tento postup je u väčšiny nízko-rizikových cSCC dostatočný. V prípade klinicky detekovateľných regionálnych lymfatických uzlín sa odporúča cytologické vyšetrenie pomocou aspirácie tenkou ihlou (FNAC).

Zobrazovacie techniky pre lacSCC a vzdialené metastázy sa konzultujú v multidisciplinárnom tíme, v ňom rozhoduje rádiodiagnostik o najvhodnejších zobrazovacích modalitách. Pri veľkých tumoroch, kde sa predpokladá postihnutie pod nimi ležiacich štruktúr (invázia do orbity, PNI) sa na určenie rozsahu tumoru alebo prítomnosti metastáz indikuje CT, či MRI. CT alebo PET / CT sú excelentné techniky na detekciu metastáz vo vzdialených orgánoch.

Odporúčanie č. 1

Odporúčania zobrazovacích techník podľa štádií	
Zobrazovacie techniky pre cSCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
GCP (good clinical practice) Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 80 %	pacienti s nízkorizikovým cSCC podstupujú len fyzikálne vyšetr. bez zobrazov. techník, tieto len ak to vyžaduje klinický nález. Pacienti s primárnym cSCC s vysokorizikovými črtami bez palpovateľných LU podstupujú sonografiu (US) alebo CT. Preferuje sa US ako minimálne invazívna a cenovo prístupná. Pri podozrení na postihnutie hlbšie ležiacich štruktúr, sa na určenie rozsahu lokál. infiltrácie indikuje CT (kosti) alebo MRI (mäkké tkanivá). LacSCC vyžaduje zobrazovacie techniky na vylúčenie metastáz. cSCC s postihnutím LU vyžaduje vyšetrenie celého kožného povrchu a zobrazovacie techniky na vylúčenie vzdialených metastáz

Biopsia sentinelovej uzliny sa u invazívnych cSCC v súčasnosti neodporúča, iba pre pacientov v klinických štúdiách, pretože chýbajú dôkazy o skutočnom vplyve na prognózu ochorenia a charakteristiky pacientov, pre ktorých by tento postup mohol byť prínosom, nie sú dobre definované.

Liečba

Odstránenie nádoru je hlavným zmyslom chirurgického zákroku, ktorý je primárnou liečbou cSCC. Potrebné je aj zachovanie funkčnosti a prijateľný kozmetický efekt. Väčšina cSCC sa dá úspešne liečiť samotnou chirurgickou excíziou s dobrou prognózou a liečiteľnosťou vyššou ako 90 %.

Rádioterapia môže byť ako primárna liečba u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chirurgickú liečbu (lokálne pokročilé ochorenie, komorbidity, odmietnutie chirurgického zákroku) alebo v prípadoch, kedy nie je možná kuratívna chirurgia alebo by bol takýto zákrok mutilujúci.

Adjuvantná liečba je definovaná ako prídavná liečba, buď systémová alebo radiačná, ktorá sa podáva po kompletnej primárnej chirurgickej resekcii s cieľom redukovať riziko rekurencie.

Systémové terapeutické modality s liečebným zámerom pre pokročilý cSCC zahŕňajú imunoterapiu, z cielených liečiv inhibítory epidermálneho rastového faktora (EGFRI), chemoterapiu a elektrochemoterapiu. Cemiplimab (imunoterapia) bol schválený FDA v roku 2018 a EMA v roku 2019 pre liečbu pacientov s metastatickým cSCC (mcSCC) alebo lokálne pokročilým cSCC (lacSCC), ktorí sú nevhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívnu rádioterapiu. Cemiplimab je v Slovenskej republike zaregistrovaný, liek však u nás nie je zatiaľ štandardne dostupný. Cemiplimab je plne humanizovaná monoklonálna

protilátka imunoglobulínu G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovej bunkovej smrti PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandami PD-L1 a PD-L2. Zapojenie PD-1 pomocou ligandov PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované bunkami prezentujúcimi antigén a môžu byť exprimované nádorovými bunkami a/alebo inými bunkami v mikroprostredí nádorov, vedie k inhibícii funkcie T buniek, ako je proliferácia, sekrécia cytokínov a cytotoxická aktivita. Cemiplimab zosilňuje odpovede T buniek, vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády väzby PD- na ligandy PD-L1 a PD-L2.

U všetkých pacientov s pokročilým ochorením je potrebný multidisciplinárny prístup.

Chirurgická excízia

Odporúčanie č. 2

Standardné postupy	
Chirurgická liečba primárneho cSCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 2 Sila konsenzu: 100%	chirurgická excízia s histologickým overením cieľom je kompletná excízia (R0) s histologickým overením laterálnych okrajov a spodiny. Veľkým nádorom a nádorom v rizikových lokalit. môže predchádzať punch alebo incízna biopsia s histologickým overením a naplánovaním násled. kompletnej excízie v prípade pozitívnych okrajov reexcízia

Odporúčanie č. 3

Standardné postupy	
Chirurgia a bezpečné okraje	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 2 – 3 Sila konsenzu: 85 %	nízko-rizikové cSCC excidovať s 5 mm bezpečnostným lemom vysoko-rizikové cSCC excidovať s 6-10 mm bezpečnost. lemom alebo technikoch MMS/MCS

Odporúčanie č. 4

Standardné postupy	
GCP (good clinical practice) Sila konsenzu: 90 %	kým nie je histologicky potvrdená resekcia R0 uzavretie rany lokálnym tkanivovým lalokom nie je možné

Chirurgia pri postihnutí regionálnych lymfatických uzlín

Odporúčanie č. 5

	
Terapeutická disekcia lymfatických uzlín	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 95 %	terapeutická disekcia regionálnych LU sa má vykonať pri klinicky alebo rádiologicky detekovaných mts do LU, čo je potvrdené aj cytologicky alebo biopticky. Rozsah chirurgickej resekcie určuje chirurg v spolupráci s interdiciplinárnym tímom

Odporúčanie č. 6

	
Elektívna disekcia lymfatických uzlín pre cSCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: X Úroveň dôkazu: 4 Sila konsenzu: 100 %	elektívna disekcia LU pre cSCC by sa nemala vykonávať

Odporúčanie č. 7

	
Elektívna disekcia lymfatických uzlín pri mcSCC do glandula parotis	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: C Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 95 %	elektívna krčná disekcia môže byť diskutovaná a ponúknutá pri mcSCC do glandula parotis

Rádioterapia

Odporúčanie č. 8

Definitívna primárna RT	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 100 %	primárna RT by mala byť alternatívou voči chirurgii u inoperabilných alebo ťažko-operovateľných nádorov alebo pri nesúhlase pacienta s chirurgickou excíziou

Odporúčanie č. 9

Adjuvantná RT	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: B Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 85 %	adjuvantná RT sa má aplikovať u cSCC v oblasti hlavy a krku s metastázami do regionálnych LU a pri extrakapsulárnom šírení. Pooperačná RT sa má aplikovať po chirurgickej excízii pre cSCC ak sú pozitívne okraje a reexcízia nie je možná

Adjuvantná systémová liečba

Nie sú validované dáta, ktoré by podporovali používanie systémovej adjuvantnej chemoterapie pri lokalizovanom cSCC po resekcii RO. V súčasnosti prebiehajú klinické skúšania s protilátkami anti-PD-1 (cemiplimabom a pembrolizumabom).

Neoadjuvantná liečba

Zmyslom neoadjuvantnej liečby je zmenšiť veľkosť nádoru pred chirurgickým zákrokom tak, aby ostal menší chirurgický defekt a bola možná ľahšia rekonštrukcia. Existujú len malé počty pacientov liečených v neoadjuvantnom režime s EGFRI a očakávajú sa výsledky neoadjuvantnej aplikácie cemiplimabu.

Liečba intranzitných metastáz

Odporúča sa kompletné chirurgické odstránenie satelitných alebo intranzitných metastáz, ak je to technicky možné. Adjuvantná terapia môže byť v takýchto prípadoch prínosom. Pri mnohopočetných, neresekovateľných metastázach na končatinách sa upúšťa od amputácie, nakoľko táto nemala vplyv na prognózu ochorenia a v súčasnosti sú dostupné viaceré lokálne a systémové alternatívy zabraňujúce mutilácii. Z lokálnych modalít sú to RT, intralezionálna chemoterapia, intralezionálna aplikácia interferonu alfa, elektrochemoterapia alebo izolovaná perfúzia končatín. Zo systémových modalít: retinoidy, chemoterapia,

EGFRI, imunoterapia s anti PD-1. U imunosuprimovaných pacientov redukcia alebo vynechanie imunosupresívnych liekov.

Systémová liečba pokročilého cSCC
Imunoterapia s inhibítormi cieľových bodov imunity

Odporúčanie č. 10

	
Imunoterapia pre lacSCC alebo mcSCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: A Úroveň dôkazu: 2 Sila konsenzu: 100 %	pacienti s mcSCC alebo lacSCC, nevhodní na kuratívny chirurgický zákrok alebo kuratívnu RT, by mali dostávať liečbu s protilátkami anti PD-1 (cemiplimab, pembrolizumab)

Odporúčanie č. 11

	
EGFR inhibítory	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: C Úroveň dôkazu: 3 Sila konsenzu: 80 %	cetuximab možno použiť u pacientov s lacSCC a mcSCC, ktorí zlyhali v odpovedi alebo netolerovali imunoterapiu. Cetuximab v kombinácii s CHT alebo RT sa favorizuje voči monoterapii s cetuximabom

Odporúčanie č.12

	
Chemoterapia pri lacSCC alebo mcSCC	**Odporúčania založené na dôkazoch**
Stupeň odporúčania: C Úroveň dôkazu: 3 – 4 Sila konsenzu: 90 %	CHT možno použiť u pacientov, ktorí neodpovedajú alebo netolerujú imunoterapiu s anti-PD-1. Preferujú sa lieky na báze platiny, CHT je účinnejšia, ak sa kombinuje s EGFRI alebo s RT

Elektrochemoterapia
Elektrochemoterapia pre cSCC spočíva v i.v. aplikácii bleomycínu alebo cisplatiny, nasleduje nasadenie ihlovej elektródy do tumoróznej masy a pulzná aplikácia. Účinnosť elektrochemoterapie v zmysle kontroly ochorenia a lokálnej odpovede sa udáva v rozpätí 20 % - 70 %. Elektrochemoterapiu možno použiť aj na zníženie progresie nádoru s benefitom voči krvácaniu a iným symptómom spojeným s tumoróznou masou.

Prognóza

Väčšina cSCC ak sa lieči zavčasu a správne, zriedkavo metastázuje. Väčšina týchto nádorov má veľmi dobrú prognózu, s viac ako 5-ročným prežívaním u vyše 90 % pacientov. Rekurencia sa odhaduje asi u 4,6 % pacientov, 3,7 % má nodálne postihnutie a 2,1 % pacientov na toto ochorenie umiera. Najviac pacientov s mcSCC má metastázy v oblasti hlavy a krku alebo v oblasti lymfatických uzlín slinnej žľazy. Riziko sa zvyšuje vekom, u mužov, u pacientov s imunosupresiou, pri lokalite na ušnici a pere.

Ďalšie sledovanie (follow- up)

Pacientov s cSCC treba dôsledne sledovať, aby sa včas zachytila prípadná rekurencia alebo vývoj ďalších keratinocytových nádorov a melanómu. Pacientov treba dôsledne kontrolovať najmä v prvých rokoch po stanovení diagnózy. Frekvencia kontrolných vyšetrení závisí od rizika lokality primárneho cSCC, lokálnej rekurencie, či metastatického šírenia.

Sledovanie všetkých pacientov má obsahovať fyzikálne vyšetrenie, vrátane vyšetrenia celého kožného povrchu, vyšetrenie a palpáciu miesta excízie, vyšetrenie in-tranzitnej cesty a regionálnych lymfatických uzlín.

Histopatologicky diagnostikované primárne nízkorizikové cSCC u starších pacientov v lokalitách exponovaných slnečnému žiareniu nevyžadujú dlhodobé sledovanie, frekvencia a dĺžka sledovania podľa zhodnotenia rizikových faktorov. Klinické vyšetrenie každých 6 - 12 mesiacov počas 5 rokov, bez zobrazovacích vyšetrení, predpokladá sa nízke riziko rekurencie alebo nových kožných nádorov.

Vysokorizikové primárne cSCC sa majú počas prvých 2 rokov klinicky sledovať každých 3 - 6 mesiacov, v 3 - 5 roku každých 6 - 12 mesiacov, potom 1krát ročne. Ultrazvuk lymfatických uzlín každých 3 - 6 mesiacov počas 2 rokov (v závislosti na posúdení rizika a predchádzajúcich nálezov). Predpokladá sa riziko lokálnej rekurencie alebo nových kožných nádorov aj riziko regionálnych metastáz.

Lokálne pokročilé alebo metastatické cSCC treba klinicky sledovať každé 3 mesiace počas 5 rokov, potom každých 6 - 12 mesiacov. Zo zobrazovacích vyšetrení ultrazvuk lymfatických uzlín každých 3 - 6 mesiacov počas 5 rokov, potom každých 6 - 12 mesiacov. CT, MRI alebo PET / CT každých 3 - 6 mesiacov počas 3 rokov, potom individuálne podľa symptómov a štádia. Predpokladá sa vysoké riziko regionálnych a vzdialených metastáz.

U imunosuprimovaných pacientov (orgánovo transplantovaní, pacienti s chronickou lymfocytovou leukémiou alebo s xeroderma pigmentosum) je potrebné klinické sledovanie počas celého života v 3 - 6 mesačných intervaloch podľa charakteristiky primárnych nádorov. Zobrazovacie vyšetrenia podľa charakteristiky primárnych nádorov. Predpokladá sa veľmi vysoké riziko nových kožných nádorov a rekurencie.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Pri liečbe cSCC možno počítať s dočasnou pracovnou neschopnosťou, pokiaľ sa nedosiahne uspokojivá kompenzácia klinického stavu a potrebná funkčná schopnosť. Pri pokročilejšom ochorení alebo pri progresii ochorenia možno zvážiť dlhodobú pracovnú neschopnosť, v indikovaných prípadoch je potrebné osobitné posúdenie pre účel priznania invalidity.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Organizácia starostlivosti sa popisuje v bode Kompetencie. Diagnosticko-terapeutickým štandardom vypracovaným pre cSCC sa riadia vo svojej činnosti všeobecní lekári pre dospelých, otorinolaryngológovia, chirurgovia, plastickí chirurgovia, chirurgovia v onkologických centrách, neštátni dermatovenerológovia, dermatovenerológovia vo všetkých typoch nemocníc, dermatovenerológovia na iných dermatovenerologických pracoviskách a v onkodermatologických centrách, klinickí rádioterapeuti, klinickí onkológovia.

Ďalšie odporúčania

Platba od zdravotných poisťovní je potrebná pre všetky dermatologické a chirurgické pracoviská, ktoré zabezpečujú liečbu nízko-rizikových operabilných cSCC, pre onkodermatologické centrá, ktoré zabezpečujú liečbu pacientov so všetkými formami kožných skvamocelulárnych karcinómov (nízkorizikových, vysoko rizikových, lokálne pokročilých a metastatických) v spolupráci s onkologickým chirurgom, rádioterapeutom a klinickým onkológom. Predpokladom kontroly kvality liečby (celkové prežívanie) pacientov s cSCC je pravidelná aktualizácia Národného onkologického registra (NOR).

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

U operabilných nízkorizikových foriem cSCC zodpovedá za liečbu dermatovenerológ, chirurg v ambulantnej alebo nemocničnej praxi, pri nízko rizikových, vysoko rizikových, lokálne pokročilých a metastatických formách cSCC dermatovenerológ onkodermatologického centra v spolupráci s onkologickým chirurgom, s rádioterapeutickým a chemoterapeutickým pracoviskom. U inoperabilných štádií zodpovedá za liečbu rádioterapeutické a chemoterapeutické pracovisko.

Alternatívne odporúčania

Odporúčanie č. 13

Standardné postupy	
Deštrukčné techniky	**Odporúčania založené na konsenze**
GCP (good clinical practice) Sila konsenzu: 95 %	deštruktívne techniky ako kyretáž a elektrodesikácia, kryoterapia, fotodynamická liečba a laserová liečba, sa neodporúčajú v liečbe primárnych invazívnych cSCC. Výnimky možno zvážiť pri nádoroch malej veľkosti a/alebo pri mnohopočetných cSCCs v nízko-rizikových oblastiach, kde nie je chirurgia možná alebo by mala neakceptovateľné následky

Špeciálny doplnok štandardu

Zatiaľ nie je potrebný.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Plánovaný audit a revízia tohto štandardného diagnostického a terapeutického postupu po 5 rokoch, resp. ad hoc pri novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky a liečby cSCC v čo najskoršom čase, kedy je možné takýto postup zaviesť do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Klinický audit, zber indikátorov (vrátane multidisciplinárnej úrovne posudzovania kvality života) a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri revízii.

Literatúra

1. Alam M, Armstrong A, Baum CH , et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma.J Am Acad Dermatol 2018 ,78: 560-578.
2. Collins L, Asfour L, Stephany M ,et al. Managerment of Non-melanoma Skin Cancer in Transplant Recipients. Clinical Oncology 2019 , 31 : 779-788.
3. Gee HE ,Veness MJ . High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.Current Otorhinolaryngology Reports.2018,6 : 120-128.
4. Gellrich FF , Huning S, Beissert S, et al. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 ,33 (8) :38-43.
5. Howick J,Chalmers I, Glasziou P,Greenhalgh T,Heneghan C, Liberati A , et al. In : Group OLoEW ,editor.the oxford levels of evidence 2 : Oxford Center for Evidence-Based Medicine.https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653.Access Date : 23.April 2019.
6. Keyal U,Bhatta AK, Zhang G, Li Wang X. Present and future perspectives of photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma.J Am Acad Dermatol 2019 ,80 :765-773.
7. Mendez T ,Saffari S,Cowan JM ,et al. Delineating cell behavior and metabolism of non-melanoma skin cancer in vitro. In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal 2020,56 :165-180.
8. Nägeli MC , Ramelyte E , Dummer R. Cutaneous squamous cell carcinomas on special locations : perioral,periocular and genital area. J Eur Acad Dermatol Venereol . 2019 ,33 (8) : 21-24.
9. Perez MC ,Luu C ,Sarnaik AA, Zager JS. Considerations for Nonmelanoma Skin Cancer : Clinical Presentation. Springer International Publishing AG.2018 :75-87.
10. Pfeifer GP. Mechanisms of UV-induced mutations and skin cancer. Genome Instability & Disease 2020, 1 : 99-113.
11. Plasmeijer EI , Sachse MM, Gebhardt C, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) and immunosurveillance-the impact of immunosuppression on frequency of cSCC. J Eur Acad Dermatol Venereol .2019 ,33 (8) :33-37.
12. Schmitz L , Kanitakis J .Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity.J Eur Acad Dermatol Venereol.2019, 33 (8) : 11-15.
13. Schmitz L, Gambichler T, Kost C , et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. Br J Dermatol.2019,180 (4) :916-921.
14. Schmults CD , Karia PS, Carter JB , et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma a 10-year,single-institution cohort study. JAMA Dermatol.2013 ,149 (5) : 541-547.
15. Stang A, Khil L, Kajuter H , et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma : comparison across the continents. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 ,33 (8) : 6-10.
16. Stratigos AJ ,Garbe C ,Dessinioti C ,Lebbe C, Bataille V , Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideeline on invasive squamous cell carcinoma of the skin : Part 2. Treatment. European Journal of Cancer ,https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.008
17. Stratigos AJ ,Garbe C,Dessinioti C ,Lebbe C, Bataille V ,Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin : Part 1. Epidemiology,diagnostics and prevention. European Journal of Cancer 2020, 128 : 60-82.
18. Weber P, Tschandl P, Sinz CH, et al . Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions : Recent Advances, Updates and Revisions. Cur Treat Options in Oncol. 2018 , 19 (11) :56 : 1-17
19. Willenbrink TJ , Jambusaria - Pahlajani A , Arron S , et al. Treatment approaches in immunosuppressed patients with advanced cutaneous squamous-cell carcinoma.J Eur Acad Dermatol Venereol.2019, 33 (8) : 38-43.
20. Zink A. Trends in the treatment and prevention of keratinocyte carcinoma (non-melanoma skin cancer).Curent Opinion in Pharmacology 2019, 46 : 19-23.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnostický a terapeutický postup u pacienta s hyperprolaktinémiou

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0082	*15. januára 2020*	*Schválené*	*3.marca 2020*
0082R1	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Jana Kollerová, PhD. ; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

hyperprolaktinémia, prolaktinóm, galaktorea, hypogonadizmus

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ACTH	adrenokortikotropný hormón
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanínaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
Bi-c	bilirubín celkový
CT	počítačová tomografia
FSH	folikulostimulačný hormón
fT4	"free thyroxin", voľný tyroxín
GMT	gamagutamyltransferáza
HCG	choriogonadotropín
IGF1	"insulin-like factor 1"
IRMA	imunorádiometrická esej
LH	luteinizačný hormón
MEN	mnohopočetná endokrinná neoplázia
MRI	"magnetic resonance imaging", magnetická rezonancia
PRL	prolaktín
RIA	rádioimunoesej
TSH	tyreostimulačný hormón
TU	tumor

Klasifikácia váhy dôkazov:
The GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation)

Trieda dôkazov:

1. - odporúčame
2. – navrhujeme

Kvalita dôkazov:

⊕○○○ veľmi nízka kvalita dôkazov

⊕⊕○○ nízka úroveň kvality dôkazov

⊕⊕⊕○ stredná úroveň kvality dôkazov

⊕⊕⊕⊕ vysoká úroveň kvality dôkazov

Kompetencie

Inštitúcia:

- **záchyt**
  - endokrinologická ambulancia
  - ambulancia pediatrickej endokrinológie a diabetológie a porúch látkovej premeny a výživy
  - gynekologicko-pôrodnícka ambulancia
  - urologická ambulancia
  - neurologická ambulancia
  - ambulancia všeobecného lekára
  - ambulancia pediatra
- **diagnostika**
  - endokrinológ
  - pediatrický endokrinológ a diabetológ
  - gynekológ a pôrodník
  - urológ
  - lekár reprodukčnej medicíny
  - rádiológ
  - oftalmológ
  - laboratórny diagnostik
  - neurochirurg
  - rádiológ
  - sestra
- **liečba**
  - endokrinológ
  - pediatrický endokrinológ a diabetológ
  - gynekológ a pôrodník
  - sestra
  - neurochirurg
  - radiačný onkológ
  - psychológ
  - sociálny pracovník

- V prípade **komplikovaných nálezov** - rozsiahlych makroadenómov s útlakom zrakovej dráhy, prolaktinómov s rezistenciou na liečbu, so suspektnou malígnou transformáciou, prolaktinómov spoluprodukujúcich rastový hormón - je vhodné riešiť pacienta na špecializovaných endokrinologických pracoviskách s možnosťou vytvorenia multidisciplinárneho tímu endokrinológ / pediatrický endokrinológ a diabetológ, neurochirurg, rádiológ, radiačný onkológ, oftalmológ, eventuálne gynekológ a pôrodník alebo urológ.

Komplexná starostlivosť: endokrinológ, pediatrický endokrinológ a diabetológ

Úvod

Prolaktín je hormónom adenohypofýzy. K jeho syntéze dochádza v laktotrofných bunkách a sekrécia prolaktínu je ovplyvňovaná hladinou estrogénov, tyreoliberínu, epidermálneho rastového faktora, dopamínu. Identifikovaný bol v roku 1970 s pomocou vyvinutia metodiky RIA, odvtedy je hyperprolaktinémia známou špecifickou klinickou jednotkou.

Prolaktín za fyziologických okolností zabezpečuje spustenie a udržiavanie laktácie. V posledných rokoch sa potvrdili aj jeho iné biologické funkcie, prolaktínový receptor sa nachádza okrem prsnej žľazy i v endometriu, ováriách, srdci, pľúcach, týme, slezine, pečeni, pankrease, obličke, nadobličke, kostrovom svale, mozgu, koži i na osteoblastoch. Nejedná sa však o životne dôležitý homón. Nadmerná produkcia prolaktínu je najčastejšou endokrinnou poruchou hypotalamo-hypofyzárnej osi a prolaktín je hormónom najčastejšie secernovaným hypofyzárnymi adenómami (prolaktinómy predstavujú 40% adenómov hypofýzy). Okrem adenómu hypofýzy však k jeho elevácii dochádza i vplyvom liekov, hypotyreózy, a rôznych chronických ochorení (cirhóza pečene, obličkové zlyhanie, PCOS). V nadbytku (akejkoľvek etiológie) hyperprolaktinémia spôsobuje hypogonadizmus, sterilitu, galaktoreu (výtok z prsníkov), gynekomastiu. Hypogonadizmus môže ďalej spôsobovať zníženie kostnej hustoty až na úroveň osteoporózy. Pri makroadenómoch sa pridružujú príznaky lokálneho útlaku hypofýzy, alebo okolitých štruktúr, dôležitý je najmä tlak na optickú chiazmu, prebiehajúcu nad sella turcica. Prolaktinóm sa vyskytuje i u 20% pacientov s MEN 1, s agresívnejším správaním ako u bežných prolaktinómov, a pri MEN 4. Malígne prolaktinómy sú veľmi zriedkavé.

Prevencia

Nie je známa prevencia vzniku prolaktinómu, pretože okrem geneticky podmienených (MEN 1), kde je známa genetická mutácia a výskyt v príbuzenstve, u sporadických nádorov príčina choroby nie je jasná.

Prevenciou vzniku komplikácií je odosielanie pacientov s klinickými prejavmi alebo náhodným záchytom hyperprolaktinémie na endokrinologické vyšetrenie.

Epidemiológia

Prevalencia klinicky evidentných prolaktinómov v populácii sa podľa literatúry vyskytuje u 6 až 10 na 100 000 obyvateľov. Diagnostikuje sa častejšie u žien ako u mužov. U žien so sekundárnou amenoreou sa vyskytuje až u 5-14% pacientiek. Kombinácia galaktorey a amenorey býva spôsobená hyperprolaktinémiou asi v 75%. Ku epidemiológii

hyperprolaktinémie v detskom veku chýbajú v literatúre relevantné dáta, považuje sa ale za zriedkavú poruchu.

Patofyziológia

Nadprodukcia prolaktínu môže byť fyziologická a patologická.

Fyziologická nadprodukcia prolaktínu

- *stimulácia bradaviek*
- *ovulácia*
- *cvičenie,*
- *laktácia,*
- *gravidita,*
- *spánok,*
- stres.

Patologická nadprodukcia prolaktínu

- ***Poškodenie hypothalamo – hypofyzárnej stopky:*** granulómy, infiltrácia, ožiarenie, Rathkeho cysta, trauma: prerezanie hypofyzárnej stopky, supraselárna chirurgia;
- ***Hypofyzárne príčiny:*** prolaktinóm, akromegália, idiopatická hyperprolaktinémia, pseudoprolaktinóm (paraselárna masa, chirurgia, trauma, lymfocytárna hypofyzitída, makroadenóm - s porušením alebo kompresiou stopky hypofýzy), makroprolaktinémia, plurihormonálny adenóm;
- ***Systémové choroby:*** primárna hypotyreóza, hrudník —neurogénna lézia, trauma hrudnej steny, chirurgia, herpes zoster, chronické obličkové zlyhávanie, cirhóza pečene, ožiarenie lebky, epileptické kŕče, Syndróm polycystických ovarií;
- ***Farmakologické príčiny:*** anestetiká, antikonvulzíva a prokinetiká, antidepresíva, antihistaminiká (H2), antihypertenzíva, cholínergné agonisty, blokátory dopamínových receptorov, inhibítory syntézy dopamínu, estrogény: hormonálna antikoncepcia, vysadenie hormonálnych antikoncepcií, neuroleptiká/antipsychotiká, neuropeptidy, opiáty a opiátoví antagonisti.

Idiopatická hyperprolaktinémia (trvalá, intermitentná, latentná hyperprolaktinémia)

- intermitentná hyperprolaktinémia - zvýšenie PRL len 1-3 dni pred ovuláciou alebo v dobe stresu ku koncu menštruačného cyklu u žien s pravidelným menštruačným cyklom a nevysvetliteľnou infertilitou;
- latentná hyperprolaktinémia – nadmerná odpoveď PRL v stimulačných testoch u normoprolaktinemických žien s anovulačnými cyklami a sekundárnou amenorrhoe.

Klasifikácia

Nepoužíva sa žiadna klasifikácia hyperprolaktinémie.

Rozdelenie podľa genetiky:

1. sporadické,
2. geneticky podmienené (MEN1, MEN4, familiárny izolovaný hypofyzárny adenóm FIPA, Carneyho komplex).

Rozdelenie podľa pôvodu:

1. fyziologická,
2. patologická (bližšie viď etiológia).

Rozdelenie podľa veľkosti adenómu produkujúceho prolaktín:

1. mikroprolaktinóm - rozmer do 10 mm,
2. makroprolaktinóm - rozmer nad 10 mm.

Klinický obraz

U žien sa hyperprolaktinémia zvyčajne prezentuje amenoreou, oligomenoreou s anovuláciou, inadekvátnou luteálnou fázou, sterilitou. Uvedené potiaže sa vyskytujú súbežne s galaktoreou, môžu jej predchádzať alebo ju nasledovať. Objavujú sa prejavy estrogénového deficitu – znížená vaginálna lubrikácia, prírastok na váhe, retencia vody, ale i úzkosť, depresia. V dôsledku deficitu pohlavných hormónov dochádza ku zníženiu kostnej hustoty a zvýšenému riziku fraktúr.

U mužov sa taktiež môže objaviť gynekomastia a galaktorea Zvyčajným príznakom sú prejavy hypogonadizmu – znížené libido, impotencia, sterilita, anémia, znížená svalová masa a chýbanie energie. Taktiež môže dochádza ku stratám kostnej hustoty.

Pri makroadenómoch sa môžu objavovať i **prejavy útlaku okolitých štruktúr** - bolesti hlavy, vracanie, poruchy perimetra, prejavy z útlaku iných hlavových nervov a **prejavy útlaku tkaniva hypofýzy** - hypopituitarizmu, parciálneho alebo panhypopituitarizmu.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Diagnostika hyperprolaktinémie

Spočíva najskôr vo *vylúčení farmakologických príčin*, *iných ochorení spôsobujúcich hyperprolaktinémiu* - hypotyreózy, vážneho ochorenia obličiek a ochorenia pečene (cirhóza), syndrómu polycystických ovárií. To zabezpečíme dôsledným anamnestickým, fyzikálnym

a laboratórnym vyšetrením (1/⊕⊕⊕⊕, odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov).

Pri potvrdení signifikantnej hyperprolaktinémie pri jej klinickom korelátе pristupujeme k *zobrazovacím vyšetreniam* (MRI), *vyšetreniam prípadných komplikácií* (funkcia hypofýzy, útlak zrakovej dráhy, útlak zrakových nervovo, osteoporóza...).

Potrebné je rozlíšiť prolaktinóm od pseudoprolaktinómu - elevácie prolaktínu pri útlaku stopky hypofýzy tumormi, Rathkeho cystou. Hodnoty prolaktínu vtedy veľkosti tumoru nezodpovedajú.

Anamnéza
Prejavy hypogonadizmu muži - letargia, zmeny nálad, prírastok hmotnosti, sexuálna dysfunkcia, problémy s fertilitou.

Prejavy hypogonadizmu ženy - oligo alebo amenorea, prejavy estrogénového deficitu - zmeny nálad, únava, dyspareunia.

Zväčšenie prsníkov obojstranné alebo jednostranné, výtok z prsníkov (galaktorea).

Prejavy útlaku okolitých štruktúr (najmä obmedzenie zrakového poľa - bitemporálna hemianopsia, bolesti hlavy, zvracanie) a hypopituitarizmu (hypogonadizmu, hypokorticizmu, hypotyreózy).

Lieková anamnéza, ochorenie štítnej žľazy, obličkové zlyhanie, poškodenie pečene.

Fyzikálne vyšetrenie
Gynekomastia, galaktorea spontánne alebo po zatlačení na prsnú žľazu (vyšetruje endokrinológ a gynekológ a pôrodník).
Prejavy hypogonadizmu muži - distribúcia a rozsah ochlpenia, pomer a rozloženie svalovej masy tuku, vyšetrenie genitálu - pubické ochlpenie, dĺžka penisu, veľkosť testes (vyšetrenie endokrinológom a urológom).

Prejavy hypogonadizmu u žien - prírastok hmotnosti, retencia tekutín, príp. hirzutizmus, vyšetrenie prsníkov, vnútorného a vonkajšieho genitálu, vrátane ultrazvukového vyšetrenia malej panvy (vyšetrenie gynekológom a pôrodníkom).

Invázia do kavernózneho sínusu môže spôsobovať poškodenie hlavových nervov. Veľmi invazívne tumory sa zriedkavo môžu pri invázii kosti prezentovať ako likvorea alebo sekundárna meningitída.

Je dôležité detegovať prípadnú akromegáliu. Hladina prolaktínu býva zvýšená až do 50% pacientov s akromegáliou.

Laboratórne vyšetrenie
Bazálne hladiny prolaktínu – odber aspoň 2 hodiny po prebudení, nalačno, eliminácia stresu z venepunkcie. Pri pochybnostiach možno odber zopakovať, jedno adekvátne vyšetrenie sa však považuje za dostatočné. Funkčné stimulačné testy na diagnostikovanie hyperprolaktinémie sa už neodporúčajú (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov).

Následne vyšetrenie krvi - tyreoidálnych funkčných testov (TSH, fT4), gonadotropínov (FSH, LH), testosterónu u mužov, estradiolu u žien, IGF1 na vylúčenie súbežnej akromegálie, pečeňových testov (AST, ALT, GMT, ALP, Bi-c) a renálnych parametrov (S-Krea, glomerulárna filtrácia). Vo fertilnom veku pri možnej gravidite je vhodné doplniť tehotenský test - vyšetrenie hCG z krvi. Pri podozrení na hypofyzárnu poruchu panel vyšetrení rozšíriť o hypofyzárne parametre podľa rozhodnutia endokrinológa (S-kortizol, ACTH, Synacthenový test, Na, K).

Všetky vyšetrenia nie je nutné zrealizovať, ak klinický stav, vek pacientky, hladina prolaktínu nesvedčia pre závažnú hyperprolaktinémiu.

Pri liečbe je potrebný monitoring hladiny prolaktínu na overenie efektu terapie, i podľa závažnosti stavu a výšky hodnôt PRL. Pri makroadenóme s kontaktom na optickú chiazmu monitoring spočiatku raz 1 mesiac, následne každých 3-6 mesiacov.

Diferenciálna diagnostika hyperprolaktinémie v laboratórnom vyšetrení
Prolaktín medzi 20 a 100 ug/l má byť predmetom diferenciálnej diagnostiky, môže byť spôsobený ako mikroprolaktinómom, tak inými príčinami (stres, lieky...).

Prolaktín v rozmedzí 100 a 250 ug/l zvyčajne zodpovedá prolaktinómu - mikroadenómu.
Hladina prolaktínu nad 250 ug/l zvyčajne zodpovedá prolaktinómu - makroadenómu.

Diskrepancia hladiny PRL a veľkosti adenómu hypofýzy:
Hookov efekt - falošne nízke hodnoty prolaktínu pri vyšetrení imunorádiometrickým vyšetrením (IRMA) sú spôsobené saturáciou protilátok pri extrémne vysokých hladinách

prolaktínu. Vhodné je nariedenie séra 1:100 (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň

kvality dôkazov).

Makroprolaktinémia - dominuje tzv. "big" resp "big big" prolaktín, jedná sa o veľké dimerické alebo polymerické molekuly, menej biologicky aktívne, bez klinických prejavov hyperprolaktinémie. Pri asymptomatickej hyperprolaktinémii je vhodné doplniť PEG test -

precipitácia v polyetylénglykole alebo gélová filtračná chromatografia (2/⊕⊕○○ -

navrhujeme/nízka úroveň kvality dôkazov).

Zobrazovacie vyšetrenia
MRI – vyšetrenie magnetickou rezonanciou

MRI je indikované pri opakovane a signifikantne zvýšenej hladine prolaktínu a klinickom obraze hyperprolaktinémie, prípadne hypogonadizmu. Pri náleze adenómu veľkostne nekorelujúceho s hladinou prolaktínu je vhodné zvážiť ako príčinu útlak stopky s utlmením inhibičného efektu dopamínu. Mikroadenómy sa prezentujú ako hypointenzívne lézie pri T1-vážených skenoch. Deviácia stopky alebo asymetria žľazy i pri negatívnom náleze môže poukazovať na mikroadenóm. Vhodné je vyšetrenie s gadolíniom. Makroadenómy sa prezentujú ako sedlo vypĺňajúce tumory, môžu byť asociované s kostnou eróziou alebo inváziou do kavernóznych sínusov.

MRI vyšetrenie opakujeme v intervale 1 roka (resp. aj skôr, napr. aj o 3 mesiace pri makroprolaktinómoch, najmä ak nedochádza ku dostatočnému poklesu hladiny resp. sa objavujú symptómy útlaku).

CT vyšetrenie
CT vyšetrenie je indikované len pri kontraindikácii MRI (kovové implantáty, kardiostimulátor, alergia na kontrastnú látku).

Iné vyšetrenia:
Perimeter a vyšetrenie očného pozadia je indikované pri makroadenómoch so supraselárnou expanziou.

Denzitometria je dôležitá najmä pri prejavoch hypogonadizmu, na vylúčenie osteoporózy.
Genetika na vyšetrenie MEN 1 sa ordinuje v špecifických prípadoch t.j. pri kombinácii hyperprolaktinémie s primárnou hyperparatyreózou, pankreatickou endokrinnou neopláziou.

Hyperprolaktinémia a gravidita:
Meranie hladiny prolaktínu nemá v gravidite, vzhľadom k jeho prirodzenému nárastu,

význam a neodporúča sa (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov).

Rutínne vyšetrenie MRI v gravidite sa pri mikroprolaktinómoch alebo intraselárne uložených tumoroch nepovažuje za potrebné. Indikované je v prípade klinických prejavov rastu tumoru,

napr. pri obmedzení zrakového poľa (1/⊕⊕○○ - odporúčame/nízka úroveň kvality dôkazov).

V prípade bolestí hlavy alebo podozrenia z poruchy zrakového poľa u tehotnej pacientky s prolaktinómom je nutné doplniť perimetrické vyšetrenie a MRI vyšetrenie bez podania gadolínia (1/⊕⊕○○ - odporúčame/nízka úroveň kvality dôkazov).

Liečba

Prvou líniou liečby je **medikamentózna terapia**. Cieľom je zníženie hladiny prolaktínu s ústupom prejavov hypogonadizmu a zmenšením veľkosti tumoru (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov).

Mikroadenómy zvyčajne neprogredujú, resp. rastú pomaly. Odporúča sa ich ale liečiť s cieľom obnovy gonadálnych funkcií, fertility, prípadne prevencie osteoporózy sprevádzajúcej hypogonadizmus. Liečiť makroadenómy sa odporúča vždy, vzhľadom na aditívne riziko z útlaku.

Pacienti s perzistujúcou hyperprolaktinémiou bez nálezu na hypofýze by, v prípade hypogonadizmu trvajúceho minimálne 6-12 mesiacov, mali byť taktiež liečení.

Dopaminergné agonisty

Stimulujú D2 receptory laktotropných buniek hypofýzy, s následným znížením produkcie prolaktínu a zmenšením veľkosti adenómu. Poznáme:

- *bromokriptín 2,5mg tbl* - 5 mg denne (mikroprolaktinómy), 7,5 mg max. resp. až do 20 mg denne (makroprolaktinómy),
- *chinagolid 25, 50, 75, 150 ug tbl* - 75 ug denne (mikroprolaktinómy), 150-300 ug denne, resp. max až 750 ug denne (makroprolaktinómy),
- *kabergolín 0,5mg tbl* - 0,5 mg týždenne (mikroprolaktinómy), 1-3 mg týždenne, resp. max. až do 11 mg týždenne (makroprolaktinómy).

Kabergolín je považovaný za efektívnejšiu alternatívu ako bromokriptín, má vyššiu afinitu ku dopamínovým receptorovým väzobným miestam a dosiahne sa ním výraznejšia redukcia veľkosti tumoru (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov). Podľa výsledkov štúdií bromokriptín znížil veľkosť hypofyzárneho tumoru asi o 50% u 2/3 pacientov, v porovnaní s 90% zmenšenia tumoru pri kabergolíne. Kvôli nežiaducim účinkom bromokriptínu je aji compliance pri kabergolíne vyššia. V odporúčaniach medzinárodných endokrinologických spoločností sa kabergolín posunul na liek prvej voľby v liečbe

hyperprolaktinémie. Bromokriptín sa vzhľadom k vysokému počtu pacientiek liečených v gravidite považoval za liek prvej voľby pri plánovaní tehotnosti a v gravidite. V súvislosti s nárastom počtu štúdií o bezpečnosti liečby kabergolínom v gravidite však aj liečba kabergolínom prichádza do úvahy v indikovaných prípadoch (rozsiahle tumory, progresia rastu, intolerancia bromokriptínu).
Nežiaduce účinky liečby sú výraznejšie pri bromokriptíne, dominujú dyspeptické ťažkosti, ortostatická hypotenzia, depresia.

Liečba mikroprolaktinómov
Liečba nie je potrebná u žien s mierne zvýšenou hladinou prolaktínu s pravidelnou menštruáciou, ktoré neplánujú graviditu (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov). U žien s hypogonadizmom a s miernou galaktoreou neplánujúcich graviditu je možné buď podávanie perorálnej antikoncepcie alebo podávanie dopaminergných agonistov (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov). Liečba nie je potrebná u žien s mikroprolaktinómom v menopauze. Napriek nepodávaniu liečby sú ale vhodné kontroly prolaktinémie a eventuálne MRI raz ročne.

Pri zahájení terapie hyperprolaktinémie dopaminergnými agonistami pri mikroprolaktinómoch je pri normalizácii prolaktinémie a zmenšení adenómu na MRI možné znižovanie dávky. Po 2 rokoch môžeme prerušiť liečbu s následnou kontrolou, iniciálne á 3 mesiace, následne i raz ročne podľa výsledkov, veku a stavu pacientky (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Liečba makroprolaktinómov
V liečbe sa používajú *dopaminergné agonisty*. Podľa odporučení medzinárodných spoločností sú už s výnimkou gravidity ako prvá línia dopaminergné agonisty 2. generácie (kabergolín, chinagolid). Aj pri útlaku makroadenómu na optickú chiazmu je pred prípadným invazívnym riešením najskôr vhodný 3-týždňový terapeutický test s dopaminergným agonistom 2.generácie, ak nedôjde ku zlepšeniu resp. sa stav zhorší, je potrebné zvážiť chirurgické riešenie. V prípade normalizácie prolaktinémie a viac ako 50% redukcie objemu adenómu za 2 roky je možné skusmo dávku znížiť, nutné sú ale kontroly hladiny prolaktínu a MRI.

Rezistencia na liečbu dopaminergnými agonistami
Jedná sa o zlyhanie liečby v dosiahnutí normoprolaktinémie a o zlyhanie viac ako 50% redukcie objemu prolaktinómu, zvyčajne v dôsledku redukovaného množstva D2 receptorov. Častejšie sa vyskytuje u makroprolaktinómov, najmä u mužov. Možný je aj vývoj tzv. neskorej rezistencie po iniciálnej dobrej odpovedi. Jednou z možností (pri pôvodnom podávaní bromokriptínu) je použitie dopaminergného agonistu vyššej rady - kabergolín, resp. chinagolid (1/⊕⊕⊕⊕). Pri užívaní kabergolínu alebo chinagolidu je možnosť využitia vyšších ako bežných dávok, až do maximálnej tolerovanej dávky. Uvedené možnosti sa odporúča uprednostniť pred využitím chirurgickej liečby a rádioterapie (1/⊕⊕⊕⊕ - odporúčame/vysoká úroveň kvality dôkazov), ktoré predstavujú až druhú líniu liečby.
Rezistencia na podávanie dopaminergných agonistov nie je totožná s intoleranciou lieku, kedy sa jedná o nežiaduce účinky terapie.

Symptomatickí pacienti s hyperprolaktinémiou a intoleranciou kabergolínu alebo s rezistenciou na liečbu by mali byť ponúknutí na transsfenoidálne chirurgické riešenie. Pri zlyhaní chirurgického riešenia resp. pri malígnom alebo agresívne rastúcom prolaktinóme je vhodné zahájiť rádioterapiu (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Chirurgická liečba
Podľa veľkosti *selektívna transsfenoidálna adenomektómia* až transkraniálny prístup. Rezervovaná je pre zlyhanie alebo intoleranciu medikamentóznej terapie, resp. invazívne rastúce prolaktinómy, a veľké cystické alebo zakrvácané prolaktinómy. Pri veľkých nálezoch zvyčajne nedosiahneme odstránenie adenómu bez rezidua, 7-50% chirurgicky resekovaných prolaktinómov recidivuje. Medzi nežiaduce účinky chirurgickej liečby patrí hypopituitarizmus, diabetes insipidus, únik likvoru a lokálna infekcia.

Rádioterapia
Stereotaktická rádiochirurgia gamanožom alebo lineárnym urýchľovačom je indikovaná pre situácie zlyhania medikamentóznej i chirurgickej liečby. Ku normalizácii prolaktinémie dochádza asi u 1/3 pacientov. Maximálny efekt liečby sa môže dostaviť s oneskorením až do 20 rokov. Nie je vhodná pri kontakte adenómu s optickou chiazmou. Rizikom rádioterapie je vznik hypopituitarizmu, poškodenie kraniálnych nervov alebo vznik sekundárnych tumorov.

Sledovanie pacienta

Pacient by mal byť sledovaný s klinickým vyšetrením, s vyšetrením hladiny prolaktínu (a podľa stavu aji s vyšetrením ďalších laboratórnych parametrov), s vyšetrením MRI a prípadne aj s vyšetrením perimetra v intervaloch podľa veľkosti TU, podľa druhu liečby a veku pacienta.

Liečba medikamentózne indukovanej hyperprolaktinémie

U symptomatického pacienta s podozrením na hyperprolaktinémiu indukovanú liekmi je vhodné liečbu prerušiť na 3 dni, alebo ju vymeniť za iný liek, s kontrolou hladiny PRL následne (2/⊕⊕○○). Psychiatrické lieky by nemali byť upravované bez konzultácie so špecialistom psychiatrom. V prípade nemožnosti prerušenia liečby alebo nejasnej korelácie vzniku ťažkostí s liečbou doplníme MRI hypofýzy a hypotalamu (1/⊕○○○ - odporúčame/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Asymptomatickú liekmi indukovanú hyperprolaktinémiu nie je potrebné liečiť (2/⊕⊕○○ - navrhujeme/nízka úroveň kvality dôkazov).

Liečba dopamínergnými agonistami je v indikácii medikamentózne podmienenej hyperprolaktinémie kontroverzná, k normalizácii hladiny prolaktínu dôjde u menej ako 75% pacientov, rizikom je tiež exacerbácia psychiatrického ochorenia.

V prípade hypogonadizmu resp. zníženia kostnej hustoty indukovaných medikamentózne navodenou hyperprolaktinémiou, je vhodné zvážiť substitučnú liečbu estrogénmi alebo testosterónom (2/⊕○○○ - navrhujeme/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Liečba prolaktinómu v gravidite

Neliečená hyperprolaktinémia môže byť príčinou infertility a porúch menštruačného cyklu. Napriek tomu môže byť prolaktinóm diagnostikovaný v tehotenstve. Zvyčajne sa ale jedná o sledovanú a liečenú pacientku.

U žien s makroprolaktinómami bez efektu liečby dopaminergnými agonistami alebo pri ich intolerancii je vhodné pred otehotnením zvážiť chirurgickú resekciu tumoru

(1/⊕○○○). Je však potrebné vziať do úvahy riziko pooperačného hypopituitarizmu

s nutnosťou využitia techník asistovanej reprodukcie na otehotnenie, tak ako aj doživotnú potrebu hormonálnej substitučnej terapie.

U žien so známym prolaktinómom sa odporúča liečbu dopaminergnými agonistami prerušiť

hneď po zistení gravidity (1/⊕⊕○○ - odporúčame/nízka úroveň kvality dôkazov).

U žien s makroadenómami, najmä pri ich invazívnom raste alebo kontakte s optickou chiazmou, a ak predtým nepodstúpili chirurgickú alebo radiačnú liečbu, sa odporúča v liečbe

počas gravidity pokračovať (1/⊕○○○ - odporúčame/veľmi nízka úroveň kvality dôkazov).

Mikroprolaktinómy:

Prognóza: 24% mikroprolaktinómov v gravidite spontánne vymizne, len 2,6-5% sa zväčší.

Liečba: odporúča sa liečbu ukončiť hneď po potvrdení gravidity a pacientku pravidelne kontrolovať pomocou vyšetrenia perimetra a podľa prípadných prejavov expanzie. Hladina prolaktínu nie je použiteľná. Pri podozrení na rast prolaktinómu je vhodné doplniť MRI vyšetrenie bez podania gadolínia a prípadne liečbu bromokryptínom obnoviť.

Makroprolaktinómy:

Prognóza: v gravidite je riziko symptomatického rastu prolaktinómu najmä u makroprolaktinómov - 20-30%, vhodné je sledovanie pacientky oftalmológom.

Liečba - výber lieku:
Pri plánovaní fertility resp. počas gravidity je v liečbe preferovaný bromokriptín, bezpečný pre matku aj plod (1/⊕⊕○○ - odporúčame/nízka úroveň kvality dôkazov). Sú k dispozícii aj štúdie s podávaním kabergolínu, jedná sa ale o menšie skupiny pacientiek v porovnaní s bromokriptínom. Chinagolid nemá dostatok dát na použitie v gravidite a nemal by sa predpisovať ženám, plánujúcim graviditu.
Vynechanie liečby - pri intraselárnom ohraničení tumoru terapiou pred graviditou, s prihliadnutím na veľkosť TU.

Ponechanie liečby - u makroadenómov s invazívnym rastom do okolitých štruktúr. Taktiež pri kontakte tumoru s optickou chiazmou.

Vrátenie liečby v priebehu gravidity - ak liečbu prerušíme, v prípade podozrenia na progresiu rastu adenómu (zhoršenie perimetra alebo príznaky útlaku) je vhodné po potvrdení na MRI obnoviť liečbu bromokriptínom alebo prípadne v 2. a 3. trimestri prejsť na terapiu kabergolínom.
Liečbu asi týždeň pred pôrodom ukončujeme kvôli rozbehnutiu laktácie.

Chirurgická liečba
- ak nie je liečba predkoncepčne dostatočne efektívna, je vhodné zvážiť pred otehotnením chirurgickú resekciu tumoru, treba ale brať do úvahy riziko vzniku hypopituitarizmu a následný negatívny vplyv na otehotnenie.
- v prípade adenómu rezistentného na medikamentóznu liečbu je krajným riešením zvoliť v 2.trimestri transsfenoidálnu adenomektómiu.

Rozhodnutie o spôsobe vedenia pôrodu je vhodné po dohovore pôrodníka a endokrinológa. Prirodzený pôrod nie je pri mikroprolaktinóme kontraindikovaný, pri makroprolaktinóme je potrebné rozhodnúť sa podľa konkrétneho nálezu.

Prognóza
Prolaktinómy majú zvyčajne dobrú prognózu, je dostupná efektívna medikamentózna liečba.
Lepšiu prognózu majú mikroprolaktinómy ktoré sa častejšie diagnostikujú u žien, muži majú adenómy zvyčajne zistené v štádiu makroprolaktinómov s vyšším rizikom komplikácií.
Zriedkavo je pre rezistenciu na liečbu alebo závažný rozsah s rizikom ohrozenia zrakovej dráhy potrebné pristúpiť ku chirurgickému riešeniu alebo ožiareniu.
Malígne prolaktinómy sú taktiež extrémne zriedkavé, doposiaľ ich bolo popísaných v literatúre asi 50, a sú definované metastatickým rozsevom v rámci alebo mimo centrálneho nervového systému. Liečba je komplikovaná a prežívanie je asi 1 rok.

Stanovisko expertov

Pri poklese hladiny prolaktínu dochádza ku ústupu potiaží, obnoveniu fertility. S výnimkou útlaku optickej chiazmy alebo hypopituitarizmu pri rozsiahlych nádoroch môže pacient vykonávať pracovnú činnosť bez obmedzenia.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Komplexnú starostlivosť o pacienta zabezpečuje endokrinológ a pediatrický endokrinológ.
Primárny záchyt prolaktinómov je obvykle v gynekologických, endokrinologických, pediatrických endokrinologických, urologických a neurologických ambulanciách, lekárom prvého kontaktu alebo pri MR a CT vyšetreniach mozgu z inej indikácie.

Pacienta by mal vždy vyšetriť endokrinológ a vylúčiť okrem hypogonadizmu i inú hypofyzárnu hormonálnu poruchu.

V diagnostike pri laboratórnych vyšetreniach participuje lekár z odboru laboratórnej medicíny, pri zobrazovacích vyšetreniach sa na starostlivosti o pacienta podieľa rádiológ. Oftalmológ diagnostikuje prípadnú obmedzenie zrakového poľa resp. prejavy útlaku zrakovej dráhy pri supratentoriálnom raste makroadenómu. Gynekológ môže verifikovať prejavy hypogonadizmu u žien. V prípade potreby sa do starostlivosti o pacientov pripája neurochirurg a rádioonkológ.

Ďalšie odporúčania

Pacienti s hyperprolaktinémiou majú vo väčšine prípadov zachovanú pracovnú schopnosť s výnimkou makroprolaktinómov s okolitým prerastaním a s útlakovými prejavmi.
Štandardná kontrola sa vykonáva v 3-mesačných, polročných resp. ročných intervaloch (individuálne podľa klinického stavu a druhu liečby).

Pacienti vyžadujúci medikamentóznu liečbu pri MR náleze rezídua tumoru aj po normalizácii hodnoty PRL zostávajú dispenzarizovaní doživotne.
U pacientov s makroprolaktinómom, ktorým bola dávka dopaminergných agoistov znížená, alebo boli úplne vynechané z liečby, je potrebné meranie hladiny PRL každé 3 mesiace počas prvého roka, potom minimálne 1x ročne- pri zvýšení hladiny PRL i s kontrolou MR.
V prípade perzistencie tumoru je pacient doživotne dispenzarizovaný.
Pri normalizácii hladiny prolaktínu a vymiznutí adenómu na MRI je vhodné pacienta ďalej sledovať ešte minimálne 5 rokov.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Pacient v súvislosti s procesom diagnostiky a možnosťami liečby podpisuje informovaný súhlas o poučení o diagnóze a zvolenom spôsobe diagnostiky a liečby.
Formulovanie informovaného súhlasu optimálne právnym expertom MZ SR.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Literatúra

1. Voglová V, Hyperprolaktinémie in Lazúrová I, Payer J eds, Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii, Vienala s.r.o. Košice 2008
2. Lee D-Y, Oh Y-K, Yoon B-K, Choi D. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems. Am J Obstet Gynecol. 2012. 206:213.e1-5
3. Aron DC, Finding JW, Tyrell B, Hypothalamus and Pituitary Gland in Gardner DG, Shoback D eds , Greenspan´s Basic and Clinical Endocrinology, Eight Edition, McGraw Hill 2007
4. Melmed et al, Clinical Practice Guideline - Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrin Metab, February 2011, 96(2):273-288
5. Melmed S, Kleinberg D, Anterior pituitary. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008Swiglo BA , Murad MH , Schünemann HJ , Kunz R , Vigersky RA , Guyatt GH, Montori VM 2008 A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J Clin Endocrinol Metab 93:666–673
6. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med 2019 Dec; 8(12): 2203.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Komplexná rehabilitačná liečba po ruptúre LCA

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0136	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Róbert Filep; MUDr. Helena Šingliarová PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

LCA- ligamentum cruciatum anterius (predný skrížený väz), propriocepcia, neuromuskulárne riadenie, diagnostika, liečba, rehabilitácia, lekár FBLR, fyzioterapeut

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ASK	artroskopia
atď.	a tak ďalej
BIA	Back in action
BK	bedrový kĺb
B-T-B	bone - tendon – bone
CKC	Closed Kinematic Chain, zatvorený kinematický reťazec
cm	centimeter
CNS	centrálna nervová sústava
DK	dolná končatina
DNS	dynamická neuromuskulárna stabilizácia
EBM	evidence based medicine (medicína založená na dôkazoch)
event.	eventuálne
KK	kolenný kĺb
LCA	ligamentum cruciatum anterius, predný skrížený väz
LCL	ligamentum collaterale laterale, vonkajší postranný väz
LCM	ligamentum collaterale mediale, vnútorný postranný väz
LCP	ligamentum cruciatum posterius, zadný skrížený väz
LSI	limbsymetry index (index symetrie DK)
LTV	liečebná telesná výchova
min.	minúta
MR	magnetická rezonancia
napr.	napríklad
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
OKC	Open Kinematic Chain, otvorený kinematický reťazec
PIR	postizometrická relaxácia
PNF	proprioceptívna neuromuskulárna facilitácia
pod.	podobne
QF	m. quadriceps femoris
Q-uhol	quadriceps angle R
RF	m. rectus femoris
RHB	rehabilitácia
ROM	range of movement (rozsah pohyblivosti)
RTG	rentgenové vyšetrenie
SR	Slovenská republika
ST	m. semitendinosus
ST/G	m. semitendinosus + m. gracilis
STG	semitendinosus graft
VL	m. vastus lateralis
VM	m. vastus medialis
vs.	verzus
ZP	zdravotná poisťovňa

Kompetencie

Problematika plastiky predného skríženého väzu (LCA) je multiodborová záležitosť a na Slovensku patrí do kompetencie ortopéda event. traumatológa, lekára FBLR, fyzioterapeuta, maséra a v prípade profesionálnych športovcov hrá dôležitú úlohu aj práca klinického psychológa.

Úlohy lekára FBLR:

1. Stanovenie hlavných problémov – stupeň funkčného poškodenia v oblasti kolenného kĺbu (KK), neurocirkulačné zmeny, motorický deficit a poruchy neuromuskulárneho riadenia a chôdze. Pretože sa tieto poruchy spravidla kombinujú a potencujú, lekár FBLR posúdi, ktoré sú v danej fáze rehabilitácie (RHB) kľúčové a prioritné. Posúdi a zhodnotí prognostické faktory funkčnej úpravy.
2. Stanovenie cieľov RHB:
   - úprava kĺbovej pohyblivosti a svalovej dysbalancie v oblasti KK, obnovenie opornej funkcie dolnej končatiny (DK) a zabezpečenie správnej DNS v oblasti KK (Hornáček, 2019),
   - prevencia sekundárnych komplikácií a zhodnotenie stupňa rizika ich vzniku. Ide hlavne o prevenciu komplikácií: riziko vzniku artrofibrózy, hlbokej žilovej trombózy a embólie, aj riziko vzniku dysfunkcie panvy pri patologickom stereotype chôdze, často aj s vertebrogénnymi ťažkosťami
3. Stanovenie dĺžky a intenzity jednotlivých RHB intervencií na základe funkčných, klinických a prognostických kritérií.
4. Posúdenie potreby zapojenia špecialistov v rámci multidisciplinárneho tímu / ortopéd, fyzioterapeut, masér a v prípade profesionálnych športovcov aj klinický psychológ /.

Kompetencie iných členov multidisciplinárneho tímu:

- **Lekár** so špecializáciou v špecializačnom odbore ortopédia event. traumatológia zabezpečí ortopedickú diagnostiku a terapiu základného ochorenia.
- **Sestra** na základe odporúčania lekára FBLR, ortopéda event. Traumatológa vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi.
- **Fyzioterapeut** na základe odporúčania lekára FBLR, ortopéda event. traumatológa realizuje fyzioterapeutickú diagnostiku a terapiu funkčných porúch pohybového systému s cieľom zachovania a obnovenia optimálnej funkcie pohybového systému so zameraním na KK. V prípade potreby konzultácia lekára FBLR a operatéra. Fyzioterapeut vedie zdravotnú dokumentáciu o priebehu RHB diagnostiky a terapie.
- **Masér** na základe odporúčania lekára FBLR realizuje masáž svalov DK s cieľom zmiernenia svalovej dysbalancie pomocou hmatov, ktorými sa mechanicky dráždia periférne nervy, cievy a svaly. Cieľom je zvýšenie funkčnej zdatnosti, odstránenie únavy alebo liečenie. Cieľové tkanivá môžu byť svaly, šľachy, väzy, koža, kĺby alebo iné spojivové tkanivá.
- **Klinický psychológ** s certifikátom v certifikovanej pracovnej činnosti psychoterapia realizuje psychodiagnostiku, psychoedukáciu a psychorehabilitáciu s cieľom pomôcť

pri návrate do plnej športovej aktivity pred úrazom. Hrá dôležitú úlohu pre prípad potreby psychoterapeutického riešenia psychickej dekompenzácie v dôsledku predĺženia štandardnej doby liečby a eventuality trvalých následkov liečby najmä u profesionálnych športovcov.

Úvod

KK je najväčším a najzložitejším kĺbom ľudského tela. Zároveň je jedným z najčastejšie poranených kĺbov v ľudskom tele. Jedná sa o záťažový kĺb vystavený vysokému preťažovaniu, ktorý je anatomicky aj biomechanicky veľmi zložitý (Nýdrle, 1992). Pri poranení skrížených väzov dominuje poranenie predného skríženého väzu (LCA), až 20x častejšie ako zadného skríženého väzu (LCP). Ruptúry LCA patria medzi závažné a pomerne časté poranenia mladých športovcov, na ktorých sú kladené vysoké nároky. Operačná liečba je dnes už bežnou záležitosťou s veľmi dobrým efektom. Nutná je však aj kvalitná následná RHB KK pre návrat jedinca do plného športového zaťaženia bez následkov a obmedzení.

Prevencia

Stále viac štúdii ukazuje, že jedným z kľúčových predispozičných faktorov je porucha neuromuskulárneho riadenia dynamickej stabilizácie KK a jeho spätnej väzby. Narušenie mäkkých štruktúr kolena sa prejaví v poruche propriocepcie a to ďalej zhoršuje práve riadenie dynamickej stabilizácie kolena a koordináciu stabilizačných svalov. Tieto poruchy sú často zistené aj na „zdravej strane“. Je dokázané, že kvalitný a komplexný tréning môže niekoľkonásobne redukovať incidenciu poranenia LCA. Naopak jednostranná záťaž významne zvyšuje riziko poranenia LCA (Smékal, 2004). V rámci prevencie by sa mal klásť väčší dôraz v tréningovom procese na špecifické cvičenia za účelom zlepšenia dynamickej stabilizácie KK.

Epidemiológia

Ruptúra LCA je jedným z najčastejších poranení kolena u mladých ľudí, jeho izolované ruptúry predstavujú skoro polovicu všetkých ligamentóznych poranení KK. Vo vyspelých štátoch je incidencia ruptúry LCA 1/3000 obyvateľov za rok a ich incidencia stále stúpa (Šingliarová, 2012). Nárast počtu úrazov evidujeme predovšetkým v poslednej dekáde, vďaka rozvoju mnohých športov, ktoré kladú väčšie nároky na stabilitu a dynamiku KK. V dnešnej dobe počet poranení LCA neustále stúpa a predstavuje narastajúci problém v populácii v najproduktívnejšom veku. 40 % poranení mäkkého kolena predstavuje poranenie väzov, z čoho 46 % pripadá na čistú ruptúru LCA. S rastúcim významom kontaktných športov ako je futbal, hokej, lyžovanie, hádzaná, ragby či volejbal, sa pacientmi často stávajú ľudia od 15 do 30 rokov. 70 % úrazov vzniká počas športových aktivít. Medzi najrizikovejšie športy patrí zjazdové lyžovanie, basketbal, v našich podmienkach je to futbal, a to hlavne amatérsky (Hart, 2010). U žien je vyššie riziko poranenia ako u mužov. Je to zapríčinené väčšou ligamentóznou laxicitou, menšou svalovou hmotou, možno aj hormonálnymi vplyvmi (v LCA boli detekované receptory pre pohlavné hormóny) - väčšie riziko poranenia je u žien počas ovulácie (Hart, 2010).

Patofyziológia

Stabilizátory KK môžeme rozdeliť z dvoch hľadísk. Z **funkčného** hľadiska sú to **stabilizátory pasívne** (*statické*), t. j. väzy a menisky a **aktívne** (*dynamické*), t. j. svaly a ich fascie.

Z **topografického** hľadiska rozoznávame **stabilizátory kapsulárne** (ligamentá kĺbového puzdra) a **intraartikulárne** (vnútrokĺbové väzy). Ligamentá sú najdôležitejšími primárnymi statickými stabilizátormi KK, ich funkciou je stabilizovať kĺb, kontrolovať jeho fyziologickú kinematiku a brániť abnormálnym posunom a rotáciám kĺbových plôch, ktoré môžu spôsobiť jeho poškodenie.

LCA je primárnym stabilizátorom voči prednej translácii tíbie a sekundárnym stabilizátorom proti rotácii tíbie, hyperextenzii kolena a proti varóznemu a valgóznemu násiliu (Hart, 2010). LCA je zložitou anatomickou štruktúrou, ktorá má významnú nielen biomechanickú, ale aj proprioceptívnu funkciu. Neuroanatomické štúdie dokázali, že asi 1 – 2 % z celkovej hmotnosti LCA tvoria proprioreceptory (Kolář a kol., 2009). Rozvoj moderných počítačových technológií (polyelektromyografia, 3D kinematika,…) priniesol úplne nový pohľad na patogenézu porúch pohybového systému. Stále viac štúdií ukazuje, že jedným z kľúčových predispozičných faktorov je **porucha neuromuskulárneho riadenia dynamickej stabilizácie KK** a jeho spätnej väzby. Samotné poranenie nepredstavuje teda len biomechanický problém, ale aj de-aferentačnú traumu, ktorá znížením propriocepcie – „správnej aferentnej signalizácie“ a zvýšením nocicepcie moduluje aferentný tok. Následne vzniknutá porucha neuromuskulárneho riadenia pohybu sa podieľa na vzniknutej instabilite a dysfunkcii KK (Šingliarová, 2012).

Mechanizmy poranenia môžeme rozlíšiť na **priame** (náraz) a **nepriame** (páčenie, rotácia, hyperextenzia). Najbežnejším nepriamym mechanizmom je násilná rotácia predkolenia pri extendovanom alebo mierne flektovanom kolene. Dochádza tým k vynútenej flexii, valgozite a extrarotácii alebo k flexii, varozite a intrarotácii (Hart, 2010).

Poranenie vzniká najčastejšie nepriamym násilím, bezkontaktne, násilnou abdukciou a vonkajšou rotáciou predkolenia (futbal, lyžovanie), často je to poranenie deceleračné - doskok na extendovanú DK (Dungl a kol., 2005). K poraneniu však môže dôjsť aj pri dvíhaní sa z podrepu plnou silou m. quadriceps femoris (QF) - (sila Q). Táto sila súčasne vytvára silu F, ktorá tlačí patelu ku femuru. Zároveň vzniká aj sila F1, ktorá ťahá tíbiu ventrálne voči femuru a pri neprahovej intenzite spôsobí práve ruptúru LCA. V extenzii je tento mechanizmus najnebezpečnejší, nakoľko nepôsobí protiťah hamstringov, ktoré patria ku synergistom alebo agonistom LCA (Nýdrle, 1992).

Potencionálne **rizikové faktory** môžeme rozdeliť na:

Vnútorné, vzťahujúce sa viac k anatomickým pomerom: väčší Q uhol, menšia šírka interkondylickej štrbiny, širšia panva, zvýšená anteverzia krčku femuru, výrazné genu valgum a výrazná extrarotácia tíbie, hormonálne vplyvy.

Vonkajšie, zapríčinené faktormi mimo KK: napr. povrch podložky a svalová dysbalancia, najmä medzi svalovými skupinami hamstringov (ischiokrurálna skupina svalov - m. semimembranosus, m. semitendinosus, dlhá hlava m. biceps femoris) a QF. Pre dynamickú podporu funkcie LCA je dôležité časové rozloženie stabilizácie KK v anteroposteriornom a mediolaterálnom smere najmä v stojnej fáze krokového cyklu, pri doskoku a pri korekcii silových momentov pôsobiacich doprednú transláciu tíbie (Kvist, 2001). V týchto situáciách sa musia najskôr aktivovať hamstringy, až potom m. vasti a nakoniec m. gastrocnemius. Pri korekcii doprednej translácie tíbie je nutná pomerne výrazná pre-aktivácia hamstringov (Kvist, 2001), čo mení pohľad na klasickú teóriu o tom, že hamstringy sú agonistami LCA. Platí skôr, že hamstringy sú agonistami LCA len ak sú zapojené do uvedených stabilizačných vzorcov a ich aktivácia je optimálne načasovaná. Pre dobrú stabilizáciu je ďalej nutná vyvážená aktivácia mediálnych a laterálnych hamstringov (semisvalyvs. m. bicepsfemoris). V neposlednom rade koleno stabilizuje aj m. gastrocnemius (Kvist, 2006). Z uvedeného vyplýva nutnosť veľmi jemného a precízneho neuromuskulárneho riadenia so správnym sekvenovaním posturálnej odpovede, načasovaním, odstupňovaním amplitúdy svalovej kontrakcie a schopnosťou adaptácie - modifikovania odpovedi.

Hojenie, obnovenie štrukturálnej integrity distendovaných, alebo pretrhnutých ligament po úrazoch závisí na odpovedi tkaniva na poranenie. Pri poraneniach kapsulárnych a extrakapsulárnych väzov obyčajne tkanivový regenerát vyplní vzniknutý defekt, ale u intrakapsulárnych (typicky u LCA) býva reparačná odpoveď nedostatočná (Hart, 2010). LCA vykazuje zlý hojivý potenciál, pri poranení LCA a jeho synoviálneho rukávca sa lokálny hematóm nevytvára, pretože krv sa vylieva do kĺbu. Tvorba základného piliera kaskády hojenia ligament je tak porušená a LCA sa nepodarí získať po ruptúre pôvodnú funkčnú integritu (Hart, 2010). Ruptúry LCA sa nezhoja, čo môže viesť k vzniku nestabilného kolena so všetkými známymi konsekvenciami. Po ruptúre LCA dochádza k zmene kinematiky chôdze a následne k preťaženiu KK, najmä v iniciálnej fáze krokového cyklu. Najviac sa tieto zmeny prejavujú v mediálnom kompartmente kĺbu. Na základe nezhojených, alebo zle zhojených väzivových poranení vznikajú **chronické instability**. Funkčná instabilita s častými prejavmi „vypadávania kolena“ („givingway“) vedie k poškodeniu meniskov, kĺbovej chrupavky a rozvoju artrotických zmien (Dungl a kol., 2005). V prípade ruptúry LCA v KK dochádza nielen k poruche biomechaniky kolena, ale aj k poruche regulačnej, pretože pri poškodení tejto štruktúry dochádza k strate aferentnej signalizácie z väzu (Kolář a kol., 2009). Táto v dôsledku traumy zmenená úroveň senzorického – najmä proprioceptívneho vnímania, vedie k regulačnej poruche, ktorá sa niekedy nazýva aj „kĺbovou slepotou“. Jej hlavným dôsledkom je oneskorená reakcia svalov pri ohrození kĺbu a znížená koordinačná kvalita pohybu, ktorá predisponuje k ďalším úrazom a ortopedickým poruchám vznikajúcim z preťaženia. Oblasť KK má navyše pomerne malú kortikálnu senzorimotorickú reprezentáciu, koleno je teda pomerne málo uvedomované a ľahko sa vytráca z vedomej telesnej a pohybovej schémy (Mayer, Smékal). **Neuromuskulárne riadenie** je špeciálne zodpovedné za dynamickú časť udržiavania kĺbovej stability cestou aferentnej informácie a eferentnej pohybovej odpovede. Znížená schopnosť detekovať pohyb a polohu kĺbu prispieva k zníženej presnosti aferentných vstupov a eferentných výstupov, čo vedie

k poruchám koordinácie a časovania (timing) stabilizačných svalov, narušeniu vzorcov aktivácie, spomaleniu reakčných časov a narušeniu anticipačných (proaktívnych) mechanizmov (Kvist, 2006; Wikstrom a kol., 2006; Kapreli a Athanasopoulos, 2009). V terapii sa preto zdôrazňuje **neuromuskulárny** a **proprioceptívny tréning** s cieľom aktivácie kĺbových mechanoreceptorov KK, ktoré kompenzujú proprioceptívny deficit. Podľa neurofyziologických poznatkov je dôležité zamerať sa na výcvik anticipatórnej zložky neuromuskulárneho riadenia. Vďaka malému času na reakciu po kolízii, dopade, náraze, ak atlét nie je pripravený na doskok, alebo iný dynamický moment, výsledkom môže byť úraz (Wikstrom, 2006). U pacientov s léziou LCA aj po operácii pretrváva alterovaná funkcia QF, ktorá sa prejavuje chybnými pohybovými vzorcami a deficitom koordinácie - dyskinézou. Williams a kol. (2004) snímali EMG aktivitu jednotlivých svalov – m. vastusmedialis (VM), m. vastus lateralis (VL) a m. rectusfemoris (RF) počas cyklického pohybu. Pacienti s LCA deficitom počas žiadnej fázy cyklu nevypli VM a najmä VL. Počas flexie v KK, kedy by mal byť QF v pokoji, sa dyskinéza prejavila zlyhaním pri vypnutí (off fáza), so stále prítomnou aktivitou najmä VL a RF.

Klasifikácia a Klinický obraz

Pacienti často cítia pri úrazovom mechanizme prasknutie v kĺbe („pop" fenomén), pocit vyskočenia KK, najčastejšie smerom dovnútra a dopredu. Ak dôjde iba k poraneniu LCA izolovane, nemusí byť bolestivosť príliš veľká (Višňa, 2002).

Lézie LCA sa podľa typu poranenia klasifikujú nasledovne:

a. Distenzia LCA

Ide o mikroskopické poškodenie väzu, kedy sa preťažením prekročí hranica elasticity väzu, klinicky sa môže prejavovať bolestivosťou v priebehu väzu. Pri zhojení dôjde k jeho návratu do pôvodnej dĺžky, nesmie sa však väz ďalej preťažovať (Bartoníček, 1986).

b. Čiastočná (parciálna) ruptúra LCA

Kontinuita väzu nie je úplne porušená, v priebehu väzu sú prítomné pretrhnuté väzivové vlákna, menšie hematómy a edematózne presiaknutie. Jeho pevnosť je výrazne znížená a je možné niekedy dokonca zistiť aj miernu instabilitu kĺbu. Liečba vyžaduje fixáciu a imobilizáciu kĺbu najmenej 4 týždne. Defekty sa vyplnia granulačným tkanivom, ktoré je nahradené jazvou (Bartoníček, 1986).

c. Kompletná ruptúra LCA

Kontinuita je úplne prerušená a chýbajú predpoklady ku zhojeniu väzu. Pretrhnutie môže byť v priebehu väzu (intersticiálne), čo je z terapeutického hľadiska najmenej priaznivé, alebo dôjde k vytrhnutiu úponu aj s kostným fragmentom (Bartoníček, 1986). Každej úplnej ruptúre väzu predchádza jeho predĺženie o jeho štvrtinu až tretinu a dochádza k deštrukcii jeho vnútornej štruktúry (Bartoníček, 2004). Prechody medzi jednotlivými typmi lézii LCA sú klinicky ťažko odlíšiteľné. Lekár musí stanoviť či sa jedná o poranenie bez nestability alebo s nestabilitou KK (Pokorný, 2002). LCA patrí medzi hlavné pasívne stabilizátory a jeho poškodenie spôsobuje väčšinou značné porušenie stability kĺbu a urýchlenie degeneratívnych zmien (Bartoníček, 1986).

Druhy instability

1. **Mediálna instabilita (abdukčne – extrarotačná)** tvorí viac ako 90 % všetkých poranení väzivového aparátu KK. Vzniká pri priamom náraze na extendovaný kĺb z vonkajšej strany, kedy dochádza k pretrhnutiu mediálnych kapsulárnych štruktúr, LCM, jedného alebo oboch skrížených väzov a môže dôjsť aj k poškodeniu laterálneho menisku (Ditmar, 1992).
2. **Laterálna instabilita (addukčne – rotačná)** je vzácnejšia. Vzniká pri násilnej addukcii s vonkajšou alebo vnútornou rotáciou predkolenia a priamym nárazom z vnútornej strany. Dôjde k poškodeniu kapsulárnych štruktúr, roztrhnutiu LCL, LCA alebo aj LCP a vonkajšieho menisku. Môže dôjsť aj k poškodeniu caput laterale musculi gastrocnemii. Toto poranenie je jedno z najzávažnejších (Ditmar, 1992).
3. **Hyperextenzná instabilita (genu recurvatum)** je vzácne poranenie, ale svojimi dôsledkami patrí k najťažším. Vzniká pri priamom hyperextenznom násilí, čo väčšinou spôsobí poškodenie dorzálnej časti kĺbového puzdra, oboch skrížených väzov, oboch meniskov a oboch kolaterálnych väzov (Ditmar, 1992). Typickým sprievodným prejavom čerstvého poranenia LCA je krvavý výpotok v kĺbe (haemarthros), a to až v 70 – 80 % prípadov. Vzniká z dôvodu pretrhnutia kĺbového puzdra, najčastejšie z dorzálnej strany. Klasickým kombinovaným poranením je tzv. „unhappy trias" (nešťastná triáda), kedy sa jedná o ruptúru LCM, LCA a mediálneho menisku. Izolované poranenia LCA sú vzácne (Pokorný, 2002). Je otázkou, či existuje určitá predispozícia k ruptúre LCA. Niektorí ľudia trpia celkovou poruchou pevnosti väzov, kedy nachádzame poškodenie ligament, napr. aj v plecovom kĺbe. U niektorých bola dokonca objavená agenéza LCA. Aj pacienti s genu recurvatum sú k poraneniu väzov náchylnejší a liečba je náročnejšia (Cross, 1998).

Diagnostika

Obmedzenie pohybu a bolestivosť môže byť limitujúcim faktorom kvalitného vyšetrenia KK. Ak dôjde súčasne s ruptúrou LCA k poraneniu aj kolaterálnych väzov, bolestivosť kĺbu je podstatne väčšia a zisťujeme aj väčšiu nestabilitu (Višňa, 2002). Celkové klinické vyšetrenie sa skladá z anamnézy, aspexie, palpácie, vyšetrenia pohyblivosti kĺbu, vyšetrenia stability kĺbu a prevedenia špecifických vyšetrovacích testov a merania. Na základe získaných informácii indikujeme ďalšie pomocné vyšetrenia (napr. RTG, MRI, punkcia, artroskopia, …atď.). Štandardizácia vyšetrovacích postupov nám umožňuje pracovať systematicky a zabráni tak vynechaniu niektorých dôležitých častí vyšetrenia (Bartoníček, 1986).

Anamnéza

Predstavuje jednu z najdôležitejších častí vyšetrenia a je často podceňovaná. V prípade akútneho poranenia LCA sa pacienta pýtame na nasledujúce údaje:

- **mechanizmus poranenia** – priamy alebo nepriamy,
- **popis úrazu,**
- **intenzita bolesti a jej lokalizácia** – iniciálne je najčastejšie ostré pichnutie a následne veľký tlak v KK,
- **schopnosť záťaže a chôdze hneď po poranení** – ak pacient nie je schopný sa udržať na DK hneď po úraze, ide väčšinou o rozsiahlu léziu väzivového aparátu,

- **rýchlosť vzniku opuchu** – ak sa objaví do niekoľkých minút, ide o haemarthros (náplň krvou pri ruptúre LCA),
- **vzhľad kĺbu tesne po úraze** – napr. luxácia pately, instabilita po ruptúre LCA je najčastejším typom instability KK. Prejavuje sa pocitom neistoty kĺbu pri zvýšenej záťaži (prudká zmena smeru, rotácia na zaťaženej končatine) a tzv. „giving way" fenoménom, čím sa označuje náhle podlomenie kolena. Príčinou je reflexné, okamžité ochabnutie QF (Bartoníček, 1986).

Chronická instabilita KK je dynamicky sa vyvíjajúci stav spôsobený insuficienciou jedného alebo oboch skrížených či postranných väzov. U týchto instabilít je dôležité ďalej v anamnéze zistiť, aký bol liečebný postup u pôvodného úrazu, aký bol pocit pacienta po liečbe, nález výpotku, pocit nestability kĺbu a doterajšia liečba súčasných obtiaží (Bartoníček, 1986). Zisťujú sa poruchy zraku, bolesti chrbta, hlavy, plecových kĺbov, endokrinologická anamnéza a psychosociálne problémy (Smékal, 2004).

Aspexia

Nutné je pozorovať stereotyp chôdze, stoja a zmeny jednotlivých polôh. Je potrebné sledovať farbu kože, jazvy, opuch, náplň kĺbu, osové postavenie a trofiku QF (predovšetkým VM), ktorého funkcia vypadáva pri trvalej bolesti kĺbu. Celkovo sa hodnotí konfigurácia KK v porovnaní so zdravým kĺbom (Bartoníček, 1986).

Palpácia

Palpačné vyšetrenie sa realizuje u ležiaceho pacienta s extendovaným KK. Zisťuje sa kožná teplota, opuch, presiaknutie kože, stav podkožia, náplň a predovšetkým bolestivosť kĺbu (Bartoníček, 1986). V prípade prítomnosti kĺbovej náplne sa nedá určiť, či sa jedná o výpotok alebo haemarthros. Výpotok je charakterizovaný väčším vyklenutím a patela pláva - balotuje na tekutine. Až punkciou kĺbu sa realizuje diferenciálna diagnostika (Nýdrle, 1992). Je dôležité vyšetriť aj trofiku a tonus svalov. Hypertonus mediálnych ischiokrurálnych svalov môže byť prejavom lézie LCA (Kolář, 2009).

Vyšetrenie kĺbovej pohyblivosti

Realizuje sa dvoma spôsobmi, aktívne a pasívne v plnom rozsahu pohybu. Aktívny pohyb sa vyšetruje v uzavretých aj otvorených kinematických reťazcoch - Open and Closed Kinematic Chain (CKC a OKC) a sleduje sa svalová sila a zapojenie jednotlivých svalových skupín, predovšetkým QF. U pasívneho pohybu sa sleduje rozsah pohybu do flexie a extenzie (Kolář, 2009). Pri podozrení na poškodenie LCA je vyšetrenie doplnené o špeciálne vyšetrenie stability KK (Gross, 2005).

Vyšetrenie kĺbovej stability

Pre diagnostiku a terapiu poranených väzov má základný význam. Jeho presnosť a objektivita je však bohužiaľ problematická. Závažnosť poranenia sa posudzuje podľa veľkosti abnormálneho posunutia kĺbových plôch (Bartoníček, 1986). Stupne postihnutia sa určujú odhadom, kedy sa posudzuje o koľko sa kĺbna štrbina otvorí alebo sa navzájom posunú kĺbové plochy.

Posun asi o 5 mm – označenie +
Posun o 5 – 10 mm – označenie ++
Posun nad 10 mm – označenie +++ (Pokorný, 2002) .
Je dôležité zohľadniť variabilitu voľnosti väzivového aparátu u každého pacienta. Preto je nutné vždy nález porovnať s druhým kolenom a celkovým stavom mäkkých tkanív (Kolář, 2009).

Abdukčný test
Pacient leží relaxovaný na chrbte. Vyšetrujúci uchopí DK v suprakondylickej oblasti a za predkolenie a realizuje abdukciu predkolenia. Rovnaký manéver sa realizuje v 30st. flexii kolena, kedy je najviac obmedzená stabilizačná funkcia LCA. Bolestivé otváranie vnútornej kĺbovej štrbiny indikuje léziu LCM (Kolář, 2009).

Addukčný test
Vyšetrujúci dvihne pacientovi extendovanú DK za pätu do 30st. flexie v BK. Druhú ruku položí na vnútornú stranu suprakondylickej oblasti a realizuje addukciu predkolenia ťahom za pätu. Pri otvorení laterálnej kĺbovej štrbiny je možné uvažovať o poranení LCL (Kolář, 2009).

Lachmanov test
Pacient leží na chrbte a KK má v 15st. flexii. Vyšetrujúci uchopí pacientovu DK nad a pod kolenom a snaží sa proximálny koniec tíbie vysunúť ventrálne oproti kondylom femuru (Kolář, 2009). Pri lézii LCA sa vyvolá zásuvkový príznak, ktorý je ukončený v maximálnom vysunutí mäkkým, plynule nastupujúcim odporom, na rozdiel od pevnej zarážky pri nepoškodenom LCA. V 15st. flexii je KK pri lézii LCA málo stabilný, takže je možné ventrálny posun tíbie dobre vyvolať. Výrazný posun tíbie proti femuru svedčí o kompletnej lézii LCA a eventuálnu možnú léziu mediálnych a laterálnych štruktúr. Tento test je považovaný za najcitlivejšie a najspoľahlivejšie vyšetrenie pri akútnom poranení LCA (Bartoníček, 1986).

Predný zásuvkový test
Pacient leží na chrbte v 45st. flexii v BK a v 90st. flexii v KK. Vyšetrujúci ľahko prisadne špičku pacientovej nohy, oboma rukami uchopí hornú časť predkolenia pacienta a realizuje ťah za tíbiu ventrálne. Sleduje stupeň eventuálneho patologického posunu tíbie proti femuru ventrálne. Vyšetrenie sa realizuje v neutrálnej polohe predkolenia, následne v extra – aj intrarotácii. Pozitívny predný zásuvkový príznak je príznakom lézie LCA a kapsulárnych štruktúr. Negativita nevylučuje izolovanú léziu LCA, kde zatiaľ nevznikla druhotná insuficiencia kapsulárnych štruktúr (Bartoníček, 1986).

Zadný zásuvkový test
Týmto testom sa dá zistiť poranenie LCP. Pacient leží na chrbte v 45st. flexii v BK a v 90st. flexii v KK. Vyšetrujúci ľahko prisadne špičku pacientovej nohy, oboma rukami uchopí hornú časť predkolenia pacienta a realizuje ťah za tíbiu dorzálne. Porucha LCP sa takisto prejaví

v polohe na chrbte pri 90st. trojflexii, kedy vyšetrujúci podrží nohy pacienta za päty. V prípade ruptúry sledujeme ako ,,padá" predkolenie dorzálne proti femuru (Kolář, 2009).

„Pivot shift" test

Ide o test sublaxicity laterálneho kondylu tíbie. Názory sa u jednotlivých autorov líšia, ale všetci sa zhodujú, že ide o léziu LCA pri jeho pozitivite. Pri vyšetrení pacient leží na chrbte, event. na boku a vyšetrujúci uchopí jednou rukou chodidlo pacienta a druhou realizuje s extendovaným kolenom vnútornú rotáciu predkolenia súčasne s abdukciou. Test je pozitívny pri ruptúrach LCA spojených s léziou laterálnych kapsulárnych štruktúr pri neporušenom ilitotibiálnom trakte (Bartoníček, 1986).

Doplňujúce vyšetrenia

Ak je prítomný haemarthros, je realizovaná **diagnostická punkcia**, ktorá pacientovi prináša značnú úľavu. Čím viac krvi punktát obsahuje, tým je poranenie LCA väčšie (Bartoníček, 1986). Pri poranení LCA je štandardne realizovaný aj **RTG snímok** v predozadnej a bočnej projekcii z dôvodu vylúčenia fraktúr v oblasti KK (Pokorný, 2002). Pri ruptúre LCA môže byť na RTG snímku vidieť avulzia tibiálneho úponu. Ak sa jedná o dlhodobú chronickú nestabilitu, na RTG môžu byť prítomné artrotické zmeny alebo voľné kostné fragmenty (Bartoníček, 1986). Najvalidnejším vyšetrením je využitie **magnetickej rezonancie (MR)**, ktorá nám dáva veľmi dobrý prehľad o stave mäkkých tkanív kolena, vrátane ligamentózneho aparátu, meniskov a chrupavky. Poranenia meniskov sú prítomné približne v 64 – 77 % poranení LCA. Lézie artikulárnej chrupavky sú prítomné v 70 – 92 % traumatického poškodenia LCA, obyčajne lokalizované na laterálnom kondyle femuru a laterálnom tibiálnom plateau. Najmä pri léziách LCA je nutné KK vyšetriť podrobnejšie. Je evidentné, že vyššie uvedené testy iba málo vypovedajú o postavení KK v opore (počas stojnej fázy krokového cyklu) ako aj počas dynamických činností (napr. pri prenášaní váhy na postihnutú končatinu, eventuálne pri doskoku). Týmto sa získava predstava o aktivácii svalov a o funkčnej stabilite KK (Smékal, 2004).

Ak je diagnóza nejasná pristupujeme k artroskopii. **Artroskopia** je miniinvazívna diagnostická a operačná metóda, kedy získavame úplne presný obraz o anatomickom a funkčnom stave vnútrokĺbových štruktúr a pri ktorej môžeme niektoré poranenia už aj ošetriť. Je indikovaný pri kĺbových blokádach, ktoré sa nedajú odblokovať a po RTG vyšetrení je stále nejasná diagnóza (Pokorný, 2002).

Celkový klinický obraz

Pri zhrnutí údajov sa dá približne popísať celkový klinický obraz pri ruptúre LCA KK. Pri kompletnej ruptúre dochádza u pacientov k častému podlamovaniu kolena, nestabilite a ku vzniku kĺbových výpotkov. V akútnom štádiu je prítomný krvný výron (haemarthros). Je pozitívny Lachmanov test, predný zásuvkový test a ,,pivot shift" test. Ďalej pri 80st. flexii kolena sa sleduje patologický ventrálny posun predkolenia proti femuru. Je prítomné aj značné oslabenie QF a hypertonus ischiokrurálnych svalov.

PICO protokol

PICO - diagnostická otázka

Populácia - pacient po plastike LCA.

Intervencia - zhodnotenie zdravotného stavu a stupňa funkčného deficitu pacienta.

Komparácia - využitie rôznych testovacích manévrov na zhodnotenie celkovej stability KK.

Výstup - zhodnotenie funkčného stavu pacienta po plastike LCA.

Otázka - je hodnotenie celkovej stability KK štandardne využívanými testovacími manévrami dostatočné?

Liečba

Všeobecné princípy odporúčané po traume váhonosného kĺbu zahŕňajú kontrolu bolesti, edému, princípy ochrany kĺbu, obnovenie rozsahu pohyblivosti v kĺbe, svalovej sily stabilizátorov kĺbu, kĺbovej stability, mobility pacienta a návrat na predchádzajúcu funkčnú úroveň, eventuálne k športovým aktivitám. V priebehu terapie využívame celú škálu rehabilitačných postupov: polohovanie, prostriedky fyzikálnej terapie s analgetickým a antiedematóznym účinkom, prvky liečebnej telesnej výchovy (LTV), od pasívneho, asistovaného, po aktívne cvičenie s využitím pomôcok a špeciálnych metodík. Pri úvahe o terapeutickom postupe je veľmi dôležitý správny výber pacientov k operačnému riešeniu a správne načasovanie. Rozhodujúcim faktorom je prítomnosť **symptomatickej nestability KK** a **MR nález**. Ďalej sa berie do úvahy vek, životný štýl pacienta, jeho zamestnanie a športové aktivity.

Konzervatívna liečba

K neoperačnej liečbe sú najčastejšie indikovaný **starší pacienti** so sedavým zamestnaním a spôsobom života (Hart, 2010). Konzervatívna liečba lézie LCA je vhodná niekedy aj pre **individuálne športy,** ako napr. cyklistika. Indikovaný je aj u pacientov s malou nestabilitou a u pacientov s pasívnym prístupom k pohybu. Po poúrazovom kľudovom režime by mala nasledovať fáza intenzívneho posilňovania stehenného svalstva. Kvalitná muskulatúra môže čiastočne v bežnom živote nestabilitu minimalizovať. Toto však platí len ak sú svaly v aktívnom sťahu a uplatňuje sa svalová kontrakcia agonistov a antagonistov. Ak sú svaly uvoľnené, ako pri nečakaných, nekoordinovaných pohyboch a svalová kontrakcia chýba, dôjde k opätovnému podvrtnutiu kolena. Pre tieto situácie je vhodné pacienta vybaviť **špeciálnou ortézou**. Ak sa pacient venuje športovým aktivitám, kde sa na postihnutej končatine netočí a neskáče a je istený špeciálnou ortézou, tak môže kontrolovať riziko pádu a nemusí pociťovať s nestabilitou KK takmer žiadne ťažkosti.

Operačná liečba

Operačná rekonštrukcia LCA obnovuje stabilitu kĺbu a čím je včasnejšia, tým viac znižuje v budúcnosti riziko poranenia niektorých ďalších významných štruktúr, najmä meniskov (Hart, 2010, Dungl a kol., 2005). Cross udáva, že iba 15 % populácie s ruptúrou LCA je schopná viesť normálny bezbolestný život, a preto vo väčšine prípadov sa indikuje operačné riešenie. Operačná liečba sľubuje plnú stabilitu a funkciu KK. Je výhodnejší u pacientov, u ktorých pretrváva neistota v KK, pozáťažové edémy, vyskakovanie či podlamovanie kolena. V dnešnej dobe sa u nás preferujú náhrady LCA alebo rekonštrukcie.

Filozofia operačnej techniky je zameraná najmä na presný priebeh štepu nahradzujúceho väz, tak aby fungoval rovnako dobre ako pôvodný väz. Mimoriadne záleží na detailnom a precíznom prevedení. Techniky sa líšia použitým materiálom pre štep a spôsobom ukotvenia**.** **Štepy** sú buď **autológne** (vlastné) alebo **alogénne** z darcov.

Na Slovensku sú preferované 2 operačné techniky:

1. plastika LCA **BTB technikou** – používajú sa autológne štepy z lig. patellae s kostnými bločkami,
2. plastika LCA **pomocou autológneho štepu z hamstringov** (šľacha m. semitendinosus – ST event. m. semitendinosus + m. gracilis – ST/G).

Menej často sa v našej krajine realizujú plastiky LCA pomocou **autológneho štepu zo šľachy QF** event. pomocou alogénneho štepu od darcu.

V priebehu hojenia sa štepy remodelujú a zvyšuje sa ich mechanická pevnosť, ale problematika reinervácie štepu a jej efekt na svalovú stabilitu sú stále neobjasnené. Načasovanie náhrady LCA je stále vecou diskusie. Dnes je tendencia k fázovaniu alebo dvojdobému ošetreniu. V prvej akútnej fáze poranenia sa ošetria pridružené poranenia na meniskoch, kolaterálnych väzoch, prípadne na chrupavkách. V druhej fáze po ukľudnení synoviálnej reakcie je LCA definitívne ošetrená rekonštrukciou. Včasná terapia akútneho poranenia LCA je najlepšou prevenciou poúrazovej artrózy.

Rehabilitácia po plastike LCA

RHB je nevyhnutnou súčasťou liečebnej starostlivosti o pacientov po plastike LCA. Správne vedená RHB znižuje možnosť poškodenia štepu a rýchlejšie vracia pacienta do funkčnej úrovne KK, ktorú mal pred zranením. Výber terapeutických metód ovplyvňuje fakt, že LCA je zložitou anatomickou štruktúrou, ktorá má významnú biomechanickú a proprioceptívnu funkciu. Postup je limitovaný prípadnými pridruženými poraneniami mäkkých tkanív KK (menisky, kolaterálne väzy). Porucha propriocepcie vedie k zhoršeniu dynamickej stabilizácie KK, preto je nutné sa počas RHB cielene zamerať na zmiernenie následkov spojených s poruchou propriocepcie a poruchou biomechaniky KK (Henrikson a kol., 2001; Karasel a Akpinar, 2010; Wright a kol., 2008; Vadala a kol., 2007).

Základom pre terapeutickú intervenciu je ovplyvnenie poruchy kĺbovej aferentácie. Hlavným princípom je zapojenie kĺbu do telesnej schémy a ovplyvnenie reaktibility senzomotorického okruhu. Učíme sval rýchlejšie, v lepšej koordinačnej kvalite reagovať na senzorický podnet z kĺbu (Kolář, 2009). Používame nato predovšetkým **balančné cvičenie** s využitím rôznych technických pomôcok, ktoré zosilňujú senzorickú aferentáciu. Cvičenia majú množstvo modifikácii, tradične sa používa technika *senzomotorickej stimulácie,* metodika, ktorá vychádza z *Freemana* a bola vypracovaná *prof. V. Jandom*. Kladie dôraz na vzájomnú previazanosť aferentnej a eferentnej informácie pri riadení pohybu. Obsahuje sústavu balančných cvikov, z ktorých cviky vo vertikále sú z celej metodiky najdôležitejšie. Dôraz sa kladie na facilitáciu pohybu z chodidla, zvýšenie aferentácie cez kožné receptory a proprioceptory zo svalov a kĺbov. Na facilitácii sa podieľa aj aktivácia hlbokých svalov nohy

pri formovaní a trénovaní cvičebného prvku „malej nohy“. Metodika pracuje s dvojstupňovým modelom motorického učenia**. Kvalitná propriocepcia** kombinovaná s balančným cvičením urýchľuje nástup svalovej kontrakcie, čo je prvá podmienka rýchlej reakcie pri neočakávanom destabilizujúcom podnete. Pri prvej fáze učenia nového pohybu sa kladie dôraz na kvalitu realizovaného pohybu, pretože už raz zautomatizovaný pohybový program sa mení len veľmi ťažko (Kolář, 2009).

Novým konceptom v RHB je práca Koláře (2009), ktorý rozvinul princípy posturálnej ontogenézy a vývojovej kineziológie do metodiky **dynamickej neuromuskulárnej stabilizácie (DNS).** Ako prvú zdôrazňuje nutnosť zaistenia trupovej stabilizácie, cez koordinovanú aktivitu bránice, svalov brušnej steny, krátkych intersegmentálnych svalov chrbtice a panvového dna, ktoré musia pracovať ako funkčná jednotka**. Centrované postavenie kĺbu** umožňuje maximálny svalový ťah, pričom kĺbové puzdro a väzy sú v minimálnom napätí, a malo by byť viazané na celý pohybový rozsah v kĺbe počas pohybu. Cieleným postupom sledujúcim zlepšenie kĺbovej senzitivity sú cvičenia zamerané na tréning somatognostických funkcii, t. j. celkové, alebo segmentálne cvičenia s maximálnym uvedomením si pohybu a polohy. Pri pohybe je potrebné, aby pacient vnímal jeho rýchlosť, napätie vo svaloch, vrátane tých vzdialených, polohu tela, atď. Je nútený „čítať“ svoju propriocepciu a exterocepciu, chceme, aby pacient týmto cvičením hypertrofoval „oblasť senzorického vnímania“ a naučil sa lepšej pohybovej diferenciácii a selektívnej hybnosti (Kolář, 2009). Využívame cvičenia v uzavretých kinematických reťazcoch (CKC) pri zachovaní centrovaného postavenia, čím opäť zosilňujeme množstvo správnych“ aferentných vzruchov z kĺbových plôch, z puzdra a priľahlých väzov. Výsledky terapie závisia aj na schopnosti pacienta integrovať stabilizačné vzory do postúry, na jeho centrálnych funkciách. Centrálne funkcie podmieňujú rýchlosť reakcie na vzniknuté ohrozenie kĺbu (napr. pri zlom došľape), na čom závisí ochrana kĺbových a kostných štruktúr. Poruchy nervových regulačných mechanizmov majú značný význam pre vznik niektorých poranení, ale môžu byť aj príčinou neúspešnej pohybovej reedukácie poúrazových stavov (Kolář, 2009).

Cieľom terapeutickej intervencie by malo byť zlepšenie deficitov v propriocepcii a motorike, v dôsledku lézie poškodenej štruktúry - LCA. Dôraz je potrebné klásť na cvičenia v správnej koordinačnej kvalite, centrovanom postavení, umožňujúcom budovať správne protektívne synergie, zabezpečiť úponovú stabilizáciu svalov DKK cez koordinovanú aktivitu bránice, svalov brušnej steny, krátkych intersegmentálnych svalov chrbtice a panvového dna. Je potrebné zosilniť vstup správnych aferentných informácii z poškodeného kĺbu a okolitých štruktúr zabezpečením centrovaného postavenia v jednotlivých kĺboch DK. Na elimináciu vzniknutej dyskinézy stabilizátorov KK sú **vhodnejšie cvičenia v opornej funkcii DK, v uzavretom kinematickom reťazci**, skôr ako analytické cvičenie v otvorenom reťazci. Dôležitý je personalizovaný prístup k pacientovi, rešpektujúc jeho anatomické predispozície, reaktibilitu, preferencie v percepcii, schopnosti motorického učenia. RHB program by mal byť modifikovaný a „šitý na mieru“ pre jednotlivca s ohľadom na jeho limity a predispozície. RHB postupy sa neustále vyvíjajú podľa najnovších vedeckých informácii, preto nebol vytvorený štandardný plán a pooperačný program závisí často od konkrétneho pracoviska.

Intenzívne skúmanie biomechaniky zraneného a operovaného kolena viedlo k mnohým zmenám v náhľade na RHB po lézii LCA. V minulosti používaná neskorá RHB bola vystriedaná dnešným včasným RHB programom.

Medzi **hlavné body RHB po plastike LCA** patria:

1. obnovenie kĺbovej pohyblivosti,
2. zabezpečenie statickej a dynamickej stability,
3. zachovanie fyzickej kondície a zachovanie psychickej pohody,
4. návrat do práce a ku pôvodnej športovej činnosti.

Transplantát väzu podstupuje počas svojej fixácie fyziologické zmeny a je najslabším medzi 6. a 12. týždňom po operácii. RHB program musí byť preto upravený tak, aby chránil transplantát najmä v tejto perióde. Na druhej strane ale výskum preukázal, že ak je väz počas doby hojenia správne stimulovaný, zlepšuje sa jeho kvalita fixácie. Významnou prevenciou poškodenia mäkkých štruktúr v kolene a dôležitou podmienkou dlhodobého úspechu operačnej liečby je komplexný tréning dynamickej stabilizácie KK. Vychádza z predstavy prepojenia propriocepcie, neuromotoriky so stavom mäkkých tkanív a kĺbových štruktúr. Je nutné zdôrazniť, že v prípade transplantátu LCA na rozdiel od fyziologického LCA chýbajú normálne mechanoreceptory. Všetky vyššie uvedené faktory musia byť zahrnuté do RHB programu.

PICO protokol

PICO – terapeutická otázka.

Populácia – pacient po plastike LCA.
Intervencia – určenie vhodnej RHB intervencie.
Komparácia – porovnanie rôznych terapeutických metodík.
Výstup – zlepšenie funkčného stavu pacienta po plastike LCA.
Otázka – umožní zvolená terapeutická intervencia zlepšenie funkčného stavu pacienta a prevenciu vzniku sekundárnych komplikácií?

Rehabilitačný program po plastike LCA

Na Slovensku by sa mala preferovať metodika, pri ktorom sa RHB program delí do 4 fáz:

1. Predoperačná fáza,
2. fáza (1. - 3. týždeň po operácii),
3. fáza (4. - 5.týždeň po operácii),
4. fáza (od 6. týždňa po dobu, kedy je pacient schopný návratu do práce a športovec ku pôvodnej športovej činnosti).

Predoperačná fáza

Práve v tejto fáze prebehol v posledných rokoch najväčší vývoj. Začína od okamihu, keď došlo k poraneniu LCA a končí dňom operácie. Táto fáza je rozdelená do 2 častí:

1. RHB zraneného kolena,
2. informácia pacienta ohľadom operácie a dôležitosti RHB programu, vysvetlenie princípu rekonštrukcie.

Hlavný dôraz sa kladie na znižovanie poúrazového edému, ktorý inhibuje QF a tým spôsobuje následne jeho atrofiu. V prípade nálezu veľkého výpotku je indikovaná punkcia, a to ako z diagnostického (krv, zápalový sekrét, výpotok), tak aj z liečebného hľadiska. Ďalšími odporúčaniami sú: elevácia DK, izometria QF, môžeme použiť Priessnitzov obklad a lokálnu kryoterapiu. Ďalším cieľom predoperačnej fázy je obnovenie plného rozsahu pohybu a posilňovanie stehenného svalstva. Synergistami LCA sú hamstringy, preto ich intenzívne posilňovanie je veľmi dôležité. Nutné je aj intenzívne posilňovanie QF, pretože je veľmi dôležitý pre správne uzamknutie kolena v poslednej fáze extenzie. V tejto fáze naučíme pacienta aj správny stereotyp chôdze s predlaketnými barlami. Iniciálne trénujeme trojdobú chôdzu, ktorú po zautomatizovaní môže vystriedať chôdza dvojdobá. (www.ftk.upol.cz/dokumenty/kfa/rehabilitace.doc)

Nácvik extenzie:

- extenzia pomocou uteráka (towel extension) – pacientovi, ktorý leží na chrbte je podložená päta zrolovaným uterákom a realizuje dorzálnu flexiu v členkovom kĺbe, prepína tým KK a QF je v izometrickej kontrakcii,
- vis predkolenia v pronačnej polohe (pronehangs) – pacient leží na bruchu a predkolenie mu visí mimo lôžka, situáciu môžeme sťažiť pripevnením závažia na členok.

Nácvik flexie:

- flexia DK v kolene po stene (wall slides) – pacient leží na zemi pri stene s pokrčenými kolenami a BK má flektované do 90st., plosky má opreté o stenu a pomocou zdravej DK sa snaží o čo najväčšiu možnú flexiu postihnutej DK v KK,
- flexia DK v kolene pomocou päty (heel slides) – pacient sedí na lôžku a sám si pasívne flektuje KK, túto variantu používame k dosiahnutiu konečnej flexie.

2. fáza RHB programu (1. - 3.týždeň po operácii)

V tejto fáze sa nachádzajú **najväčšie rozdiely v RHB**. Realizovaná by mala byť pod vedením fyzioterapeuta na základe odporúčania operatéra a lekára FBLR. Niektoré pracoviská prezentujú tzv. **razantnejší režim**, keď cvičenie rozsahu pohybu je od začiatku zamerané na plný rozsah. Iné pracoviská uprednostňujú **konzervatívnejší režim**. Mladí pacienti väčšinou cítia, že táto konzervatívnejšia RHB je pre nich príliš pomalá, ale viaceré štúdie preukázali, že práve pomalším začiatkom v RHB sa minimalizujú najčastejšie pooperačné komplikácie, medzi ktoré patrí mohutný kĺbový výpotok a patelofemorálne bolesti. Na druhej strane nesmieme KK dlho imobilizovať, ako to bolo v minulosti, lebo to vedie k mnohým komplikáciám: výrazná atrofia QF, patelofemorálny krepitus, intraartikulárne adhézie a kĺbová stuhnutosť. Konzervatívnejší prístup je zameraný na:

1. získanie 90st. flexie,
2. kontrolu pooperačného edému,
3. získanie plnej extenzie,
4. aktiváciu QF,
5. hojenie pooperačnej rany.

K získaniu 90st. flexie by sme mali dospieť postupne. Názory niektorých autorov sú rôznorodé. Nýdrle odporúča nastaviť motodlahu iba na 30st. prvých 48 hodín, kým sa neodstráni drén po operácii. Podľa Školníkovej by prvý deň mala byť motodlaha nastavená do 60st., druhý deň do 75st. a tretí deň už do 90st. Ďalším nevyhnutným krokom je aktivácia QF. Odporúčame priťahovať špičku nohy do dorzálnej a plantárnej flexie v rámci tromboembolickej prevencie každú hodinu 1 - 2 minúty, prepínať koleno a elevovať DK do výšky 20 cm, aby sa zmiernil opuch. Zároveň ale nie viac než 20 cm, nakoľko silná akcia QF by mohla vyťahovať štep. Vo včasnom pooperačnom období hrá veľmi dôležitú úlohu lokálna kryoterapia po dobu 15 – 20 min. aspoň 6 - 7x denne. Pacient je obvykle prepustený z nemocnice na 2. pooperačný deň po extrakcii drénu a je inštruovaný o správnom nácviku chôdze a následnej RHB v domácom prostredí. Posilňuje sa stehenné svalstvo s obmedzením na QF, ktorý sa cvičí len izometricky. Prvé dva dni 30x každú hodinu, ďalšie dni 50x, koleno nepodkladať vankúšom, DK musí byť vystretá. Dôležité je cvičenie v ľahu na chrbte ako je prednožovanie, unožovanie event. aj v ľahu na neoperovanom boku 2 - 3x denne, každý cvik opakovať 10x, ak je potrebné aj s prestávkami. Postupne pridať aj cvičenie na operovanom boku a v ľahu na bruchu podľa tolerancie. Dva týždne je vhodné rozcvičovanie kolena maximálne do 90st. flexie, ak lekár neurčí inak. V sede na stoličke posúva chodidlo po podlahe 30x celkovo trikrát denne. Od 4. dňa pridáme predkopávanie v sede 30x s prestávkami 2x denne a zakopávanie v ľahu na bruchu 10x celkovo 2x denne. Na 10. pooperačný deň sú väčšinou pacientovi extrahované stehy. V tejto fáze je ešte limitácia pohybu kolena pri chôdzi v ortéze s aretáciou, ktorá je nastavená na 60st. event. Na 90st. flexiu podľa tolerancie. (www.ftk.upol.cz/dokumenty/kfa/rehabilitace.doc)

Pri chôdzi o barlách ľahko prikladá operovanú DK na podložku a odporúčané je chodiť kratšie trasy, ale častejšie (maximálne do 50 m/ každé 1 - 2 hodiny), aby nedošlo k neželanému opuchu kolena. Možné začať aj bicyklovať na stacionárnom bicykli bez záťaže (začať 5 - 7min. 2 - 3x denne podľa tolerancie) s následnou lokálnou kryoterapiou po dobu 10 - 15min.. Ak je rana kľudná a bez secernácie indikujeme aj hydroterapiu v zmysle nácviku chôdze vo vode event. aj s možnosťou plávania (povolený len kraul alebo znak - na krátku vzdialenosť / 1 - 2x 25 m denne p. tolerancie).

3. fáza RHB programu (4. - 5. týždeň po operácii)

Medzi hlavné body patria:

1. udržanie plnej extenzie,
2. zväčšovanie flexie v KK,
3. postupné posilňovanie stehenného svalstva,
4. stála kontrola edému,
5. nácvik opornej funkcie DK a nácvik stabilizačnej funkcie KK, návrat k bežným denným činnostiam.

Od tejto fázy môže pacient dochádzať na **ambulantnú RHB** pod vedením lekára FBLR. V tejto fáze by sme stále mali myslieť nato, že prevencia možných komplikácii je dôležitejšia ako samotná liečba.

Súčasťou ambulantnej RHB je:

- liečebná telesná výchova (LTV) za účelom zväčšenia rozsahu pohybu a zvýšenia svalovej sily,
- naťahovanie skrátených svalov,
- postizometrická relaxácia,
- starostlivosť o jazvu,
- mobilizácia pately, hlavičky fibuly a kĺbov nohy, klasická masáž svalov stehna a lýtka,
- nutné posilňovanie QF a flexorov kolena,
- cvičenie na posilňovacích prístrojoch, stacionárny bicykel bez záťaže,
- vodoliečba, laseroterapia, biolampa, elektroliečba (elektrostimulácia event. lektrogymnastika QF, diadynamické prúdy pri suprapatelárnom výpotku), magnetoterapia, lokálna kryoterapia,
- facilitácia plosiek nôh, senzomotorický tréning DKK v sede a následne v stoji podľa tolerancie, propriofoot, metodika DNS, metodika spiraldynamik,
- nácvik správneho stereotypu chôdze po rovine, aj po schodoch,
- balančné cvičenia na nestabilnej plošine podľa tolerancie.

Na konci tejto fázy by mali byť **splnené nasledujúce body**:

1. plná extenzia,
2. takmer plná flexia,
3. návrat pacienta do bežných denných činností,
4. správny stereotyp chôdze bez opory a bez ortézy,
5. primeraná svalová sila QF.

4. fáza RHB programu (od 6. týždňa po návrat do pracovnej event. športovej aktivity)

V tejto fáze je záťaž zvyšovaná postupne a individuálne. Transplantát podstupuje fyziologické zmeny počas svoje fixácie medzi 6. a 12. týždňom po operácii, dochádza k jeho avaskularizácii, preto by sme nemali príliš zintenzívňovať RHB. Od druhého mesiaca je pacientom odporučený podľa tolerancie ľahký beh, vyklusávanie, vykopávanie, poskoky a drepy (drepy len do 90st. flexie v KK). Limitáciou pre pacienta sú algie, neodporúčame cvičiť cez bolesť.

Pacient postupne môže nacvičovať pomalý beh, posilňovať svaly na rotopede a steppery a môže chodiť plávať (kraul a znak). Na základe najnovších vedeckých poznatkov remodelácia štepu a normalizácia funkcie KK prebieha do 6 mesiacov. Počas rizikového 1. roku po operácii je odporúčané používať ortézu pri športovej činnosti. V tejto dobe sú pacienti často aj meteosenzitívni. Možný návrat ku pôvodnej športovej činnosti je povolený, ak pacient pociťuje stabilné nebolestivé koleno bez prítomnosti pozáťažového edému.

Táto fáza RHB programu sa môže deliť na 5 častí:

a. <u>6. - 9. týždeň po operácii</u>

Ciele:

- plný a bezbolestný rozsah pohybu v KK,
- zlepšená funkčná sila QF,

- inicializácia izokinetických cvičení QF v špecifických a limitovaných uhloch, koncentrické a excentrické cvičenie v ROM (0 - 95st.),
- pokračovať v posilňovaní svalových skupín dolných končatín, najmä hamstringov, QF, glut. svalov a svalov lýtka (bez bolesti na mieste darcu),
- proprioceptívny tréning na nestabilnej plošine (mini trampolína, BOSU – stoj na 2DK, stoj na 1DK, drep do 90st. flexie v KK), akrálna koaktivačná terapia, terapia s pomôckami a prístrojmi (Reformer, Tymo...),
- hydrokinezioterapia (chôdza vo vode dopredu/dozadu, statické výpady, výpady pri chôdzi, drepy, náhodné šmýkanie, krok nahor a nadol po schodoch, flexia, extenzia, abdukcia a addukcia v BK, v hlbokej vode bicyklovanie a kopanie),
- zvýšenie kardiovaskulárnej zdatnosti (zvyšovanie záťaže a času na stacionárnom bicykli, plávanie – kraul event. znak, jogging v hlbokej vode, zvyšovanie rýchlosti na bežiacom páse treadmill).

b. <u>9. - 12. týždeň po operácii</u>

Ciele:

- pokračovať v cvičeniach flexibility,
- progresia sily QF, hamstringov, glut. svalov a lýtkových svalov,
- pokračovanie koncentrického a excentrického posilňovania QF a hamstringov v rozsahu 60 - 95st.,
- progresia propriocepcie na nestabilnej plošine (mini trampolína, BOSU – stoj na 2 DK a hádzanie / chytanie loptičiek 1 alebo 2 rukami, imitácia kopu na zdravej a operovanej DK, vykonávanie vyšších zručností hornej časti tela, horných končatín),
- hydrokinezioterapia (zvyšovanie času, rýchlosti a opakovaní cvikov, beh vo vode),
- športovo špecifický kardiovaskulárny tréning (zvyšovanie záťaže a času na stacionárnom bicykli, plávanie – kraul event. znak, zvyšovanie rýchlosti na bežiacom páse treadmill, rýchla chôdza).

c. <u>12. - 16. týždeň po operácii</u>

Ciele:

- pokračovať v cvičeniach flexibility (náskoky na schodíky dopredu a dozadu, postranné náskoky - zamerané na rýchlosť, timing, skoky na 2 DK, následne na 1 DK podľa tolerancie),
- progresia sily QF, hamstringov, glut. svalov a lýtkových svalov,
- športovo špecifický proprioceptívny tréning (mini trampolína, BOSU – skoky a dopady na 2DK, skoky a dopady na 1 DK, jogging, fantómové kopy s 1DK, strely hokejkou ...),
- hydrokinezioterapia (skoky na 2 DK dopredu, dozadu a do strán, skoky z podrepu),
- športovo špecifický kardiovaskulárny tréning (intervalový tréning na stacionárnom bicykli, aeróbny a anaeróbny tréning, jogging po rovine, intervalový beh na bežiacom páse).

d. 16. - 20. týždeň po operácii

Ciele:

- progresívne plyometrické cvičenia svalovej sily QF, hamstringov, glut. svalov a lýtkových svalov (zvyšovanie náročnosti cvičení na 2 DK z predošlej fázy a prechod na cvičenia na 1 DK),
- proprioceptívny tréning (zvyšovanie náročnosti a časového trvania cvičení z predošlej fázy, zameranie sa na cvičenie na 1 DK),
- športovo špecifický kardiovaskulárny tréning (bicyklovanie a beh v exteriéri, beh po nerovnom teréne, šprinty a zmeny smeru pri behu, zrýchlenie a brzdenie pri behu, plávanie kraul a znak).

e. 20. - 24. týždeň po operácii

Ciele:

- adekvátny kardiovaskulárny tréning, adekvátne neuromuskulárne riadenie, adekvátna svalová sila svalov DK, adekvátna symetria a stabilita DK,
- pokračovať aj v posilňovaní hornej časti tela.

Zásady a kontroverzné fakty pri RHB po plastike LCA

Otvorené verzus zatvorené kinematické reťazce (OKC vs CKC)

Dlho diskutovanou témou v RHB postupoch bolo použitie cvičenia v OKC, CKC. Preferované sú CKC, hlavne v počiatočných fázach RHB, pri ktorých je dokázaná menšia predná translácia tíbie. Risberg a kol. (2007) odporúčajú CKC v rozsahu flexie 0 - 60st. V tomto rozsahu je minimálna tenzia na rekonštruovaný väz, s elimináciou kompresnej sily vo femoro-patelárnom kĺbe. Pri použití cvičenia v OKC je pre dosiahnutie minimálnej tenzie v oblasti štepu vhodné voliť rozsah od dosiahnutej maximálne flexie po 40st. flexiu.

Progresia záťaže pri cvičení

Obidva typy cvičenia, so záťažou aj bez nej, sú efektívne v pooperačnom období, ale podľa dostupných údajov pacienti, ktorí realizovali viac cvičenia so záťažou, mali tendenciu k menšej bolesti operovaného kolena, ktoré bolo stabilnejšie, boli všeobecne viac spokojní s výsledkom a rýchlejšie sa vrátili k športu. Viacero klinických štúdii sa zaoberalo stanovením záťaže LCA počas rôznych typov cvičení. Na napätie LCA má vplyv stupeň flexie v KK, pričom cvičenia s flexiou 50 - 100 stupňov minimalizujú napätie LCA. Wilk a kol. (2012) demonštrovali vyššie zaťaženie LCA počas cvičenia v odľahčení, pri extenzii KK v sede (napätie v ťahu bolo maximálne v rozsahu 0 - 30st., 150 N), v porovnaní s 50 N pri cvičení so záťažou - drepy, drepy na 1 DK, drepy o stenu, leg-press. Aktivity ako leg-press s odporom 40 % hmotnosti pacienta, chôdza do schodov, výpady dopredu, vykazovali menšie napätie LCA, ako cvičenie extenzie KK v sede bez záťaže. To sa vyrovnalo záťaži LCA pri vstávaní zo sedu do stoja na 1 DK, čo môže byť vysvetlené súčasnou aktiváciou a zapojením svalov v oblasti trupu, BK a predkolenia, ktoré pomáhajú stabilizovať KK a tak chránia štep LCA. Napätie použitého štepu ovplyvňujú aj rôzne spôsoby a variácie techník pri drepe a výpadoch. Napríklad pri drepoch a výpadoch s trupom nakloneným dopredu nastáva väčší nábor hamstringov, ktoré pomáhajú znižovať napätie štepu prostredníctvom zníženia prednej translácie tíbie. V tomto prípade sú tiež viac aktivované gluteálne svaly, a tým je zlepšená

stabilita KK v mediolaterálnom smere. Translácia, posun KK dopredu za prsty na nohe, špeciálne viac ako 8 cm, zvyšuje napätie LCA počas drepu a výpadov. Cvičenia so záťažou zlepšujú aj neuromuskulárne riadenie a koordináciu. Špecifické cvičenia zamerané na zlepšenie dynamickej stabilizačnej funkcie s kontrolovaným centrovaným postavením v KK, zahŕňajú nácvik kroku smerom dopredu a dole, laterálny krok dole a balančné cvičenia v stoji na 1 DK.

Špecifickým cvičením u športovcov pri návrate k športovej aktivite je plyometrický tréning. Ide o opakované striedanie excentrickej a koncentrickej kontrakcie, s nácvikom správnej techniky výskoku, dopadu a kontrolovaného rozptýlenia síl. Typickým príkladom sú preskoky v sagitálnej rovine, keď inštruujeme pacienta k vedome predĺženej decelerácii pohybu s následným rýchlym odrazom späť. Modifikovanými plyometrickými aktivitami sú zoskoky a výskoky na lavičku a cik- cak beh. Plyometrické aktivity sa obyčajne začínajú v 12. týždni po operácii v prípade patelárneho štepu (16 týždňov v prípade štepu ST). Tieto aktivity sú vhodné pre športovcov, u ostatných pacientov sa posúva začiatok ich zaradenia do RHB programu.

U aktívnych športovcov po 2,5 - 3 mesiacoch od operácie sa pri návrate k behu preferuje využitie antigravitačného pásu (Alter G), ktorý umožňuje dávkovanie záťaže, s precíznym (po 1 %) odľahčením dolnej časti tela až do 80 % vlastnej hmotnosti, a tým dáva pacientovi možnosť nových pohybových aktivít v bezbolestnom a bezpečnom rozsahu. Výhodou tohto prístroja je, že v porovnaní s vodným prostredím zachováva prirodzenú biomechaniku chôdze a pohybu pri bezpečnom odľahčení pacienta. Jeho použitie v traumatologických a ortopedických indikáciách, vrátane pacientov po rekonštrukcii LCA, je veľmi rozšírené.

V rámci RHB postupov sa okrem zlepšenia periférnej propriocepcie na postihnutej DK treba zamerať aj na druhostrannú „zdravú“ DK, kde je tiež prítomná porucha neuromuskulárneho riadenia a na zlepšenie stereognózie, somatognózie. Do terapeutickej intervencie je nutné začleniť aj kognitívne prvky ako pamäť, pozornosť, predstavivosť, imagináciu. Úroveň centrálnej integrácie ovplyvňovať aj technikami založenými na neurofyziologických princípoch, ako je napr. Vojtov koncept a novší DNS koncept.

Do RHB programov je vhodné začleniť cvičenia s akcentáciou predstavy pohybu, s využitím prvkov neurokognitívnej RHB, učiť pacienta optimalizovať načasovanie, priestorové rozloženie, intenzitu pohybu, čiže návrat pohybových zručností. Zlepšiť somatognóziu, stereognóziu, cvičiť polohocit, pohybocit a tým urýchliť a posilniť centrálne procesy spracovania informácie (Šingliarová, 2012).

Progresiu cvičenia je potrebné modifikovať s ohľadom na pacientove subjektívne ťažkosti a reakciu okolitých mäkkých tkanív, upraviť RHB program s ohľadom na pridruženú patológiu meniskov a chrupaviek. Progresia cvičenia by mala byť vždy od bilaterálnych cvičení k jednostranným, od stabilných plôch k labilite, od uzatvorených smerom k otvoreným kinematickým reťazcom.

V RHB programe je vhodné kombinovať rôzne prvky, v začiatkoch skôr z neuromuskulárnych programov, neskôr pridať aj silové prvky, varírovať úlohy v rôznych prostrediach, s využitím pomôcok. Adaptácia na kontext prostredia je rozhodujúcou časťou funkčného návratu. V tomto kontexte pomáhame pacientovi učiť sa viaceré možnosti riešenia problému, skôr ako jednotlivé svalové vzorce.

Pridružené poškodenie meniskov a chrupaviek

Poranenia meniskov sú prítomné približne v 64 - 77 % poranení LCA. Shelbourn a Klotz (2006) konštatujú, že ASK parciálna menisektómia nevyžaduje významnú modifikáciu RHB postupov, ale je potrebný dlhší časový interval na zaradenie behu a skokov do RHB programu. Ak je nutná chirurgická reparácia, šitie menisku, je nutná aj zmena RHB protokolu, pričom názory na dĺžku imobilizácie, progresiu záťaže a načasovania návratu do športov s otočkami (pivoting) sú kontroverzné. Lézie artikulárnej chrupavky sú prítomné v 70 - 92 % traumatického poškodenia LCA, obyčajne lokalizované na laterálnom kondyle femuru a laterálnom tibiálnom plateau. Ak sú prítomné v záťažovej zóne artikulárnej chrupavky, je nutné vyvarovať sa v začiatkoch RHB programu použitia akýchkoľvek kompresívnych síl. Aby sme poskytli čas na kostné hojenie, mali by sa oddialiť aktivity s veľkou záťažou, ako sú beh a plyometrické cvičenia. Proces by sa dal monitorovať pomocou MR, ktorá je obyčajne nedostupná, a preto sme odkázaní na symptómy, ktoré udáva pacient. Je nutné vyvážiť limitáciu záťaže a jej postupné obnovovanie. Odľahčenie a imobilizácia sa ukázali ako škodlivé v procese hojenia chrupavkových defektov, naopak riadená, kontrolovaná záťaž a progresia hybnosti sú zásadné na urýchlenie hojenia a v prevencii degenerácii chrupavky. Riadená kompresia a dekompresia počas chôdze so záťažou prispievajú k lepšej výžive chrupavky a poskytujú poškodenému tkanivu dôležitý signál. Postupnú progresiu záťaže a jej dávkovanie možno v úvodných fázach RHB docieliť odľahčením pri chôdzi s 2 barlami, neskôr je vhodné dávkovanie záťaže v bazéne, alebo pomocou antigravitačného bežiaceho pásu ALTER G.

Prognóza

Ochi a kol. (Hart, 2010) dokázal, že po náhrade LCA dochádza k obnoveniu reflexného oblúku LCA - hamstringy, ktorý je dôkazom, že mechanoreceptory štepu poskytujú aferentnú spätnú väzbu. Proprioceptívne merania KK po náhradách LCA vykazujú hodnoty viac sa blížiace normálu, ako kolená ponechané bez rekonštrukcie LCA. Je to vysvetľované tiež tým, že obnovenie kĺbovej mechaniky a tonusu kĺbového puzdra a ligament po plastike LCA umožňuje kompenzačnú senzorickú väzbu práve z týchto štruktúr (Hart, 2010). Avšak aj po rekonštrukcii LCA pretrváva porucha propriocepcie. Výsledky viacerých štúdii sa rôznia, niektorí poukazujú na to, že aj mesiace od operácie pretrváva stranový deficit propriocepcie, iní uvádzajú reštitúciu propriocepcie do 6 mesiacov od operácie (Kvist, 2001, Wikstrom a kol., 2006).

PICO protokol

PICO – prognostická otázka.

Populácia – pacient po plastike LCA.

Intervencia – včasná, efektívna a na „mieru šitá" RHB zlepšuje funkčný stav pacienta.

Komparácia – porovnanie účinnosti RHB pod dohľadom fyzioterapeuta a RHB v domácom prostredí pri návrate pacienta k pôvodnej športovej event. pracovnej aktivite s minimálnym rizikom relézie.
Výstup – zníženie počtu pacientov po plastike LCA so sekundárnymi komplikáciami a ich návrat k pôvodnej športovej event. pracovnej aktivite s minimálnym rizikom relézie.
Otázka - umožní pripravovaný štandard zlepšenie RHB starostlivosti o pacienta po plastike LCA.

Komplikácie náhrad LCA
Prakticky všetky typy náhrad LCA majú spoločné komplikácie:

1. uvoľnenie štepu – táto komplikácia môže vzniknúť počas operácie, keď zakotvenie štepu nebolo dostatočné alebo počas pooperačnej záťaže, ak je nesprávne a nadmerne vedená liečebná RHB,
2. bolesti v prednej časti kolena pri plnej extenzii – táto bolesť je pociťovaná v oblasti Hoffovho tukového telesa,
3. patelofemorálne bolesti,
4. krepitácie pod patelou,
5. výpotok v KK,
6. obmedzená extenzia kolena bez väčšej bolesti.

Všade v liečebnej RHB platí, že dobrý operačný výkon môžeme nesprávnym pooperačným postupom poškodiť a výsledok bude nulový. Zároveň naopak platí, že z technicky nie úplne dobre odoperovaného kĺbu môžeme vhodnou RHB získať vynikajúci výsledok. V oblasti LCA by sme mali klásť hlavný dôraz na prevenciu uvoľnenia štepu v prvých šiestich týždňoch po operácii a zamerať sa na jeho synergistov, na hamstringy. Patelofemorálne bolesti sa vyskytujú pomerne často a sú často sprevádzané výpotkom v KK. Ak chceme znížiť tieto bolesti, mali by sme sa zamerať na prevenciu výpotku a cvičenie s veľkou flexiou kolena. Neodporúča sa drepovanie, bicyklovanie do kopca a bandážovanie cez patelu.
Diagnosticko-terapeutické otázky
Napriek tomu, že ruptúra LCA je asi najštudovanejšia ligamentózna trauma posledných rokov, zostáva viacero neobjasnených otázok. Ak je lézia LCA spôsobená čisto mechanickým poškodením prečo posttraumatická funkčnosť je rozdielna u pacientov s rovnakým stupňom poškodenia? Prečo napriek obnovenej mechanickej stabilite KK po rekonštrukcii, veľká časť športovcov sa nevráti k pôvodnej aktivite a vrcholovému športu? Ktorí pacienti sú indikovaní na konzervatívnu a ktorí na operačnú liečbu? Prečo aj napriek meraniam poukazujúcim na reštitúciu propriocepcie, je funkčný výsledok nedostatočný? Zdá sa, že väčšina odpovedí súvisí s propriocepciou, ale aj s úrovňou pacientovej somatognózie a stereognózie, kvalitou centrálnych nervových štruktúr (Kolář a kol., 2009), kognitívnych a integračných funkcii, neuroplasticitou.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)
Členom odbornej skupiny expertov, ktorá sa podieľa na posudkovej a revíznej činnosti u pacientov po plastike LCA by mal byť určite ortopéd a lekár FBLR. Títo špecialisti sa môžu adekvátne vyjadriť ku celkovej zdravotnej starostlivosti uvedených pacientov a zároveň aj

zhodnotiť kvalitu a dĺžku samotnej liečby. Ich stanovisko v rámci posudkovej a revíznej činnosti by sa malo zakladať na vysokej úrovni odbornosti a dlhoročných skúsenostiach.

Globálne zhodnotenie celkového klinického a funkčného stavu pacienta ako aj samotnej komplexnej RHB liečby by malo spĺňať najvyššie kritériá.

V posudkovej činnosti je rozhodujúci stupeň trvalého ortopedického postihnutia, hlavne v oblasti motoriky dolnej končatiny s poruchou stereotypu chôdze a z nich vyplývajúca miera sebestačnosti, resp. pracovnej schopnosti pacienta v kombinácii s pridruženými ochoreniami.

Konečné posudkové rozhodnutie by sa nemalo vykonávať skôr ako 9 mesiacov po plastike LCA.

Z posudkového hľadiska môže stav po plastike LCA podmieňovať dočasnú pracovnú neschopnosť pacienta v dĺžke potrebnej na dosiahnutie uspokojivej kompenzácie klinického stavu a miery funkčnej schopnosti.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Ústavná zdravotná starostlivosť – ortopedické kliniky / oddelenia, rehabilitačné kliniky / oddelenia.
Ambulantná zdravotná starostlivosť – ambulancie FBLR.
Kúpeľné zariadenia - indikačný zoznam nezahŕňa ASK operácie KK, aj keď kúpeľná liečba pre pacientov po plastike LCA by znamenala jednoznačný benefit.

V predoperačnej fáze absolvuje pacient ambulantnú RHB pod vedením lekára FBLR za účelom zlepšenia pohyblivosti v KK, zlepšenia svalovej sily svalov KK a ústupu cirkulačných zmien. 2. fáza RHB programu (1 - 3. týždeň po operácii) je realizovaná často formou autoterapie na základe odporúčania operatéra a odbornej inštruktáže fyzioterapeuta. Počas tejto fázy sú aj občasné sedenia s fyzioterapeutom za účelom individuálnej konzultácie liečebného postupu. Táto fáza je mimoriadne dôležitá z hľadiska prevencie artrofibrózy. Bohužiaľ ešte aj v súčasnosti existujú pracoviská v SR, kde pacienti po plastike LCA majú naloženú fixačnú ortézu na KK s limitáciou pohybu takmer kontinuálne v priebehu 3 - 4 týždňov. U týchto pacientov tak vzhľadom na nedostatočnú inštruktáž pooperačnej RHB liečby dochádza často ku vzniku sekundárnej artrofibrózy KK, a to aj napriek perfektne realizovanej operačnej technike. V rámci 3. fázy RHB programu (4. - 5. týždeň po operácii event.) a začiatku 4. fázy RHB programu (6. - 9. týždeň po operácii) absolvuje pacient ambulantnú RHB pod vedením lekára FBLR. V niektorých prípadoch pri vyčerpaní možností ambulantnej RHB a nevyhovujúci funkčný a klinický nález absolvuje pacient komplexnú ústavnú RHB liečbu. Od 9. týždňa je ďalšia RHB liečba v rukách fyzioterapeutov (súkromne event. v rámci športových klubov a oddielov) ideálne aj v spolupráci s kondičnými trénermi a psychológmi. Počas 4. fázy RHB programu absolvujú pravidelné ortopedické kontroly, zväčša po 2 mesiacoch, 3 mesiacoch, 6 mesiacoch a 9 mesiacoch od operácie. Samotný návrat k pôvodnej športovej aktivite s minimálnym rizikom relézie by mal byť povolený na základe spolupráce a dohody operatéra, lekára FBLR, fyzioterapeuta a v prípade profesionálnych

športovcov hrá dôležitú úlohu aj názor kondičného trénera a klinického psychológa. Návrat k plnej športovej aktivite je v prípade profesionálnych športovcov 7 - 8 mesiacov od operácie a v prípade rekreačných športovcov 9 - 12 mesiacov od operácie.

Ďalšie odporúčania

Odporúčania EBM pre rehabilitáciu pacientov po plastike LCA

Kráľovská holandská spoločnosť pre fyzikálnu terapiu (KNGF) poverila multidisciplinárnu skupinu holandských expertov v problematike LCA analýzou EBM pre rehabilitáciu po plastike LCA. Táto skupina na základe systematického prehľadu literatúry sa podieľala na tvorbe guideline. V rámci MEDLINE a Cochrane Library analyzovala meta-analýzy, randomizované kontrolované štúdie a prospektívne kohortové štúdie publikované od januára 1990 do júna 2015. Celkovo 90 štúdii sa podieľalo na tvorbe guideline podľa EBM. Na podklade tejto analýzy RHB po plastike LCA zahŕňa predoperačnú fázu a 3 pooperačné fázy:

1. intenzívna včasná pooperačná RHB,
2. športovo špecifické tréningy,
3. návrat k športu (return to play).

Aktualizácia klinickej praxe založenej na dôkazoch: praktické pokyny pre RHB po plastike LCA na základe systematického prehľadu a multidisciplinárneho konsenzu (van Melick a kol., 2016)

Tabuľka č. 1

Aktualizácia klinickej praxe založenej na dôkazoch	
Závery a odporúčania	**Úroveň kvality dôkazov**
Predoperačná rehabilitácia	
Predoperačný deficit extenzie v KK je hlavným rizikovým faktorom pre extenčný deficit po rekonštrukcii LCA	2
Odporúčanie: zmerať predoperačne ROM	
Predoperačný deficit svalovej sily QF > 20 % má signifikantne negatívny dopad na pacientove hodnotenie úspešnosti operácie 2 roky po operácii	2
Odporúčanie: merať predoperačne svalovú silu QF a hamstringov	
Pacienti, ktorí absolvovali predoperačnú RHB reportovali lepšiu funkciu operovaného kolena 2 roky po operácii	3
Odporúčanie: absolvovanie predoperačnej RHB	
Pooperačná rehabilitácia	
Pri porovnaní 19-týždňového s 32-týždňovým RHB programom neexistujú žiadne rozdiely z hľadiska stability, ROM, pacientom hodnotenej funkcie KK, Hop testu do diaľky alebo izokineticky meranej svalovej sily QF a hamstringov	2
Odporúčanie: podľa expertnej skupiny pokračovať v RHB 9-12 mesiacov, v závislosti od cieľa (návrat do práce alebo k športovej činnosti)	
Okamžité pooperačné zaťaženie KK nemá vplyv na laxicitu operovaného KK a vedie k zníženiu výskytu bolesti v prednej časti KK	2
Odporúčanie: bezprostredné zaťaženie operovanej DK môže byť akceptované len v prípade správneho stereotypu chôdze (ak je potrebné s barlami), ak nezvyšuje bolesť, opuch a zateplenie operovaného KK po alebo počas	
Kryoterapia je efektívna v znížení bolestivosti bezprostredne po aplikácii do 1 týždňa po operácii, ale nemá žiadny efekt na zlepšenie ROM	1
Odporúčanie: aplikovať kryoterapiu prvý pooperačný týždeň na zníženie bolesti	
Izometrické kontrakcie QF sú bezpečné od prvého pooperačného týždňa	2
Odporúčanie: začať s izometriou QF od prvého týždňa ak neprovokuje bolesť, s cieľom reaktivovať svalovú funkciu	

Závery a odporúčania	Úroveň kvality dôkazov
Elektrostimulácia v kombinácii s konvenčnou RHB môže byť účinnejšia na zlepšenie svalovej sily po dobu až 2 mesiacov po plastike LCA ako samotná konvenčná RHB. Jej vplyv na dlhodobý funkčný výkon a pacientom reportovanú funkčnosť kolena je však nepresvedčivý	1
Odporúčanie: Elektrostimulácia môže byť užitočná ako doplnok k izometrickému silovému tréningu na reedukáciu kontrakcie QF počas prvých pooperačných týždňov	
Na obnovenie svalovej sily QF sú vhodné cvičenia v OKC a CKC	1
Po rekonštrukcii LCA možné cvičiť OKC od 4. týždňa po operácii v obmedzenom ROM 90°- 45°	2
Odporúčanie: CKC cvičenia je možné vykonávať od 2. týždňa po operácii. Pre BTB štep môžeme začať s cvičením v OKC 4 týždne po operácii v obmedzenom ROM 90°- 45 °, pri dobrej tolerancii sa môže pridávať rezistencia a záťaž. Pre štep z hamstringov (ST al. STG) je tiež možné začať s cvičením OKC od 4 týždňov po operácii v obmedzenom ROM 90°- 45 °, ale prvých 12 týždňov by sa nemala pridávať žiadna záťaž na zabránenie elongácie štepu. ROM možno zvýšiť na 90°- 30 ° v 5. týždni, na 90°- 20 ° v 6. týždni, na 90°- 10 ° v 7. týždni a na plný ROM v 8. týždni pre oba typy štepov	
Na optimalizáciu výsledku by sa k silovému tréningu mal pridať neuromuskulárny tréning	1
Zmenená neuromuskulárna funkcia a biomechanika po rekonštrukcii LCA môže byť rizikovým faktorom sekundárnych úrazov (re-ruptúra LCA štepu, alebo kontralaterálna ruptúra)	2
Odporúčanie: neuromuskulárny tréning by mal byť pridaný k silovému. Dbať na správnu kvalitu pohybu ako prevenciu opakovaných úrazov	
Psychologické faktory a strach z úrazu majú vplyv na RHB proces a návrat k športu po rekonštrukcii LCA	2
Odporúčanie: u športovcov objektívnymi nástrojmi evaluovať psychologické zmeny počas RHB	

Aktualizácia klinickej praxe založenej na dôkazoch (pokračovanie)	
Závery a odporúčania	**Úroveň kvality dôkazov**
Kritéria návratu k športu	
Na určenie okamihu návratu do hry by sa mala použiť rozsiahla testovacia batéria, ale neexistujú žiadne testy alebo testovacie batérie, ktoré by boli testované na konštrukčnú alebo prediktívnu validitu pre návrat do hry	2
Nie je jasné, ktorá hodnota LSI (index symetrie) by sa mala použiť pre Hop testy a testovanie sily	3
Odporúčanie: vykonajte rozsiahlu testovaciu batériu na kvantitu a kvalitu pohybu. Táto testovacia batéria by mala obsahovať minimálne testovanie sily jednotlivých svalov DK, batériu Hop testov, a meranie kvality pohybu. Ako medzný bod by sa mohol **použiť LSI > 90 %.** Pre **otočné (pivoting)/kontaktné športy** sa odporúča **LSI ≥ 100 %**	

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

V našich podmienkach je aktuálne RHB starostlivosť u pacientov po plastike LCA hradená zdravotnou poisťovňou (ZP) od predoperačnej fázy približne do začiatku 4. fázy RHB programu. Pred nástupom na RHB liečbu pri vyšetrení a konzultácii s lekárom FBLR sa vyplní informovaný súhlas pacienta v súlade s § 6 zákona č. 576/2004 Z. z. Štandardne od 9. týždňa je ďalšia RHB liečba v rukách fyzioterapeutov (súkromne event. v rámci športových klubov a oddielov) ideálne aj v spolupráci s operatérom, lekárom FBLR, kondičnými trénermi a psychológmi. Samotný návrat k pôvodnej športovej aktivite s minimálnym rizikom relézie by mal byť povolený na základe spolupráce a dohody operatéra, lekára FBLR, fyzioterapeuta a v prípade profesionálnych športovcov hrá dôležitú úlohu aj názor kondičného trénera a psychológa. V prípade nevyhovujúceho funkčného stavu je možnosť opäť absolvovať ambulantnú RHB pod vedením lekára FBLR a s úhradou ZP najskôr až po 6 mesiacoch od operácie, čo považujeme za značnú limitáciu, nakoľko intenzívna RHB liečba po plastike LCA je mimoriadne dôležitá práve v prvých 6 mesiacoch od operácie. Kúpeľná liečba pre pacientov po plastike LCA by znamenala jednoznačný benefit v rámci komplexnej RHB liečby, ale bohužiaľ indikačný zoznam nezahŕňa ASK operácie KK.

Alternatívne odporúčania

Na objektivizáciu klinických nálezov v predoperačnom a pooperačnom období sa používajú vo výskume, ale aj v praxi viaceré prístroje a zariadenia. Napr. prístroj KT-1000 arthrometer na objektivizáciu prítomného predného posunu tíbie. Na hodnotenie podielu jednotlivých aferentných vstupov na posturálnej stabilite vyšetrenie na stabilometrickej plošine so senzorickou manipuláciou, s modifikáciou proprioceptívnych vstupov pomocou vibrácie svalov DKK, stoja na molitanovej podložke a vyradením zrakového vstupu. Klinické pozorovania môžeme verifikovať aj akcelerometrami, senzormi umiestnenými v oblasti trupu a končatín, vo výskume aj napr. videoanalýzou chôdze.

Testy DNS
Slúžia na vyšetrenie posturálnej stabilizácie a posturálnej reaktibility, hodnotia kvalitu spôsobu zapojenia a posudzujú funkciu svalu počas stabilizácie. Hodnotia neutrálne a centrované postavenie kĺbu počas stabilizácie, zapojenie hlbokých alebo len povrchových svalov počas stabilizácie, symetriu a postupnosť (timing) zapojenia stabilizačných svalov - bližšie odkazujeme na metodiku rozpracovanú prof. Kolářom (2009). Významným testom po traume DK je test hlbokého drepu (squatu), ktorý hodnotí kvalitu opornej funkcie DK, schopnosť udržania ventrálnej stabilizácie a centráciu v oblasti bedrového, kolenného a členkového kĺbu, centráciu opory - akra.

Vyšetrenie na 2 váhach
Pacient je vyzvaný postaviť sa na 2 digitálne váhy, na každú váhu umiestniť jednu DK, merania sa majú zopakovať 2 - 3x po sebe v jednom meraní, aby bola vylúčená chybovosť. Z hodnôt sa vypočítajú priemerné zaťaženia (váhy) zdravej a operovanej nohy.

Test poskoku na 1 DK (Hop test for distance, ďalej len Hop test)
Hop testy (hop test na jednej DK, trojitý hop test, preskok, 6 metrov poskokov na čas) patria medzi najčastejšie používané funkčné testy. Pričom Hop test do diaľky má lepšiu prediktívnu hodnotu ako iné typy Hop testov (Hopper, 2008). Odráža aj úroveň neuromuskulárneho riadenia, koordinácie a významne koreluje aj s propriocepciou a laxicitou KK.

Pacient sa postaví na jednu DK a skočí do diaľky tak, aby dopadol na tú istú DK. Inštrukcia je doskočiť na mierne pokrčené koleno, čo najjemnejšie. Test je vhodné zopakovať 3x po sebe, striedavo najprv zdravou DK, potom DK s léziou LCA. Z hodnôt troch skokov vypočítať priemernú hodnotu skoku pre každú DK zvlášť. Pričom hodnota zdravej DK predstavuje 100 %. Kritériom návratu k športom v období 6 mesiacov od operácie je dosiahnutý stupeň svalovej sily stabilizátorov operovaného kolena (cca 85 % zo sily kontralaterálneho QF a hamstringov) a symetrizácia vo funkčných testoch KK, napr. Hop teste.

Prístrojová lymfodrenáž
Aplikácia prístrojovej lymfodrenáže je vhodná najmä v 3. fáze RHB programu za účelom zmiernenia edému a **lepšieho prekrvenia tkaniva.**

Dotazník KOOS
Výsledky RHB postupu a ich subjektívne hodnotenie pacientom môžeme ozrejmiť pomocou psychometrického dotazníka KOOS, kde hlavne podskupina Kvality života má potvrdenú vysokú koreláciu medzi subjektívne hodnotenou funkciou KK a propriocepciou.

Vysokovýkonová laseroterapia (HIRO 3,0)
Ide o vysokovýkonový laser IV. generácie HIRO 3,0, ktorý má penetráciu 10 cm a má mimoriadne intenzívny biostimulačný, protizápalový, protiopuchový, myorelaxačný a analgetický účinok s rýchlym nástupom a dlhotrvajúcim efektom. Je indikovaný najmä vo včasnom pooperačnom štádiu za účelom zlepšenia cirkulačných zmien, zmiernenia bolestí a

urýchlenia hojacich procesov. U mnohých pacientov už po prvom sedení sú výrazne potlačené prejavy bolesti. Tento prístroj je súčasťou kabín renomovaných svetových futbalových klubov.

BIA – Back in action

Ide o špeciálny testovací program, pomocou ktorého je možné objektívne vyhodnotiť priebeh hojenia po poranení event. operácii DK. Športoví lekári z Rakúska Huber a Mair v spolupráci s Inštitútom športovej vedy v Innsbrucku vyvinuli uvedený testovací program s cieľom objektívne posúdiť stav RHB procesu po poranení event. operácii LCA. Môže sa však použiť na vyhodnotenie funkčného stavu celej DK, napr. aj v prípade zranení nohy a BK. Testuje sa rýchlosť, sila, koordinácia a senzomotorika.

Cieľom je získať vedecké údaje o sile a koordinácii po poranení event. operácii LCA, menisku, členku alebo bedra, aby bolo možné stanoviť objektívne parametre merania.

Samotný test trvá asi 1,5 hodiny. Pred testovaním je vhodné zahriať svaly oboch DK 10 min. na stacionárnom bicykli. Následne sa vykoná 7 samostatných testov:

- test stability oboch DK na nestabilnej plošine (postoj na 2 DK),
- test stability 1 DK na nestabilnej plošine (postoj na 1 DK),
- skok na 2 DK,
- skok na 1 DK,
- séria skokov s oboma DK na mieste,
- séria skokov na 1 DK v pohybe smerom dopredu a do strán,
- koordinovaná séria skokov na mieste.

Po teste urobíme izokinetické meranie svalovej sily flexorov aj extenzorov kolena za účelom porovnania. Výsledky sa môžu okamžite zaslať e-mailom operatérovi, lekárovi FBLR a fyzioterapeutovi. Na základe výsledkov testovania môžeme individuálne stanoviť ďalší RHB program s cieleným zameraním na zlepšenie rýchlosti, výbušnosti, agility, sily, stability event. koordinácie aj s ohľadom na príslušný druh športu a jeho špecificity.

Tento test by mal výrazne prispieť pri rozhodovaní športových lekárov o stanovení návratu profesionálnych športovcov k pôvodnej športovej aktivite s minimálnym rizikom relézie. Mal by sa určite realizovať najskôr 6 mesiacov po operácii, aby sa stanovil ďalší RHB a tréningový postup za účelom skorého návratu k športu. (https://www.sporttherapie-hm.at/training/analyse/back-in-action/)

Akupunktúra

Akupunktúra je medicínska disciplína, ktorá pre diagnostiku, prevenciu a liečbu využíva špecifický systém bodov a dráh. Spočíva v zavedení veľmi tenkých ihiel cez pokožku v konkrétnych miestach tela do rôznych hĺbok. Podľa reflexnej koncepcie je základom pôsobenia akupunktúry vyvolanie aferentnej vzruchovej aktivity v oblasti prvého neurónu. Podráždenie aktívneho bodu vyvoláva zložité reakcie organizmu, do ktorých vstupujú

rozličné časti centrálneho a periférneho nervového systému, ako aj systém humorálnej a endokrinnej regulácie.

Jej podstatou je ovplyvňovanie organizmu špecifickou stimuláciou presne určených miest na povrchu tela, tzv. aktívnych bodov zavádzaním špeciálnych ihiel - vlastná akupunktúra, alebo pôsobením iných fyzikálnych podnetov ako napríklad: tepla pri moxibuscií, tlaku pri akupresúre, elektrického prúdu pri elektroakupunktúre, laserového lúča pri laseropunktúre a pod.

Akupunktúra je predstaviteľkou celostnej regulačnej a informačnej medicíny. **Dokáže regulovať a usmerniť životné procesy, zvýšiť odolnosť a obranyschopnosť organizmu.**

Kvalifikovane vykonávaná akupunktúra je jednoduchá a bezpečná, nemá nijaké vedľajšie nepriaznivé účinky. Naopak tým, že pomáha redukovať množstvo používaných liekov, chráni organizmus a zmenšuje nebezpečenstvo farmakopatológie. Redukciou liekov ako aj urýchlením procesu liečby, skrátením rekonvalescencie a pracovnej neschopnosti prináša dôležité ekonomické a spoločenské výhody.

Špeciálny doplnok štandardu

1. Identifikácia dĺžky ústavnej aj ambulantnej RHB liečby podľa zdravotného stavu pacienta a dostatočné finančné pokrytie indikovanej liečby.
2. Identifikácia ambulantnej RHB:
   a. Vytvorenie špecializovaných zdravotníckych zariadení so zameraním na neuromuskulárnu RHB.
   b. Zvýšenie počtu hradených výkonov (cestou ZP) na základe zdravotného stavu pacienta.
3. Identifikácia personálnych požiadaviek – zvýšenie počtu pracovníkov:
   - Lekári FBLR.
   - Fyzioterapeuti.
   - Zdravotné sestry, maséri.
   - Psychológovia.
4. Identifikácia výkonov:
   - Štandardné fyzioterapeutické metodiky na neurofyziologickom podklade / PNF, Vojta, facilitačné cvičenia ... / – aktuálny stav.
   - Nové metodiky – DNS metodika, spiraldynamik, propriofoot, ... – zabezpečiť organizovanie vzdelávacích kurzov a finančne pokryť vzdelávanie lekárov FBLR a fyzioterapeutov v týchto nových metodikách.
   - Roboticky asistovaná RHB, cvičenie v predstave s využitím virtuálnej reality – zabezpečenie materiálno-technického vybavenia podľa typu pracoviska + vzdelávanie v danej problematike.
5. Materiálno-technické vybavenie:
   - Bezbariérové vybavenie pracovísk.
   - Elektrické polohovateľné postele, zariadenia na roboticky asistovanú RHB na DK a na nácvik chôdze.

- Bazén – hydrokinezioterapia.
- Zariadenia s využitím virtuálnej reality – napr. Imoove (inovácia pre fyzikálnu medicínu, funkčnú RHB, rekondičné cvičenia a funkčné športové tréningy – ide o dynamickú evaluáciu rovnováhy, stability a koordinácie).

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu má prebehnúť najneskôr po roku, resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o nákladovo alebo klinicky efektívnejšom intervenčnom prístupe. Klinický audit, zber indikátorov (vrátane multidisciplinárnej úrovne posudzovania kvality života) a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri revízii.

Prvá verzia štandardného diagnostického a terapeutického postupu bude vyhodnotená najneskôr do troch rokov od nadobudnutia účinnosti. Následne bude obsah štandardného diagnostického a terapeutického postupu revidovaný na základe rozhodnutia Ministerstva zdravotníctva SR podľa odborných a manažérskych potrieb vyplývajúcich z klinickej praxe, najneskôr však každých päť rokov vzhľadom na možnosť vzniku nových operačných techník a nutnosť následnej novelizácie aktuálnych RHB postupov.

Indikátory kvality

Dĺžka trvania RHB liečby po 4. fázu RHB protokolu, vznik sekundárnych komplikácií, dĺžka návratu pacienta do plnej pracovnej event. športovej aktivity.

Miera motorického deficitu, úroveň mobility pacienta, funkčný status, samostatnosť v ADL, svalová sila svalov DK a kostrového svalstva, SFTR test, BIA, Hop test....

Personálne a materiálno-technické zabezpečenie, multidisciplinárna spolupráca, edukácia personálu, ekonomické ukazovatele.

Zber dát cestou zdravotných poisťovní alebo prostredníctvom NCZI.

Literatúra

1. BARTONÍČEK, J., ČECH, O., SOSNA, A. Poranění vazivového aparátu kolenního kloubu. 1.vyd. Praha: Avicenum, 1986. 195s. ISBN 08-088-86
2. CROSS, M. J. Anterior cruciate ligament injuries: Treatment and Rehabilitation. Sydney, 1998. [online]. [cit.2012-01-10].
3. DITMAR, R. Instability kolenního kloubu. Olomouc: Rektorát Univerzity Palackého v Olomouci, 1992. 31s. ISBN 80-7067-133-5 Dostupné na http://www.sportsci.org/encyc/aclinj/aclinj.html#1.
4. DUNGL, P. a kol.: Ortopedie, 1. vydanie, Grada Publishing, 2005: s. 961-989, 1050-1055
5. GROSS, J.M., et al. Vyšetření pohybového aparátu. 1.vyd. Praha: Triton, 2005. 599s. ISBN 80-7254-720-8
6. GÚTH, A.: Fyziológia- Neurofyziológia, vyd. LIEČREH GÚTH, ISBN: 978-80-88932-28-4
7. HART, R.- ŠTIPČÁK, V. Přední zkřížený vaz kolenního kloubu, Maxford Jessenius, 2010, s.11-24, 25-56,181-182
8. HORNÁČEK, K.: Liečebná rehabilitácia. In: Šimko, P., Kokavec, M. Haruštiak, S., Kothaj, P., Pechan, J., Vajó, J., Breza, J., Siman, J. kol. Princípy chirurgie. Továrniky Prima-print, a.s., 2019. s. 833-844, s. 1769, ISBN: 978-80-89017-11-9
9. https://www.sporttherapie-hm.at/training/analyse/back-in-action/
10. KAPRELI, E.- ATHANASOPOULOS, S. The anterior cruciate ligament deficiency as a model of brain plasticity. In Medical hypotheses, 2006, 67, p.645-650
11. KOLÁŘ, P., et al. Rehabilitace v klinické praxi. 1.vyd. Praha: Galén, 2009. 713s. ISBN 978-80-7262-657-1
12. KRUSE,L.M.-GRAY, B.-WRIGHT, R.W.,Rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review, Bone Joint Surg Am. 2012 Oct 3;94(19):1737-48.)
13. KVIST, J.-GILLQUIST, J. Sagittal plane knee translation and electromyographic activity during closed and open kinetic chain exercises in anterior cruciate ligament.deficient patients and control subjects. In Am j Sports Med.,2001, 29(1): p.72-82

14. MAYER, M.- SMÉKAL, D. Neuromuskulární kontrola a rehabilitace u lézí předního zkříženého vazu. Dostupné na www.ftk.upol.cz/dokumenty/kfa/rehabilitace.doc
15. NÝDRLE, M., VESELÁ, H. Jedna kapitola ze speciální rehabilitace poranění kolenního kloubu. 1.vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1992. 75s. ISBN 80-7013-128-4
16. POKORNÝ, V., a kol. Traumatologie. 1.vyd. Praha: Triton, 2002. 307s. ISBN 80-7254-277-X
17. SHUMWAY-COOK, A.- WOOLLACOTT, M.H. Motor Control : Translating Research into Clinical Practise. 4th ed, Lippincott Wiliams and Wilkins, 2012
18. SMÉKAL, D., KALINA, R., URBAN, J. Rehabilitace po artroskopických náhradách předního zkříženého vazu. Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae čechoslovaca, 73, 2006. s. 421-428.
19. ŠINGLIAROVÁ, H., Lézia predného skríženého väzu kolena ako model de-aferentačej traumy, Rehabilitačná medicína & Fyzioterapia 2012; 2: 63 – 67
20. van MELICKet al. Evidence-based clinical practice update: practice guidelines for anterior cruciate ligament rehabilitation based on a systematic review and multidisciplinary consensus, Br J Sports Med. 2016 Dec;50(24):1506-1515.
21. VIŠŇA, P., POKORNÝ, V., PAŠA, L. Poranění předního zkříženého vazu. SANQUIS, 2002, č.22. str.42. ISSN 1212-6535
22. WIKSTROM, E.A. - TILLMAN, M.D. et al. Measurement and Evaluation of Dynamic Joint Stability of the Knee and Ankle After Injury, In Sports Med 2006; 36 (6): 393-410
23. www.ftk.upol.cz/dokumenty/kfa/rehabilitace.doc

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Prevencia, diagnostika a liečba peripartálneho krvácania

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0137	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

peripartálne krvácanie, hypotónia maternice, placenta previa, placenta accreta, abrupcia placenty, transfúzna terapia

Zoznam skratiek

ČZP	Čerstvá zmrazená plazma
DIC	Diseminovaná intravaskulárna koagulopatia
EPV	Embólia plodovou vodou
HELLP	Hemolysis - Elevated Liver enzyms - Low Platelet syndrome/

i.m.	Intramuskulárne
IU	Medzinárodná jendotka (international unit)
i.v.	Intravenózne
PPH	Peri/postpatálne krvácanie (peri/postpartum haemorrhage)
RCOG	Royal College of Obstetrics and Gynaecologists
t.j.	To jest
tzv.	Takzvaný
USG	Ultrasonografia
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organisation)

Kompetencie

Poskytovanie zdravotnej starostlivosti žene s peripartálnym krvácaním sa vzhľadom na jej klinický stav vykonáva na

1. gynekologicko-pôrodníckom oddelení zdravotníckeho zariadenia ústavnej zdravotnej starostlivosti, alebo
2. oddelení anesteziológie a intenzívnej medicíny.

Kompetentní zdravotnícki pracovníci sú:

1. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gynekológia a pôrodníctvo (ďalej len „gynekológ a pôrodník“),
2. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore anesteziológia a intenzívna medicína (ďalej len „anestéziológ a intenzivista“),
3. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore hematológia a transfúziológia (ďalej len „hematológ a transfúziológ“)
4. pôrodná asistentka na gynekologicko - pôrodníckom oddelení,
5. sestra na oddelení anesteziológie a intenzívnej medicíny,
6. psychológ, psychiater

Správna spolupráca tímu daných zdravotníckych pracovníkov je nevyhnutným predpokladom pre úspešnú prevenciu, včasnú diagnostiku a liečbu peripartálneho krvácania.

Úvod

Tento štandardný postup je adaptáciou národných a medzinárodných postupov pri PPH vydaných: Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO), Kráľovská spoločnosť pre gynekológiu a pôrodníctvo (RCOG), spoločný odporučením Účelom štandardného postupu je ustanoviť jednotný postup prevencie, diagnostiky a liečby peripartálneho krvácania (PPH – z angl. peri or post partum haemorrhage).

PPH označované ako včasné alebo primárne je krvácanie pred pôrodom, počas pôrodu, alebo tesne po pôrode do 24 hodín. Podľa WHO (World Health Organisation – Svetová zdravotnícka organizácia) sa za peripartálne krvácanie považuje krvná strata > 500 ml počas 24 hodín. Ako sekundárne krvácanie po pôrode označujeme krvácanie, ktoré vzniká po 24 hodinách od pôrodu do 42 dní po pôrode.

Za PPH sa považuje krvná strata >500 ml počas 24 hodín pri vaginálnom pôrode alebo krvná strata >1 000 ml pri pôrode cisárskym rezom. PPH je jedným z najobávanejších akútnych komplikácií pri pôrode.

PPH má dôsledky na fyzický, ale aj psychický stav matky. Vzhľadom na potrebu intenzívneho sledovania a slabosti matky je odsunuté zblíženie sa dieťaťa s matkou a narušenie väzby „bondingu“ čoho následkom môžu byť problémy s laktáciou, popôrodnou depresiou a problémy súvisiace s nadviazaním citového vzťahu medzi dieťaťom a matkou. Dôsledky PPH podľa času jeho vzniku vplývajú aj na dieťa. V prípade masívneho predčasného odlučovania placenty (abruptio placentae praecox), alebo závažného krvácania pre placenta previa je dieťa ohrozené nielen ťažkou hypoxiou, ale aj stupňom nezrelosti vzhľadom na väčšinou skorší gestačný vek.

Prevencia

7.1 Pri vaginálnom pôrode sa odporúča aktívne vedenie III. doby pôrodnej podaním 3-5 IU oxytocínu i.v. (pomaly) / 10 IU oxytocin i.m. po pôrode hlavičky plodu
U ženy rodiacej cisárskym rezom sa odporúča 3-5 IU oxytocin i.v. (pomaly) alebo karbetocín 100ug i.v. (pomaly) (*váha dôkazov A*).

V prípade zvýšeného rizika vzniku PPH u rodičky podávame:

a) 10 IU oxytocínu v 500 ml fyziologického roztoku(FR) i.v.,
b) pri vedení pôrodu s infúziou oxytocínu sa pokračuje v podávaní infúzie s oxytocínom, resp. sa doplní oxytocín najviac do 10 IU alebo,
c) intramuskulárne 1 amp. (0,2 mg) metylergometrínu,
d) alebo misoprostol v primárnej prevencii PPH 600 ug perorálne, v prípade sekundárnej prevencie PPH (pri krvnej strate ≥350 ml) podať 800 ug Misoprostolu sublinguálne (v niektorých prípadoch, ak nie je dostupný oxytocín, nemal by však byť nadradený ostatným uterotonikám) (good practice),
e) kyselina tranexámová (0,5 – 1g) v kombinácii s oxytocínom, pri cisárskom reze k zníženiu krvných strát (váha dôkazov A).

! Masáž maternice nemá benefity v profylaxii PPH (váha dôkazov A)

7.2 Klemovanie pupočníka.
Skoré klemovanie pupočníka nemá vplyv na zníženie rizika PPH (konsenzis expertov).
Avšak vplyv na klemovanie pupočníka má:

a) prianie matky ponechať dotepať pupočník,
b) odber pupočníkovej krvi,
c) hypotrofia plodu – u novorodencov s rastovou retardáciou, transfúzia krvi z pupočníka počas pôrodu zhoršuje už aj tak prítomnú polycytémiu a tým prispieva k zvýšeniu rizika hypoglykémie, hyperbilirubinémie a nekrotizujúcej enterokolitídy,
d) predčasne narodené deti – profitujú z dotepania pupočníka, respektíve z transfúzie krvi z pupočníka.

7.3 Pri elektívnom cisárskom reze sa aplikuje pomaly počas viac ako minúty intravenózne Karbetocín 100 µg/1 ml (váha dôkazov A).

7.4 Pri akútnom cisárskom reze sa postupuje podľa toho, či už bol žene aplikovaný Oxytocín. Ak Oxytocín nebol aplikovaný aplikuje sa intravenózne Karbetocín 100 µg/ 1 ml. Ak bol Oxytocín aplikovaný, doplní sa aplikácia Oxytocínu 5 IU intravenózne bolus a 5 IU v 500 ml. FR a Metylergometrín 1 amp. (0,2 mg) do myometria (good practice).

7.5 V rámci prevencie PPH pri placenta previa sa:

a) v prípade výskytu ďalších rizikových faktorov predisponujúcich k prerastaniu placenty napr. opakovaná kyretáž v anamnéze; placenta adherens, suspektná placenta accreta, manuálna lýza placenty v predchádzajúcej tehotnosti, stav po operácii uteru, stav po opakovanom cisárskom reze vylúči abnormálne vrastanie placenty ultrazvukovým vyšetrením alebo aj magnetickou rezonanciou (viď odsek 13.2.1 a) a b),
b) žena sa hospitalizuje (individuálne sa zhodnotí časovanie hospitalizácie),
c) rezervujú sa transfúzne jednotky erytrocytov počas celej hospitalizácie, ak by bolo potrebné akútne ukončenie tehotnosti a
d) plánuje sa ukončenie tehotnosti po dovŕšenom 36. gestačnom týždni a podľa klinického stavu (good practice).

7.6 V rámci prevencie PPH pri abruptio placentae praecox sa

a) odoberie biologický materiál: krvný obraz, hemokoagulačné parametre, biochémia, ionogram, krv na krížnu skúšku,
b) vykrížia sa minimálne 2 transfúzne jednotky erytrocytov,
c) zabezpečí sa čerstvá zmrazená plazma a
d) podľa závažnosti krvácania pôrod ukončí cisárskym rezom (good practice).

7.7 V rámci prevencie PPH pri poruche hemokoagulačného systému sa

a) vopred vypracuje individuálny postup vedenia pôrodu, aplikácie hematologických liekov a ošetrenia ženy po pôrode v spolupráci s hematológom a transfúziológom,
b) pôrod prebieha za prítomnosti hematológa a transfúziológa a plánuje sa v pracovnom čase,
c) zabezpečia sa transfúzne a hemokoagulačné prípravky podľa ordinácií hematológa a transfúziológa .(good practice).

Epidemiológia

V súčasnosti je závažné peripartálne krvácanie je hlavnou príčinou závažnej akútnej materskej morbidity a jednou z 3 hlavných príčin materskej úmrtnosti. Celosvetovo približne štvrtina až tretina materských úmrtí pripadá práve na popôrodné krvácanie s incidenciou 1 úmrtie na 1 200 pôrodov. Udáva sa, že na popôrodné krvácanie zomrie celosvetovo každú hodinu 7 žien, pričom zodpovedá približne za 27 % z 303 000 materských úmrtí ročne.

Na Slovensku sú aktuálne dostupné dáta na základe dobrovoľného zberu dát Slovak Obstetric Survey System (SOSS), ktorý aktívne vyhľadáva prípady akútnej závažnej materskej morbidity a pracuje pod záštitou Slovenskej gynekologicko-pôrodníckej spoločnosti (SGPS) a jej Sekcie perinatálnej medicíny. Spracované a publikované sú analýzy od roku 2012, kedy

bola incidencia závažného PPH 2,32/1 000 pôrodov (podanie 4 a viac transfúznych jednotiek erytrocytov), do roku 2017 kedy bola zistená incidencia 2,12/ 1 000 pôrodov. Pri prepočte na počet pôrodov ročne (cca 55 000) to znamená približne 116 prípadov ročne na Slovensku.

Zavedením pravidelného a povinného zberu a analýzy dát implementáciou tohto štandardného postupu sa zlepší informovanosť a možnosť prípravy cielených stratégií a intervencií jednak k zníženiu incidencie závažného PPH cestou ovplyvnenia rizikových faktorov, ako aj zlepšenie a zefektívnenie liečby závažného PPH.

Patofyziológia

Závažné PPH vzniká pri poruche minimálne jedného zo 4 procesov, ktoré sú celosvetovo označované ako 4T: tonus / trauma / tkanivo / trombín.
Rizikové faktory PPH môžu vzniknúť prenatálne alebo vznikajú priamo pri pôrode, avšak PPH sa môže vyskytnúť aj u tehotnej bez rizikový faktorov (Pařízek a kol. 2018).

Rizikovými faktormi vzniku PPH u tehotnej sú:

1. komplikácie ako preeklampsia, eklampsia alebo hypertenzia, pri ktorých môže dôjsť k hemokoncentrácii, v dôsledku čoho je u tehotnej zhoršená kompenzácia aj fyziologických krvných strát pri pôrode, alebo
2. viacpočetná tehotnosť, placenta previa, abruptio placentae praecox, HELLP-syndróm, uterus myomatosus, stav po cisárskom reze, stav po operácii na utere, predchádzajúca tehotnosť komplikovaná peripartálnym krvácaním, poruchou hemokoagulačného systému, diabetes mellitus, obezita alebo anémia v tehotnosti,
3. k rizikovým faktorom pre pôrodom patrí aj vyšší vek, vyššia parita pacientok, sociálny status a etnikum alebo makrozómia plodu,
4. k rizikovým faktorom počas pôrodu patrí indukcia pôrodu, medikamentózne vedenia pôrodu, protrahovaný pôrod, dlhé trvanie III. doby pôrodnej (> 30 min.), inštrumentálny vaginálny pôrod.

Tabuľka č. 1

Zhodnotenie rizikových faktorov závažného peripartálneho krvácania		
	Pomer alebo rozsah šancí (OR)	
Krvná strata	> 500 ml	> 1 000 ml
Sociodemografické rizikové faktory		
• obezita (BMI >35)	1,6	
• vek matky (≥30 rokov)	1,3 - 1,4	1,5
Pôrodnícke rizikové faktory		
• placenta praevia	4 - 13,1	15,9
• predčasné odlúčenie placenty	2,9 - 12,6	2,6
• zadržaná placenta	4,1 - 7,8	11,7 - 16,0
• prolongovaná III. doba pôrodná	7,6	
• preeklampsia	5,0	
• multiparita	2,3 - 4,5	2,6
• s / p PPH	3,0 - 3,6	
• makrozómia plodu	1,9 - 2,4	
• HELLP syndróm	1,9	
• Polyhydramnios	1,9	
• Prolongovaná podpora pôrodu oxytocínom	1,8	
• Indukcia pôrodu	1,3 - 2	2,1 - 2,4
• Protrahovaný pôrod	1,1 - 2	
Chirurgické rizikové faktory		
• urgentný cisársky rez	3,6	
• elektívny cisársky rez	2,5	
• inštrumentálny vaginálny pôrod	1,8 - 1,9	
• epiziotómia	1,7 - 2,21	2,07
• poranenie perinea	1,7	2,5
Ďalšie rizikové faktory		
• antepartálne krvácanie	3,8	
• von Willebrandova choroba	3,3	
• anémia (<90 g / l)	2,2	
• horúčka počas pôrodu	2	

Poznámka: spracované podľa Schlembach a kol. 2018

Tabuľka č. 2

Rizikové faktory peripartálneho krvácania – rozdelenie podľa etiológie

	Etiológia	Rizikové faktory
TONUS Hypotónia /Atónia maternice, poruchy retrakcie myometria	Nadmerne distendovaná maternica	• Polyhydramnion • Viacpočetná tehotnosť • Makrosomia plodu
	„vyčerpanie“ myometria	• Prekotný pôrod • Protrahovaný pôrod • Multiparita
	Intraamniálna infekcia	• Febrility • Dlhodobý odtok plodovej vody
	Funkčné alebo anatomické zmeny maternice	• Uterus myomatosus • Placenta previa • Anomálie maternice
TKANIVO Zadržanie zbytkov plodového vajca	Zadržané plodové obaly Abnormality placenty Zadržaný kotyledón alebo prídatná placenta	• Pochybnosti o celistvosti placenty/plodových obalov • Predchádzajúca operácia na maternici • Multiparita • Abnormality placenty pri ultrazvukovom vyšetrení
	Zadržané krvné koagulá	• Hypotonia/atónia maternice
TRAUMA Pôrodné poranenia	Lacerácia krčka maternice, pošvy, perinea	• Prekotný pôrod • Operačný pôrod
	Ruptúra/lacerácia hysterotómie pri cisárskom reze	• Malprezentácia plodu • Plod hlboko vstúpený do panvy
	Ruptúra maternice	• Predchádzajúca operácia na maternici
	Inverzia maternice	• Multiparita • Placenta adherens/accreta

Rizikové faktory peripartálneho krvácania – rozdelenie podľa etiológie
(pokračovanie)

	Etiológia	Rizikové faktory
TROMBÍN Poruchy krvnej zrážanlivosti	Vrodené poruchy: • Hemofília A • Von Willebrantova choroba	• Vrodené poruchy hemokoagulácie v anamnéze • Ochorenie pečene
	Získané poruchy: • Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) • Trombocytopénia pri preeklampsii Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC): • Preeklampsia • Mŕtvy plod • Abrupcia placenty • Embólia plodovou vodou	• Tvorba hematómov • Hypertenzia • Intrauterinná smrť plodu • Febrility, leukocytóza • Krvácanie pred pôrodom • Náhly kolapsový stav
	Terapeutická antikoagulácia	• Tromboembolická choroba v anamnéze

Poznámka: spracované podľa Pařízek a kol. 2018

Odporučenie: Žena s rizikovými faktormi pre rozvoj závažného PPH by mala rodiť v zdravotníckom zariadení, ktoré je náležite personálne a materiálne vybavené k riešeniu PPH (váha dôkazov D).

Odporučenie: Žena s vysokým rizikom vzniku závažného PPH by mala mať vopred pripravený plán peripartálnej starostlivosti za účasti multidisciplinárneho tímu (konsenzus odborníkov).

Odporučenie: Žena so zistenou prenatálnou anémiou by mala byť adekvátne liečená pred pôrodom k zníženiu rizika asociovaného s PPH (váha dôkazov D).

Klasifikácia

PPH možno na základe krvnej straty a klinického stavu pacientky možno klasifikovať nasledovne:

Menej závažné PPH – krvná strata do 1 000 ml
Závažné PPH – krvná strata nad 1 000 ml
Peripartálne život-ohrozujúce krvácanie – rýchle narastajúca krvná strata odhadovaná nad 1 500 ml spojená s rozvojom klinických a/alebo laboratórnych znakov šoku/tkanivovej hypoperfúzie (Pařízek a kol. 2018).

Tabuľka č. 3

Klinické prejavy krvných strát			
Strata krvi (ml)	**Systolický krvný tlak**	**Príznaky a symptómy**	**Stupeň šoku**
500 - 1 000	Normálny	Palpitácie, závraty, Tachykardia	Kompenzovaný
1 000 - 1 500	Mierne znížený	Slabosť, potenie, tachykardia	Slabý
1 500 - 2 000	Výrazný pokles (70 - 80 mmHg)	Nepokoj, bledosť, oligúria	Mierny
2 000 - 3 000	Hlboký pokles (50 - 70 mmHg)	Kolaps, dyspnoe, anúria	Ťažký

Poznámka: spracované podľa Queensland Clinical Guidelines 2020

Klinický obraz

Základným klinickým obrazom je masívne krvácanie a postupný rozvoj hemoragického šoku – bledosť kože, tachykardia, hypotenzia a hypovolémia (Tabuľka č. 3).
Rozvoj PPH sa posudzuje podľa:

1. rýchlosti vzniku krvných strát (krvná strata 150 ml/minútu = krvná strata 50 % krvného objemu počas 20 minút alebo náhla krvná strata 1 500 – 2 000 ml = krvná strata 25 – 35 % krvného objemu),
2. poklesu hodnoty hematokritu (pokles o 10 % oproti hodnotám pred pôrodom) alebo
3. potreby podania transfúznych jednotiek erytrocytov a počtu podaných transfúznych jednotiek erytrocytov.

V závažných prípadoch dochádza až k vzniku diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC).

Vizuálny odhad krvnej straty pri pôrode je často podhodnotený (približne o 30 – 50 %).

Výnimkou je predčasné odlučovanie placenty, kedy masívne vaginálne krvácanie nemusí byť prítomné, pretože dochádza ku krvácania do dutiny maternice a hlavným klinickým prejavom je hypertonický tzv. doskovito tvrdý bolestivý uterus.

Antenatálne stav novorodenca zaznamenaný pomoc kardiotokografického záznamu alebo pomocou ultrasonografického vyšetrenie (USG) závisí od závažnosti krvácanie a klinického stavu matky.

Dôležité je uvedomiť si, že klinické znaky a symptómy hypovolémie môžu byť u tehotnej oneskorené v dôsledku zvýšenie cirkulujúceho objemu krvi v tehotnosti, preto pulz a tlak krvi sa môžu udržať v normálnych hodnotách kým krvná strata nepresiahne 1 000 ml (*váha dôkazov 4)*

Zberné vaky alebo váženie zakrvavených rúšok môže tiež zlepšiť odhady krvných strát (*váha dôkazov 2+)*

Odporučenie: Vizuálne posúdenie krvnej straty pri pôrode je veľmi nepresné, preto je dôležité závažnosť krvácania posudzovať aj na základe klinických znakov a symptómov (váha dôkazov C).

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Diagnostika PPH sa opiera o klinický obraz – krvácanie, množstvo krvných strát v danom časovom horizonte a prejavy hemoragického šoku. Dôležité je čo najskôr určiť správnu príčinu PPH, pričom postupujem podľa už spomínaných tzv. 4T:

12.1 Tonus - hypotónia až atónia maternice

Hypotónia maternice je stav, kedy je maternica mäkkej konzistencie, z dutiny maternice sú vytlačené koagulá a fundus maternice je nad úrovňou pupka. USG vyšetrením kontrolujeme dutinu uteru (možný nález reziduí po placente)

12.2 Tkanivo – abnormálne vrastená placenta, retencia placenty alebo kotyledónu, placenta previa, abrupcia placenty

12.2.1 Abnormálne vrastená placenta – jedná sa o stavy kedy je placenta vrastená do steny uteru, nedochádza k spontánnemu odlúčeniu placenty a podľa hĺbky vrastania rozlišujeme:

placenta accreta – placenta je vrastená v pars basalis endoemtria
placenta increta – placenta je vrastená do myometria uteru
placenta increta – placenta prerastá cez celú stenu uteru až po resp. cez serózu

Abnormálne vrastenú placentu možno diagnostikovať pred pôrodom pomocou:

a) USG diagnostika placenty accrety, increty a percrety je založená hlavne na náleze:

- nepravidelných placentárnych lakún (tzv. vzhľad *„švajčiarskeho syra“*)
- strata echonegatívnej línie myometria pod lôžkom placenty,
- stenčenie myometria v okolí placenty (< 1 mm alebo chýbanie),
- prerušenie kontinuity močového mechúra (hyperechogénna línia medzi vezikouterinnou plikou a močovým mechúrom)
- placentárne vydutie (deviácia serózy maternice spôsobená abnormálnym vydutím placentárneho tkaniva do susediacich orgánov, typicky do močového mechúra)
- ložiskové exofytické masy (placentárne tkanivo prerušujúce kontinuitu serózy maternice)
- uterovezikulárna hypervaskularita (Výrazný doplerovský signál medzi myometriom a zadnou stenou močového mechúra, naznačuje vinuté cievy v tejto oblasti)
- subplacentárna hypervaskularita (výrazný doplerovský signál v lôžku placenty)
- premosťujúce cievy (cievy vychádzajúce z placenty cez myometrium k seróze močového mechúra alebo iných orgánov)
- zásobujúce cievy placentárnych lakún
- suspícia na inváziu do parametrií

K USG vyšetreniu a záznamu suspície na abnormálne vrastanie placenty je vypracovaný špeciálny protokol (viď Príloha č.1)

b) MR poskytuje najmä topografickú informáciu. USG ostáva na prvom mieste v screeningu a diagnostike placenta accreta, increta a percreta. V kombinácii s MR sa využíva k spresneniu topografie a prerastania placenty do steny maternice (*good practice).*

Ak nie je abnormálne vrastená placenta diagnostikovaná pred pôrodom diagnózu určujeme peripartálne na základe neodlučovania sa placenty – retencia placenty a pri vykonaní manuálnej lýzy placenty, kedy nevieme dostatočne odlúčiť placentu.

Odporučenie: Antenatálna diagnostika abnormálne vrastenej placenty je kľúčová k správnemu manažmentu a zníženiu materskej morbidity a mortality (váha dôkazov D).

Odporučenie: Anamnéza cisárskeho rezu a nález placenty na prednej stene uteru a nižšie uloženej alebo previe je alarmujúcim znakom pre zvýšené riziko prítomnosti abnormálne vrastenej placenty preto by tieto ženy mali byť špecificky skrínované na abnormálne invazívnu placentu (váha dôkazov D).

Odporučenie: Ultrazvuková diagnostika je najpresnejšia, keď je vykonaná lekárom so skúsenosťami v zobrazovaní abnormálne invazívnej placenty (váha dôkazov C).

Odporučenie: Pacientka s ultrazvukovou suspíciou na abnormálne invazívu placenty má byť odoslaná na vyššie pracovisko za účelom expertného ultrazvukového zhodnotenia (váha dôkazov B).

Odporučenie: Vyšetrenie MR pri abnormálne invazívnej placente má význam len ak je posudzované expertom v danej oblasti (váha dôkazov C).

12.2.2 Retencia placenty alebo kotyledónu, je stav kedy nedôjde k odlúčeniu buď celej placenty alebo časti placenty (funkčnej jednotky - kotyledónu)

12.2.3 Placenta previa znamená tzv. vcestné uloženie placenty. Placenta prekrýva cervikálny kanál. Placenta previa sa diagnostikuje počas tehotnosti pomocou USG.
Podľa uloženia placenty vo vzťahu k vnútornej osi krčka rozoznávame:

a) placenta previa – placenta kompletne prekrýva cervikálny kanál,
b) nízko nasadajúca placenta – vzdialenosť okraja placenty od vnútornej osi krčka je menej ako 20 mm *(váha dôkazov D).*

Pričom USG nález je zachytený po 16. gestačnom týždni a následne pretrváva v 32 gestačnom týždni *(váha dôkazov D).*

U tehotnej po ukončení II. trimestra môže dochádzať k opakovanému vaginálnemu krvácaniu v rôznom rozsahu v závislosti od typu placenta previa a gestačného týždňa. Čím vyšší gestačný týždeň, tým vyššie riziko krvácanie. Krvácanie nemusí byť spojené s kontrakciami.

Odporučenia ohľadom plánovanej hospitalizácie sú na individuálnom zvážení podľa prítomnosti iných rizikových faktorov a komorbidít pacientky *(good practice)*.

12.2.4 Abrupcia placenty jedná sa o predčasné odlučovanie placenty v antenatálnom období alebo počas I. , zriedka II. doby pôrodnej. Klinický prejav a diagnostika závisí od rozsahu odlučovania placenty:

a) abrupcia placenty I.stupňa – odlučovanie do 1/3 veľkosti placenty
b) abrupcia placenty II. stupňa – odlučovanie do 2/3 veľkosti placenty
c) abrupcia placenty III. stupňa – kompletné odlučovanie placenty

Typickým prejavom abrupcie placenty je hypertonický, doskovito tvrdý bolestivý uterus. Vaginálne krvácanie nemusí byť prítomné. Kariodiotokografický záznam a klinický stav plodu závisí od rozsahu odlučovania. USG je len málo citlivou metódou na diagnostikovanie abrupcie placenty, senzitivita do 50%. USG nález závisí od rozsahu odlučovania placenty, uloženia placenty, biometrických vlastností pacientky a kvality USG prístroja. USG vyšetrením možno vidieť odlučovanie okraja placenty, subchoriálny alebo retroplacentárny hematóm, ktorý sa v akútnej fáze javí hyperechogénne a po pár dňoch sa stáva hypoechogénnym. Tento nález je podobný kontrakcii uteru, myómom alebo cievnym plexom. Pozitívny USG nález je zväčša spojený s potrebou agresívnejšej liečby a horšou prognózou pre plod.

Tabuľka č. 4

Jednotlivé stupne abrupcie placenty	
Stupeň abrupcie placenty	**Klinický prejav**
0	Asymptomatická abrupcia placenty, nález malého retroplacentárneho hematómu (< 150 ml)
1	Vaginálne krvácanie (150 - 500 ml), hypertonus a bolestivosť uteru, bez znakov šoku u matky a intrauterinného ohrozenia plodu
2	Vaginálne krvácanie, bez znakov šoku u matky, znaky intrauterinného ohrozenia plodu
3	Vaginálne krvácanie, hypertonus uteru, „doskovite tvrdý“ uterus, pretrvávajúca bolesť brucha, znaky šoku u matky, mŕtvy plod, koagulopatia asi u 30 % prípadov

Poznámka: spracované podľa Sher a Statland 1985

12.3 Trauma znamená pôrodné poranenia, ktoré môžu byť rôzneho rozsahu a výrazne ovplyvňujú krvné straty pi pôrode. Patrí sem:

a) ruptúra pošvových stien
b) ruptúra krčka maternice
c) ruptúra perinea v rôznom rozsahu (najmä ruptúra III. a IV. stupňa sú závažné z hľadiska krvných strát)
d) vznik paravaginálneho hematómu
e) ruptúra maternice – prasknutie maternice. Zväčša sa vyskytuje u žien po predchádzajúcej operácii na maternici, ale môže sa zriedka vyskytnúť aj u prvorodičiek. Diagnostika ruptúra maternice sa opiera o klinický nález výraznej

bolesti v oblasti uteru, ktorá náhle prestane. Náhle skončenie bolesti je dané v dôsledku ruptúry a vzniknutím tzv. Bandlovej ryhy.
Ruptúra maternice prebieha ako kompletná alebo inkompletná. Ruptúra v rohu maternice môže viesť k silnému krvácaniu z a.ovarica a a.uterina.
V prípade silného krvácania pri ruptúre uteru je ďalším prejavom rozvíjajúci sa hemoragický šok.

f) inverzia maternice – prevrátenie sa maternice, fundus maternice sa vyvráti, dostáva sa pred cervikálny kanál a vyklenuje v pošve. Inverzia uteru môže byť kompletná alebo inkompletná. Pri kompletnej inverzii fundus uteru prepadne cez vnútornú bránku krčka uteru a nad symfýzou nie je vôbec hmatný uterus.

Pôrodné poranenia sa diagnostikujú pri kontrole pôrodných ciest po pôrode.

12.4 Trombín resp. porucha koagulácie získaná alebo vrodená. O vrodených poruchách koagulácie sa vie zväčša už pred pôrodom, preto pred pôrodom konzultujeme hematológa a pri pôrode postupujeme podľa jeho odporúčaní, resp. je prítomný na pôrodnej sále. Medzi získané poruchy koagulácie patrí trombocytopénia, získaná hemofília alebo DIC, ktorá vzniká ako dôsledok hemoragického šoku, eklampsie, HELLP syndróm, intrauterinne mŕtvy plod, embólia plodovou vodou, septický stav.

Liečba

Liečba PPH je farmakologická a chirurgická. Gynekológ a pôrodník vykonáva kauzálnu liečbu podľa príčiny PPH a zároveň v spolupráci s anesteziológom a intenzivistom a hematológom a transfuziológom vykonáva všeobecné postupy, ktoré zabezpečujú kardiopulmonálnu a hemokoagulačnú stabilitu ženy.

13.1. Kauzálna liečba:

13.1.1 Hypotónia maternice - v liečbe sa odporúča:

a) Podávanie uterotoník podľa závažnosti zdravotného stavu ženy

1. Oxytocín 10 IU i.m. alebo Oxytocín 20 – 40 IU/ 1 000 ml FR intravenózne rýchlosťou 60 kvapiek/min. následne sa pokračuje v podávaní Oxytocínu 20 IU/1 000 ml FR intravenózne rýchlosťou 40 kvapiek/min. až do zastavenia krvácania, alebo
2. Karbetocín 100 µg/ 1 ml intravenózne pomaly počas viac ako 1 minúty (náhrada infúzneho poania Oxytocinu, použitie „off-label“) a/alebo
3. Metylergometrín 1 amp. (0,2 mg) i.m./i.v. pomaly, pričom podávanie možno opakovať do 1 mg v intervaloch á 15 minút až á 4 hodiny, maximálne však 4 dávky a/alebo
   V prípade, že krvácanie pokračuje podávať prostaglandíny:
4. Dinoproston 5mg v 500 ml infúzneho roztoku rýchlosťou 5ml/min, nepresiahnuť dávku 20 mg
   Ak nedochádza k zlepšeniu podať
5. Karboprost 1 amp. (0,25 mg) i.m./do myometria, možno opakovať podávanie do dávky 2 mg á 15 minút, maximálne však 8 dávok,
6. Misoprostol 800ug sublinguálne (v niektorých prípadoch, nemal by však byť nadradený ostatným uterotonikám) (*good practice, evidence level 3-4)*

Počas podávania uterotoník, gynekológ a pôrodník vykonáva ďalšie výkony k diagnostike príčiny a zároveň výkony napomáhajúce kontrakcii maternice:

1. externá masáž maternice alebo bimanuálna kompresia maternice,
2. vyprázdnenie močového mechúra,
3. ultrazvuková kontrola dutiny maternice,
4. inštrumentálna revízia dutiny maternice,
5. pri neúspechu tejto liečby, ak krvácanie pretrváva napriek negatívnemu ultrazvukovému nálezu dutiny maternice, vykoná gynekológ a pôrodník tamponádu maternice pomocou Bakriho balónového katétra alebo mulovou tamponádou maternice a pošvy a zároveň pokračuje v podávaní uterotoník podľa odseku 13.1.1 a) (*good practice*)

   Poznámka: použitie Bakriho balóna ako prvej konzervatívnej „chirurgickej“ liečby (*váha dôkazov C*)

b) V prípade neúspechu popísanej konzervatívnej liečby (odsek 13.1.1 a) hypotónie maternice sa indikuje laparotómia a vykonáva sa

1. postupná devaskularizácia maternice, podviazanie arteriae uterinae, arteriae ovaricae, eventuálne predtým podľa možností pracoviska a transportu pacientky sa zváži embolizácia arteriae uterinae,
2. kompresívna sutúra maternice, t. j. B-Lynchov steh a jeho modifikácie,
3. podviazanie arteriae iliacae internae,
4. peripartálna hysterektómia, ktorá je poslednou možnosťou. Peripartálna hysterektómia sa zvažuje aj podľa anamnézy rodičky, t.j. podľa parity, zdravotného stav dieťaťa alebo detí a klinického stavu narodeného novorodenca (*good practice*).

K hysterektómii pristupujeme, keď závažné krvácanie pretrváva a vyčerpali sme všetky dostupné metódy, alebo prítomné výrazné devastačné poranenia maternice, alebo maternicu predpokladáme za zdroj sepsy (Pařízek a kol. 2018).

Odporučenie: Bakriho balón by mal byť v prvej línii „chirurgických“ intervencií, ostatné konzervatívne chirurgické výkony ako druhá línia chirurgických intervencií.
K hysterektómii sa rozhodujeme skôr ako neskôr, najmä v prípade abnormálne invazívnej placenty alebo ruptúry maternice (váha dôkazov C)

13.1.2 Pri liečbe diagnózy placenta accreta, placenta increta a placenta percreta sa odporúčajú nasledovné postupy

13.1.2.1 Ak sa potvrdí ultrazvukovým vyšetrením a/alebo vyšetrením magnetickou rezonanciou prerastanie placenty pred pôrodom (viď odsek 12.2.1 a)b)):

a) indikuje sa pôrod cisárskym rezom, pričom rez na maternici vedieme mimo miesta inzercie placenty, pretože prechod cez placentu vedie k zvýšeniu rizika veľkých krvných strát a následnej hysterektómii,
b) ak je prítomné závažné krvácanie pri operácii, indikuje sa hysterektómia,
c) ak nie je prítomné krvácanie, podľa okolností (parita, vek, klinický stav ženy a jej prianie respektíve rozhodnutie) postupuje sa konzervatívne; ponechá sa placenta *in*

situ a nesnažíme sa o jej vybavenie; pupočník sa podviaže, placenta sa ponechá *in situ* a vykoná sa sutura uterotómie; po operácii sa podáva antibiotická liečba na prevenciu infekcie,

d) žena je dôkladne poučená o prísnom sledovaní zápalových parametrov, prejavov zápalového procesu a sekundárneho krvácania, pomocou ultrazvuku sa sleduje dutina uteru a laboratórne hladina beta jednotky choriogonadotropínu (ďalej len „β-hCG“) v týždenných intervaloch. Znížené hladiny β-hCG nemusia znamenať úplnú resorpciu placentárneho tkaniva, preto má toto vyšetrenie význam len spolu s ultrazvukovým vyšetrením. Pri výskyte sekundárneho krvácania alebo závažnej infekcii sa vykoná hysterektómia. V prípade, ak nevznikne sekundárne krvácanie ani infekcia a dochádza k postupnej resorpcii placenty, konzervatívny postup je úspešný a fertilita ženy je zachovaná.

13.1.3 Placenta previa – rodičky s placenta previa by mali byť plánované na ukončenie tehotnosti cisárskym rezom a to nasledovne:

a) ak sú asymptomatické, počkať po 38. ukončenom gestačnom týždni,
b) v prípade súčasnej suspície na abnormálne vrastenej placenty plánovať ukončenie po ukončenom 36. – 37. týždni,
c) k pôrodu je nutné zabezpečiť transfúzne jednotky erytrocytov (min. 4x) a zvoliť skúsený operačný tím.

13.1.4 Traumou sú diagnózy ako ruptúra pošvy, ruptúra krčka maternice, ruptúra maternice alebo inverzia maternice, pričom sa odporúča

a) v prípade dobre kontrahovanej maternice vždy skontrolovať výskyt pôrodných poranení pošvovej steny, krčka maternice alebo paravaginálneho krytého hematómu, ktoré je nutné dôkladne ošetriť suturou alebo evakuáciou hematómu a následnou suturou,
b) v prípade ruptúry maternice sa indikuje laparotómia, pričom podľa rozsahu ruptúry, možnosti jej sutúry a s ohľadom na paritu, vek a klinický stav ženy sa zváži sutúra ruptúry maternice alebo hysterektómia,
c) v prípade inverzie maternice sa indikuje okamžitá repozícia maternice.

13.1.5 V prípade výskytu vrodenej alebo získanej poruchy hemokoagulácie pri diagnózach podľa odseku 12.4 sa odporúča

a) vždy privolať hematológa a transfuziológa a anesteziológa a intenzivistu,
b) nezabudnúť, že môže dôjsť k rozvoju DIC v dôsledku:
    1. Pôrodníckej príčiny ako je mŕtvy plod, abruptio placentae praecox, masívne PPH, ťažká preeklampsia, eklampsia, HELLP-syndróm, septický abort; dôležité je odstrániť príčinu vzniku DIC (kauzálna liečba) a zabezpečiť suplementáciu krvných strát a hemokoagulačných faktorov,
    2. Embólie plodovou vodou (EPV), ktorá je diagnózou *per exclusionem*, po vylúčení všetkých ostatných príčin. Liečba je symptomatická so zameraním na udržanie efektívnej cirkulácie, perfúzie tkanív, oxygenácie a na prevenciu, respektíve úpravu hemokoagulácie,

3. Sepsy, pričom dôležitá je správna liečba príčiny vzniku sepsy, ktorou môže byť septický abort, chorioamnionitída, infekcia uropoetického traktu alebo postpartálna endometritída.

13.2 Symptomatická liečba

Cieľom liečby je udržanie adekvátneho objemu v krvnom riečisku, efektívnej oxygenácie a perfúzie tkanív, kardiovaskulárnej a hemokoagulačnej stability ženy popri kauzálnej liečba (odsek 13.1).

Symptomatická liečba spočíva v:

a) Zabezpečenie minimálne 2 intravenóznych prístupov, kontrolných odberov a pravidelných kontrol
   1. krvného obrazu (hladinu hemoglobínu je potrebné udržiavať nad 80 g/l, hematokrit nad 30 %),
   2. hemokoagulačných parametrov (hladinu fibrinogénu udržiavať nad 1,5 g/l, trombocytov > 50 000)
   3. biochémie a ionogramu krvi a podľa zdravotného stavu rodičky aj acidobázickú rovnováhu parametre (pH > 7,2),
   4. normotermie, (*good practice*)
b) Sledovanie tlaku krvi, pulzovej frekvencie, saturácie kyslíka, telesnej teploty a stavu vedomia (*good practice*),
c) Zvolanie konzília v zložení gynekológ a pôrodník, anesteziológ a intenzivista a hematológ a transfúziológ podľa klinického stavu ženy a výsledkov laboratórnych parametrov (*good practice*),
d) Hydratácia ženy. Iniciálne sa podáva približne 3,5 litra tekutín v zložení kryštaloidy (2,5 litra), koloidy (1,5 litra), volumexpandery *(good practice*),
e) Kyselina tranexámová – je jednoznačne odporúčaná pri PPH bez ohľadu na príčinu PPH, odporúča sa jej podanie do 3 hodín od pôrodu. Odporúča sa podať 1g na 10ml (100mg/ml) i.v. rýchlosťou 1ml/minútu (danú dávku podať min. 100 minút), druhá dávka sa podáva 1g i.v. ak krvácanie pretrváva po 30 minútach alebo keď krvácanie opäť začne do 24 hodín od podania prvej dávky (*WHO recomendation*),
f) Zabezpečenie transfúznych jednotiek erytrocytov, čerstvej zmrazenej plazmy alebo trombocytárneho koncentrátu podľa klinického stavu ženy (*good practcice*),
g) Zabezpečenie hemokoagulačných faktorov t. j. koncentrátu fibrinogénu, protrombínového komplexu

   ! rekombinantný faktor VIIa podávať len v individuálnych prípadoch, keď iné možnosti liečby boli neúspešné (potrebné spĺňať nasledovné podmienky k podaniu: pH > 7,2; hemoglobín > 60 g/l; fibrinogén > 0,5 g/l; trombocyty > 50 000; absencia hypotermie.

   ! Antitrombin nepodávať počas krvácania, môže byť zvážené jeho podanie po podaní protrombínového komplexu a ustálenia krvácania

   ! Nepodávať heparín počas krvácania (*good practice*)

Prognóza

Prognóza závisí od včasnej diagnostiky a kauzálnej liečby príčiny PPH. Vždy je snaha zachovať fertilitu k peripartálnej hysterektómii sa pristupuje až ako k poslednej možnosti v prípade vyčerpania všetkých možností

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Hodnotenie činnosti v tejto oblasti spočíva vo vyhodnotení incidencie a výsledkov liečby žien s PPH. Sledovanie dlhodobých komplikácií žien s PPH, zistenie špecifík v jednotlivých regiónoch Slovenska.

Pri tomto ochorení je z posudkového hľadiska možná dočasná pracovná neschopnosť v dĺžke podľa závažnosti príznakov / následkov. Uznanie invalidity je vždy len v súvislosti s prítomnými komplikáciami, napríklad dlhodobé gynekologické, neurologické, psychické následky. Miera poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť podľa prílohy č. 4 k zákonu č. 461/2003 Z.z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, sa určí hodnotou, ktorá je zákonom určená pre tieto komplikujúce ochorenia.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Základnú starostlivosti pri PPH majú gynekologicko-pôrodnícke oddelenia, oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny a oddelenie hematológie a transfuziológie

Ďalšie odporúčania

Psychologická podpora v prípade výskytu závažného PPH, ktoré môže ovplyvniť ďalší psychický stav matky (posttraumatická stresová porucha), ako aj vzťah medzi matkou a dieťaťom.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Riešenie transfúznych prípravkov u žien s vyznaním – Svedkovia Jehovovi

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu má prebehnúť najneskôr po roku resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom preventívnom alebo intervenčnom prístupe k závažnému PPH. Klinický audit, zber indikátorov a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri revízii.

Literatúra

1. ABRAMOWICZ, J. S. A SHEINER, E. Ultrasound of the placenta: a systematic approach. Part I: Imaging. In Placenta, ISSN 0143-4004 (Print)/0143-4004 (Linking), 2008, roč. 29, č. 3, s: 225-240.
2. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, Quality assurance in Obstetrics and Gynecology. American College of Obstetricians nad Gynecologists, Washington DC, 1989
3. BERTINO E., OCCHI L, FABRIS C: Intrauterine growth restriction: Neonatal Aspects, In BUONOCORE G, BRACCI R, WEINDLING et al. Neonatology: A practical approach to neonatal management, Italy: Springer Verlag Italia, 2012, 1. vydanie, str. 1348, ISBN 978-88-470-1404-6
4. BRACE V, KERNAGHAM D and PENNEY G: Learning from adverse clinical outcomes: major obstetric haemorrhage in Scotland 2003 - 2005, BJOG, 2007, roč. 114, č. 11, str.: 1388 - 1396
5. COKER, A. A OLIVER, R. Definitions and classifications. In B-LYNCH, C., KEITH, L. G., LALONDE, A. B. A KAROSHI, M. A textbook of postpartum haemorrhage. United Kingdom: Sapiens Publishing. 2006, 1.vydanie, ISBN 978-0-9552282-3-0, s:11-16.
6. Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP, Česká hematologická společnost ČLS JEP, Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Česká společnost anesteziologie, resuscitace, Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP,

Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP a intenzivní medicíny ČLS JEP, Česká internistická společnost ČLS JEP, Česká radiologická společnost ČLS JEP, Česká chirurgická společnost ČLS JEP, Společnost pro transfuzní lékařství ČLS JEP: Mezioborové konsensuální stanovisko: Peripartální život ohrožující krvácaní, 2011, s.8

7. European Perinatal Health Report: Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010 (EURO-PERISTAT), Zeitlin J., Hohangoo A, Delnord et al., 2013
8. FITZPATRICK, K. E., KURINCZUK, J. J., ALFIREVIC, Z., SPARK, P., BROCKLEHURST, P. A KNIGHT, M. Uterine rupture by intended mode of delivery in the UK: a national case-control study. In PLoS Med, ISSN 1549-1676 (Electronic)/1549-1277 (Linking), 2012, roč. 9, č. 3, s: e1001184.
9. JAN JY, LIN SY, LIN CH, LEE CN, FAN SZ, HAN YY.:Recombinant activated factor VII as a promising adjuvant therapy for postpartum hemorrhage in the practice of obstetric anesthesia: experience from a university hospital in Taiwan. J Obstet Gynaecol Res. 2011, roč.: 37, č. 7, s. 901 - 907. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01422.x. Epub 2011 Mar 9.
10. MORRIS J.L., WINIKOFF B., DABASH R. et al.: FIGO´s updated recommendations for misoprostol used alone in gynaecology and obstetrics. In International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2017; 138, č.3, s.: 363 -366
11. OYELESE, Y. a ANANTH, C. V. Placental abruption. In Obstet Gynecol, ISSN 0029-7844 (Print)/0029-7844 (Linking), 2006, roč. 108, č. 4, s: 1005-1016.
12. PPH – Konsensus, Gruppe (D-A-Ch), Mörtl MG a Schlembach D: Postpartale Blutung: Handlungsalgorithmus, 2011
13. Mavrides E, Allard S, Chandraharan E a kol. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists: RCOG Green-Top Guideline No. 52: Prevention and Management of postpartum haemorrhage, BJOG 2016; 124:e106-149
14. Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG a kol. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists: RCOG Green-Top Guideline No. 27a: Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management,BJOG 2018
15. SHER, G. A STATLAND, B. E. Abruptio placentae with coagulopathy: a rational basis for management. In Clin Obstet Gynecol, ISSN 0009-9201 (Print)/0009-9201 (Linking), 1985, roč. 28, č. 1, s: 15-23.
16. ZIKMUND, J., Ruptura děložní. In DOLEŽAL, A. A KOLEKTIV. Porodnické operace. Praha: Grada Publishing a.s. 2007, 1.vydanie, ISBN 978-80-247-0881-2, s: 285-289.
17. ZWART J.J, RICHTERS J.M, ORY F et al.: Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371 000 pregnancies, BJOG, 2008, roč. 115, č. 7, str.: 842 – 850
18. WELSH A, MCLINTOCK C, GATT S, SOMERSET D, POPHAM P, OGLE R: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2008, roč. 48, č.1, s.12 - 16. doi: 10.1111/j.1479-828X.2007.00823.x.
19. WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates (2012) Trends in maternal mortality: 1990 to 2010, Organisation WHO, Geneva, str. 59
20. Updated WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493076/
21. Belfort MA. Overview of postpartum hemorrhage. 2015. Available: www.upto-date.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage. 14. 04. 2017.
22. Feduniw S, Warzecha D, Szymusik I, et al. Epidemiology, prevention and ma-nagement of early postpartum hemorrhage – a systematic review. Ginekol Pol 2020; 91(1): 38-44.
23. Vogel JP, Willians M, Gallos I, Althabe, et al. WHO recommendations on uter-otonics for postpartum haemorrhage prevention: what works, and which one? BMJ Glob Health 2019; 4: e001146.
24. Feyereisl J, Krofta L, Křepelka P. Etiologické faktory postpartální hemoragie a jejich detekce. In Feyereisl J, Krofta L, Křepelka P: Postpartální hemoragie. Praha: Mladá fronta. 2018, 46-158.
25. Lier H, von Heyman C, Korte W, et al. Peripartum haemorrhage: Haemostat-ic aspects of the new german PPH Guideline. Transfus Med Hemother 2018; 45: 127-135.
26. Daniš J, Korbeľ M, Krištúfková A a kol.: Analýza prípadov závažného popôrodného krvácania v Slovenskej republike v roku 2017, Gynekol. prax 2020; 18 (2) 93 – 97
27. Pařízek A, Binder T, Bláha J a kol.: Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácaní, Česko-slovenský mezioborový konsenzus, doporučený postup, Čes Gynek 2018, 83 (2): 151 – 158
28. Klinické pokyny pre Queensland. Popôrodné krvácanie Usmernenie č.MN18.1-V9-R23 Queensland Health 2020, http://www.health.qld.gov.au/qcg
29. Schlembach D, Helmer H, Henrich W a kol.: Peripartum Hameorrhage, Diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No 015/063, March 2016, publikované: Geburtsh Frauenheilk 2018; 78:382-399

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Akútne vírusové hepatitídy

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0138	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.; prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

akútna vírusová hepatitída, hepatitída A, hepatitída B, hepatitída C, hepatitída D, hepatitída E

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

Skratky vybraných hepatotropných vírusov

HAV vírus hepatitídy A
HBV vírus hepatitídy B
HCV vírus hepatitídy C
HDV vírus hepatitídy D
HEV vírus hepatitídy E

Označenia chorôb

AVH akútna vírusová hepatitída
HA hepatitída A
HB hepatitída B
HC hepatitída C
HD hepatitída D
HE hepatitída E

Diagnostika – vybrané biochemické vyšetrenia, sérologické a virologické markery

ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanínaminotransferáza
Anti-HAV IgG	protilátky proti vírusu hepatitídy A triedy IgG
Anti-HAV IgM	protilátky proti vírusu hepatitídy A triedy IgM
Anti-HBc IgG	protilátky proti c antigénu vírusu HB triedy IgG
Anti-HBc IgM	protilátky proti c antigénu vírusu HB triedy IgM
Anti-HBe	protilátky proti e antigénu vírusu hepatitídy B
Anti-HBs	protilátky proti s antigénu vírusu hepatitídy B
Anti-HCV	protilátky proti vírusu hepatitídy C
Anti-HEV IgG	protilátky proti vírusu hepatitídy E triedy IgG
Anti-HEV IgM	protilátky proti vírusu hepatitídy E triedy IgM
AST	aspartátaminotransferáza
CRP	C-reaktívny proteín
GMT	glutamínaminotransferáza
HBeAg	antigén e vírusu hepatitídy B
HBsAg	povrchový antigén vírusu hepatitídy B
HBV DNA	deoxyribonukleová kyselina vírusu hepatitídy B
HCV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy C
HDV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy D
HEV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy E
INR	medzinárodný normalizovaný pomer
PCR	reťazová polymerázová reakcia

Antivírusová liečba

ETV entekavir

LAM Lamivudin

NA nukleotidové/ nukleozidové analógy

TAF tenofovir alafenamide

TDF tenofovir disoproxil fumarát

INÉ

EASL Európska asociácia pre štúdium pečene EASLEASL

Kompetencie

Odborná starostlivosť o pacientov s akútnymi vírusovými hepatitídami spadá do kompetencie lekárov so špecializáciou v špecializačnom odbore infektológia, ktorí sa podieľajú na diferenciálno-diagnostickom postupe a liečbe pacienta. Dôležitú úlohu majú aj lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo pre dospelých, všeobecné lekárstvo pre deti a dorast, tropická medicína a pediatria, ktorí sa podieľajú na záchyte pacientov s akútnou vírusovou hepatitídou. Sestra vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi. Terénny pracovník odboru epidemiológia vyhľadáva kontakty.

Úvod

Akútna vírusová hepatitída je akútne ochorenie vyvolané primárne hepatotropnými vírusmi. Nateraz je známych 5 typov vírusových hepatitíd, ktoré sa označujú veľkými písmenami abecedy: hepatitída A, B, C, D, E. Všetky typy môžu prebiehať pod klinickým obrazom akútnej hepatitídy, ktorý sa medzi jednotlivými typmi výraznejšie nelíši. Asymptomatické infekcie sú častejšie ako symptomatické.

Hepatitídy B, C a D môžu po akútnej infekcii prejsť do chronickej hepatitídy. Pri hepatitíde E bola chronická hepatitída pozorovaná ojedinele u imunokompromitovaných pacientov. Hepatitída A do chronickej infekcie neprechádza. Akútna vírusová hepatitída je zvyčajne samolimitujúce ochorenie, ktoré aj bez špecifickej liečby spontánne odznie.

K zápalovým zmenám v pečeni môže dôjsť aj pri infekcii spôsobenej vírusmi EBV, CMV, HSV, rubeoly, mumpsu, varicella-zoster, žltej zimnici, coxackie vírusmi typu B či adenovírusmi. Tieto nákazy však nepatria do skupiny vírusových hepatitíd. Účelom štandardného diagnostického postupu je usmernenie lekárov, ktorí sa podieľajú na záchyte pacientov s akútnou vírusovou hepatitídou. Sú nimi hlavne lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo a lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore pediatria. Zároveň je určený aj pre lekárov so špecializáciou v špecializačnom odbore infektológia, ktorí sa podieľajú na diferenciálno-diagnostickom postupe a liečbe pacienta.

Tento štandardný postup vznikol metodologicky, adaptáciou odporúčaní klinického postupu Európskej asociácie pre štúdium pečene pre uvedené typy hepatitíd (zoznam v literatúre).

Tabuľka č. 1

Stupeň dôkazov a odporúčaní uvedených pri liečbe HB	
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP AKÚTNE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY
Stupeň dôkazu	
I	Randomizované, kontrolované štúdie
II-1	Kontrolované štúdie bez randomizácie Kohortné alebo prípadové analytické štúdie
II-3	Viacnásobné časové rady, dramatické nekontrolované experimenty
III	Stanoviská rešpektovaných autorít, opisná epidemiológia
Stupeň odporúčania	
1	Silné odporúčanie: Predpokladané faktory, ktoré ovplyvnili silu odporúčania, zahŕňali kvalitu dôkazov, predpokladaný prínos pre pacienta a náklady
2	Slabšie odporúčanie: Variabilita v preferenciách a hodnote alebo väčšia neistota: pravdepodobnejšie je slabé odporúčanie zaručené. Odporúčanie sa navrhuje s menšou istotou: vyššie náklady alebo spotreba zdrojov

Zdroj: EASL Guideline 2017

Tabuľka č. 2

Používaná klasifikácia dôkazov používaných pri liečbe HC a HE	
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP AKÚTNE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY
Stupeň dôkazu	
A - Vysoký	Ďalší výskum pravdepodobne nezmení našu dôveru v odhad účinku
B - Stredný	Ďalší výskum pravdepodobne bude mať významný vplyv na našu dôveru v odhad účinku a môže zmeniť odhad
C - nízky	Je pravdepodobné, že ďalší výskum bude mať významný vplyv na našu dôveru v odhad účinku a pravdepodobne sa zmení odhad. Akákoľvek zmena odhadu je neistá
Stupeň odporúčania	
1 - Silné odporúčanie	Faktory, ktoré ovplyvnili silu odporúčania, zahŕňali kvalitu dôkazov, predpokladaný prínos pre pacienta a náklady
2 - Slabé odporúčanie	Variabilita v preferenciách a hodnote alebo väčšia neistota. Odporúčanie sa navrhuje s menšou istotou: vyššie náklady alebo spotreba zdrojov

Zdroj: EASL Guidelines, 2018

Prevencia

V prevencii vírusových hepatitíd je potrebné dodržiavať hygienicko-epidemické opatrenia na zabránenie prenosu ochorenia. Pri enterálne prenosných hepatitídach A a E je to hlavne dodržiavanie osobnej hygieny, zabezpečenie zdravotne nezávadnej pitnej vody a potravín a bezpečné odstraňovanie fekálií. Dôležitá je aj izolácia chorých a vyhľadávanie kontaktov,

u ktorých sa zabezpečí lekársky dohľad. V prevencii hepatitídy E je dôležité nekonzumovať tepelne neupravené mäso.

Na prevenciu parenterálne prenosných hepatitíd B, C, D boli zavedené hygienické opatrenia v zdravotníckych zariadeniach na zabránenie parenterálneho prenosu, skríningové testovanie darcov krvi a tehotných žien, skríningové programy v rizikových skupinách a imunizácia. Potrebná je však aj edukácia obyvateľstva s cieľom znížiť rizikové správanie ako je užívanie intravenóznych drog, tetovanie a piercing v nesterilných podmienkach a rizikové sexuálne správanie.

Aktívna imunizácia
Na aktívnu imunizáciu sú nateraz dostupné očkovacie látky proti hepatitíde A a proti hepatitíde B.

HA: Preventívne očkovanie proti hepatitíde A je na Slovensku odporúčané pre osoby so zvýšeným rizikom nákazy, ako sú zamestnanci infekčných oddelení, laboratórií, čističiek vôd a pred vycestovaním do endemických oblastí. Odporúčané je aj očkovanie dvojročných detí žijúcich v prostredí s nízkym hygienickým štandardom. Odporúča sa postexpozičné očkovanie neimúnnych kontaktov. K dispozícii je inaktivovaná vakcína, ktorá sa podáva intramuskulárne v dvoch dávkach s odstupom 6 - 12 mesiacov. Účinnosť vakcíny je minimálne 10 rokov.

HB: Očkovanie proti hepatitíde B je možné pre - aj postexpozične. V súčasnej dobe sa používa rekombinantná vakcína, ktorá sa podáva intramuskulárne v 3 dávkach, druhá dávka sa podáva 1 - 2 mesiace po prvej, tretia 6 mesiacov po druhej dávke. Povinné očkovanie bolo zavedené najprv v rizikových skupinách, ako sú napr. zdravotnícki pracovníci, deti HBsAg pozitívnych matiek, hemodialyzovaní pacienti, osoby zamestnané vo verejných domoch a podobne. V roku 1998 bolo na Slovensku zavedené celoplošné očkovanie novorodencov proti hepatitíde B, postupne sa doočkovávali 11 ročné deti narodené v rokoch 1994 - 1997. V súčasnej dobe máme teda preočkovanú populáciu mladých ľudí narodených od roku 1994. Očkovacia látka je súčasťou hexavakcíny.

K dispozícii je aj kombinovaná vakcína proti hepatitíde A aj B.

Epidemiológia

Akútne hepatitídy A a E sa prenášajú fekálne-orálnym spôsobom, vyskytujú sa sporadicky ale aj vo veľkých epidémiách, hlavne v oblastiach s nižšou životnou úrovňou a hygienickým štandardom. Hepatitídy B a C sa prenášajú parenterálne, vyskytujú sa celosvetovo a napriek významnému pokroku v ich liečbe a prevencii stále ohrozujú najmä, ale nie len, rizikové skupiny obyvateľstva. Hepatitída D sa vyskytuje len v koinfekcii s hepatitídou B, prenáša sa rovnakým spôsobom.

Hepatitída A: vírus hepatitídy A (HAV) sa vylučuje stolicou, a to už 2 - 3 týždne pred a až do 8 dní po objavení žltačky. Ochorenie sa prenáša fekálne-orálnou cestou, je to typická „choroba špinavých rúk“002E Prenáša sa aj požitím kontaminovanej vody alebo potravín. Ochorenie je vysoko kontagiózne.

Hepatitída B: Vírus hepatitídy B (HBV) sa nachádza vo vysokých koncentráciách v krvi, hlavne v akútnej fáze ochorenia, ale aj pri chronickej hepatitíde B. Pre prenos vírusu je rizikový parenterálny a slizničný kontakt s infikovanou krvou. Hepatitída B sa prenáša krvou a krvnými derivátmi, riziková je intravenózna narkomania, používanie nesterilných ihiel pri tetovaní, lekárske zákroky, pri ktorých sa používajú nesterilné nástroje. Nákaza sa prenáša aj sexuálnou cestou a vertikálne z matky na dieťa. Vertikálne sa prenáša hlavne perinatálne, ale aj dojčením.

Hepatitída C: Hepatitída C (HC) sa podobne ako hepatitída B prenáša krvou. V minulosti bola HC najčastejšou potransfúznou vírusovou hepatitídou. Po zavedení skríningového vyšetrovania darcov krvi počet potransfúznych HC klesol. V súčasnej dobe je najčastejšou cestou prenosu hepatitídy C intravenózne užívanie drog. U intravenóznych narkomanov sa vyskytuje až 60 % nových prípadov hepatitídy C vo svete. Sexuálnou cestou sa HC prenáša len výnimočne. Riziko prenosu hepatitídy C pri heterosexuálnom styku je veľmi nízke, ale zvyšuje sa pri koinfekcii s HIV, obzvlášť u homosexuálnych mužov. Vyššie je aj pri inej pridruženej pohlavnej chorobe. Možný je aj vertikálny prenos hepatitídy C z matky na dieťa. Pripúšťa sa aj riziko prenosu HC úzkym kontaktom v rodine.

Hepatitída D: Vírus hepatitídy D (HDV) nie je schopný existencie bez prítomnosti vírusu hepatitídy B. Vnímavú skupinu pre hepatitídu D predstavujú iba osoby nakazené vírusom hepatitídy B. K prenosu ochorenia dochádza parenterálnou cestou, alebo úzkym telesným kontaktom. Prenos hepatitídy D sexuálnou cestou, alebo vertikálne je pomerne vzácny. Na Slovensku doteraz nebol diagnostikovaný ani jeden prípad hepatitídy D.

Hepatitída E: Vírus hepatitídy E (HEV) má 4 doteraz známe genotypy (1 - 4), pričom jednotlivé genotypy majú rozdielnu geografickú distribúciu aj odlišné cesty šírenia. Genotypy 1 a 2 sa vyskytujú hlavne v subtropických a tropických krajinách s nižším hygienickým štandardom, najmä v Ázii a Afrike. Infikujú výlučne človeka a nákaza sa šíri fekálne - orálnou cestou. Spôsobuje sporadické ochorenia i rozsiahle epidémie, ku ktorým dochádza po kontaminácii pitnej vody. V Európe sa genotypy 1 a 2 vyskytujú len ako importovaná nákaza. Na druhej strane genotyp 3 má celosvetové rozšírenie a je pôvodcom rastúceho počtu autochtónnych ochorení v Európe. Genotyp 4 je pomerne zriedkavý. Genotypy 3 a 4 sú typické zoonózy a predpokladá sa, že k humánnym nákazám dochádza po kontakte s infikovanými zvieratami, ale hlavne konzumáciou surového bravčového mäsa, pečene a klobás.

Ďalšie vírusové hepatitídy: Napriek značnému pokroku v diagnostike sa stále vyskytujú prípady hepatitíd, pri ktorých sa nezistila žiadna známa vírusová, autoimúnna či toxická príčina ochorenia, tzv. hepatitídy non A - E. V posledných desaťročiach bolo objavených

niekoľko ďalších vírusov, ktoré sa prechodne pokladali za možných vyvolávateľov akútnej či chronickej hepatitídy, napr. vírusy hepatitídy F a G, TT a SEN vírusy. Ich potenciál pre vznik hepatitídy sa však neskôr nepotvrdil.

Patofyziológia

Vírusy hepatitíd A - E predstavujú rôznorodú skupinu vírusov, ktoré majú spoločnú schopnosť vyvolať zápalové až nekrotické zmeny v pečeni. K týmto zmenám môže dôjsť buď priamym cytotoxickým pôsobením vírusu, alebo častejšie vplyvom aktivácie imunitného systému.

Vírus hepatitídy A sa replikuje v hepatocytoch. Nie je priamo cytopatický a za pečeňové poškodenie je zodpovedná imunitná reakcia na infekciu. Uvádza sa, že za poškodenie hepatocytov je zodpovedná bunková imunita, zatiaľ čo cirkulujúce protilátky zabraňujú ďalšiemu šíreniu nákazy na neinfikované hepatocyty a iné orgány. Ochorenie zanecháva doživotnú imunitu.

Podobne aj HBV je hepatotropný vírus a nie je priamo cytopatický. Poškodenie pečene a vzostup transamináz nekoreluje s vírusovou náložou ale s intenzitou imunitnej reakcie. Zjednodušene sa dá povedať, že pokiaľ imunitná reakcia prebieha primerane energicky, infekcia prebieha ako mierne až stredne závažná akútna hepatitída so spontánnym zastavením replikácie vírusu a uzdravením. Až 95 % dospelých s akútnou hepatitídou B sa spontánne uzdraví. Pri zlyhaní vrodenej a adaptívnej imunitnej odpovedi, čo býva hlavne u infikovaných novorodencov, poškodenie hepatocytov je minimálne, ale vírus prežíva v napadnutých bunkách a pokračuje v replikácii, čo vedie k rozvoju chronickej infekcie.

V patogenéze hepatitídy C sa pravdepodobne uplatňuje kombinácia vplyvu priameho cytopatického účinku vírusu a imunitnej reakcie hostiteľa. Vírus po preniknutí do bunky uvoľňuje genóm do cytoplazmy a jadra a vedie infikovanú bunku k produkcii nových viriónov. Na rozdiel od HBV DNA sa HCV RNA nedokáže integrovať do genómu hostiteľskej bunky.

Klasifikácia

Podľa toho, aký vírus ochorenie spôsobil rozlišujeme:

- Akútnu vírusovú hepatitídu typu A,
- Akútnu vírusovú hepatitídu typu B,
- Akútnu vírusovú hepatitídu typu C,
- Akútnu vírusovú hepatitídu typu D,
- Akútnu vírusovú hepatitídu typu E.

Podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH 10 (revízia k 1.1.2018), sú vírusové hepatitídy označované kódmi B15 - B19 nasledovne:

Tabuľka č. 3

Vírusové hepatitídy označované kódmi B15-B19 (podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH 10)	
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP AKÚTNE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY
B15.-	**Akútna hepatitída A**
B15.0	Akútna hepatitída A s pečeňovou kómou
B15.9	Akútna hepatitída A bez pečeňovej kómy
B16.-	**Akútna hepatitída B**
B16.0	Akútna hepatitída B s Delta vírusom (koinfekcia), s pečeňovou kómou
B16.1	Akútna hepatitída B s Delta vírusom (koinfekcia), bez pečeňovej kómy
B16.2	Akútna hepatitída B bez Delta vírusu, s pečeňovou kómou
B16.9	Akútna hepatitída B bez Delta vírusu, bez pečeňovej kómy
B17.-	**Iná akútna vírusová hepatitída**
B17.0	Akútna Delta-vírusová (super) infekcia nosiča vírusu hepatitídy B
B17.1	Akútna hepatitída C
B17.2	Akútna hepatitída E
B17.8	Iná akútna vírusová hepatitída, bližšie určená
B17.9	Akútna vírusová hepatitída, bližšie neurčená
B18.-	**Chronická vírusová hepatitída**
B18.0	Chronická hepatitída B s Delta vírusom
B18.1	Chronická hepatitída B bez Delta vírusu
B18.2	Chronická hepatitída C
B18.8	Iná chronická vírusová hepatitída
B18.9	Chronická vírusová hepatitída, bližšie neurčená
B19.-	**Vírusová hepatitída, bližšie neurčená**
B19.0	Vírusová hepatitída s pečeňovou kómou, bližšie neurčená
B19.9	Vírusová hepatitída bez pečeňovej kómy, bližšie neurčená

Klinický obraz

Klinický priebeh je pri všetkých typoch akútnych vírusových hepatitíd podobný a na základe klinických príznakov nie je možné odlíšiť jednotlivé typy VH. Priebeh akútnej hepatitídy môže varírovať od asymptomatickej nákazy až po fulminantnú hepatitídu so zlyhaním pečene. Udáva sa, že počet asymptomatických AH viacnásobne prevyšuje počet symptomatických infekcií.

Akútna hepatitída zvyčajne začína prodromálnymi príznakmi, ktoré predchádzajú nástup žltačky o 1 - 7 dní. V tomto prodromálnom štádiu býva horúčka, únava, malátnosť, bolesti hlavy, výrazné nechutenstvo, nauzea a zvracanie. Niekedy môžu byť bolesti kĺbov, hnačka i kašeľ. Po niekoľkých dňoch sa rozvíja ikterické štádium. Vzostup bilirubinémie sa najprv prejaví ako tmavý moč, následne sa do žlta sfarbia skléry a koža. Stolica býva svetlá. Po

rozvoji žltačky zvyčajne dochádza k zmierneniu prodromálnych symptómov. Svrbenie ako príznak cholestázy sa vyskytuje u menej ako 50 % chorých. Výnimočne sa môže vyskytnúť prechodný ascites.

V objektívnom náleze býva pravidelne prítomná zväčšená, bolestivá pečeň, zvyčajne elastickej, niekedy aj tuhej konzistencie. Laboratórne nachádzame zvýšenú aktivitu aminotransferáz, hlavne ALT, ktorej hladina zvyčajne dosahuje desiatky μkat/l. Pri ikterickej forme stúpa aj hladina bilirubínu. V ťažších formách dochádza k poruche tvorby koagulačných faktorov, čo sa prejaví predĺžením protrombínového času a INR. Pri cholestatickej forme bývajú zvýšené aj cholestatické enzýmy ALP a GMT. Dĺžka ochorenia je rôzna, ale zvyčajne po 2 - 3 týždňoch sa pacienti cítia lepšie, ustupuje žltačka, pečeň sa zmenšuje. K úplnej úprave laboratórnych nálezov dochádza u väčšiny pacientov s HA za 2 mesiace a pri HB za 4 mesiace. Pretrvávajúca zvýšená hladina transamináz v rekonvalescencii viac ako 6 mesiacoch svedčí pre prechod do chronickej hepatitídy B resp. C.

Fulminantná hepatitída
Je závažná, našťastie zriedkavá forma, pri ktorej ochorenie rýchlo progreduje a vedie k pečeňovému zlyhaniu, čo sa prejaví koagulopatiou, encefalopatiou a edémom mozgu. Mortalita sa pohybuje okolo 70 %. Pri HA sa udáva výskyt fulminantnej hepatitídy na približne 0,3 %, pri HB v 0,1 - 0,6 %.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy
V diagnostickom procese je potrebné postupovať v 3 krokoch:

1. **Podozrenie na akútnu hepatitídu**

Na akútnu hepatitídu myslíme pri typickom klinickom obraze (horúčka, celková slabosť, nechutenstvo, nauzea, +/- zvracanie, +/-tmavý moč, +/-ikterus). Dôležité je pátrať po epidemiologických súvislostiach. U pacientov so žltačkou, u ktorých chýbajú typické subjektívne príznaky je potrebné zvážiť obštrukčnú príčinu žltačky, exogénne poškodenie pečene a dekompenzáciu chronického pečeňového ochorenia.

2. **Laboratórne potvrdenie akútnej hepatitídy**

Pre diagnózu akútnej hepatitídy je kľúčové vyšetrenie aminotransferáz (AST a ALT), ktoré bývajú výrazne zvýšené, aj na viac ako 10 násobok. Pomer AST a ALT (tzv. de Ritisov koeficient) vypovedá o závažnosti priebehu. Pri akútnych vírusových hepatitídach je zvyčajne < 1, čo svedčí pre ľahší a nekomplikovaný priebeh, ak je > 1, ide spravidla o ťažší priebeh s rozsiahlejšou nekrózou hepatocytov. Postupný pokles koeficientu informuje o ústupe ochorenia (AST má kratší biologický polčas ako ALT - 18 vs. 36 hodín). Z hodnoty koeficientu možno posúdiť aj prognózu ochorenia - hodnota nad 1,6 je pre pacienta nepriaznivá.

Hladina ALP (alkalickej fosfatázy) a GMT býva zvyčajne v norme, alebo len mierne zvýšená, jej pretrvávajúci vzostup svedčí pre cholestatický priebeh hepatitídy. Pri ikterickej a cholestatickej forme je zvýšený celkový aj konjugovaný bilirubín. Nakoľko pri akútnej

hepatitíde často dochádza k poruche tvorby koagulačných faktorov vonkajšieho systému, je potrebné vyšetriť protrombínový čas (PT), ktorý býva často predĺžený. U pacientov na warfarínovej liečbe, alebo so závažným priebehom ochorenia je potrebné vyšetriť aj INR. V krvnom obraze býva relatívna lymfocytóza, eventuálne monocytóza. Z ďalších vyšetrení môžu byť znížené hladiny albumínu, alfa-2-globulínu a celkového cholesterolu. Zvýšené bývajú hodnoty gama-globulínu, plazmatického železa a feritínu. Tieto vyšetrenia slúžia len ako doplnkové, pričom ako sme spomínali vyššie, kľúčové je vyšetrenie aminotransferáz.

Pri ťažkom fulminantnom priebehu príznaky ochorenia progredujú a dochádza k zlyhávaniu pečeňových funkcií, stúpa hladina amoniaku a rozvíja sa hepatálna encefalopatia. Okrem amoniaku je potrebné vyšetriť aj hladiny koagulačných faktorov, sledovať hladiny glukózy, albumínu a celkových bielkovín, ktoré bývajú výrazne znížené.

3. Určenie typu akútnej vírusovej hepatitídy

Etiologická diagnóza je možná na základe sérologických vyšetrení, alebo za jasných epidemiologických súvislostí. Vzhľadom k tomu, že čoraz častejšie sa aj na Slovensku vyskytuje autochtónna hepatitída E, je potrebné do diagnostického procesu zaradiť aj vyšetrovanie protilátok anti-HEV. Na druhej strane hepatitída D zatiaľ na Slovensku diagnostikovaná nebola, protilátky anti-HDV bežne nevyšetrujeme.

V prvom slede vyšetrujeme: anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HCV, anti-HEV IgM.

HA: Pre akútnu hepatitídu A svedčí pozitivita anti-HAV IgM protilátok, IgG protilátky môžu byť pozitívne alebo v začiatočnom štádiu aj negatívne.

HE: Pre akútnu hepatitídu E svedčí pozitivita anti-HEV IgM protilátok.

HB: Pozitivita HBsAg svedčí pre infekciu vírusom hepatitídy B. Následne je potrebné doplniť ďalšie vyšetrenia na odlíšenie akútnej HB od reaktivácie chronickej HB. Pre akútnu hepatitídu B svedčí prítomnosť protilátok anti-HBc IgM. V replikačnej fáze infekcie býva prítomný aj HBeAg a pozitívna HBV DNA. V tabuľke sú uvedené jednotlivé markery HB a ich interpretácia:

Tabuľka č. 4

Markery HB a ich interpretácia					
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP AKÚTNE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY				
test	**Akútna HB**	**Imunita po prekonaní**	**Imunita po očkovaní**	**Chronická hepatitída B**	**Bezpríznakový nosič HBsAg***
HBsAg	+	-	-	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-
HBeAg	+	-	-	+/-	-
Anti-HBe	-	+/-	-	+/-	+
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-
Anti+HBc total	+	+	-	+	+
HBV DNA	+	-	-	+	nízka
ALT	vysoká	norma	norma	zvýšená	norma

Poznámka : *Podľa najnovšej klasifikácie EASL (2017) je toto štádium označované ako Chronická infekcia HBeAg negatívna

HC: Pozitivita anti-HCV svedčí o imunitnej reakcii na infekciu vírusom HC. Na jednoznačné posúdenie situácie je potrebné doplniť vyšetrenie HCV RNA. Pri negatívnej HCV RNA ide o imunitu po prekonaní ochorenia, pri pozitívnom náleze môže ísť o akútnu aj chronickú HC. Odlíšenie akútnej HC od chronickej je problematické. Na akútnu HC môžeme usudzovať na základe prítomných klinických príznakov, epidemiologických súvislostí a vysokej hladiny aminotransferáz.

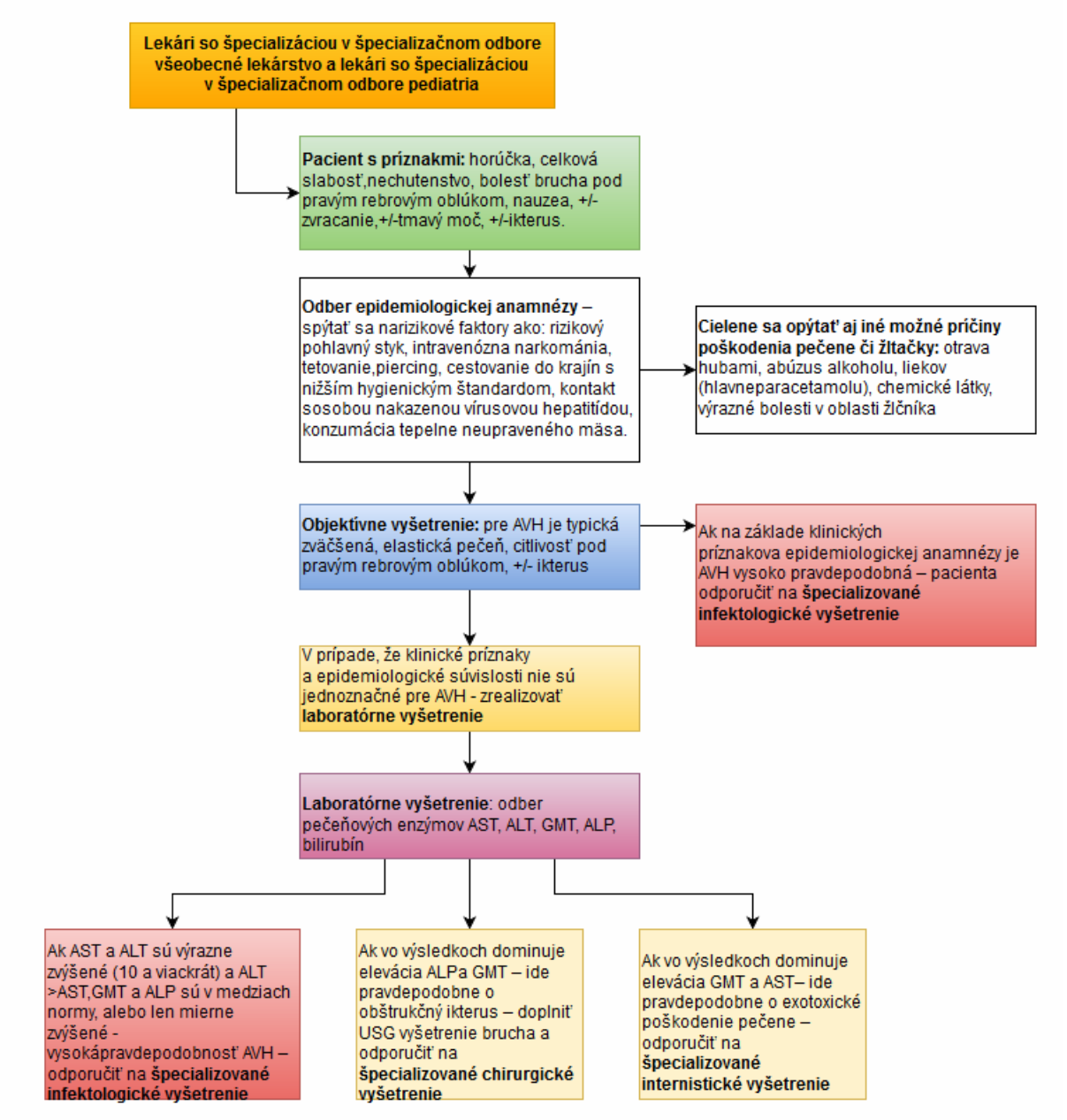
Diferenciálna diagnostika

V prodromálnom štádiu môže febrilný priebeh ochorenia imitovať chrípku, či gastrointestinálne infekcie. Z iných infekcií ku poškodeniu pečene môže dôjsť pri infekčnej mononukleóze (CMV, EBV etiológie), leptospiróze, Q horúčke, hantavírusovej infekcii, toxoplazmóze, toxokaróze, zriedkavejšie pri sepse. U pacientov s pozitívnou cestovateľskou anamnézou treba zvážiť aj žltú zimnicu, brušný týfus, či maláriu. V praxi sa však častejšie stretávame s potrebou odlíšiť ikterus neinfekčného pôvodu. Diferenciálna diagnostika ikteru zohráva dôležitú úlohu v diagnostickom procese akútnych hepatitíd.

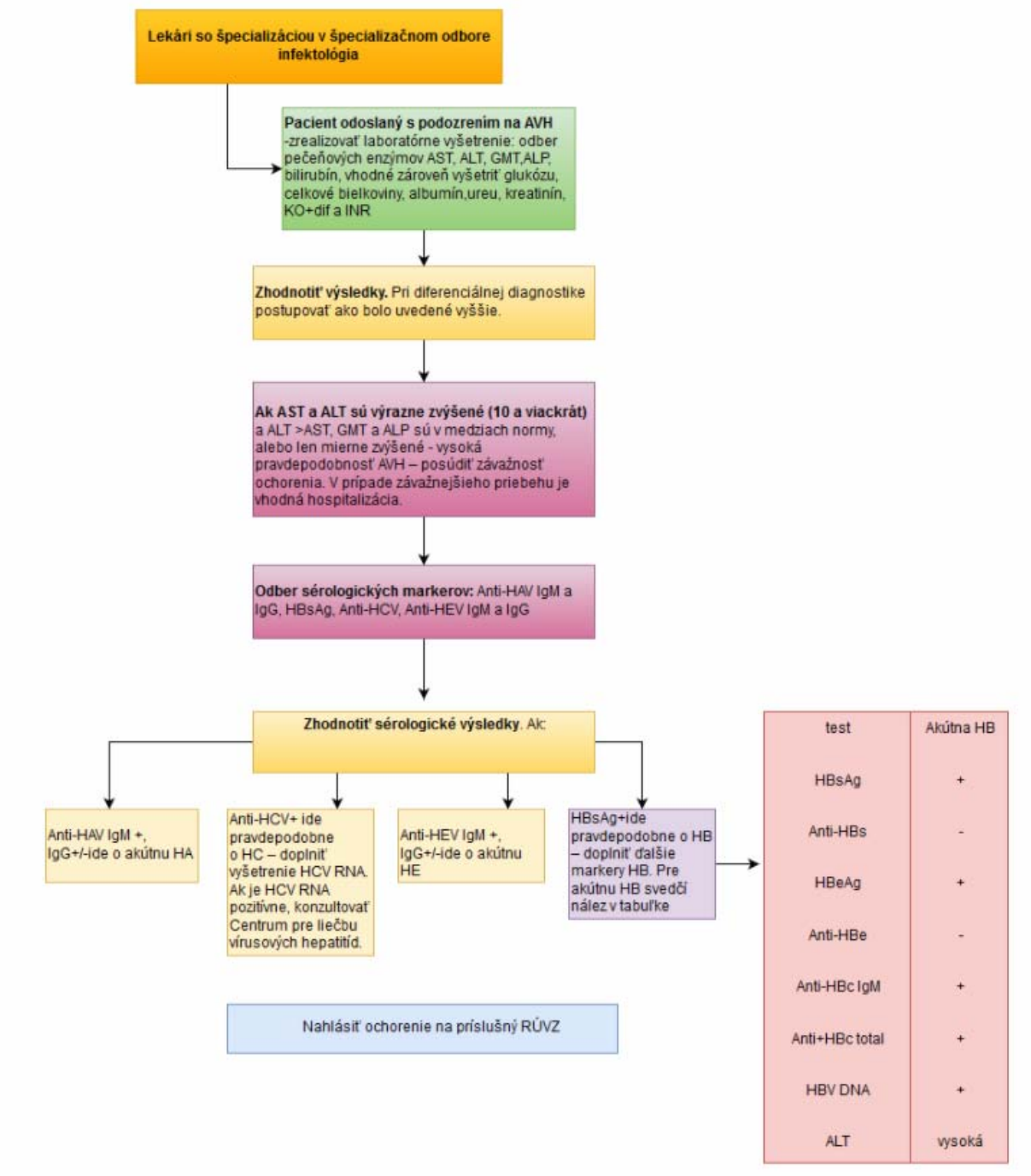
Pri obštrukčnom iktere zvyčajne chýbajú subjektívne príznaky ako horúčka, únava, nechutenstvo, nauzea, môžu byť prítomné bolesti pod pravým rebrovým oblúkom, vyžarujúce do chrbta. V laboratórnom náleze bývajú zvýšené hlavne cholestatické enzýmy: ALP a GMT, aktivita AST a ALT býva menej zvýšená, prítomná je konjugovaná hyperbilirubinémia. Veľmi dôležitú úlohu pri diagnostike obštrukčného ikteru zohrávajú zobrazovacie vyšetrenia, hlavne USG vyšetrenie brucha, kde nachádzame dilatáciu žlčových ciest.

Pri hemolytickom iktere býva prítomná anémia, nekonjugovaná hyperbilirubinémia, zvýšené sú hladiny LDH. Hodnoty transamináz bývajú v norme.

Algoritmus č. 1



Algoritmus č. 1 – pokračovanie



Liečba

Vo všeobecnosti je liečba akútnych vírusových hepatitíd len podporná a symptomatická. Napriek tomu, že priaznivý efekt nebol jednoznačne dokázaný, odporúča sa obmedzenie fyzickej aktivity a vysokokalorická diéta. (Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition). Nebol dokázaný ani jednoznačný priaznivý efekt podávania hepatoprotektív, infúzie s glukózou, či vitamínov, ich podávanie má skôr psychologický efekt. Odporúča sa abstinencia od alkoholu. Lieky, ktoré môžu spôsobiť poškodenie pečene alebo sú metabolizované v pečeni (napr. Paracetamol), by sa mali používať opatrne.

Hospitalizácia u väčšiny pacientov s akútnou vírusovou hepatitídou indikovaná nie je. Ťažké prípady sa hospitalizujú v zariadeniach ústavnej zdravotnej starostlivosti na infekčných oddeleniach, resp. klinikách. Pacienti s enterálne prenosnými hepatitídami A a E vyžadujú oddelenú izbu a toaletu. V ťažkých prípadoch s hroziacim pečeňovým zlyhaním je v závislosti od typu hepatitídy indikované podanie antivirotík. Pacienti s fulminantným zlyhaním pečene vyžadujú agresívnu podpornú terapiu a mali by byť premiestnení do centra schopného vykonávať transplantáciu pečene.

HA: Väčšina akútnych hepatitíd typu A odznie spontánne a vyžaduje len podpornú liečbu. Fulminantná hepatitída A je veľmi zriedkavá, vyskytuje sa u menej ako 1 % nakazených, liečba je tiež len podporná. Pacient má byť umiestnený na jednotke intenzívnej starostlivosti. Indikácia transplantácie pečene nie je jednoznačná, nakoľko až 60 % takýchto pacientov ochorenie prežilo aj bez transplantácie a boli popísané reinfekcie v transplantovanej pečeni.

HB: Viac ako 95 % dospelých s akútnou hepatitídou B sa spontánne uzdraví a nevyžaduje špecifickú liečbu. (Úroveň dôkazu II - 2, stupeň odporúčania 1.) Antivírusová liečba nukleot/zidovými analógmi (NA) je podľa odporúčaní EASL (Európskej asociácie pre štúdium pečene) indikovaná u pacientov s ťažkým priebehom, s rozvinutou koagulopatiou alebo s protrahovaným priebehom. (Úroveň dôkazu II - 2, stupeň odporúčania 1.) Cieľom liečby je prevencia rizika pečeňového zlyhania a zabránenie prechodu do chronickej infekcie.

Ťažký priebeh je podľa odporúčaní EASL charakterizovaný koagulopatiou s hodnotou INR > 1,5 alebo protrahovaným priebehom, ktorý je charakterizovaný pretrvávajúcimi príznakmi a / alebo žltačkou viac ako 4 týždne, alebo známkami akútneho pečeňového zlyhávania. Odporúčaný je TDF (tenofovir disoproxil fumarate) 245 mg denne, ETV (entecavir) 0,5 mg denne alebo LAM (lamivudin) 100 mg denne. Bol dokázaný ich efekt na prevenciu vzniku hepatálneho zlyhania. Tento efekt však žiaľ nebol zistený pokiaľ boli podané neskoro, u pacientov s manifestnými prejavmi akútneho pečeňového zlyhania a hepatálnej encefalopatie. Včasné podanie NA nevedie k zvýšeniu rizika chronickej hepatitídy, naopak výsledky multicentrických štúdií poukazujú na jeho redukciu. Liečba fulminantnej akútnej hepatitídy B je dlhodobá, má pokračovať ešte aspoň 3 mesiace po HBsAg sérokonverzii na anti-HBs. Pokiaľ HBsAg sérokonverzia nie je dosiahnutá, tak aspoň 12 mesiacov po HBeAg sérokonverzii.

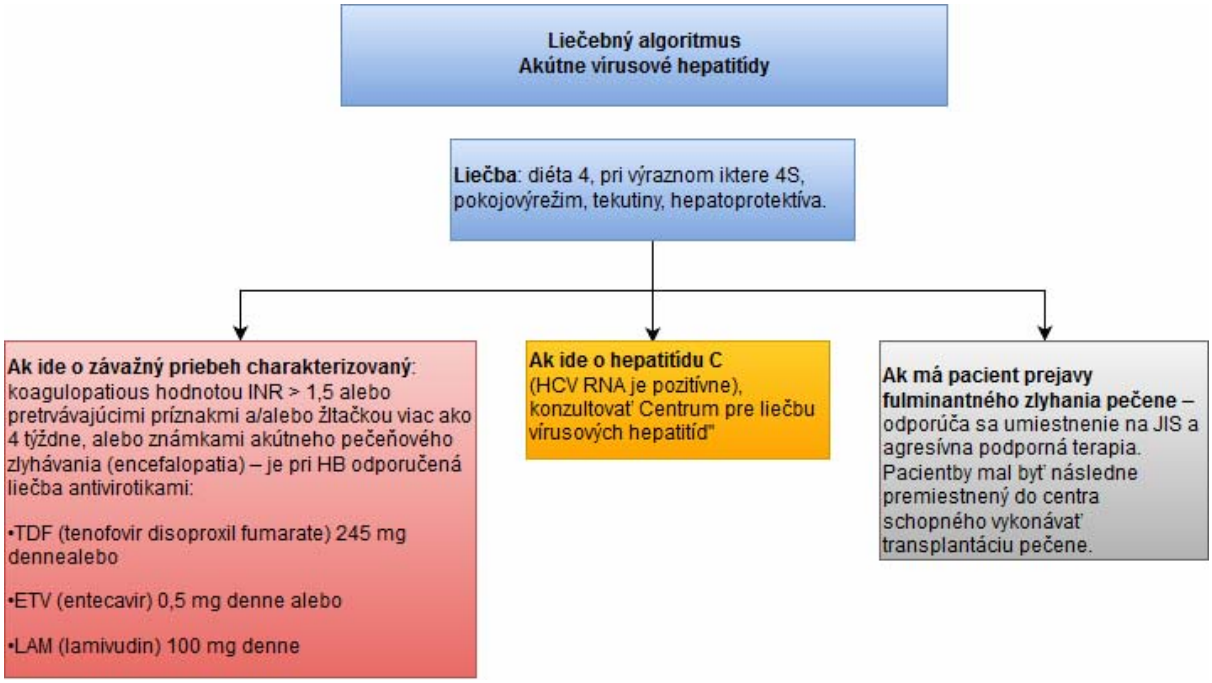
HC: Väčšina akútnych hepatitíd C je asymptomatických, ale v 50 - 90 % prechádza ochorenie do chronickej hepatitídy. Liečba akútnej hepatitídy C sa ukazuje ako nákladovo zisková v porovnaní s liečbou chronickej hepatitídy C a je podľa EASL u väčšiny pacientov indikovaná. Cieľom liečby akútnej hepatitídy C je zabránenie prechodu do chronickej hepatitídy. Na liečbu akútnej hepatitídy C sú v súčasnej dobe používané tzv. interferon free režimy. Pacienti s akútnou hepatitídou C by mali byť podľa odporúčaní EASL z roku 2018 liečení niektorou z nasledovných kombinácií:

- sofosbuvir + ledipasvir (pri genotypoch 1, 4, 5 a 6) alebo ritonavirom-bustovaný paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir (genotyp 1b) po dobu 8 týždňov (kvalita dôkazu B1),

- sofosbuvir + velpatasvir (pri všetkých genotypoch), glecaprevir + pibrentasvir (pri všetkých genotypoch), grazoprevir + elbasvir (genotypy 1b a 4) po dobu 8 týždňov (kvalita dôkazu C2).

HE: Väčšina akútnych hepatitíd E je „self-limiting" a nevyžaduje antivírusovú liečbu (kvalita dôkazu A). V ťažkých prípadoch ochorenia sa môže zvážiť liečba ribavirinom v monoterapii (kvalita dôkazu C2). Údaje o dávke ribavirínu sú len obmedzené, v odporúčaniach EASL nie je dávka uvedená, ale v jednotlivých štúdiách sa používala dávka 600 – 1200 mg/deň. Adekvátna liečba gravidných žien s ťažkou hepatitídou E nateraz dostupná nie je, ribavirin je v gravidite absolútne kontraindikovaný.

Algoritmus č. 2



Prognóza

Prognóza akútnych vírusových hepatitíd je vo všeobecnosti dobrá. Väčšina chorých sa spontánne uzdraví ad integrum. Uvádzame niektoré špecifiká jednotlivých typov VH.

HA: Fulminantná HA je mimoriadne zriedkavá. Ochorenie neprechádza do chronickej hepatitídy, môže však dôjsť k relapsu ochorenia, ku ktorému dochádza u 3 - 20 % pacientov. Prejaví sa opätovným vzplanutím ochorenia po predchádzajúcom zmiernení prvotných príznakov. K úplnej klinickej a biochemickej úprave dochádza do troch mesiacov u 85 % pacientov a do šiestich mesiacov takmer u všetkých pacientov.

HB: Fulminantná hepatitída B sa rozvinie približne v 0,1 - 0,6 % akútnych hepatitíd B. U časti pacientov s akútnou HB nedochádza k eliminácii vírusu a ochorenie môže pokračovať ako chronická hepatitída. Riziko chronickej hepatitídy závisí nepriamo úmerne od veku. Rozvinie sa približne u 5 - 10 % dospelých, u 30 % detí nakazených vo veku do 5 rokov a až u 90 % novorodencov. Pravdepodobnosť rozvoja chronickej hepatitídy nezávisí od toho, či bol priebeh

akútnej hepatitídy symptomatický alebo nie.

HC: Akútna hepatitída C býva zvyčajne asymptomatická, fatálny priebeh je zriedkavý, ale veľmi často prechádza do chronickej infekcie s dlhotrvajúcou virémiou, a to až u približne 50 - 90 % infikovaných.

HE: Hepatitída E môže mať závažný priebeh v niektorých rizikových skupinách, ktoré sú rôzne v závislosti od genotypu vírusu. HE spôsobená genotypom 1 alebo 2 má veľmi závažný, fulminantný priebeh u gravidných žien, hlavne v 3. trimestri. Ochorenie u nich často vedie k zlyhaniu pečene a vo viac ako 20 % končí smrťou. HE spôsobená genotypom 3 prebieha ťažšie u imunokompromitovaných osôb a u pacientov s preexistujúcim ochorením pečene.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska akútne vírusové hepatitídy podmieňujú dočasnú pracovnú neschopnosť v dĺžke trvania podľa závažnosti klinického obrazu. Podľa Prílohy č. 4 k zákonu č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, chronické formy vírusovej hepatitídy môžu podmieňovať invaliditu s mierou poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť nad 40 % podľa závažnosti klinického obrazu s vplyvom na celkovú výkonnosť organizmu.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Starostlivosť o pacientov s akútnymi vírusovými hepatitídami spadá do kompetencie odboru Infektológia a tropická medicína.

Na záchyte pacientov sa podieľajú hlavne lekári prvého kontaktu - pediatri a všeobecní lekári, ktorí zrealizujú prvotné vyšetrenie pacienta, odber anamnézy a fyzikálne vyšetrenie. Pri diferenciálnej diagnostike typických príznakov, ktorými sú dyspeptické ťažkosti, zvýšená teplota, únava, niekedy aj s ikterom, je zvyčajne potrebné aspoň základné laboratórne vyšetrenie (bilirubín, AST, ALT, GMT ALP, CRP). Pacientov s podozrením na vírusovú hepatitídu následne odosielajú na príslušnú Kliniku infektológie, resp. Oddelenie pre infekčné choroby, kde prebieha ďalšia diferenciálna diagnostika a liečba.

Lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo a lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore pediatria sa podieľajú aj na preventívnom očkovaní proti vírusovým hepatitídam.

Terénni pracovníci odboru epidemiológia vyhľadávajú kontakty pacientov.

Ďalšie odporúčania

Akútne vírusové hepatitídy patria medzi povinne hlásené ochorenia. Hlásia sa na príslušný Regionálny úrad verejného zdravotníctva (RÚVZ). Epidemiológovia RÚVZ následne zabezpečia príslušné protiepidemické opatrenia na zabránenie šírenia nákazy. Pri akútnej hepatitíde A a B sa pre blízke kontaktné osoby odporúča aj postexpozičné očkovanie.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov, resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky, alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri manažmente jednotlivých nozologických jednotiek.

Literatúra

1. European Association for the Study of the Liver: EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, J Hepatol 2017, Volume 67, Issue 2, Pages 370-398. Dostupné online: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepB-English-report.pdf
2. European Association for the Study of the Liver: EASL 2018 Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol 2018, Volume 68, Issue 6, Pages 1256-1271. Dostupné online: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/EASL-CPG-hepatitis-E-virus-infection.pdf
3. European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018, Volume 69, Issue 2, Pages 461-511. Dostupné online: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf
4. European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2016, Volume 66, Issue 1, Pages 153–194. Dostupné online: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HCV-English-report.pdf
5. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. ISBN: 978-1-4557-4801-3
6. WHO: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016, p. 140. Dostupné online: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Exantémové infekčné ochorenia

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0139	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Anna Strehárová, PhD., prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

rash, exantém, scarlatina, morbili, enantém, purpura, alergodermia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AA	alergická anamnéza
APEC	Asymetrický periflexný exantém u detí
ASLO	antistreptolyzín O
ATB	antibiotiká
DIC	diseminovaná intravaskulárna koagulopatia
DU	dutina ústna
EA	epidemiologická anamnéza
EBV	Epstein-Barovej vírus
ECDC	Európske centrum prevencie a kontroly infekcií
EPI	Rozšírený imunizačný program
EPIS	epidemiologický databázový informačný systém
FA	farmakologická anamnéza
HIV	ľudský vírus imunitnej nedostatočnosti
HZV	vírus herpes zoster-varicela
ICIP	informačný systém imunizácie detí
IČ	inkubačný čas
KO	krvný obraz
LA	lieková anamnéza
MMR	morbili, mups, rubeola
NIP	národný imunizačný program
SPE	streptokokový pyrogenný exotoxín
TEN	toxická epidermálna nekrolýza
UNICEF	United Nation Children´s Fund
VLD	všeobecný lekár dospelých
VLDD	všeobecný lekár detí a dorastu
VZV	varicela-zoster vírus

Kompetencie

ŠDTP je určený pre lekárov prvého kontaktu, so starostlivosťou o deti a dorast - všeobecného lekára pre deti a dorast (**VLDD**), všeobecného lekára pre dospelých (**VLD**), ktorí sa najčastejšie stretávajú v klinickej praxi s exantémovými ochoreniami a benígny priebeh exantémov je v ich kompetencii. Závažný priebeh exantému musí riešiť aj **lekár urgentného príjmu**. Významnú úlohu zohráva tiež ich **ambulantná sestra** a **terénny sociálny pracovník** najmä u marginalizovaných sociálnych skupín. Sestra vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu, poskytujúceho starostlivosť pacientovi. Nejasný a epidemiologicky

nedoriešený exantém s podozrením na infekčnú etiológiu je v kompetencii **infektológa**. V diferenciálnej diagnostike je nutná spolupráca s **imunoalergológom a dermatológom**.

Úvod

Vyrážka (exantém) na koži je v súčasnosti častým diferenciálne diagnostickým problémom nielen lekárov prvého kontaktu, ale aj špecialistov infektológov, dermatológov a imunoalergológov. Zásluhou pravidelného očkovania ubudlo klasických exantémových infekčných ochorení, ale čoraz častejšie sa lekár stretáva s exantémom sprevádzajúcim iné infekčné aj závažné autoimúnne ochorenia, alebo exantémom ako prejavom kontaktu s neznámym či známym alergénom. Možnosť cestovania a rozsiahla migrácia je príčinou náhodného stretnutia sa s exantémom u hemoragickej horúčky a inej tropickej choroby. Problémom sa stáva už nepoznanie klasického infekčného exantémového ochorenia, ktoré môže mať mitigovaný obraz.

Prevencia

Prevencia je najdôležitejšie účelné opatrenie verejného zdravotníctva. Vychádza historicky z ochrany pred infekčnými ochoreniami. Veľa detských chorôb, ktoré boli súčasťou života mnohých generácií, je dnes vo väčšine krajín preventabilných aktívnou imunizáciou očkovaním. Program eradikácie varioly, je jedným z najväčších zdravotníckych úspechov minulého storočia. Rozšírený imunizačný program (EPI) bol založený Svetovou zdravotníckou organizáciou v roku 1974 a Slovensko patrí medzi popredné krajiny na svete, ktoré ho realizovali. Stanovenie cieľa, aby očkovanie proti záškrtu, čiernemu kašľu, tetanu, detskej obrne, osýpkam a tuberkulóze do roku 1990 malo k dispozícii každé dieťa na svete, sa stretlo v niektorých štátoch s problémami. Aj napriek tomu sa zvýšila zaočkovanosť a došlo k poklesu infekčných ochorení. Cieľ programu „Zdravie pre všetkých do roku 2000“ stanovil pre Európu elimináciu osýpok, záškrtu, detskej obrny, novorodeneckého tetanu, vrodenej rubeoly a syfilisu. V súlade s odporúčaniami SZO boli prijaté Národné imunizačné programy (NIP) s cieľom chrániť zdravie verejnosti. Národné imunizačné komisie navrhujú a upravujú očkovací kalendár v súlade s odporúčaniami SZO, ECDC a EK, sledujú surveillance prenosných ochorení (UNICEF, 2013, Dohovor o právach dieťaťa, 1995). Očkovanie na Slovensku koordinuje hlavný hygienik, ktorý má poradný orgán - Pracovnú skupinu pre imunizáciu.

V Slovenskej republike sa organizácia Národného imunizačného programu riadi platnou legislatívou a jeho plnenie garantuje štát cestou Ministerstva zdravotníctva SR **Zákonom č. 353/2007** Z. z. a jeho vykonávacím predpisom **vyhláškou č. 585/2008** Z. z. Očkovanie definuje právna norma vyhláška MZ SR (aktuálne 585/2008 Z. z.) **doplnená vyhláškou č. 273/2010**, č. 544/2011 Z.z. a aktuálne č. 442/2019 Z.z., ktorou sa stanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochorení. Informovaný súhlas pacienta je upravený v § 6 zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení nesk. predpisov.

Epidemiológia

Epidemiológia jednotlivých exantémov je podrobnejšie opísaná pri každom exantémovom ochorení. Aktuálnu orientáciu v epidemickej situácii v Európe umožňuje sústavné

sledovanie správ z ECDC - Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb. Centrum bolo zriadené v roku 2005 v Štokholme. Je dôležitou agentúrou zodpovednou za posilňovanie ochrany Euroregiónu pred infekčnými chorobami. Centrum identifikuje, posudzuje a oznamuje aktuálne a vznikajúce ohrozenia ľudského zdravia prenosnými ochoreniami. Má schopnosť rýchlo reagovať na meniacu sa epidemickú situáciu. Riadi 3 systémy pre jednu konkrétnu oblasť kontroly:

- EWRS – *Early Warning and Responde System* - systém včasného varovania pri zistení hrozieb,
- EPIS – Epidemiologický informačný systém,
- Tessy – *The European Surveillance System* – európsky systém surveillance.

Systémy umožňujú výmenu informácií a prijatie potrebných opatrení (UNICEF, 2013, WHO, 2014).

Patofyziológia

Krátko trvajúca vyrážka v úvodnej fáze niektorých horúčnatých infekčných ochorení sa nazýva **rash** („raš“). Príčinou je skôr aktivácia vegetatívnych centier, nie imunitná a zápalová reakcia. V anglickej literatúre je však rash názvom všetkých akútnych exantémov. **Eflorescencia** je drobné zápalové ložisko na koži. Generalizovaný výsev eflorescencií, väčšinou výsev nehnisavých eflorescencií rôznej veľkosti, charakteru makuly, papuly, vesikulky alebo pustuly, nazývame **exantém**. Vzniká v dôsledku hematogenného šírenia nejakej látky, ktorá spôsobí lokálnu zápalovú aj celkovú reakciu. Touto látkou môže byť mikrobiálny antigén, jeho toxín, liekový alebo rastlinný, zvierací alebo potravinový alergén. Exantémy sa vyskytujú na rozsiahlych plochách, výskyt je náhly, akútny, väčšinou symetrický. V porovnaní s erytémom, eflorescencie nesplývajú. Generalizovaný exantém na koži je často sprevádzaný výsevom na slizniciach, najmä dutiny ústnej a nazýva sa **enantém**. Exantém je dominantný, pravidelný príznak klasických exantémových infekčných ochorení. Exantém sa však príležitostne vyskytuje aj pri mnohých vírusových, chlamýdiových, protozoárnych a iných infekciách.

V patogenéze kožných prejavov sa zúčastňujú najčastejšie tri rôzne spôsoby:

- Diseminácia do kože včítane kožných ciev. Infekčné agens možno v koži aj dokázať. Príkladom je varicella a meningokoková sepsa.

- Druhým mechanizmom je **priamy účinok mikrobiálnych toxínov** preniknutých do bunky epidermis. Príkladom je šarlach (scarlatina), stafylokokový „syndróm obarenej kože“, alebo syndróm toxického šoku. Etiológiou šarlachu je betahemolytický streptokok sk. A, tvoriaci erytrogenný pyrogenný exotoxín (SPE) v niekoľkých antigénnych typoch (A,B,C). Šarlach vznikne u jedinca vnímavého k tomuto sérotypu i toxínu. Po prekonaní ochorenia vzniknú protilátky, ktoré zabránia ochoreniu iným sérotypom produkujúcim ten istý SPE toxín. U jedinca vznikne už len streptokoková angína. Včasná antibiotická liečba môže zabrániť rozvoju imunity a scarlatína sa môže ojedinele opakovať. V dospelom veku sú streptokoková angína a iné manifestácie streptokokových ochorení bežné. Sprostredkuje ich hlavný antigén - M proteín, ktorý má viac ako 100 variant.
- Tretia skupina je na **imunologickej báze**. Najčastejším mechanizmom je reakcia sprostredkovaná imunokomplexom antigén - protilátka v tkanivách a v endoteli drobných ciev. Príkladom je sérová choroba, rubeola, vírusová hepatitída typu B ale aj multiformný

erytém Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm (toxická epidermálna nekrolýza). Exantém býva sprevádzaný artralgiami a výsev exantému je súčasne s nástupom tvorby protilátok. Pri neprimeranej imunitnej reakcii aktivovanej infekciou, alebo liekmi dochádza k ukladaniu imunoglobulínov a zložiek komplementu (najmä C3 a C4) na bazálnej membráne pod lamina densa epidermis. Predispozíciou k ochoreniu môže byť pozitivita HLA DR2.

Klasifikácia a rozdelenie exantémov /Tabuľka č. 1/

Podľa charakteru a veľkosti eflorescencií rozdeľujeme exantémové ochorenia do niekoľkých skupín.

Tabuľka č. 1

Rozdelenie exantémov

Charakter vyrážky	Popis eflorescencií podľa veľkosti	Príklady ochorenia infekčné	Príklady ochorenia neinfekčné
Makulopapulózny	scarlatiniformný (do 1 mm)	Šarlach, syndróm toxického šoku, rash u morbil a varicely, syndróm APEC	Kawasakiho syndróm, Alergická vyrážka
	rubeoliformný (1 - 3 mm)	Ružienky, exanthéma subitum (HSV-6), adenovírusy, enterovírusy	Alergická vyrážka
	morbiliformný (3 - 5 mm)	Osýpky, syfilis (2. štádium), exantém pri vírusových infekciách, primoinfekcia HIV, mykoplazmové infekcie	Alergická vyrážka, Kawasakiho syndróm, pityriasis rosea, erythema exsudativum multiforme
	veľkoškvrnitý	Erythema infectiosum (parvovirus B19)	Urticaria, Alergická vyrážka, erythema exsudativum multiforme
Vesikulokrustózny	vesikuly, pustuly, crusty	Varicela, variola, diseminovaný zoster, syndróm ruka-noha-ústa (enterovírusy)	Pemfigus, pemfigoid, erythema exsudativum multiforme, dermatitis herpetiformis Duhring
Hemoragický	petechie, sufusie	Meningokovová sepsa, rickettsiózy, infekčná endokarditída	Trombocytopenická purpura, exantém pri vaskulitíde

Tabuľka č. 1: Rozdelenie exantémov
Zdroj: Jiří Beneš a kol.: Infekční lékařství, Galén 2009, s. 400, ISBN 978- 8O-72-62-644 1

Klinický obraz

11.1. Makulopapulózne exantémy

Hoci sa s klasickými exantémovými ochoreniami nestretáva lekár tak často ako v minulosti, musí na ne myslieť najmä pri horúčnatom výseve exantému a ovládať typický aj atypický klinický obraz. K infekčným ochoreniam, ktoré sú pravidelne sprevádzané *makulopapulóznym* exantémom patrí: **šarlach, osýpky, ružienky, piata a šiesta choroba.**

Šarlach (scarlatína) - je jedno z najčastejších detských infekčných ochorení medzi 3 - 10 rokom života, charakterizované angínou a drobnoškvrnitým exantémom. Etiológiou je betahemolytický Streptococcus pyogenes sk. A, produkujúci erytrogénny toxín (SPE).

Epidemiológia - prameňom nákazy je chorý človek, vstupnou bránou nosohltan, vzácne aj poranená koža (ranový šarlach). Inkubačný čas je zvyčajne 3 dni v rozmedzí 1 - 6 dní. Ochorenie podlieha povinnému hláseniu (Lamagni T a kol., 2005).

Klinický obraz - ochorenie začína horúčkou, angínou, skoro sa prejaví drobná svetločervená makulopapulózna vyrážka. **Koža je drsná**, (cutis anserina) „husacia koža". Najvýraznejší exantém pozorujeme tam, kde sa koža vzájomne dotýka, v podbrušku, v ingvinách, vnútornej strane stehien a v podpazuší. Vyrážka vynecháva okolie úst a brady, (cirkumorálne vyblednutie - **Filatovov príznak**), ale tvár je planúco červená. Nápadne červený nepovlečený je **„malinový" jazyk a živočervené hrdlo.** Na koži okolo nechtového lôžka a ušných boltcoch sú drobné belavé papulky **(Šrámkov príznak**). Po skončení výsevu sa koža jemne ošupuje. V súčasnosti je pri včas začatej antibiotickej liečbe priebeh šarlachu ľahký. Angína má katarálny charakter, vyrážok je málo a ľahko unikajú pozornosti.

Diferenciálna diagnostika - zvažovať scarlatiniformnú vyrážku u stafylokokových exotoxínov, (najmä TSST-1), adenovírusových a enterovírusvých ochorení, ale aj alergických exantémov. **Tento exantém nemá nález v hrdle (malinový jazyk, šarlátovo červené hrdlo), vyrážka je na extenzoroch, chýba „husacia koža**" (Beneš J., 2009).

Diagnostika - je založená na klinickom obraze, podporuje ju leukocytóza s posunom doľava, mierna eozinofília, zvýšené CRP, môže byť aj záchyt streptokoka v hrdle (ale nemusí sa už zachytiť vždy) a pozitivita sérológie antistreptolyzínu (ASLO).

Liečba - liekom voľby je penicilín, paranterálne 3 - 5 dní, do celkovej liečby p.o 10 dní. Alternatívnou ATB liečbou sú makrolidy, alebo cefalosporíny I. generácie a klindamycín. Ľahký priebeh nevyžaduje hospitalizáciu.

Osýpky (morbili) - nákazlivé infekčné ochorenie najmä detského veku s výskytom v 3 - 5 ročných cykloch.

Epidemiológia - vírus osýpok je zo skupiny Paramyxovírusov. Prameňom nákazy je chorý človek od prvých prodromálnych príznakov cestou kvapôčkovej infekcie. Vstupnou bránou je respiračný trakt a spojivky. Inkubačný čas je najčastejšie 10 dní (8 - 14 dní). Vo svete sa vyskytovalo ročne 30 - 40 miliónov prípadov a 1 milión úmrtí, s najvyššou úmrtnosťou v krajinách Afriky a Ázie. Vďaka strategickému plánu SZO zameranému na elimináciu osýpok v Európe do roku 2010 došlo od r. 1971 k nárastu zaočkovanosti a výskyt osýpok mal vo svete aj v Euroregióne klesajúci charakter. Po následnom poklese incidencie ECDC už v roku 2014 hlásilo výskyt epidémií osýpok v USA a Kanade a v ostatných rokoch nastal aj v Európe vzostup o 400 % najmä z krajín so zastavením očkovania. Desiatky tisíc ochorení sú hlásené z Talianska, Rumunska, Francúzska, výskyt bol aj v Poľsku, Nemecku a ČR. Imunizačný program zahrnujúci povinné očkovanie proti osýpkam začal na Slovensku v roku

1969 atenuovanou vakcínou obsahujúci kmeň Schwarz monovakcínou Movivac. Od roku 1985 sa prerušením epidemického procesu potlačila cirkulácia vírusu a na našom území sa vyskytovalo ochorenie len pri zavlečení z okolitých krajín. Dosiahnutím vysokej zaočkovanosti (96 %) sú chránené aj deti, ktoré z vážnych dôvodov nemôžu byť očkované. Priaznivá situácia bola prerušená výskytom „imunologických dier" na Východnom Slovensku (1997) a v rokoch 2003/2004 v utečeneckých táboroch z Čečenska. **Pri poklese zaočkovanosti pod 94,5 % vírus v populácii koluje a je nebezpečie jeho šírenia**. Potvrdil to výskyt epidémie v Košickom a Prešovskom kraji od začiatku roka 2018 s nárastom na jar 2019. Bolo zaznamenaných viac ako 600 prípadov. Situácia si vyžiadala prijatie protiepidemických opatrení a mimoriadne očkovanie. Surveillance dokázala vyššiu vnímavosť v kategórii 25 - 49 rokov. Udržanie zaočkovanosti nad 95 % a jej monitorovanie je najmä v ére antivakcinačných aktivít a zvýšenej migrácii obyvateľstva nevyhnutné (Krištufková Z., 2012, Oleár V., 2014).

Klinický obraz - výsevu vyrážok predchádza tzv. „katarálne štádium" asi 4 dni s horúčkou, konjuktivitídou, nádchou a kašľom pri bronchitíde. **Exantém má makulopapulózny charakter, miestami splýva, začína pravidelne za ušami a na záhlaví, šíri sa postupne na tvár, krk, hrudník, kraniokaudálnym smerom až na dolné končatiny**. Po výseve postupne horúčka klesá, vyrážka bledne, prechodne môžu byť bledofialové pigmentácie a koža sa jemne olupuje. Osýpky sú sprevádzané rôznymi komplikáciami, ako je zápal stredoušia, paranazálnych dutín, perakútna apendicitída. Závažnejší priebeh má intersticiálna pneumónia a encefalitída. Ešte závažnejšia je neskorá komplikácia u detí, ktoré prekonajú morbili v prvom roku života, nazývaná subakútna sklerotizujúca panencefalitída - smrteľné degeneratívne ochorenie. Na Slovensku sú tieto deti chránené tzv. kolektívnou imunitou, ktorú môžu ohroziť „vakcinačné diery" a lokálne epidémie.

Diagnostika - stanoveniu diagnózy napomáha klinický obraz exantému a nález belavých škvŕn tzv. „Koplikov" (Koplik-Filatových škvŕn) v prodromálnom katarálnom štádiu na bukálnej sliznici, ktoré nie sú prítomné u žiadneho iného exantému. V súčasnosti sa vyžaduje **potvrdenie diagnózy sérologickým overením pozitivity IgM** protilátok, doplnený párovou vzorkou o 3 - 4 týždne a vyšetrenie nukleovej kyseliny vírusu metódou RT-PCR. Odoberá sa nasofaryngeálny ster (Beneš J., 2009).

Diferenciálna diagnostika - rubeola, adenovírusy, enterovírusy, interakčný exantém u Infekčnej mononukleózy, toxoalergický exantém. Vzácne sa nájde atypický morbilózny exantém u neúspešne očkovaného jedinca v minulosti inaktivovanou vakcínou proti morbilám.

Liečba - symptomatická, izolácia, kontrolný snímok pľúc, antibiotika pri bakteriálnej superinfekcii, vakcinácia kontaktov.

Prevencia - ochorenie podlieha hláseniu. Izolácia zistených kontaktov, ochrana aktívnou alebo pasívnou imunizáciou do 3 dňa po kontakte. K pravidelnému očkovaniu sa používa kombinovaná vakcína M M R (morbili, mups, rubeola) podávaná medzi 15 - 18 mesiacom života, preočkovanie II. dávkou po dosiahnutí 10 rokov, doteraz v 11. roku života (od roku 2001 trivakcína Priorix). Po vakcíne je doživotná imunita. Pri manipulácii s vakcínou je dôležité dodržiavanie „tepelného reťazca" od výroby po aplikáciu vakcíny. Môže byť okolo 9. dňa mierna postvakcinačná reakcia, zvýšená teplota, prchavá makulopapulózna vyrážka. Chorý nie je nákazlivý. V súčasnosti sa plánuje posun preočkovania do 6. roku života,

novelizáciou vyhlášky č. 585/2008 Z. z. v znení novely č. 442/2019 Z. z. platnej od januára 2020. V ohnisku nákazy sa znižuje veková hranica na 6 mesiacov veku. Očkovanie možno skombinovať aj s očkovaním proti varicele tetravakcínou (Beran J. a kol., 2008).

Ružienky (rubeola) - väčšinou benígne prebiehajúce exantémové vírusové ochorenie zo skupiny Togavírusov. Cesta nákazy je kvapôčkovou infekciou.

Epidemiológia - prameň nákazy je chorý človek už koncom inkubačnej doby do 7 dní po výseve vyrážky. Po infekcii je doživotná imunita. Zavedením vakcinácie je u nás výskyt ochorenia v súčasnosti zriedkavý. Inkubačný čas - 18 dní.

Klinický obraz - charakterizuje **prchavý drobnoškvrnitý exantém, ktorý nesplýva**, je sprevádzaný miernymi subfebríliami. Výsev je najmä na vnútornej strane predlaktia, na tvári, krku, hrudníku, končatinách. Exantém sprevádzajú **zdurené lymfatické uzliny retroaurikulárne** a na šiji, vyrážka môže mierne svrbieť. Vzácnymi komplikáciami môže byť encefalitída a trombopenická purpura, zvýšené pečeňové testy.

Vrodená rubeola – u 20 % detí rodičiek, ktoré prekonali rubeolu počas gravidity. Výskyt závisí od imunity matky v čase infekcie a období gravidity. K poškodeniu plodu dochádza takmer výlučne u neimúnnej ženy, ktorá doteraz rubeolu neprekonala a nebola očkovaná. Najviac v 1. mesiaci (50 %), v 2. mesiaci gravidity sa odhaduje 25 %, v 3. mesiaci 10 %, v 4. mesiaci 5 %. Vrodené ružienky môžu končiť potratom, alebo pôrodom s vrodenými poruchami, ako sú srdcové chyby, katarakta, mikroftamia, neskoršie poruchy zraku, alebo psychomotorická retardácia (Jeseňák M., 2013).

Laboratórne - v krvnom obraze je leukopénia a plazmocytóza.

Diferenciálne diagnosticky – v úvahe šarlach, morbilli, adenovírusy, enterovírusy alergický exantém, EBV infekcia.

Diagnostika - vo všetkých prípadoch u tehotných musí byť overená sérologicky enzýmovou imunoanalýzou. Pre správnu interpretáciu treba I. vzorku krvi odobrať čo najskôr po vzniku vyrážky, alebo po kontakte s nákazou. Ďalšiu II. vzorku séra v prípade exantému za 10 - 14 dní a pri kontakte s rubeolou v intervale 21 dní. Pre vnímavosť k infekcii rubeolou svedčí neprítomnosť protilátok. Pre prebiehajúcu akútnu infekciu nasvedčuje prítomnosť IgM protilátok, ak nebola žena ostatných 6 mesiacov proti rubeole očkovaná. Dôkazom infekcie je aj štvornásobný vzostup IgG v párovej vzorke. Na odlíšenie prekonanej a aktuálnej infekcie možno využiť test avidity IgG rubeolových protilátok. Pri nákaze gravidných do troch mesiacov je možné odporučiť prerušenie tehotenstva, vždy na základe sérologie, ktorá nákazu potvrdí. Preto sa odporúča vyšetriť sérológiu všetkým gravidným s exantémom pripomínajúcim rubeolu, bez ohľadu na údaj alebo doklad o očkovaní.

Prevencia a profylaxia - očkovanie vakcínou MMR je súčasťou pravidelného očkovania. Očkovanie sa odporúča aj u žien v rizikovom zamestnaní (detské sestry, učiteľky) vo fertilnom období pri séronegativite. Po vakcíne u časti očkovaných môžu byť artralgie, subfebrílie a prchavý exantém. Kontraindikáciou očkovania je gravidita a imunodeficit. Avšak náhodne podaná vakcína u gravidných nie je indikáciou interupcie. Riziko poškodenia plodu vakcínou je malé (Plotkin S., 2014).

Piata choroba, infekčný erytém (megalerytéma infectiosum) a parvoviróza

Epidemiológia - pôvodcom je parvovírus B 19. Cesta nákazy je respiračný trakt. Po pomnožení v dýchacom ústrojenstve sa vírus šíri hematogénne do kostnej drene kde sa množí a spôsobí prechodný útlm vyzrievania erytrocytov. Virémiou dochádza k prieniku do kože,

kĺbov, transplacentárne. Vyskytuje sa v zimných mesiacoch, **najmä u školských detí**. Inkubačný čas je 10 - 18 dní.

Klinický obraz - ochorenie začína **motýľovitou vyrážkou na tvári a končatinách** girlandovitými nepravidelnými červenofialovými škvrnami. Na dlaniach a ploskách nôh exantém nebýva, na hrudníku je vyrážky menej. Ochorenie môže prebiehať aj inaparentne, asymptomaticky, alebo ako netypické chrípkové ochorenie, artritída. Pri artritíde býva postihnutý kolenný kĺb, ev. drobné kĺby. **Exantém trvá 1 - 3 dni, bez teploty**, môže prechodne vymiznúť a znova sa objaviť. Často sú artralgie. V krvnom obraze je leukopénia s eozinofíliou, anémia. Riziko u gravidnej infekciou Parvovírusom B 19 je v poškodení plodu v II. trimestri gravidity (5 - 10 %). Útlm krvotvorby plodu až aplastická kríza alebo ťažká anémia až asfyxia plodu môže spôsobiť potrat alebo pôrod mŕtveho plodu.

Klinická diagnóza sa môže overiť sérológiou IgM a IgG.

Prevencia - vo fertilnom období chrániť pred parvovírusovou infekciou gravidné s vnímavosťou asi 50 %, osoby s hemolytickou anémiou a oslabenou imunitou.

Šiesta choroba (exantéma subitum)

Etiológia - pôvodcom je šiesty ľudský herpetický vírus (HHV 6 - 90 %, HHV 7 - 10 %). Výskyt je u **detí do dvoch rokov veku, starších dojčiat a batoliat**.

Epidemiológia - nákaza sa šíri vzdušnou cestou, Inkubačná doba je 5 - 12 dní. Primoinfekcia nastáva vo veku 6 - 24 mesiacoch a dospelá populácia je v 90 % premorená. Vírus pretrváva doživotne v organizme, ako ostatné herpetické vírusy s latentnou infekciou. Reaktivácia môže nastať pri poruchách imunity, po transplantáciách drene a orgánov. Ochorenia podlieha hláseniu, často sa však nedodržiava.

Klinický obraz - ochorenie **začína vysokou horúčkou,** ktorá trvá asi 3 dni, **po poklese teploty dochádza k výsevu drobnoškvrnitej vyrážky na hrudníku a končatinách, vyrážka často pripomína šarlach**, často sa tiež pripisuje alergii na antypyretiká a vymizne po 2-och dňoch. Na tvári nebýva, nemá sprevádzajúce katarálne príznaky. V ostatnom čase sa ukazuje, že vírus HHV6 môže spôsobiť encefalitídu, hepatitídu, ochorenie charakteru Infekčnej mononukleózy. Izolácia nie je nutná. Liečba je symptomatická.

Krvný obraz - leukopénia s lymfocytózou.

Diagnostika - predovšetkým klinická, sérológia je dostupná.

Diferenciálne diagnosticky - zvažovať alergický exantém, (vzniká 6 - 8 deň liečby) makulopapulózny exantém, Syndróm Gianotti-Crosti v súvislosti s HBV, postihuje deti predškolského veku, exantém je na dlaniach, ploskách nôh, je hepatomegália, zvýšené tranzaminázy, trvá 2 - 8 týždňov. Do úvahy prichádza APEC u detí s naružovelým exantémom unilaterálne na laterálnej strane hrudníka, ktorý je v.s. vírusovej etiológie. Ustupuje bez liečby.

11.2. Vezikulokrustózne exantémy

Exantémových ochorení charakteru vezikulokrustózneho je menej ako makulopapulóznych. Medzi tieto exantémy patrí **varicela, diseminovaný zoster** a enterovírusové ochorenie „**ruka-noha-ústa**“ (angl. známe ako Hand-Foot and Mouth).

Varicela (ovčie kiahne) je bežné ochorenie, ktoré prekoná väčšina populácie. **Exantém** je charakterizovaný prítomnosťou **naraz** rôznych typov eflorescencií (makula, papula, vezikula, pustula, krusta) už na začiatku výsevu a ich nález **aj vo vlasatej časti hlavy.**

Etiológia - pôvodcom je Varicela-Zoster vírus (VZV), tretí herpetický vírus, ktorý ako latentná infekcia po primoinfekcii varicelou pretrváva doživotne v organizme v senzitívnych gangliách mozgových a miechových nervov.
Epidemiológia - nákazlivosť varicely je vysoká, trvá od ostatného dňa inkubačnej doby do zaschnutia všetkých eflorescenciií v krusty. Vstupnou bránou je respiračný trakt. IČ sa udáva 16 - 17 dní (od 9 - 23 dní). Pri bežnom priebehu u imunokompetentných jedincov nákazlivosť končí v priemere 7 deň po výseve vyrážky. Ročne sa vyskytuje cca 20 tisíc ochorení väčšinou v jesennom a jarnom období. Varicela je najčastejšie infekčné ochorenie (CDC, 2004).
Klinický obraz - po prodrómoch vysokých horúčok trvajúcich 1 - 2 dni sa vysievajú rôzne štádia eflorescencií naraz na celom tele aj vo vlasoch, pričom výsev môže byť na koži masívny, alebo len mierny. Vo vlasatej časti hlavy môže byť len niekoľko vyrážok, preto treba vlasy starostlivo prehľadať. Okrem výsevu na koži je prítomný aj enantém na sliznici ústnej dutiny. Viscerálny výsev môže byť aj na iných slizniciach. U zdravých detí je priebeh väčšinou bez komplikácií. Z komplikácii u detí je najčastejšia impetiginizácia kože po škrabaní sa, alebo encefalitída s postihnutím mozočka ako cerebelitída. Ťažký priebeh môžu mať jedinci s vrodenou alebo získanou poruchou imunity, onkologickí pacienti, jedinci na liečbe kortikoidmi. Títo majú dlhotrvajúci hemoragický výsev aj výsev na vnútorných orgánoch. U dospelých býva priebeh ťažší s väčšou alteráciou stavu a častejšími komplikáciami keratitídou alebo závažnejšou intersticiálnou pneumóniou (tzv. pneumonitídou). V tehotenstve sa v prvých mesiacoch môžu vyskytnúť u plodu vrodené chyby končatín (polydaktýlia prstov). Ochorenie však nie je indikáciou interupcie, ale odporúča sa sonografické sledovanie plodu. Vhodné je prekonanie varicely pred graviditou. Pri infikovaní matky VZV krátko pred pôrodom (5 dní) sa dieťa rodí s varicelou, ktorá má ťažký až smrtiaci priebeh. Gravidné, ktoré neprekonali varicelu možno chrániť špecifickým imunoglobulínom (Beneš J., 2009).
Diferenciálna diagnóza - impetigo, strofulus, alergické exantémy, pustulózny lues.
Prevencia – u dospelých vakcína Varilrix, u detí Priorix - Tetra (od 12 mesiacov – 12 rokov) i Varilrix (od 9 mesiacov).
Liečba - symptomatická, v ťažkých prípadoch možno použiť acyklovir.

Enantémy

V ústnej dutine sa vezikulky obvykle menia v drobné vriedky, ktoré sa hoja rýchlejšie než vyrážka na koži.
Diferenciálna diagnostika je však zložitejšia než u kožných vezikulóznych exantémov.
Herpetická gingivostomatitída (B 00.2) je prejav primoinfekcie vírusom herpes simplex- (HSV1). Postihuje predovšetkým dojčatá a batoľatá. Vzácnejšie aj menšie deti, u dospelých je príčinou skôr HSV 2. Ochorenie začína horúčkou, bolesťami v ústach, **vyrážka je najmä v prednej časti ústnej dutiny, na jazyku, ďasnách, podnebí, prechádza na pery, môže až na bradu a okolie úst**. Vezikulky na sliznici sú veľkosti 2 - 4 mm rýchle prechádzajú vo vriedky s bolestivou bielo-žltou spodinou, ktoré môžu splývať do väčších plôch. Okolie sliznice je začervenané, deti majú zvýšenú sekréciu slín, odmietajú jesť aj piť. Dehydratácia a lokálny nález niekedy vyžaduje infúznu liečbu. Slinenie prospieva vysokej nákazlivosti a šírenia ochorenia. Často sú zdurené bolestivé submandibulárne lymfatické uzliny.

Herpangína sa vyskytuje predovšetkým u starších a dospievajúcich detí, výskyt je skôr v letných mesiacoch. Eiologicky sa uplatňujú vírusy Coxackie A (1 - 10,16, 22) alebo B typy (1 - 5). Ochorenie má horúčnatý priebeh s bolesťami v hrdle. **Nepostihuje ďasná ani tvrdé podnebie, na rozdiel od gingivostomatitídy.** Mnohopočetné belavé vezikulky sú na tonzilách, uvule, mäkkom podnebí. Regionálne uzliny nemusia byť zväčšené, k spontánnemu uzdraveniu dochádza do 5 - 7 dní. Problémom môže byť odlíšenie herpangíny od herpetickej faryngytídy pri reaktivácii HSV infekcie (podobne ako herpes labialis), pri ktorej sú eflorescencie výrazne asymetrické.

Aftózna stomatitída je časté ochorenie dosiaľ nezistenej jednoznačnej príčiny. Predpokladá sa autoimunitná etiológia. Prejavuje sa malými bolestivými vriedkami na bukálnej sliznici, ďasnách, perách, jazyku. **Na rozdiel od herpetickej gingivostomatitídy sa nevyskytuje na podnebí a faryngu, nikdy sa nešíri na okolie úst a kožu,** nebýva sprevádzaný horúčkou a inými celkovými príznakmi. Časté sú rekurencie. Malé vriedky sa spontánne zahoja do dvoch týždňov, väčšie lézie postihujú jedincov so zníženou imunitou, môžu pretrvávať niekoľko mesiacov.

Diferenciálne diagnostickým problémom exantémov môžu byť ulcerózne až nekrotizujúce gingivostomatitídy bakteriálnej etiológie u zanedbaných jedincov, syfilitickej primoinfekcii, mukozitíde po cytostatickej chemoterapii.

Vesikulózne exantémy na koži môže spôsobiť aj diseminovaný herpes simplex, herpes zoster, enterovírusy Coxackie A (syndróm Hand-foot-and mouth), niektoré ricketsie (R.acari, R.africana), poxvírusy. Diferenciálno diagnostickú úvahu dopĺňa pemfigus, pemfigoid, alergické exantémy, exudatívny exantém, dermatitis herpetiformis Duhring.

Herpes simplex

Etiológia - pôvodcom je vírus herpex simplex (HSV), ktorý sa vyskytuje v dvoch typoch, herpes simplex typ 1 a typ 2 (genitálny). Po vstupe do organizmu vírus spôsobí klinické prejavy označované ako primoinfekcia. Vírus sa z miesta vstupu nákazy šíri pozdĺž nervových vlákien do regionálnych nervových ganglií, kde pretrváva v latentnom stave. Občas sa pozdĺž nervov dostáva späť do kože alebo slizníc a vyvolá klinické prejavy označované ako reaktivácia či rekurencia, recidíva.

Epidemiológia - prameňom nákazy je človek s klinickými príznakmi, alebo asymptomatický nosič vírusu. Nákaza sa prenáša priamym stykom. Inkubačný čas je 3 - 12 dní.

Klinický obraz – u viac ako 90 % infikovaných osôb primoinfekcia prebieha asymptomaticky a len u menšej časti vznikne niektoré z nasledovných ochorení:

- Gingivostomatitída,
- Herpes labialis,
- Faryngitída, herpes na nose a okolí, perách, v okolí úst, herpes vonkajšieho ucha,
- Herpes genitalis,
- Keratokonjuktivitída,
- Eczema herpeticum,
- Herpetické panarícium,
- Herpetická infekcia novorodenca.

Herpetická encefalitída

Primoinfecie sú sprevádzané väčšou alteráciou stavu ako reaktivácia, odpoveď závisí od imunitného stavu organizmu jedinca. Pri poruche bunkovej imunity dochádza ku generalizácii nielen do kože, ale aj vnútorných orgánov (pľúc, pečene, nadobličiek).

Herpetická gingivostomatitída (B 00.2) - popísaná pri enantémoch, je najčastejším klinickým prejavom primoinfekcie v útlom detskom veku. U adolescentov a mladých dospelých sa primoinfekcia manifestuje herpetickou faryngitídou (na zadnej stene hltanu, podnebí, tonzilách), oparom na perách, nose, tvári, vonkajšom zvukovode (B 00.1), alebo keratokonjuktivitídou.

Herpes labialis - na perách je najčastejším prejavom rekurencie infekcie HSV1, ktorá po primoinfekcii pretrváva v regionálnych senzitívnych gangliách pod kožou celoživotne. Rekurenciou trpí 1/3 infikovanej populácie rozvinutých vyspelých krajín. Faktorom reaktivácie môže byť horúčka, iná viróza (prechladnutie), slnenie, trauma, alergia, menzes, psychický stres, u pac. s HIV prechod do štádia AIDS. Asi 24 hodín pred výsevom herpetických eflorescencií chorý pociťuje v mieste výsevu svrbenie a pálenie. V tomto prodromálnom štádiu možno podaním virostatika výsevu zabrániť. Recidívy malého rozsahu možno liečiť lokálne (krém, gél). U rozsiahlejšieho nálezu indikujeme aciklovir p.o 5 x 200 mg, časté rekurencie po dvoch týždňoch profylakticky treba liečiť aciklovirom 2 x 200 (400 mg) niekoľko mesiacov až 1 - 2 roky. Ani dlhodobá liečba však nezabráni u latentnej infekcie možnej recidíve, ale tieto sú menej časté. U traumatického herpesu je vstupnou bránou poranená koža, pripomínajúca pyodermiu, najčastejšie na rukách, označuje sa herpetické panaricium, paronychium. Možno ho vidieť u detí s herpetickou stomatitídou, ktoré si dávajú prsty do úst, zubných lekárov, a zdravotných sestier ošetrujúcich chorých s herpetickou léziou. Pre možnosť bakteriálnej superinfekcie a predĺženie hojenia pľuzgier nikdy neincidujeme.

Eczema herpeticum vzniká vniknutím vírusu HSV do ekzematickej alebo popálenej kože. V ložiskách atopickej dermatitídy sú herpetiformné eflorescencie a vírus sa lymfatickou a hematogénnou cestou šíri do zdravej kože. Ochorenie sprevádza horúčka a celková schvátenosť. Niekedy sa nazýva Kaposiho variceliformná dermatitída. Vyžaduje antivírusovú liečbu acyklovirom s antibiotikami proti bakteriálnej superinfekcii.

Herpetická encefalitída (B 00.4) je najzávažnejším prejavom herpetickej infekcie vírusom HSV 1 (zriedka HSV 2). **Vyskytuje sa u malých detí aj v dospelom veku**. Vírus z ganglia trojklanného nervu - miesta latentnej infekcie, sa z nejasných príčin začne šíriť pozdĺž nervu do mozgu, kde vzniknú ložiská nekrózy najčastejšie vo frontotemporálnom laloku. V klinickom obraze je náhle **vzniknutá horúčka, bolesti hlavy, môže byť úvodný epileptický záchvat alebo celkové kŕče, hemiparéza, poruchy chovania, poruchy vedomia** kvalitatívneho a kvantitatívneho charakteru až kóma. Meningeálne príznaky nebývajú výrazné, chorý často putuje na psychiatrické, neurologické, či interné vyšetrenie. **Platí pravidlo - pri najmenšom podozrení na diagnózu herpetickej encefalitídy, čo najskôr chorého hospitalizovať a začať antivírusovú parenterálnu liečbu aciklovirom, aj keď sa neskôr ochorenie nedokáže** a liečba sa preruší. Vírus možno verifikovať metódou PCR v likvore. Omeškanie liečby má za následok v 50 % úmrtie alebo ťažké neurologické a psychosomatické následky. Na koži ani slizniciach nenájdeme žiadne herpetické eflorescencie.

Herpes genitalis (A 60) patrí medzi najčastejšie sexuálne prenosné ochorenia. Pôvodcom je zvyčajne herpes simplex typ 2. K prenosu dochádza klasickým aj orogenitálnym stykom. Herpetické eflorescencie sú u ženy vo vulve i vo vagíne **(herpetická vulvovaginitída**), u muža herpetická **balanitída** na penise a u obidvoch pohlaví aj v **perianálnej oblasti, na gluteách a stehnách**. Na začervenanej koži a sliznici sa tvoria vriedky, ktoré sú bolestivé, praskajú a menia sa v krusty. U primoinfekcii býva často horúčka, pľuzgieriky a vredy sa tvoria niekoľko dní, ochorenie sa hojí v priebehu 3 týždňov. Pri postihnutí uretry môže nastať retencia moču, bývajú zväčšené citlivé ingvinálne uzliny. U viac ako polovice postihnutých dochádza k recidívam, reaktivácia súvisí s menštruáciou, traumou, psychickým stresom. Primoinfekcia vyžaduje venerologické vyšetrenie, má ťažší priebeh, recidívy bývajú ľahšie, napriek tomu sa pri častých recidívach odporúča chemoprofylaxia acyklovirom. U ženy prítomný vírus v rodidlách sa môže preniesť v priebehu pôrodu na novorodenca a zapríčiniť závažné ochorenie s postihnutím mozgu a vnútorných orgánov - herpetickú infekciu novorodenca (P 35.2).

Diagnostika - u kožných a slizničných prejavov HSV predovšetkým **klinická.** Možno ju doplniť dôkazom vírusového antigénu z tekutiny herpetických eflorescencií. Spôsob odberu materiálu a transport do laboratória treba dohovoriť s laboratóriom. Primoinfekciu potvrdzuje nález sérokonverzie špecifických protilátok. Avšak pre diagnostiku recidív je sérológia málo prínosná. Liečba - okrem lokálnej u ťažších prípadov, najmä recidív, má byť protivírusová acyklovirom, alebo jeho derivátmi (valacyklovir, famcyklovir).

Prevencia - pred infekciou HSV treba chrániť najmä chorých s poruchou imunity, novorodencov, osoby s dermatózami a popáleninami. Novorodenca nemajú ošetrovať osoby s akútnou herpetickou infekciou, ako napr. oparom na perách. Jedinci s genitálnym herpesom sa majú zdržať sexuálneho styku do zhojenia lézií a v asymptomatickom období používať ochranu kondómom. U rodičky so vznikom primoinfekcie v poslednom trimestri gravidity a tiež ak sú prítomné herpetické prejavy zvažovať pôrod cisárskym rezom.

Herpes zoster (pásový opar) je reaktivácia Varicela-zoster vírusu (VZV) s výsevom herpetických eflorescencií **unilaterálne** v priebehu periférnych senzitívnych nervov len v určitom dermatóme kože. Hematogénna diseminácia, generalizácia infekcie, je pozorovaná u imunokompromitovaných osôb, často aj u onkologicky chorých a HIV v štádiu AIDS. Výskyt zosteru stúpa s vekom, až 60 % je v po 50 roku života, najviac v 7 - 8 decéniu. Výskyt u detí je asi 5 %, nebýva sprevádzaný bolesťou. Recidívy sú vzácne, udáva sa 1 - 8 %, najmä u osôb s oslabenou imunitou, pri nádorových chorobách, hemoblastózach, cukrovke, renálnej insuficiencii alebo u pacientov na kortikoterapii. Reaktivácia je dôsledkom fyziologického poklesu imunity vekom, alebo skrytým závažným onkologickým ochorením, rizikovým faktorom je aj stres, diabetes, imunosupresívna liečba. U mladých dospelých môže byť prvým prejavom HIV infekcie. Zoster v gravidite nemá zvýšené riziko embryopatií.

Klinický obraz - začína parestéziami až pálčivými bolesťami 2 až 14 dní pred výsevom herpetiformne usporiadaných eflorescencií v príslušnom dermatoéme. Bolesti môžu svojou intenzitou a lokalizáciou napodobňovať infarkt myokardu, pleuritídu aj náhlu brušnú príhodu. Zoster sa najčastejšie lokalizuje v **oblasti inervovanej medzirebernými senzitívnymi nervami, lumbosakrálne, cervikobrachiálne a v oblasti inervovanej hornou vetvou trojklanného nervu, tzv. zoster ophtalmicus.** U osôb vyššieho veku je kožný nález rozsiahlejší. Ťažký priebeh zosteru sa pozoruje u imunokompromitovaných jedincov, u

ktorých má často vyrážka hemoragický až gangrenózny charakter, výsev trvá dlho, zaberá viacero segmentov a dochádza k rôznym komplikáciám. Okrem bakteriálnej superinfekcie sa môže vyskytnúť postihnutie vnútorných orgánov, ako je zosterová pneumónia a encefalitída. Najobávanejšie sú komplikácie oftalmického zosteru (keratitída, iridocyklitída, až panoftalmitída), obrny lícneho nervu a okohybných nervov. Vzácnejšia je neuritída očného nervu. Menej často je výsev v oblasti 2. a 3. vetvy trojklanného nervu s erupciami na tvári, brade, DU. Paréza n. facialis býva sprevádzaná slzením, ak je súčasne postihnuté ganglion geniculi (VIII. n) je výsev na ušnom boltci a vonkajšom zvukovode, tzv. Ramsay Huntovej zóne. Paréza pri tomto syndróme pretrváva dlho. Pásový opar je často u starších osôb sprevádzaný bolesťou. Okrem bolesti prodromálnej pred výsevom a počas erupcie vyrážok (tzv. akútnej neuralgie) sa môže bolesť vyskytovať dlho po zaschnutí a vymiznutí krúst niekoľko mesiacov až rok - **tzv.poherpetická neuralgia (PHN).** Jej výskyt môže znížiť včas začatá antivírusová liečba. Liečba acyklovirom sa indikuje v dvojnásobných dávkach, dostupný je brivudín, famcyklovir, valacyklovir. V súčasnosti je dostupná živá vakcína, ktorá zabraňuje reaktivácii VZV.

Syndróm ruka-noha-ústa (angl. Hand-foot and mouth)

Etiológia - pôvodcom sú niektoré sérotypy Coxackie vírusov najmä Coxackie A 16. a Enterovírus 71.

Epidemiológia - výskyt je sporadický, alebo len v malých epidémiách, predovšetkým v lete a skorých jesenných mesiacoch. Inkubačný čas 3 - 8 dní.

Klinický obraz - ochorenie má chrípkový charakter, horúčka trvá 2 dni. Výsev **papulovesikulóznych vyrážok je na distálnych častiach končatín včítane dlaní a plosiek nôh a dutine ústnej, ďasná nie sú postihnuté. Drobné vriedky sú aj na jazyku a lícach.** Obsah je číry, vyrážka prechádza v ploché erózie. Výsev eflorescencií trvá 7 - 10 dní. **Krusty sa nikdy netvoria.** Ojedinele sa ochorenie komplikuje rozvojom enterovírusovej meningitídy alebo meningoencefalitídy.

Kawasakiho choroba (B 09) mukokutánny lymfonodulárny syndróm

Kawasakiho choroba je akútny febrilný mukokutánny syndróm postihujúci predovšetkým **deti od 6 mesiacov do 5 rokov, len zriedka deti staršie ako 8 rokov.** Ochorenie má charakter **systémovej vaskulitídy,** ktorá postihuje aj koronárne cievy a môže spôsobiť u dieťaťa akútny infarkt myokardu (Kawasaki F, Singh S., 2017).

Etiológia - dosiaľ nie je s určitosťou známa. Predpokladá sa abnormálna imunologická reakcia na antigén ako sú bakteriálne toxíny, vírusy (Sakurai Y., 2019).

Epidemiológia - endemický výskyt v Ázii, Japonsku, malé epidémie v USA a Fínsku, u nás je výskyt sporadický. Odhaduje sa na 10 prípadov na 100 000 detí mladších ako 5 rokov ročne.

Klinický obraz - ochorenie začína vysokou horúčkou, ktorá trvá 1 - 2 týždne, po 4 - 5 dňoch nastáva výsev červeného exantému na rukách a nohách, ktoré sú opuchnuté a bolestivé („rukavice, ponožky "). **Na dlaniach a ploskách sú mierne vyvýšené červené papulky**. **Na hrudníku ružovkastý makulózny exantém, v ingvinách intenzívnejší,** pripomína poliekovú dermatitídu. Súčasne s výsevom exantému dochádza k postihnutiu slizníc, jazyk je malinový, **pery a sliznice DU sú živo červené, ústne kútiky popraskané.** Od začiatku je prítomná bilaterálna nehnisavá konjuktivitída. Po poklese teploty, zvyčajne za 1 - 2 týždne je dominujúcim príznakom **výrazná krčná lymfadenomegália** (50 - 70 % pacientov). Pretrváva konjuktivitída, dieťa je dráždivé. V tomto období začína olupovanie kože v mieste vyrážky,

deskvamácia na koncoch prstov v hrubých cároch ako dôležitý príznak, dieťa má artralgie a artritídu. Na nechtoch môžu byť priečne ryhy (tzv. Beauove línie). V priebehu 2 až 3 týždňa sa rozvíja **arteritída koronárnych ciev, aneuryzmy, ktoré často vedú k ischémii myokardu a infarktu,** u dieťaťa s atypickým obrazom bolestí bruška, alebo naopak rýchlym rozvojom kardiogenného šoku a zlyhávania ľ. srdca. Laboratórne je vzostup kardioenzýmov, typické zmeny na EKG (Agarwal S., Agrawal DK, 2017). Stav môže komplikovať aj aseptická meningitída, hepatitída, myokarditída, hydrops žlčníka. Rekonvalescencia trvá 6 - 10 týždňov.

Diagnostika - pre potvrdenie diagnózy zo šesť nasledujúcich klinických kritérií musí byť prítomných päť (EBM-A):

1. **horúčka - trvajúca 5 dní a viac,** nezaberajúca na ATB,
2. **bilaterálna nehnisavá konjuktivitída,**
3. **zmeny v ústnej dutine:** aspoň jeden z nasledujúcich:

- červené popraskané pery,
- fisúry ústnych kútikov,
- malinový jazyk,
- červený enantém na bukálnej a faryngeálnej sliznici.

4. **krčná nehnisavá lymfadenopatia,**
5. **zmeny na končatinách :** aspoň jeden z nasledujúcich:

- polymorfný červený papulózny exantém na končatinách,
- červené dlane a plosky nôh,
- tuhý edém prstov rúk, nôh.

6. **ošupovanie dlaní a plosiek nôh** za 2-4 týždne od začiatku ochorenia.

Diferenciálna diagnostika: infekčná mononukleóza, erytéma multiforme, syndróm Stevensov-Johnsonov, Reiterov syndróm, morbili, scarlatina.

Laboratórna diagnostika - klinickú diagnostiku podporuje vysoká sedimentácia, zvýšené CRP, stredná leukocytóza (12 000 - 20 000), mierne zvýšenie tranzamináz, normochromná anémia, sterilná pyúria, **extrémne vysoká trombocytóza v 2. týždni ako dôležitý diagnostický znak** (Kawasaki S., Singh S., 2018).

Liečba - špecifická liečba nie je známa. Základom liečby Kawasakiho syndrómu sú imunoglobulíny. Kortikoidy sú prísne kontraindikované. **Imunoglubulíny sa podávajú intravenózne** kontinuálnou infúziou 10 - 12 hodín v dávke 2 g/kg prvý deň, podľa efektu. Ak horúčka neustupuje do 48 hodín, možno podať druhú dávku. Druhým dôležitým liekom je **kyselina acetylsalycylová** v dávke 50 - 100 mg/kg/deň, ktorá sa po poklese teplôt a zníženiu trombocytózy upravuje na 3 - 5 mg/kg po dobu až 1 roka (Agarwal S., Agrawal DK., 2017).

Prognóza - závisí od včasne stanovenej diagnózy a začatia liečby. V rozvinutých krajinách je úmrtnosť 1 - 2 % na detský infarkt. Ak nie je liečba začatá včas (do jedného týždňa od prvých príznakov je úmrtnosť mnohonásobne vyššia). Úmrtie môže nastať pri aneuryzmách koronárnych ciev aj v rekonvalescencii alebo neskôr. Dôležitým poznatkom však je, že pri včasnej a správnej liečbe väčšina aneuryziem sa z odstupom času upraví ad integrum. (Kawasaki S., Singh S., 2018).

Erytéma exudatívum multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm (toxická epidermálna nekrolýza).

Charakteristika - Erytéma exudatívum multiforme sa vyskytuje **najmä u detí a adolescentov**, menej často u dospelých. Ochoreniu predchádza mykoplazmová, herpetická alebo streptokoková infekcia. U dospelých ide skôr o liekovú reakciu na aminopenicilíny, sulfonamidy, vzácne po chinolónoch, cefalosporínoch a vankomycíne. Ak sú **pľuzgiere vo väčšom rozsahu okrem kože aj na slizniciach, choroba sa označuje ako Stevensov - Johnsonov syndróm**. Najviac zmien je na prechode medzi kožou a sliznicami**. Najťažší variant tohoto ochorenia je toxická epidermálna nekrolýza, nazývaná Lyellov syndróm** s postihnutím viac ako 30 % telesného povrchu. Lézie sú na spojivkách, perách, v ústnej dutine, genitálie, konečníku.

Patogenéza - ide o **neprimeranú imunitnú reakciu spustenú infekciou alebo liekmi,** pri ktorej dochádza k ukladaniu imunoglobulínov a zložiek komplementu (najmä C3 a C4) na bazálnej membráne pod lamina densa epidermis. Predispozíciou je pozitivita HIV, alebo antigénu HLA -DR2. Kožné lézie sú charakteristické edémom, nekrózou epidermis s dilatáciou ciev.

Klinický obraz - v anamnéze je súvislosť s infekciou alebo liekmi. Ochorenie začína **horúčkou, výsevom eflorescencií na hrudníku, šíriacich sa na končatiny včítane plosiek nôh a dlaní. Exantém má makulopapulozny charakter, v strede edém a začervenaný lem (irisovité formy**). Bývajú artralgie najmä členkov. Pri postihnutí 10 - 30 % povrchu ide o prechodné ochorenie medzi Stevensovým – Johnsonovým syndrómom a toxickou epidermálnou nekrolýzou (TEN). Pri TEN je stav celkove ťažko alterovaný, koža sa odlučuje v hrubých cároch, je ťažká konjuktivitída, hemoragické pľuzgiere viečok, postihnutie slizníc, môžu byť komplikácie pneumóniou, hepatitídou, glomerulonefritídou, gramnegatívnou sepsou.

Diferenciálne diagnosticky - myslieť na streptokokový a stafylokokový syndróm toxického šoku, Kawasakiho syndróm, kolagenózy.

Terapia - ak je spúšťacou príčinou herpetická infekcia, indikáciou je acyklovir, pri recidíve erytéma multiforme predĺžená liečba acyklovirom v udržiavacej dávke 2 x 400 mg až 6 mesiacov. Kortikoterapia je indikovaná pri ťažkom priebehu a TEN. Možno podať aj imunoglobulíny aj antibakteriálnu liečbu antibiotikami. Môžu byť recidívy, liečba trvá 2 - 6 týždňov.

Prognóza - závisí od rozsahu postihnutej plochy kože. Smrtnosť Stevensovho-Johnsonovho syndrómu je 1 - 5 %, pri ťažkom priebehu TEN 30 až 40 %.

Erythema nodosum - je **bolestivé uzlovité postihnutie tukového tkaniva.** Ako idiopatické ochorenie vzniká popri niektorých infekčných, neinfekčných (napr. sarkoidóza) aj systémových (autoimunitných) chorobách. **Najčastejšie vzniká po streptokokovej faryngitíde**.

Patogenéza - predpokladá sa patologická **imunitná reakcia charakteru neskorej reakcie IV typu,** ako hypersenzitívnej reakcie lymfocytov na rôzne antigény. Lymfocyty infiltrujú podkožie ale nie sú prítomné príznaky vaskulitídy ani granulomatźneho zápalu.

Klinický obraz - najčastejšie na končatinách je tvorba symetrických uzlov veľkosti 3 - 5 cm na predkolení, stehnách, predlaktí. Koža nad nimi je začervenaná, bolestivá. Významná je najmä **bolesť pri chôdzi. Nie sú zvýšené teploty.**

Diagnostika - dôležitá je anamnéza a pátranie po spúšťacom ochorení.

Laboratórna diagnostika – zahŕňa diferenciálny krvný obraz CRP, ASLO, tuberkulínová skúška, sérologické vyšetrenie na yersiniózu, salmonlelózu, brucelózu, syfilis, lepru, plesňové choroby, lymfómy, leukémiu, sarkoidózu.
Liečba - podľa spúšťajúcej infekcie, príslušné odpovedajúce antibiotika, antituberkulotika. V profylaxii postreptokokových autoimunných komplikácii je indikované podanie benzatín-penicilínu.
Prognóza - lézie neulcerujú, väčšinou ustupujú spontánne, alebo po celkovej a lokálnej antiflogistickej liečbe.
11.3 Hematoragické exantémy
Tieto exantémy môžu mať rôznu veľkosť a zvyčajne znamenajú závažné ochorenie. **Petechie** sú drobné bodkovité krvné výrony, spôsobené ruptúrou kapilár. Hemorágie väčšie ako 3 mm sa nazývajú **sufúzie**. Výsev rôznych hemorágií je **purpura**. Väčšina hemoragických exantémov začína ako makulózna, makulopapulózna, alebo vezikulózna vyrážka, až sekundárne dochádza ku krvácaniu do eflorescencií. Toto krvácanie je u klasických exantémových ochorení ojedinelé až vzácne (hemoragický šarlach, hemoragické osýpky, hemoragická varicela a iné), u niektorých je krvácanie časté (Horúčka Skalistých hôr, spôsobená R. ricketsii až v 50 % prípadov).
Iná situácia je pri vírusových hemoragických horúčkach, kde je exantém prejavom intravaskulárnej koagulopatie (DIC). Podobné prejavy môže mať ťažká tropická malária.
Meningokoková sepsa - akútna meningokoková infekcia, niektorým sérotypom Neisserie meningitis (najčastejšie sérotyp B, C, Y) sprevádzaná horúčkou, hypotenziou a hemoragickým exantémom. Príznaky meningitídy nemusia byť prítomné. **Hemoragický exantém je najčastejšie na akrálnych častiach tela - na prstoch, nohách a predkolení**, na rukách, tvári. Spočiatku nie je výrazný, môže byť len niekoľko petechií a makúl. Každú hodinu však pribúda a mení sa na hemorágie. V štádiu makúl v diferenciálnej diagnostike pomáha tlaková skúška, pri ktorom zatlačíme na škvrnu dnom pohára. Ak škvrna vybledne ide o hyperémiu, ak sa nezmení začína krvácanie. Pri meningokokovej sepse rozhodujú hodiny až minúty a preto je nutné urýchlene zaistiť intenzívnu antiinfekčnú a celkovú intenzívnu liečbu. Klinicky treba monitorovať krvný tlak, pulz, sauráciu, periférne prekrvenie, krvný obraz, trombocyty, hemokoagulačné parametra (APTT, PČ, fibrinogén, antitrombín III., D-diméry). Pacienta je pri najmenšom podozrení **nutné s infúziou kryštaloidov a prvou dávkou antibiotika urýchlene odoslať na najbližšie infektologické pracovisko, ktoré je schopné poskytnúť komplexnú intenzívnu starostlivosť.**
Škvrnitý týfus - škvrnivka, je ricketsiové ochorenie prenášané všou šatovou. Môže sa vyskytnúť v súčasnosti u migrantov z rozvojových krajín. Začína horúčkou, zimnicou, cefaleou až poruchou vedomia. Pacient má hyperémiu spojiviek s drobnými hemorágiami (Chiariho príznak). Po 3 - 6-tich dňoch vznikne na hrudníku makulózny exantém červenej, postupne červenofialovej farby v dôsledku krvácania. **Exantém vynecháva tvár a akrá končatín**! U detí je menej výrazný, svetločervený, podobne málo eflorescencií má relaps škvrnivky- Brill-Zinserova choroba.
Diferenciálne diagnosticky - treba u hemoragických exantémov **uvažovať o sepse** pri bakteriálnej endokarditíde s embolizáciou do kože, prípadne o disseminovanej intravaskulárnej koagulopatii navodenej vírusmi a inými mikroorganizmami. Z neinfekčných príčin treba zvažovať najmä **trombopenickú purpuru, iné vaskulitídy a Henoch-**

Schönleinovu purpuru, ktorá patrí medzi vaskulitídy s nejasnou etiológiou. Postihuje najmä deti. Ochorenie sa prejavuje horúčkou a petechiálnym exantémom s maximom na gluteách a extenzoroch dolných končatín. Súčasne sú prítomné bolesti brucha, artralgie veľkých kĺbov, hnačka a mikroskopická hematúria.
Alergická vaskulitída je imunokomplexové ochorenie v dôsledku rôznych infekcií alebo užívania liekov. Prejavuje sa **symetrickým polymorfným exantémom na predkolení** s hemoragickou zložkou.
Včasná infantilná postinfekčná kokardová purpura (Siedelmayerov syndróm). Ochorenie sa vyskytuje výlučne u dojčiat a detí do troch rokov veku. Prejavuje sa nápadnými hemoragiámi **na tvári, gluteách a končatinách, býva často u mykoplazmových infekcií.**

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Anamnéza - osobná anamnéza, prekonané exantémové ochorenia, očkovania, alergické prejavy, imunitný stav, užívanie liekov posledných 30 dní, cestovateľská anamnéza.
Epidemiologická anamnéza - kontakt s infekčným ochorením, pobyt v cudzine, prírode, zakliešťenie, kontakt so zvieratami, sexuálne aktivity. Pre stanovenie diagnózy.
Terajšie ochorenie - pre stanovenie diagnózy majú význam prodromálne príznaky miesto prvého výsevu, šírenie vyrážky, celkové príznaky, horúčka, dýchavica, charakter exantému, zmeny na slizniciach, prítomnosť uzlinového syndrómu.
Objektívne vyšetrenie - vyšetriť kožu celého tela, včítane gluteí, perigenitálnej oblasti, plosiek nôh, dlaní, dutinu ústnu. Vo väčšine prípadov možno diagnostikovať bez žiadneho mikrobiologického vyšetrenia - šarlach, varicelu, zoster, herpangínu, herpetickú stomatitídu, syndróm ruka-noha-ústa, aftóznu stomatitídu.
Pri typickom klinickom obraze možno diagnostikovať klinickým vyšetrením aj meningokokovú sepsu, morbili, rubeolu, piatu a šiestu chorobu, niektoré ricketsiózy, ale laboratórne potvrdenie je potrebné.
Diferenciálna diagnostika - infekčných exantémov sa stáva v ostatných rokoch viac obtiažna. Klasické exantémové ochorenia vplyvom protiepidemických opatrení sú vzácnejšie (osýpky, ružienky, syfilis škvrnivka), alebo vymizli (variola). Niektoré ochorenia účinkom rýchlej antibiotickej liečby menia svoj charakter (šarlach). Pribúda naopak nákaz s atypickým exantémom a nové exantémové syndrómy. Narastá výskyt rôznych alergických prejavov ale aj vírusových exantémov a ich zámena za alergie. Globalizácia, klimatické zmeny, vojnové konflikty a migrácia vplývajú na epidemiologickú situáciu aj na redistribúciu liečiv a vakcín a exantémy sú často dôležitými faktormi diferenciálnej diagnostiky.

Postup určenia diagnózy

V diagnostike exantémov zohráva dôležitú úlohu epidemiologická anamnéza (EA). Výskyt ochorenia v rodine, okolí, ročné obdobie, cestovateľská anamnéza (CA). V osobnej anamnéze (OA) treba pátrať po prekonaní ochorenia (dôležité najmä u gravidných), dôležitý je záznam o absolvovaných očkovaniach. Významná je alergická anamnéza (AA) a lieková anamnéza (LA). Podstatný význam pre stanovenie diagnózy terajšieho ochorenia (TO) majú prodromálne príznaky pred vyrážkou, miesto prvého výsevu, šírenie vyrážky, celkové príznaky. V objektívnom vyšetrení sa sleduje horúčka, dýchavica, charakter exantému, zmeny na slizniciach, lokalizácia uzlinového syndrómu.

Tabuľka č. 2

Diferenciálna diagnostika	
Mikrobiálne agens	**Klinické prejavy**
Adenovírusy 1,2,3,4,7,7a	
Inkubačný čas	6 - 9 dní
Klinická charakteristika	Horúčka, respiračné príznaky, exantém po poklese teploty
Vzhľad vyrážky	Makulopapulózny alebo rubeoliformný exantém, vzácne Erythema multiforme a Stevensov-Johnsonov syndróm
Distribúcia	Začína na tvári a šíri sa na hrudník a končatiny
Vírus Epsteina-Barrovej	
Inkubačný čas	14 - 21dní
Klinická charakteristika	Angína, lymfadenopatia, hepatosplenomegalia, exantém V 3 - 13 %, interakční po AMP, AMOX v 50 %
Vzhľad vyrážky	Makulopapulózny, rubeoliformný, morbiliformný
Distribúcia	Maximum na hrudníku, dolných končatinách
Cytomegalovírus	
Klinická charakteristika	Horúčnatá faryngitída s lymfadenopatiou
Vzhľad vyrážky	Makulopapulózny, erytematózny
Distribúcia	Hrudník, dolné končatiny-diskrétna vyrážka
Enterovírusy Coxackie A2, 4, 5, 7, 9, 10, 16, Coxackie B1-5, ECHO 1-7,9,11,14,16, Enterovírus 71	
Inkubačný čas	4 - 7 dní
Klinická charakteristika	Horúčnatá faryngitída, meningitída, herpangína, exantém v 5 - 50 %, výskyt v lete, na jeseň
Vzhľad vyrážky	Makulopapulózny, vezikulózny a petechiálny, erytéma multiforme
Distribúcia	Tvár, hrudník, končatiny, syndróm ruka - noha - ústa

Diferenciálna diagnostika (pokračovanie)	
Mikrobiálne agens	**Klinické prejavy**
Rhinovírusy	
Inkubačný čas	2 - 4 dni
Klinická charakteristika	Príznaky infekcie HCD, výskyt mimo leta
Vzhľad vyrážky	Diskrétny makulopapulózny, erytematózny
Distribúcia	Tvár, hrudník, končatiny
Influenza A , B	
Inkubačný čas	2 - 5 dní
Klinická charakteristika	Ochorenie dýchacieho ústrojenstva
Vzhľad vyrážky	Erytematózny, makulopapulózny, rubeoliformný, vzácne erythema multiformne
Distribúcia	Tvár, hrudník, končatiny
RS vírus	
Inkubačný čas	2 - 5 dní
Klinická charakteristika	Ochorenie dýchacieho systému u detí do 2 rokov
Vzhľad vyrážky	Erytematózny, makulopapulózny, rubeoliformné
Distribúcia	Tvár, hrudník, končatiny
Parainfluenza 1-3	
Inkubačný čas	2 - 5 dní
Klinická charakteristika	Ochorenie dýchacieho ústrojenstva u detí
Vzhľad vyrážky	Erytematózny, makulopapulózny, rubeoliformný
Distribúcia	Tvár, hrudník, končatiny
Parotitis epidemica	
Inkubačný čas	14 - 21 dní
Klinická charakteristika	Mumps, serozna meningitis, orchitis, pancreatitis
Vzhľad vyrážky	Erytematózny, makulopapulózny, urtikaria, vezikulózny, erytéma multiforme
Distribúcia	Tvár, hrudník, končatiny

Diferenciálna diagnostika (pokračovanie)	
Mikrobiálne agens	**Klinické prejavy**
Vírus hepatitídy B	
Inkubačný čas	50 - 180 dní
Klinická charakteristika	Rash predchádza ikteru, u detí Gianottiho-Crostiho syndróm a acrodermatitis
Vzhľad vyrážky	Makulózny, makulopapapulózny, urtikariálny, splývajúci
Distribúcia	Na ušiach, čele, postupne na celom tele
Chlamídia psitaci	
Inkubačný čas	7 - 14 dní
Klinická charakteristika	Horúčnatý respiračný infect, atypická pneumónia
Vzhľad vyrážky	Makulárny erytém, erythema multiforme, erythema nodosum
Distribúcia	Väčšinou hrudník
Mykoplazma pneumonia	
Inkubačný čas	**21 dní**
Klinická charakteristika	Atypická pneumónia, stúpajúca horúčka, vyrážka u 5 - 15 %
Vzhľad vyrážky	Makulopapulózny, petechiálny, urtikariálny
Distribúcia	Hrudník - DK

Tabuľka č. 2:.Klinická charakteristika iných ochorení infekčnej etiológie s exantémom
Zdroj: Jiří Havlík et.al.: Infekční nemoci, II.vydaní, Galén 2002, s.140, ISBN:80-7262-173-4

Liečba

Liečba a prognóza exantémových ochorení je pri každom exantéme.

Prognóza

Kapitola - príslušné exantémové ochorenie.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Pracovná schopnosť, návrat do školského zariadenia, sa posudzuje individuálne podľa jednotlivého ochorenia, infekciozity exantému, sprievodných komplikácií, ktoré ovplyvňujú izoláciu v domácom prostredí, alebo nemocničnom zariadení. V našich podmienkach sa dotýka väčšinou varicely ťažšieho priebehu u starších dospievajúch jedincov, imunokompromitovaných osôb a morbíl u neočkovaných marginalizovaných skupín. Odporúča sa dôsledný individuálny prístup.

Podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, exantémové infekčné ochorenia môžu podmieňovať dočasnú pracovnú neschodnosť v trvaní podľa závažnosti klinických príznakov, najdlhšie 52 týždňov. V ťažkých priebehoch meningokokovej meningitídy, s hemoralgickým exantémom a komplikáciami (amputácie), u pacientov s vrodenou alebo získanou poruchou imunity, u onkologických pacientov, u pacientov na liečbe kortikoidmi z rôznych príčin, a iné, ak pretrváva dlhodobo nepriaznivý zdravotný stav, teda taký, ktorý trvá aspoň jeden rok, je možné uvažovať u uznaní invalidity s

mierou poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť podľa závažnosti klinického priebehu ochorenia.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Prístup k pacientovi s horúčkou a exantémom

Prvým krokom je posúdiť stavy ohrozujúce život a vyžadujúce urgentné riešenie.

- rýchle pribúdajúce hemoragické eflorescencie na tvári, končatinách, ktoré sú sprevádzané hypotenziou (**podozrenie na meningokokovú sepsu**).
- scarlatiniformný exantém sprevádzaný horúčkou, hypotenziou a hnačkou, **syndróm toxického šoku.**
- u migrantov z rozvojových krajín vylúčiť vírusovú hemoragickú horúčku, škvrnitý týfus, variolu.

V ďalšom priebehu kontaktu postupovať štandardným postupom.

Pri kontakte s pacientom s exantémom je dôležité myslieť na skutočnosť, že niektoré exantémové ochorenia sa okrem vzdušnej cesty prenášajú aj priamym kontaktom a exkrétmi, či sekrétmi chorého (syfilis l a 2) štádium, herpes simplex, scabies). Pri ošetrovaní pacienta treba preto **dodržiavať zásady bezpečnosti pri práci (jednorazové rukavice).**

Ďalšie odporúčania

S problémom diagnostiky exantémov sa môže stretnúť lekár v každom odbore medicíny. **Rozhodujúce pre postup diagnostiky a liečby je vývoj exantému a sprevádzajúce celkové príznaky. Pri podozrení na nebezpečnú progresiu a ohrozenie života - rýchly transport a zabezpečenie intenzívnej starostlivosti cestou centrálneho príjmu nemocnice. Podozrenie na prenosnú chorobu - pri neistote konzultovať s infektológom. Ľahký priebeh infekčných exantémov môže riešiť každý pediater alebo všeobecný lekár pre dospelých (Varicelu, šarlach, zoster), nezabúdať však na hlásenie ochorenia na RÚVZ . Afebrilný exantém s pruritum je väčšinou alergického pôvodu, môže pomôcť konzultácia dermatológa. Febrilný exantém skôr sprevádza vírusové a bakteriálne ochorenia. Opatrne hodnotiť alergie v detskom veku pri užívaní antibiotík a ich doživotné vyradenie z preskripcie, môžu byť prejavom krátkodobej interakcie s vírusom EBV**. Vecne argumentovať a presvedčiť rodičov odmietajúcich vakcináciu, pretože nahlásenie odmietnutia a pokutovanie nič nerieši a naopak ohrozí nielen ich dieťa, ale i deti s kontraindikáciou alebo neodpovedajúcich na očkovanie.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

V aktuálnom znení je imunizačný program a jeho štruktúra rozdelená podľa druhu očkovania na povinné, odporúčané pred vycestovaním a na vlastnú žiadosť (Odborné usmernenie MZ SR, 2005, Vyhláška MZ SR č. 585/2008 Z. z. v znení noviel č. 273/2010 Z. z., 544/2011 Z. z., 442/2019 Z. z.)

Literatúra

1. Agarwal S., Agrawal D., 2017. Kawasaki diseases: etiopathogenesis and novel treatment strategies. In Expert Rev.Clin.Immunol., 13(3):247-258.doi:10.1080/1744666X.2017.1232165
2. Bazovská Sylvia a kol.:Špeciálna epidemiológia, 2007, UK,340s., ISBN-978-80-223-2301
3. Beneš Jiří : Infekční lékařství 2009 , Galén, IS 651 s, ISBN 978-8O-72-62-644-1
4. Beran, J. a kol.: Lexikon očkování. Maxdorf, Praha 2008,352s ISBN: 978-80-9345-1646
5. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine -Preventable Diseases, Atlanta, Center of Diseases Control and Prevention, 2004, 295 s
6. Dohovor o právach dieťaťa. Dostupné online: https://www.unicef.sk/kto-sme/o-nas/dohovor-o-pravach-dietata, 1995
7. Hudečková H. a kol.: Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov očkovania a chorôb preventabilných očkovaním. IRIS, 2017, ISBN 978:978-80-8200-062-6
8. Jeseňák M. a kol. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Mladá fronta a.s 2013 , 293 s. ISBN 978-80-204-2805-5
9. Kawasaki T., Singh S., 2018. Kawasaki disease - the journey over 50 years: 1967-2017. In Int J Rheum Dis., 21(1):7-9., doi:10.1111/1756-185X.13215.
10. Krištúfková, Z. : Povinné očkovania a riziká antivakcinačných tendencií. Pediatria pre prax 2012, ISBN 1336 -8168,13 (6) 244-246.
11. Lamagni,T.L., et al.: The epidemiology of severe Streptococcus pyogenes associated disease in Europe. Eurosurveillance , 2005,10,7-8.
12. Malobická E., Hudečková H.: Varicela. Pediatra, Roč. 9. č.6 (2014)s.303-305
13. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky číslo:SZS/0120/2005-OLP, ktorým sa usmerňuje postup pri zabezpečovaní očkovacích látok
14. Oleár V. a kol.: Kapitoly z vakcinologie I. 2014. PRO Banská Bystrica. ISBN 978-80-89057-52-8.
15. Pečeňák H. a kol..: K etiológii detského autizmu. In Pediatra, 2014, 9-31. ISBN 1336-86 3X.
16. Plotkin S., 2014. History of Vaccination. In Proc. Natl Acad Sci USA., 111 (34): 12283-12287. doi: 10.1073/pnas.1400472111.
17. Seaton K., Kharbanda A. Ecidence-based management of Kawasaki disease in the emergency department. In Pediatr Emerg Med Pract., 12 (1):1-20., PMID: 25693305.
18. UNICEF: Tracking Anti-Vaccination sentiment in Eastern Europe. Social Media Networks, Unicef, April 2013 .
19. Vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 585 / 2008 Z. z., ktorou sa stanovujú podrobnosti o prevencii a kontrole prenosných ochorení. Zmena : 273 / 2010 Z. z. s účinnnosťou od 1 júla 2010. Zmena : 544 / 2011 Z. z. s účinnosťou od 1. januára 2012.
20. WHO: Imunization in Practise. A practical guide for health staff. 2004 update. Geneva World Health Organization 2004.
21. WHO: Progress towards elimination of Measles and Prevention of Congenital rubeola infection in the WHO - European Region, 1990-2004, WER 2005, 80, 8, 66-71.
22. WHO: Unicef coverage estimates: 2013 Revison, July 2014, 194 WHO member States, WHO.
23. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine preventables diseases. World Health Organization 2003,WHO.
24. https :// ecdc.europa.eu /en /measles

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Uzlinový syndróm

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0140	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Anna Strehárová, PhD., prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

uzlinový syndróm, lymfadenopatia, benígna infekcia, hemoblastóza, lymfóm, sérológia, autoimunitné choroby, biopsia, rádiologické metódy

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ACE	enzým inhibujúci angiotenzím
ANA	antinukleárne protilátky
ASLO	antistreptolyzín O
BAL	bronchoalveolárna laváž
CMV	cytomegalovírus
CRP	C-reaktívny proteín
CT	počítačová tomografia
Dif.dg	diferenciálna diagnostika
EBV	Epstein - Barrovej vírus
HT	hepatálne testy
KO + dif	diferencovaný krvný obraz
LAP	lymfadenopatia
LD	laktátdehydrogenáza
LU	lymfatická uzlina
MR	magneická rezonancia
PCT	procalcitonín
PET	pozitrónová emisná tomografia
PPD	purifikovaný proteínový derivát
RF	reumatický faktor
Tk	tymidínkynáza
VLD	všeobecný lekár pre dospelých
VLDD	všeobecný lekár pre deti a dorast

Kompetencie

Zdravotná starostlivosť o pacientov s uzlinovým syndrómom je v kompetencii viacerých odborníkov a často vyžaduje medziodborovú spoluprácu. Akútnu zápalovú lymfadenopatiu rieši pediater-všeobecný lekár pre deti a dorast (VLDD) a všeobecný lekár pre dospelých (VLD), pri ťažšom priebehu infektológ. Sekundárne zápalové zväčšenie lymfatických uzlín (reaktívna a hnisavá lymfadenitída) v hornej časti krku, v oblasti ucha, je v kompetencii stomatológa a ORL špecialistu. Podozrenie na malígnu alebo autoimunitnú príčinu rieši internista a podľa diferenciálnej diagnostiky onkohematológ v spolupráci s histopatológom alebo genetikom. Významnú rolu pri diagnostike aj v následnom sledovaní pacienta má rádiológ. Sestra vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou, ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho je tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi. Pri potvrdení onkologického nálezu a HIV etiológie sú dôležitými členmi psychológ, fyzioterapeut, asistent výživy, sociálny pracovník.

Úvod

Uzlinový syndróm je lokálne alebo generalizované zväčšenie lymfatických uzlín (LU), ktoré je **hlavným príznakom** ochorenia (infekčná mononukleóza, infekcia HIV, toxoplazmóza, tularémia), alebo jedným z dôležitých príznakov klinického obrazu (HSV 1, 2, Kawasakiho choroba, choroba z mačacieho poškrabania, listerióza, toxokaróza, sarkoidóza). **Lymfadenopatia (**LAP) sa definuje ako akékoľvek ochorenie LU, zvyčajne zápalovej alebo nádorovej etiológie (3), ale aj inej autoimunitnej a poliekovej príčiny. Lymfadenopatia je častý nález v dennej klinickej praxi rôznych medicínskych odborov. Väčšina lymfadenopatií je benígnej parainfekčnej etiológie a vyskytuje sa na krku, v axilách,

ingvinách aj u zdravej populácie. Rozhodujúce je v diagnostike vylúčiť iné, najmä závažné malígne a autoimunitné ochorenia. V diferenciálnej diagnostike je základom dôsledná a podrobná anamnéza, vrátane profesionálneho a sexuálneho chovania. Objektívne vyšetrenie si všíma prítomnosť celkových prejavov ochorenia, lokalizáciu lymfadenopatie, pri palpácii hodnotí bolestivosť, konzistenciu, pohyblivosť a vzťah k okolitým tkanivám. Dobrá orientácia v problematike umožňuje včasnú diagnostiku ochorení s lymfadenopatiou nejasnej etiológie, ale aj vyhnúť sa zbytočným traumatizujúcim a finančne náročným vyšetreniam (6).

Prevencia

Prevencia je individuálna podľa vyvolávajúcej príčiny. Primárna infekcia herpetickými vírusmi v dobrých socioekonomických podmienkach prebieha väčšinou inaparentne už v rannom veku, ako benígne ochorenie. Prevencia toxokarózy u menších detí pri geofágii (pojedanie hliny a piesku) technickým prekrývaním pieskovísk je dôležitým preventívnym opatrením. Špecifická prevencia sa aplikuje v prípade transplantácie krvotvorných buniek proti CMV infekcii. Zvažuje sa prevencia u neinfikovaných homosexuálnych partnerov podávaním antiretrovirotík, profylaxia transplacentárneho prenosu HIV je vypracovaná a efektívna. Málo efektívna je aktivita verejného zdravotníctva proti preventabilným rizikovým faktorom onkologických ochorení akým je fajčenie a alkoholizmus.

Epidemiológia

Uzlinový syndróm vírusovej Epsteina-Barrovej (EBV) etiológie s klinickým obrazom Infekčnej mononukleózy sa vyskytuje prevažne v dorastovom veku asi u 10 % tejto populácie. U malých detí vo väčších kolektívoch (sliny, hračky) je častejšia inaparentná infekcia. Prítomnosť protilátok proti EBV má 90 % európskej dospelej populácie. Zvýšenú pozornosť u najmenších detí s nálezom eozinofílie a uzlinového syndrómu vyžaduje toxokaróza (T. canis, T. cati), ktorá je príčinou celosvetovo asi 20 % tkanivových helmintóz (3, 7). Pandémia HIV infekcie a konečného štádia AIDS zaznamenala novú stratégiu zlepšenia diagnostiky a liečby, zásluhou ktorej sa infikovaní a liečení dožívajú rovnakého veku ako ostatná populácia. Problémom verejného zdravotníctva je nárast malígnej príčiny lymfadenopatií (Hodgkinov a NonHodgkinov lymfóm, potransfúzne lymfoproliferatívne ochorenia, CMV infekcia u transplantovaných a imunosuprimovaných pacientov).

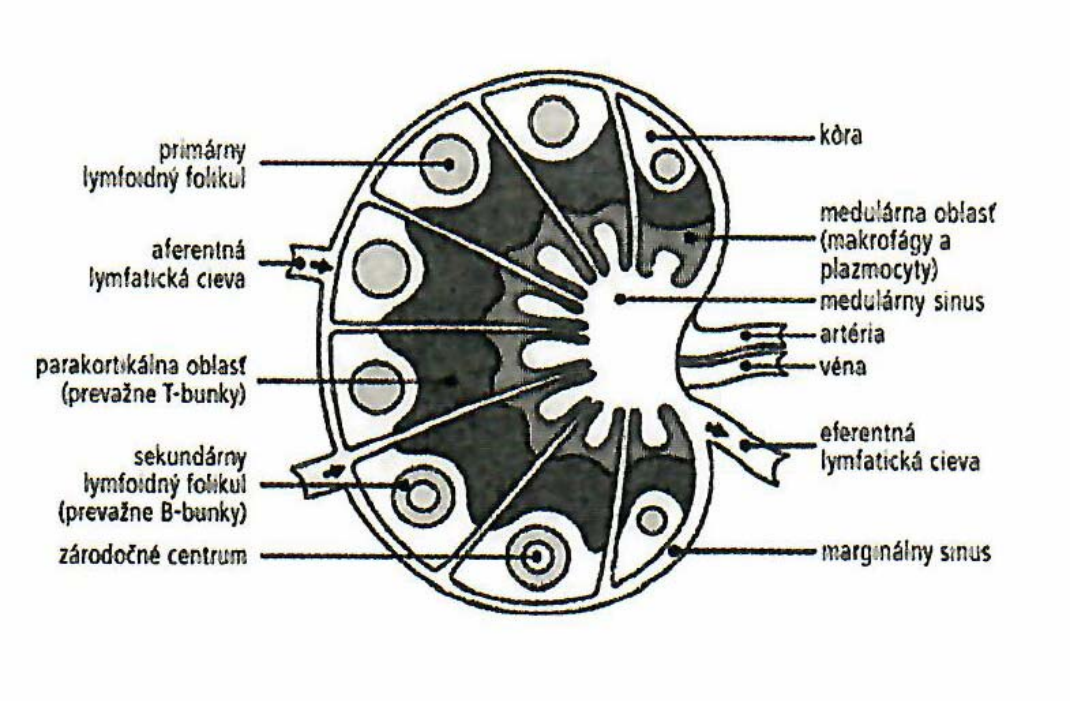
Patofyziológia

Lymfatické uzliny, ako dôležitá súčasť imunitného systému sa nachádzajú v priebehu lymfatických ciev. Majú filtračnú, fagocytárnu, detoxikačnú schopnosť, ktorú uplatňujú pri záchyte nielen mikroorganizmov, ale aj iných antigénov a nádorových buniek. V skladbe LU sú tri súčasti: kôra (cortex), parakortex a dreň (medula) (Obr. č. 1). Lymfa vstupujúca do lymfatickej uzliny lymfatickými cievami sa v subkapsulárnom sínuse dostáva do priameho kontaktu s B, T lymfocytmi a makrofágmi. Kontakt týchto buniek s antigénmi má za následok zväčšenie lymfatických folikulov v kôre uzliny a tvorbu zárodočných centier s proliferáciou B lymfocytov s produkciou protilátok. V parakortexe, v ktorom sa nachádzajú prevažne T lymfocyty, nastáva ich diferenciácia a zároveň prechod B a T lymfocytov z venózneho do lymfatického systému. Sieť sínusov drene sa spája v hile do odvodnej lymfatickej cievy, ktorá obsahuje plazmocyty a B lymfocyty produkujúce imunoglobulíny. Pri infekčnej etiológii môžu nastať 4 typy zápalovej reakcie (3) :

1. **Reaktívna lymfadenitída** spôsobená vyplavovaním mikroorganizmov z blízkeho ložiska, ktoré sú v LU fagocytované. Uzlina je aktivovaná, edematózna, na pohmat citlivá, elastická, histologicky nezmenená.
2. **Hnisavá lymfadenitída** - etiologicky najčastejšie spôsobená virulentnejšími kmeňmi pyogénneho streptokoka a zlatého stafylokoka. Koža býva nad uzlinou začervenaná, teplá a palpačne citlivá. LU môže abscedovať, kolikvovať, palpačne zisťujeme fluktuáciu.

3. **Granulomatózny a glanulomatózne** nekrotizujúci zápal je spôsobený aktiváciou mononukleárových leukocytov s tvorbou granulómov, ktoré môžu dlho pretrvávať. Niekedy granulómy nekrotizujú a tvoria fistuly. Tento typ zápalu nachádzame u tularémie, listeriózy, bartonelózy a lymfogranuloma venereum. Nekróza u infekcie Mycobakterium tuberculosis má iný kazeifikačný charakter. Granulomatózna lymfadenitída bez nekrózy je pri niektorých mykózach (histoplazmóza, kokcidiomykóza) a pri sarkoidóze. Nekrotizujúca lymfadenitída je aj pri lupus erytematodes.
4. **Infekcia lymfotropným agens** (EBV, CMV, HIV) predstavuje určitý typ intracelulárneho parazitizmu, pri ktorom dochádza k stimulácii B lymfocytov a plazmatických buniek, polyklonálnej tvorbe imunoglobulínov a replikácii vírusov bez klinického prejavu, k ich prežívaniu v latentnej forme. U jedincov s primárnym a získaným imunodeficitom (HIV, imunosupresia) môže nastať oligoklonálne malígne bujnenie. Príkladom je Burkittov lymfóm, nazofaryngeálny karcinóm, posttransplantačné lymfómy, s AIDS-asociované lymfómy a Hodgkinov lymfóm.

Obrázok č. 1: skladba lymfatickej uzliny



Zdroj: Nosáľ Miloš ,Onkológia 2014: roč. 9 (6), www.solen.sk.

Klasifikácia

Zväčšenie lymfatických uzlín, iným termínom lymfadenopatia (LAP), je zväčšenie LU cca nad 1 cm veľkosti. Ak je prítomné len v jednej určitej oblasti, hovoríme o **lokalizovanej** lymfadenopatii. Najčastejšie je to na krku, v podčeľustnej, šijovej krajine, v axilách a invinách. Pátrame, či je prítomné zápalové ložisko, ktoré by vysvetlilo LAP drénujúcu oblasť tohto ložiska (*reaktívna lymfadenitída*). Lymfadenopatia na viac ako dvoch vzájomne nesúvisiacich miestach sa nazýva **generalizovaná** lymfadenopatia. Z iného pohľadu môže byť LAP *povrchová,* ak sú lymfatické uzliny dostupné pohmatom, alebo *hlboká* LAP, vyžadujúca špeciálne rádiologické alebo endoskopické vyšetrenie (1, 3).

K **povrchovým** uzlinám patria:
- uzliny v oblasti hlavy, hornej časti krku (submandibulárne, pre-retro-aurikulárne), na šiji okcipitálne, pozdĺž m. sternokleidomastoideus,
- uzliny v dolnej polovici krku a supraklavikulárnej oblasti,
- uzliny v axilách a pektorálnej oblasti,
- uzliny v oblasti triesla (ingvinálne a femorálne),
- uzliny kubitálne a popliteálne.

Hlboko uložené zväčšené uzliny sú:
- uzliny hilové, peritracheálne a peribronchitické,
- uzliny paraaortálne (mediastinálne a retroperitoneálne),
- uzliny mezenteriálne a perigastrické,
- uzliny malej panvy (ilické a retrosakrálne).

Klinický obraz

Lymfadenopatia môže vzniknúť *akútne* v sprievode celkových príznakov, ako je horúčka, lokálny zápal kože (lymfadenitída), hepatosplenomegalia, opuch a bolesti kĺbov. *Chronická LAP* môže mať afebrilný priebeh alebo sa teploty vracajú v určitých intervaloch. **Klinický obraz LAP ovplyvňuje etiológia, vek, expozícia a kontakt so zvieratami ako aj rizikové správanie, užívanie liekov.** Tieto faktory sú rozhodujúce pri zameraní anamnézy, objektívneho a laboratórneho, rádiologického, či histologického vyšetrenia. Tab. č. 1 uvádza najčastejšie príčiny lymfadenopatie.

Tabuľka č. 1

Príčiny lymfadenopatie	
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP UZLINOVÝ SYNDRÓM
Infekčné ochorenia	
Bakteriálne	Rôzne pyogénne streptokokové a stafylokokové infekcie, antrax, „cat scratch disease“, brucelóza, bartonelóza, borelióza, diftéria, mor, rickettsiózy, syfilis, tularémia, tuberkulóza, Whippleova choroba
Vírusové	Infekčná mononukleóza (EBV, CMV), adenovirózy, infekcie HSV, CMV, HHV6, varicella/zoster-HZV, rubeola, osýpky, mumps, HIV, dengue, Západonílska horúčka (West Nile fever), postvakcinačné lymfadenitídy
Parazitálne	Toxoplazmóza, leishmanióza, filarióza, trypanosomiáza
Chlamýdiové	Lymfogranuloma venereum
Maligné ochorenia	
Hematologické	Hodgkinov lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm, akútne a chronické leukémie, maligná histiocytóza, mastocytóza, myelofibróza
Metastázy	Rôzne karcinómy a sarkómy
Syndrómy hypersenzitivity	
	Sérová choroba, GvHD (reakcia štepu proti hostiteľovi), reakcia na silikón, berýlium, lieková hypersenzitivita (carbamazepín, alopurinol, atenolol, kaptopril, chinidín, cefalosporíny, hydralazín, difenilhydatoín, soli zlata, sulfazalazín
Autoimunitné ochorenia spojiva	
	Reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, dermatomyozitída, Sjogrenov syndróm, Feltyho syndróm, Juvenilná idiopatická artritída, progresívna polyartritída
Vrodené metabolické choroby	
	Thesaurizmózy (Gaucherova choroba)
Granulomatózy z neznámej príčiny	
	Dermatopatická lymfadenopatia, Castelmanova choroba, Kawasakiho choroba, eozinofilná granulomatóza s polyartritídou, granulomatóza s polyartritídou, histiocytárna nekrotizujúca lymfadenitis (Kikuchiho choroba), sínusová histiocytóza s masívnou lymfadenopatiou (Rosaiova-Dorfmanova choroba)
Ostatné	
	Fábryho choroba, Niemannova-Pickova choroba, chronický únavový syndróm

Zdroj: Vranovský Andrej, Interná medicína:2004, 4 (1)

UZLINOVÝ SYNDRÓM

Ochorenie charakterizuje **akútny vznik LAP,** ktorý je sprevádzaný celkovými príznakmi, horúčkou, faryngitídou, často aj povlakovou angínou, hepatosplenomegaliou. **Uzlinový syndróm sa definuje pre choroby, kde zväčšenie lymfatických uzlín je hlavný dominujúci príznak ochorenia.** Takýto klinický obraz je typický pre I*nfekčnú mononukleózu EBV etiológie, ale aj CMV príčiny, HIV, adenovirózy. Uzlinový syndróm môže byť prítomný u rubeoly, toxoplazmózy, listeriózy, infekcie šiestym herpetickým vírusom, tularémie. Syndróm podobný Infekčnej mononukleoóze môže mať aj neinfekčnú príčinu ako sú reakcie na lieky, lymfómy, sarkoidóza, niektoré autoimunitné choroby (tab. č. 1).*

Uzlinový syndróm infekčnej etiológie

1.1. ***Uzlinový syndróm u malých detí***

Novorodenci a dojčatá majú LU drobné. Naopak u batoľat, detí v predškolskom veku a školákov možno nájsť vždy ojedinelú LU submandibulárne a pozdĺž m. strernokleidomastoideus. Fyziologický nález je zväčšenie do 1 cm, v invinálnej oblasti do 1,5 cm. Nález zväčšených LU v počeľustnej a hornej krčnej oblasti je väčšinou v dôsledku akútnych infekciií nosohltanu a tonzíl, v invine pri hlístoch. V mladšom detskom veku je častá akútna reaktívna až hnisavá **lymfadenitída streptokokovej alebo stafylokokovej etiológie** (výnimočne anaeroby). **Zväčšená uzlina je jednostranná, v obl. uhla mandibuly**, pohmatom citlivá. Priebeh horúčnatý, u streptokokovej príčiny je mierne začervenaná koža, býva prítomná torticollis. U stafylokovej etiologie je lymfadenitída s výrazne začervenanou kožou, môže byť prítomná fluktuácia. Diagnosticky okrem zákl. lab. a mikrob. vyšetrení indikovať **ultrazvukové vyšetrenie**. Terapia - antibiotiká, prednostne procaín penicilín, u stafylokokovej clindamycín, ORL intervencia (3, 13).

1.2. Infekčná mononukleóza

Etiológia: pôvodcom infekcie je v 80 % štvrtý herpetický vírus Epstein-Barrovej vírus (EBV). Asi 10 % spôsobí mononukleózu cytomegalovírus (CMV). Na zvyšku ochorení infekčnou mononukleózou sa etiologicky podieľa toxoplazmóza, adenovírusy, vírus rubeoly a šiesty ľudský herpetický vírus (3).

Epidemiológia: zdrojom sú zdraví aj asymptomatickí nosiči vírusu. U malých detí je infekcia väčšinou inaparentná a ochorenie je častejšie v dorastovom veku. Až 90 % populácie prekoná ochorenie nepoznane.

Klinický obraz: Infekcia sa najčastejšie prejaví ako povlaková angína (10 %), so zväčšením submandibulárnych a obojstranných krčných LU alebo generalizovanou LAP. Ochorenie je sprevádzané horúčkou, častá je nápadná splenomegália a zvýšené hepatálne testy. Hlavný klinický príznak sú zväčšené submandibulárne a obojstranné krčné uzliny, ktoré sú nebolestivé ale spôsobujú sťažené dýchanie. Vzácnou komplikáciou je nyokarditída, prechodný útlm krvotvorby, hemolytická anémia. Obávanou komplikáciou je ruptúra sleziny.

Diagnóza vo väčšine prípadov sa stanoví už klinickým vyšetrením a rozpočtom bielych krviniek v krvnom obraze (KO + dif) . Nález počiatočnej leukopénie s rýchlym prechodom do leukocytózy s prevahou lymfocytov a monocytov nad granulocytmi a prítomnosť atypických buniek poukazuje na infekčnú mononukleózu. EBV príčinu potvrdí sérologický dôkaz antigénov vírusovej kapsidy (VCA), včasný (EA) antigén a nukleárný antigén (EBNA). Vysoký titer protilátok proti VCA v triede IgM a IgG, prítomnosť EA protilátok a neprítomnosť EBNA protilátok je laboratórny dôkaz akútnej infekcie. Tento nález môže byť však prítomný aj pri reaktivácii latentnej infekcie (graviditou, starobou, stresom, pri cirhóze, nádorovom ochorení) a klinicky bez akýchkoľvek príznakov (8).

Liečba: základom terapie je kľudový a diétny režim, dostatočný prísun vitamínov C a B, silimarín pri zvýšených HT, symptomatická liečba horúčky antipyretikami. K potlačeniu sekundárnej bakteriálnej infekcie podávame antibiotika, základný penicilín, cefalosporíny l. a 2 rady, alebo makrolid. ***Nikdy nepodávame širokospektrálne penicilíny (ampiciílín, amoxycilín) ani cotrimoxazol*****,** pre často popisovaný vznik alergického tzv. „interakčného exantému". Osvedčil sa metronidazol celkove 5 - 7 dní na potlačenie anaeróbnej flóry hltanu. U chorých s výrazným edémom hltanu a hrtanu, zväčšením lymfatických uzlín sťažujúcich dýchanie je indikovaná krátkodobá kortikoterapia postupne zostupnými dávkami.

Revízne posudzovanie

Relatívny kľud na lôžku odporúčame do poklesu horúčky a ústupu zväčšovania LU. Rekonvalescent je ďalej sledovaný ambulantne infektológom alebo VLDD (prípadne VLD). Prvá kontrola je vhodná za 14 dní s kontrolou klinického aj laboratórneho vyšetrenia. Pri normálnom náleze povolíme návštevu školy alebo ukončenie práceneschopnosti. Obmedzenie telesnej námahy, telocviku, voľnejší diétny

režim odporúčame do 3 mesiacov. Ochorenie je sprevádzané prechodným poklesom imunity, pri ktorej je vhodná podpora isoprinosínom a posun plánovaného očkovania o 6 týždňov.

1.3. Adenovírusové infekcie

Etiológia: Adenovírusy sú DNA vírusy s výskytom 51 sérotypov.

Epidemiológia: Adenovirózy sú častou kvapôčkovou infekciou horných i dolných dýchacích ciest, infekcií oka. **Niektoré typy (1, 2, 5, 6) majú afinitu k lymfatickému okruhu Waldeyerovho okruhu a sú príčinou respiračných infekcií u malých detí.** Typ 3 spôsobuje letné epidémie faryngitíd a konjuktivitíd pri kúpaní v bazénoch.

Klinický obraz: najčastejším klinickým prejavom je faryngitída a konjuktivitída. Priebeh je náhly s bolesťami hrdla, zväčšením krčných lymfatických uzlín. Menej častá je komplikovaná epidemická obojstranná keratokonjuktivitída a vzácne infekcie CNS. Adenovirózy môžu byť sprevádzané rôznym exantémom.

Diagnostika: klinický obraz akútnej faryngitídy a súčasná konjuktivitída je pravdepodobne adenovírusovej etiológie. Sérologicky je možný dôkaz vzostupom vírus neutralizačných protilátok, možný je aj priamy dôkaz z výteru nosohltanu, stolice a pomocou PCR dôkaz DNA v stolici.

Terapia: Zvyčajne len symptomatická, u onkologických pac. možná liečba ribavirínom.

Prevencia: živá perorálna vakcína proti typom 4, 7 je v prevencii respiračných infekcií u vojakov dostupná v niektorých štátoch.

1.4. Infekcia HIV

Etiológia: pôvodcom nákazy je ľudský vírus imunitnej nedostatočnosti (HIV - HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS). Je to RNA vírus patriaci do čeľade Retrovírusov. Existujú dva typy ľudských vírusov imunitnej nedostatočnosti, HIV-1 a HIV-2. Obidva vírusy sú patogenné len pre človeka.

Epidemiológia: vírus HIV spôsobil od r. 1982 vo svete pandémiu, ktorá pokračuje. Väčšinu infekcií spôsobuje typ HIV-1. Od začiatku pandémie je ľudským vírusom imunitnej nedostatočnosti infikovaných viac ako 60 miliónov ľudí, s najvyšším výskytom v subsaharskej oblasti Afriky, v juhovýchodnej Ázii a krajinách bývalého Sovietskeho zväzu. Celosvetovo pribúda HIV pozitívnych žien vo fertilnom veku a počty infikovaných detí.

Patogenéza: vírus je výhradne ľudským patogénom, ktorý napadá Th4 Lymfocyty, koordinujúce imunitnú odpoveď. Viaže sa na receptor CD4 lymfocytov. Infekcia sa prenáša sexuálnou cestou, krvou a vertikálne (z infikovanej matky na plod).

Klinický obraz: od preniknutia vírusu do organizmu a vzniku plne rozvinutého obrazu AIDS uplynie zvyčajne niekoľko rokov, počas ktorých sa postupne manifestujú rôzne klinické príznaky. Priebeh infekcie je preto rozdelený do troch klinických štádií. Štádium A (asymptomatické), B štádium (včasné symptomatické štádium), C štádium (neskoré symptomatické štádium- AIDS) (CDC 1993).

Štádium A - začína rozvojom **akútneho retrovírusového syndrómu (ARS),** končí vznikom **perzistujúcej generalizovanej lymfadenopatie**. ARS sa prejaví po infekcii vírusom za 2 - 4 týždne ako syndróm (**mononucleosis - like syndróm)** s horúčnatou tonzilofaryngitídou a lymfadenitídou. Inokedy môže prebiehať ako chrípkové ochorenie s bolesťami svalov a kĺbov (Flu- like syndróm) sprevádzané morbiliformným exantémom na hrudníku a chrbte. V dutine ústnej sú ulcerácie alebo soorové povláčky. Klinická symptomatológia nemusí byť vždy prítomná. Dochádza k masívnej replikácii vírusu, laboratórne možno v krvi dokázať prítomnosť **antigénu p 24 a vysokú hladinu HIV RNA**, v periférnej krvi je ťažký prechodný **pokles CD4 lymfocytov**. Tieto prejavy ARS do troch týždňov vymiznú, počet CD4 stúpa, vymizne antigenémia p24 a v krvi pretrvávajú len **protilátky anti-HIV**. Infekcia HIV väčšinou prechádza do **klinicky asymptomatického štádia A,** ktoré môže trvať niekoľko rokov (l8 mesiacov - 15 rokov). Štádium A končí rozvojom **perzistujúcej generalizovanej lymfadenopatie (PGL),** v krvi je mierna anémia a lymfopénia, CD4 stúpa.

Klinický priebeh štádia B (malé oportúnne infekcie) štádia C (AIDS), diagnostika a liečba pre rozsiahlosť- v osobitných ŠDTP pre HIV/AIDS.

1.5. Toxoplazmóza

Etiológia: pôvodcom parazitárneho ochorenia je prvok Toxoplazma gondii, ktorý infikuje rôzne druhy zvierat. Aktívna forma je tachyzoit, ktorá sa vplyvom imunitných pochodov mení na kľudovú formu bradyzoit a zostáva v organizme po celý život v podobe tkanivových cýst. Pri oslabení imunity môže nastať reaktivácia cýst a vzplanutie infekcie. Definitívny hostiteľ je mačka s vylučovaním oocýst trusom.

Epidemiológia. Dospelý človek sa nakazí požitím kontaminovanej zeleniny a ovocia oocystami, kontamináciou rúk pri práci s pôdou, deti sa môžu infikovať pri hre na pieskovisku alebo hladkaním mačiek. Neodporúča sa konzum nedostatočne tepelne spracovaného mäsa, najmä ženám vo fertilnom období pre možnosť nákazy toxoplazmovými cystami a transplacentárny prenos na plod u vrodenej toxoplazmózy. Surveillance toxoplazmózy dokazuje celosvetovo u dospelej populácie v priemere 30 - 40 % pozitivitu protilátok IgG triedy.

Klinický obraz je zásadne odlišný či došlo k získaniu primoinfekcie u dospelých alebo k infekcii plodu transplacentárne. Podľa toho rozlišujeme *získanú a vrodenú toxoplazmózu.*

Získaná toxoplazmóza u imunokompetentných jedincov má väčšinou asymptomatický priebeh. Z manifestovaných foriem ja najčastejšia **uzlinová forma** so zväčšením krčných, podčeľustných a šijových LU. Lymfatické uzliny sú voľne pohyblivé, nesplývajú, niekedy sú len mierne na pohmat citlivé a pretrvávajú aj niekoľko mesiacov. Vzácnejšia je získaná gynekologická a očná forma toxoplazmózy.

Vrodená toxoplazmóza postihuje len novorodencov matiek, ktoré sa nakazili po prvý raz až v tehotenstve. Primoinfekcia matky môže byť bez príznakov, alebo pod obrazom ľahkého chrípkového ochorenia. K prenosu toxoplazmózy na plod dochádza asi v 40 %. Závažnosť poškodenia plodu závisí od jeho zrelosti v čase nakazenia.

Diagnóza: diagnostika sa opiera o sérologické reakcie. Štandardom laboratórnej diagnostiky je ELISA metóda, ktorá umožní stanoviť protilátky IgM, IgG triedy, niekedy aj IgA. Primoinfekciu potvrdzujú vysoké hodnoty IgM a IgA protilátok a nízka hladina IgG protilátok. IgM protilátky môžu pretrvávať viac týždňov a sú prítomné aj pri reaktivácii. Na odlíšenie akútnej infekcie pomáha test avidity.

Liečba toxoplazmózy

Liečbu vyžadujú gravidné ženy s primoinfekciou, novorodenci, chorí s chorioretinitídou, deti do 5 rokov veku a imunodeficientní jedinci včítane HIV pozitívnych. Základom liečby je kombinácia pyrimetamínu a sulfonamidu po dobu 3 - 4 týždne za kontroly krvného obrazu. Menej účinná je liečba cotrimoxazolom ako náhrada kombinácie pyrimetamínu so sulfonamidom. Tehotným ženám v 1. trimestri sa podáva len spiramycín, v liečbe očných foriem sa požíva klindamycín.

1.6. Toxokaróza

Etiológia a epidemiológia: pôvodcom je larva škrkavky psej a mačacej (Toxocara canis a T. cati). Zdrojom sú mačky a psy, v čreve ktorých žijú dospelé škrkavky. Človek, najčastejšie malé deti , sa nakazia vajíčkami v piesku, pôde, na ihriskách. Z vajíčka sa v čreve vyvinie larva, ktorá sa krvnou cestou dostane do rôznych orgánov, kde môže prežívať niekoľko rokov a vytvára v svojom okolí granulómy. Toxokaróza je najčastejšou helmintózou v našej krajine. Inkubačný čas je 2 týždne až 2 mesiace.

Klinický obraz závisí od dávky a lokalizácie infekcie. Rozoznávame tri formy: viscerálnu, očnú a latentnú. *Pri **viscerálnej forme*** bývajú horúčky, **zdurenie lymfatických uzlín**, bolesti brucha a hlavy, prchavé vyrážky, hepatomegalia. Obraz zodpovedá obrazu syndrom larva migrans visceralis. Závažná je očná forma s jednostrannou chorioretinitídou, ktorá často vyžaduje oftalmochirurgické riešenie.

Diagnózu potvrdí sérologické vyšetrenie zvýšeného titra toxokarových protilátok, u viscerálnej formy býva leukocytóza a nápadná eozinofília. Na odlíšenie akútnej infekcie je vhodný test avidity.
Liečba: liekom voľby je albendazol 10 - 14 dní
Prevencia: pravidelná dehelmintácia psov a mačiek, obmedziť kontamináciu pieskovísk, parkov, ihrísk, domácich záhrad. Umývanie rúk, zeleniny, padaného ovocia.

1.7. Tularémia

Etiológia: pôvodcom tularémie je gramnegatívna tyčinka Francisella tularensis. Zdrojom nákazy sú drobné hlodavce a zajace.
Epidemiológia: inkubačný čas je 3 - 7 dní (maximálne 21 dní). K nákaze dochádza kontamináciou kožného poranenia pri priamom kontakte s chorým zvieraťom (sťahovanie kože zajaca), vdýchnutím kontaminovaného prachu, nakazenou potravou, vzácne pohryznutím chorým zvieraťom (potkan, ondatra), krv sajúcim hmyzom (kliešte).
Klinický obraz: je známych niekoľko foriem tularémie s uzlinovým syndrómom ako súčasti hlavného príznaku ochorenia .
- ***ulceroglandulárna*** forma je najčastejšia forma tularémie. Prejavuje sa horúčkou, v mieste vstupu nákazy (na ruke) vzniká infiltrát meniaci sa na vred, zväčšené sú regionálne LU (kubitálne, axilárne), ktoré sú bolestivé. Pri neskorej liečbe zhnisajú a tvoria sa fistuly.
- ***glandulárna forma*** s bolestivou horúčnatou lymfadenopatiou má často nemú anamnézu , pri ktorej sa ani objektívnym vyšetrením nezistí vstupná brána infekcie.
- ***pľúcna forma*** *s* klinickým obrazom pneumónie a nápadným zväčšením hilových lymfatických uzlín vzniká vdýchnutím prachu pri manipulácii so slamou, senom s hniezdami hlodavcov.
- ***oroglandulárna forma*** je menej častá, so vstupnou bránou tonzíl s nekrotickou angínou a podčeľustnou bolestivou lymfadenopatiou.
- ***okuloglandulárna forma*** - konjuktivitída s preaurikulárnou LAP.

Diagnóza: klinické podozrenie nákazy tularémiou potvrdí sérologické vyšetrenie **aglutinačnou reakciou.** Odoberajú sa **dve párové vzorky** krvi v rozmedzí troch týždňov. Pozitívny titer je vyšší ako 1:80.
Differenciálna dg.: odlíšiť pyodermie s regionálnou lymfadenitídou, erysipeloid, felinózu.
Liečba: chorý je väčšinou hospitalizovaný na infektologickom pracovisku. Nákaza nie je prenosná, ale hospitalizáciu vyžaduje liečba antibiotikami kombináciou aminoglykozidov (sú len parenterálne formy) s doxycyklínom. Kolikvácia uzlín niekedy vyžaduje chirurgický výkon.

1.8. Listerióza

Etiológia: pôvodcom ochorení je pomerne odolná grampozitívna tyčinka Listeria monocytogenes, ktorá sa nachádza v odpadových vodách, pôde, výkaloch. Faktorom prenosu nákazy u získanej formy ochorenia je *kontaminovaná potrava* (mlieko, syry , mäso).
Epidemiológia: ochorenie častejšie postihuje osoby s oslabenou imunitou (vyšší vek a gravidné ženy). Vstupnou bránou je porušená koža, tráviace ústrojenstvo, spojivka. Každoročne sú v Európe hlásené desiatky potravinových listériových nákaz závažného priebehu. Ku listériovej infekcii novorodenca dochádza transplacentárne s častým predčasným pôrodom alebo infaustným priebehom pod obrazom Granulomatosis septica, niekedy sa infikuje počas pôrodu.
Klinický obraz: priebeh ochorenia kolíše od ľahkých ochorení až po smrteľné. Pri získanej forme inkubačný čas je 11 - 70 dní, v priemere 3 - 4 týždne. Po konzume kontaminovanej potravy ochorenie môže mať obraz febrilnej gastroenteritídy, alebo tyfoidného ochorenia s leukopéniou a relatívnou lymfocytózou. Okrem GIT-u vstupnou bránou môžu byť tonzily s listeriovou povlakovou tonzilitídou a výrazne zväčšenými LU submandibulárne **- oroglandulárna forma,** ktorá pripomína infekčnú mononukleózu. Uzlinový syndróm s tendenciou ku kolikvácii má aj **okuloglandulárna forma** listeriózy. Veľmi závažná je septická forma s hepatosplenomegáliou a purulentná meningitída.

Diagnóza: založená na kultivačnom vyšetrení (hemokultúry, spútum, mozgomiechový mok, punktát LU, výter z tonzíl), ktoré trvá dlhší čas. Sérologické vyšetrenie nie je presvedčivé.
Liečba: liekom voľby je ampicilín, event. kombinácia s gentamycínom. Listéria je rezistentná na cefalosporíny. Dobrý efekt má meropeném.
Pred stanovením diagnózy je dôležitá podrobná anamnéza, dôsledné objektívne vyšetrenie a správne posúdenie klinického nálezu.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

- Anamnéza

Rozhodujúce je či ide o lymfatickú uzlinu, normálny **nález primeraný veku** pacienta, **akútny alebo dlhotrvajúci nález, s horúčkou alebo bez horúčky**. V detskom veku až do puberty sú často hmatné drobné cervikálne LU, ako prejav dozrievania imunitného systému, hoci aj v tomto veku treba myslieť na akútnu hemoblastózu (7). Väčšina lymfadenopatií u detí a adolescentov je však benígna vírusová, často EBV etiológie. U dospelých svoj význam zohráva **pracovná** a **cestovateľská anamnéza**, ako aj **sexuálne správanie**. Pri toxoplazmóze a felinóze je dôležitá **anamnéza kontaktu so zvieratami.** Poľovníctvo, turistika sú dôležité v epidemiologickej súvislosti s tularémiou i s boreliózou. **Užívanie intravenóznych drog** a sexuálna promiskuita je častým rizikovým faktorom HIV infekcie, genitálneho herpesu a chlamýdiových infekciií. **Abúzus alkoholu a nikotínu** má vzťah k nádorovej metastatickej lymfadenopatii. Váhový úbytok, zvýšené teploty, nočné potenie sa vyskytujú u 30 % pacientov s Hodgkinovým lymfómom a 10 % pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom. **Lymfadenopatia s myalgiami** a **artralgiami** sú častým príznakom systémového lupusu. V dennej lekárskej praxi nemožno zabúdať na rozsiahlu **farmakoterapiu** starších pacientov a hypersenzitivitu s uzlinovou reakciou.

- Fyzikálne vyšetrenie

Palpácia objektivizuje **lokalizáciu, veľkosť, bolestivosť, konzistenciu, tvar, pohyblivosť alebo fixáciu k priľahlým tkanivám.** Normálne LU sú voľne pohyblivé. Kým u batoliat, v predškolskom a školskom veku je bežný nález zväčšených krčných uzlín aj nad 1,5 cm, väčším LU u dospelých nad 40 r. veku treba venovať pozornosť. Nález paketov lymfatických uzlín sa vyskytuje u benígnych (sarkoidóza, lymfogranuloma venereum, infekčná mononukleóza), aj malígnych ochorení (lymfómy). Bolestivosť LU nasvedčuje skôr pre infekčný proces lymfadenopatie. Okrem infekcií môžu bolieť LU pri niektorých agresívnych lymfómov pri zakrvácaní (11).

- Diagnostický postup

Pri **klinickom** vyšetrení, komplexnom pohľade, dôslednom zistení anamnézy, zhodnotení fyzikálneho nálezu lymfadenopatie, je kľúčovou otázkou kedy začať rozsiahle komplikované vyšetrenie a kedy len sledovanie alebo liečbu (2, 6, 7). Pri voľbe správneho diagnostického postupu musí lekár prihliadať na **vek , akútny alebo dlhšie trvajúci priebeh, sprievodné celkové príznaky, posúdiť či ide o ložiskovú regionálnu lymfadenopatiu a jej lokalizáciu, alebo generalizovanú LAP** (2, 6, 14).

Špecifické príznaky zápalových a nádorových ochorení udáva Tabuľka č. 2.

Tabuľka č. 2

Rozlíšenie zápalovej a nádorovej lymfadenopatie	
Standardné postupy — ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP UZLINOVÝ SYNDRÓM	
Zápalové ochorenia	**Nádorové ochorenia**
Celkové príznaky, horúčka, exantém	Chudnutie, nočné potenie
Trvanie - niekoľko dní až týždňov	Viac týždňov až mesiacov
Horná cervikálna oblasť, na šiji, okcipitálne, kubitálne, ingvinálne …	Supraklavikulárna, pektorálna, paraaortálna, mediastinálna LAP...
Pozitívna epidemická anamnéza: užívanie drog, sexuálna promiskuita, kontakt so zvieratami, cestovanie	Rodinný výskyt malignít
Palpačne LU pohyblivá, mäkká až tuhá	Rôzna konzistencia, fixovaná, tvrdá (mts), gumovitá, elastická (lymfóm)
LU často bolestivé	Väčšinou nebolestivé
Kolikvácia LU (absces, tularémia, tbc, malígny lymfóm)	Nehomogénnosť tkaniva, mts

Zdroj: Vranovský Andrej, Interná medicína 2014, 4 (1)

- Diferenciálna diagnostika

Najčastejšou príčinou cervikálnej LAP (najmä u detí a adolescentov) je infekčná bakteriálna a vírusová etiológia (7, 13). Voľbu laboratórnych vyšetrení ovplyvňuje palpačný nález, bolestivosť uzlín, ústup príznakov alebo progresia. Najprv vylúčiť infekčné ložisko v drénovanej oblasti (**pyogénnu infekciu, otitídu, odontogennú infekciu, EBV, CMV infekčnú mononukleózu, HIV, subakútnu bakteriálnu endokarditídu).** Iné infekcie s povrchovou LAP sú popísané pri uzlinovom syndróme. U dospelých častejšie so zníženým sociálno-ekonomickým statusom a starších pacientov možno uvažovať pri zanedbalom chrupe s paradentózou o **cervikofaciálnej aktinomykóze**. Infekcia je jednostranná s tuhým podčeľustným infiltrátom a tvorbou abscesov a fistúl. Príčinou je granulomatózny zápal spôsobený anaerobnými baktériami z rodu Actinomyces, ktoré možno dokázať náročnou kultiváciou alebo mikroskopicky v drúzach hnisu. Liečba clindamycínom perorálne trvá niekoľko mesiacov v spolupráci so stomatológom. Vzácny je dnes výskyt tuberkulózy cervikálnych a podčeľustných uzlín **(skrofulózy)** s kazeifikáciou a fistulami.

Diferenciálne diagnostické úvahy o príčine zväčšenia povrchových a hlbokých uzlín ovplyvňuje miesto - lokalizácia nálezu lymfadenopatie (Tab. č. 3).

Tabuľka č. 3

Lokalizácia povrchovej lymfadenopatie a hlavné príčiny	
ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP UZLINOVÝ SYNDRÓM	
Lokalizácia zväčšených uzlín	**Hlavné príčiny**
Preaurikulárna	Zápaly tváre, zoster ophtalmicus
Retroaurikulárna	Pyodermie vo vlasoch, rubeola
Nuchálna (occipitálna) oblasť	Pyodermie vo vlasoch, rubeola Iné vírusové infekcie, toxoplazmóza, syfilis 2. štádia
Laterálna cervikálna oblasť (horná)	Zápaly dutiny ústnej, tonzilitídy faringitídy, infekčná mononukleóza, skrofulóza (tbc), tularémia, **lymfómy**
Delfianova prelaryngeálna uzlina, diff. dg. vylúčiť krčné cysty, strumu, afekcie slinnej žľazy	Karcinómy štítnej žlazy, laryngu
Supraklavikulárna **vpravo**, prípadne laterálna krčná (dolná pod kývačom)	**Lymfómy, pľúcny karcinóm**, tbc, **karcinom** **prsníka**, sarkoidóza
Supraklavikulárna **vľavo** : Wirchovova uzlina	**Maligné nádory** žalúdka, pankreasu, žlčníka, vaječníkov, prsníka, lymfómy
Pektorálna	**Karcinóm prsníka, pľúc**
Axilárna	Infekcie HK, tularémia, cat scratch disease, **lymfómy, karcinóm prsníka**
Kubitálna	Tularémia, cat scratch disease
Ingvinálna	Pohlavné choroby hlavne u mužov (primárny syfilis, lymfogranuloma venereum) urogenitálne, abdominálne infekcie, tromboflebitída, infekcie DK
Femorálna	**Infekcie DK, tromboflebitída, cat cratch** **disease**

Zdroj: Vranovský Andrej, Interná medicína, 2004 (1)

Pretrvávanie teplôt a lymfadenopatie je indikáciou doplnenia ďalších **serologických vyšetrení**, zameraných na tuberkulózu, sarkoidózu, autoimunitné ochorenia (systémový lupus, juvenilnú idiopatickú artritídu) Whipleovu chorobu, Kaposiho sarkóm. Ak je možné, vyčkať na výsledky serológie. Pri náleze hlbokej a generalizovanej lymfadenopatie, negativite serológie, využiť na diferenciálnu diagnostiku **zobrazovacie metódy (1). Histologické vyšetrenie** LU umožní dokázať zápalovú aj nádorovú etiológiu. Hlavné príčiny zväčšenia hlboko uložených lymfatických uzlín zápalovej a nádorovej etiológie ukazuje Tab. č. 4.

Tabuľka č. 4

Najčastejšia príčina zväčšenia hlbokých lymfatických uzlín	
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP UZLINOVÝ SYNDRÓM	
Lokalizácia hlbokých uzlín	**Hlavné príčiny lymfadenopatie**
Paratracheálne a peribronchiálne	Infekcie dolných dýchacích ciest, Tumor laryngu, štítnej žľazy, ezofagu bronchov, lymfómy
Hilové a mediastinálne	Pneumónie, tbc pľúc, tumory pľúc, sarkoidóza, lymfómy, ca prsníka
Mezenteriálne	Črevné infekcie, kampylobakterióza salmonelóza, divertikulitída, karcinom čreva, lymfómy
Pelvické	Pohlavné choroby, najmä u žien primárny syfilis, vaginitídy, adnexitídy, infekcie HIV, herpes genitalis, chlamídiové infekcie lymfogranuloma venereum, proktitída, proktokolitída, tumory malej panvy, lymfómy, testikulárny a ovariálny karcinom
Paraaortálne a podbráničné	Nádory čreva, obličiek, lymfómy, testikulárny karcinóm, ovariálny karcinom

Zdroj: Vranovský Andrej Interná medicína 2004, 4 (1)

Generalizovaná lymfadenopatia môže byť nasledovnej etiológie:
- *Infekčnej* (EBV, CMV, toxoplazmóza, HIV (AIDS)),
- *Autoimunitnej* (Lupus erytematodes, zmiešané ochorenia spojiva),
- *Malígnej* (akútna a chronická lymfocytová leukémia, lymfómy).

Diferenciálna diagnostika hlbokej a generalizovanej lymfadenopatie:
Nález **splenomegálie** sprevádzaný horúčkami poukazuje na **systémové ochorenie**, ktoré môže byť **benígne,** (infekčná mononukleóza, choroba z mačacieho škrabnutia), ale aj závažnejšie **autoimunitné** ochorenie spojiva (juvenilná idiopatická artritída, lupus erytomatodes) alebo **hematologické malignity** (akútne a chronické leukémie, lymfómy). Náhly začiatok s príznakmi infekčného ochorenia s horúčkou, faryngitídou až angínou, artralgiami, perimaleolárnymi opuchmi má **akútna forma sarkoidózy s periférnou lymfadenopatiou.** Sarkoidóza je multisysémové ochorenie častejšie u osôb nad 40 rokov, nejasnej príčiny s tvorbou nekazeifikovaných granulómov v koži, pľúcach, typickým **zväčšením hilových LU**, kašľom, dýchavicou. Častý je výskyt symetrického nodózneho exantému na predkolení. Diagnózu podporuje nález lymfocytárnej alveolitídy z BAL, epiteloidnne bunečné granulómy pri histológii LU, kože. Laboratórne - je negatívny tuberkulínový test a pozitívny ACE (enzým konvertujúci angiotenzím). Chronická forma má pľúcnu aj extrapulmonálne formy. Liečba kortikoidmi bez dlhodobého efektu. Prognóza je u sarkoidózy neistá.
Patologicky zväčšené lymfatické uzliny môžu byť navzájom zrastené, čím vytvárajú tzv. **pakety**. Ak sú fixované aj k okolitému tkanivu alebo koži, sú ťažko pohyblivé. Nachádzame to najmä pri nádoroch, ale aj pri infekčnej mononukleóze, alebo pyogénnych lymfadenitídach. Nález treba vždy posudzovať v súvislosti s prítomnosťou alebo absenciou celkových i lokálnych príznakov infekcie a pozitivitou zápalových markerov, pri negativite je potrebná histologizácia LU (CRP môže byť zvýšené aj pri nádoroch) (5, 6, 9).

- Laboratórna diagnostika

Základným laboratórnym vyšetrením je **diferencovaný krvný obraz**. Často sa dnes zabúda na vyšetrenie **sedimentácie (FW**), čo je síce nešpecifické vyšetrenie, ale napomáha posúdeniu závažnosti aj dynamiky ochorenia. Nález leukocytózy s neutrofíliou je prejavom pyogénnej infekcie. Lymfocytóza s prítomnosťou atypických lymfocytov je dôležitým nálezom pri infekčnej mononukleóze (3, 13). Plazmocytóza býva pri rubeole. Prítomnosť iných atypických leukocytov upozorňuje na pravdepodobné malígne hematologické ochorenie. Zápalový marker - vyšetrenie **C-reaktívneho proteínu** (CRP v sére) sa používa na odlíšenie bakteriálnej a vírusovej infekcie. Pri vysokých hodnotách treba doplniť vyšetrenie **prokalcitonínu (PCT),** v diferenciálnej diagnostike systémových ochorení doplníme **antinukleárne protilátky (ANA)** imunofluorescenčne a ELISA, **ANA typizácia), reumatoidný faktor (RF)**. Normálne hodnoty vyššie uvedených vyšetrení nevylučujú malígne ochorenie. Pozitivitu **laktátdehydrogenázy (LD) a tranzaminá**z v hepatálnych testoch nachádzame v prípade infekčnej mononukleózy aj malígnych lymfómov. Neistota vyžaduje doplnenie hladín celkových imunoglobulínov, elektroforézy / imunoelektroforézy bielkovín, vyšetrenie moču na prítomnosť **Bence-Jonesovej bielkoviny**, vyšetrenie na **Beta 2-MIG, timidínkinázy (Tk**).

Z mikrobiologických testov sa pri LAP najviac využíva sérologický dôkaz. **Sérologické vyšetrenie** sa využíva pri väčšine zoonóz (tularémia, toxoplazmóza, horúčka z mačacieho škrabnutia, ornitóza-psitakóza), sexuálne prenosných chorobách (syfilis, lymfogranuloma venereum, HIV 1,2), streptokokových chorobách (ASLO, anti-DNAáza B), ale aj pri väčšine vírusových ochorení (EBV, CMV, herpetické vírusy, adenovírusy). Nesprávna interpretácia sérologických vyšetrení je častou chybou a príčinou zbytočnej antiinfekčnej liečby. Nástup tvorby protilátok býva oneskorený, odlíšenie od prebiehajúcej infekcie a anamnestických protilátok vyžaduje odborné znalosti, prípadné konzultácie. Lymfotropné infekcie môžu spôsobiť polyklonálnu aktiváciu B-lymfocytov, čo sa prejaví produkciou protilátok proti rôznym antigénom a falošnou pozitivitou sérologických testov napr. syfilisu.

- Zobrazovacie vyšetrenia

Základnou vyšetrovacou metódou je **ultrazvukové vyšetrenie (sonografia**) nielen povrchovej lymfatickej uzliny. Ultrazvuk dokáže aj v pľúcnych hiloch zobraziť zväčšené LU už od veľkosti 1,5 cm, kým rtg snímka až od veľkosti 2,5 cm. Podozrivá je zmena tvaru LU z oválneho na okrúhly a splývanie do konvolutov. Sonografické vyšetrenie umožní stanoviť veľkosť LU, prípadnú kolikváciu uzliny, vzťah k okolitým cievam a vnútorným orgánom. Vyšetrenie malej panvy je menej spoľahlivé. Na zobrazenie generalizovanej lymfadenopatie v ťažko dostupných lokalitách (mediastínum, retroperitoneum, malá panva) sa používa **počítačová tomografia (CT)** prípadne **magnetická rezonancia (MR)**, s možnosťou použitia kontrastu, alebo **pozitrónová emisná tomografia (PET**), respektíve **kombinácia CT a PET (PET/CT).** Tieto doplnkové vyšetrenia sú náročné časove aj ekonomicky, vyžaduje sa správna indikácia. Poskytujú iný pohľad ako sonografia. CT vyšetrenie rozlišuje štruktúry pomocou rôznych sekvencií a zmenou signálu po podaní kontrastnej látky, môže presnejšie určiť vzťah k okoliu (adhézie). Tieto údaje a 3D rekonštrukcia sú dôležité pre onkochirurga. PET pracuje pomocou 19 F fluorodeoxyglukózy. Je obmedzená len na niektoré vybrané pracoviská. Metóda je citlivá, dokáže odhaliť aj patologicky infiltrované uzliny. Pri podozrení na hematologickú malignitu sa indikujú zobrazovacie metódy nasledovne (1, 4):

- **Rtg hrudníka**
- **USG abdomenu a iných oblastí, zmeranie dlhej a krátkej osi m (L/S) na odlíšenie benígnej a malígnej LAP na hlave a krku**
- **Farebná ultrasonografia**
- **CT vyšetrenie hrudníka a brucha, hlavy**
- **NMR hrudníka a brucha, hlavy**
- **PET CT**
- **Ga-scintigrafia**

Inou menej často indikovanou diagnostickou zobrazovacou metódou je: Lymfoscintigrafia. Metóda odpovie na otázku priechodnosti lymfatických ciest a lokalizácie lymfatických uzlín pomocou aplikácie malého množstva koloidu označeného rádionuklidom (99 mTc). Je vhodná skôr na dif. dg. lymfedému ako lymfadenopatie. Väčší význam pre diferenciálnu diagnostiku lymfadenopatie má imunoscintigrafia, ktorá využíva monoklonálne protilátky označené rádionuklidom Tc. Metóda umožní detekciu sentinelovej uzliny pri melanóme alebo Ca prsníka. Možno ju použiť aj na stanovenie rozsahu ochorenia a metastáz kolorektálneho karcinómu.

- Histologické vyšetrenie extirpovanej uzliny

Umožní dokázať zápalovú i nádorovú etiológiu, typ prebiehajúceho zápalu. Pri infiltrácii uzliny metastatickým procesom môže určiť typ solídneho nádoru aj stupeň malignity. Všeobecne sa odporúča, aby u dospelých osôb boli histologicky vyšetrené uzliny presahujúce veľkosť 1,5 cm, ktoré sú mimo submandibulárnej a ingvinálnej oblasti a neregredujú 2 - 3 mesiace. U detí sa tolerujú aj väčšie LU. Biopsia odhalí prítomnosť abnormálnych buniek, alebo mikroorganizmov, resp. patologickú štruktúru lymfómov.

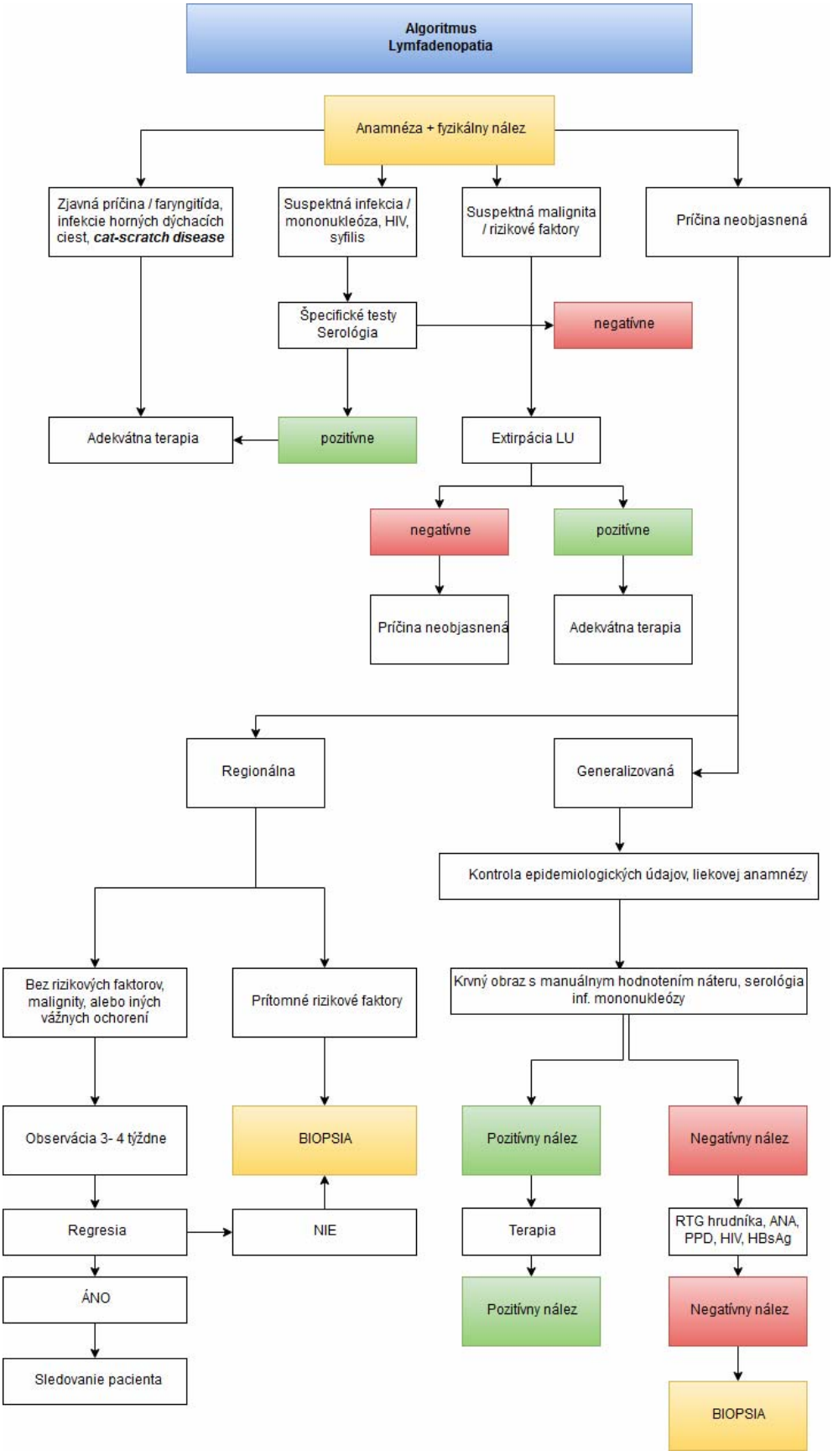
Indikácie k histológii (14):

- zväčšenie LU nejasnej etiológie v supraklavikulárnej, dolnej krčnej, axilárnej, pektorálnej, mediastinálnej a retroperitoneálnej oblasti,
- zväčšenie LU sprevádzajúcich chudnutie, horúčku neznámeho pôvodu, anémiu, vysokú LD v sére, trojcifernú FW,
- progredujúca LAP v priebehu niekoľkých týždňov, mesiacov,
- zväčšenie LU nad 1,5 cm ktoré pretrváva viac ako 2 - 3 mesiace,
- u pacientov s HIV s predpokladom sekundárnych lymfómov.

Vhodná je biopsia a extirpácia celej, podľa možnosti najväčšej LU mimo ingvinálnej oblasti, kde je najviac reaktívnych uzlín aj možných komplikácií otvorenej biopsie. Rozhoduje sa v poradí supraklavikulárna, cervikálna, axilárna, ingvinálna LU. Biopsia nie je vhodná pri suspektnej infekčnej mononukleóze ani pri poliekových lymfadenopatiách. Ak nie sú pri generalizovanej LAP prítomné povrchové LU, dostupnejšie sú mediastinálne ako abdominálne LU. Pri podozrení na hematologickú malignitu sa odporúča skôr hlbšie uložená uzlina. Pred extirpáciou uzliny odporúčame konzultovať s onkohematológom, ktorý odporučí špeciálne diagnostické metódy. Ak sú prítomné pakety uzlín, odporúča sa extirpovať naraz viacero uzlín. Na vylúčenie malignity sa realizuje imunohistologické vyšetrenie na detekciu jednotlivých špecifických antigénov, fenotypizácia povrchových markerov leukocytov pomocou prietokovej cytometrie. Extirpácia LU na histologické vyšetrenie má byť šetrná, v lokálnej anestézii. Najlepšiu vyťaženosť má histológia ak je natívna uzlina spracovaná bez fixácie formolom a uzlina je len zvlhčená fyziologickým roztokom. Takýto materiál však musí byť spracovaný do 60 minút po extirpácii. Podobne aj mikrobiologické vyšetrenie vyžaduje čo najrýchlejšie spracovanie materiálu a podľa situácie použiť rôzne fixačné roztoky a kultivačné médiá. Z týchto dôvodov sa odporúča konzultácia a načasovanie biopsie s operatérom a laboratórnymi pracovníkmi (14).

Diagnostická punkcia uzliny tenkou ihlou je podstatne menej prínosná než extirpácia. Materiál získaný punkčnou ihlou je vhodný len na cytologické vyšetrenie, nie na histológiu. Technika nie je vhodná na diagnostiku lymfoproliferatívnych ochorení, malígných lymfómov (10,11). Aspirácia tenkostennou ihlou je rezervovaná pre uzliny štítnej žľazy, na potvrdenie metastáz solídneho nádoru, alebo recidívy ochorenia. Pri podozrení na hemoblastózu má nezastupiteľné miesto punkcia kostnej drene za účelom cytotologického, špeciálneho molekulovo-genetického, imunofenotypového a histologického vyšetrenia. Diagnostika hematoonkologického ochorenia vyžaduje spoluprácu s histopatológom, genetikom a špecialistom.

Algoritmus - Lymfadenopatia



Zdroj: autori štandardu.

Liečba

Liečba každej lymfadenopatie má začať na základe stanovenej diagnózy vyššie uvedeným postupom. Je nevhodné indikovať antibiotiká alebo liečbu kortikoidmi tzv. naslepo, ktorá môže skresliť prejavy ochorenia a oddialiť diagnostiku. **Antibiotická terapia** je plne indikovaná pri reaktívnych zápaloch lymfatickcých uzlín. Voľbu antiinfekčnej liečby uľahčuje základné laboratórne vyšetrenie. Ak je potvrdená bakteriálna etiológia, antibiotikami I. voľby sú pri pyogénnych infekciách betalaktámové antibiotiká. Opatrnosť vyžaduje liečba u detí, kde je často príčinou EBV alebo CMV infekčná mononukleóza a môže ísť len o streptokokovo-stafylokokovú koinfekciu. Pri podaní aminopenicilínov v prípade EBV/CMV etiológie vzniká rozsiahly interakčný exantém. Preto sa tieto skupiny antibiotiká pri tonzilitídach u detí s cervikálnou lymfadenitídou neodporúčajú. Ak sú potrebné, vhodné sú cefalosporínové antibiotika alebo makrolidy. Antibiotická liečba jednotlivých zápalových infekcií a zoonóz je v osobitných kapitolách. Pri infekčnej mononukleóze s ťažkou lymfoproliferáciou v oblasti Waldeyerovho okruhu a sťaženým dýchaním vyžaduje **niekedy podanie kortikoidov**. Kortikoterapiu (ako terapeutický pokus) u detí ani u dospelých s lymfadenopatiou vo fáze diagnostiky odporúčame nepodávať pre skreslenie diagnostiky možných autoimunitných systémových a lymfoproliperatívnych ochorení. **Špecifickú liečbu** indikujeme po precíznej diagnostike týchto chorôb, indikuje špecialista **podľa príslušných štandardných terapeutických postupov**.

Prognóza

Prognóza EBV infekcie aj u starších detí a dorastu je v našich podmienkach dobrá. Vzácne je výskyt primárneho lymfómu mozgu, Hodgkinov lymfóm, Nasofaryngeálny karcinóm. V afrických krajinách sa po prekonanej EBV infekcii vyskytuje Burkitov lymfóm. Prognózu HIV ovplyvňuje včasná diagnostika a včasná antiretrovírusová liečba, prevencia a liečba infekčných a onkologických ochorení (ŠDTP HIV/AIDS). Aj keď je ochorenie stále etiologicky „nevyliečiteľné", je „liečiteľné“. V súčasnosti sa pacienti u ktorých bolo včas diagnostikované ochorenie a začatá správna liečba, dožívajú rovnakého veku ako ostatná populácia.

Prognóza lymfoproliferatívnych ochorení - pozri príslušné ŠDTP.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska, podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, uzlinový syndróm u dospelých pacientov môže podmieňovať dočasnú pracovnú neschopnosť podľa klinického priebehu, maximálne 52 týždňov. U dlhodobo nepriaznivých zdravotných stavov, ktoré trvajú minimálne jeden rok, je možné posúdiť na účely invalidity to ochorenie, ktorého jedným z príznakov je uzlinový syndróm, s mierou poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť podľa závažnosti klinických príznakov, s dopadom na celkovú výkonnosť organizmu.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Je vysvetlená aj v ďalšej kapitole.

Benígne akútne regionálne lymfadenopatie rieši každý ošetrujúci lekár pre dospelých a pediater na základe základných laboratórnych výsledkov (FW, KO dif, CRP, HT). Pri sekundárnej bakteriálnej lymfadenitíde (nezriedka pri otitíde) konzultuje ORL špecialistu.

Praktický lekár pre deti a dorast ťažší priebeh infekčnej mononukleózy s dlhšie trvajúcimi teplotami, bez efektu atb liečby, sťaženým dýchaním pri výrazne zväčšenými LU, zvýšenými hepatálnymi testami odošle pacienta na infektologické pracovisko. Nie je vhodná hospitalizácia medzi inými (aj onkologicky) chorými deťmi na pediatrii.

Dlhšie trvajúcu lymfadenopatiu (pri vylúčení HIV), s nebolestivými, nepohyblivými paketmi LU, na podozrivých miestach (Nosáľ, 2014), trojcifernou FW, rieši interné pracovisko s podozrením na lymfoproliferatívne ochorenie a konzultuje onkohematológa alebo onkológa.

Kedy na extirpáciu LU

kapitola Laboratórna diagnostika, indikácie k histológii (Vranovský a kol., 2004)

Ďalšie odporúčania

Zorientovanie sa v problematike uzlinového syndrómu a štandardných diagnostických, liečebných postupoch umožní zodpovedať na otázku kam s pacientom, ktorý vyžaduje širšie diagnostické riešenie ev. aj hospitalizáciu.

Benígne akútne regionálne lymfadenopatie rieši každý ošetrujúci lekár pre dospelých a pediater na základe základných laboratórnych výsledkov. Zvýšenú pozornosť treba v súčasnosti venovať možnej hypersenzitivite, včítane poliekovej, ktorá môže byť etiológiou uzlinového syndrómu.

Infektologické pracovisko rieši ťažší priebeh **Infekčnej mononukleózy, lymfadenitídy a lymfadenopatie infekčnej príčiny.**

Podozrenie na malígnu etiológiu lokálnej lymfadenopatie v diagnostickej fáze rieši každý ošetrujúci lekár zabezpečením základných laboratórnych vyšetrení, prípadne ultrazvuku, endoskopických vyšetrení.

Interné pracovisko diagnostikuje príčiny nejasnej lymfadenopatie, lymfoproliferatívnych hematoonkologických ochorení podľa vyššie uvedených ŠDTP a konzultuje špecialistu hematoonkológa.

Zápalové autoimunitné ochorenia spojiva s uzlinovým syndrómom diagnostikuje interné pracovisko s interdisciplinárnou spoluprácou s Národným reumatologickým ústavom a do starostlivosti preberá špecialista reumatológ.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Klinické otázky (P.I.C.O.): Trvanie zväčšenia lymfatických uzlín, horúčnatého stavu, nočného potenia: Prítomnosť palpačnej tuhosti, bolestivosti uzlín.

Literatúra

1. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria neck/ mass/ adenopathy.https://acsearch.acr.org/docs/69504/ Narrative/ Accessed December1. 2016
2. Bazemore AW, Smocker DR. Lymphadedenopathy and malignancy. American Family Physician 2002, 66 (11): 2 103- 2 110
3. Beneš Jiří a kol : Infekční lékařství, Galén 2009: 445-453, ISBN: 978 80-72-62-644.1
4. Dudea SM , Lenhel M, Botar-Jid C, Vasilescu D, Duma M: Ultrasonography of Superficial lymph nodes : benign.vs malignant. Med.Ultrason. 2012, 14(4), 294-306.
5. Gaddey Heidi I, MD, Reigel Angela, DO : Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. (Ehring Bergquist Family Medicine Residency Program Offutt Air Force Base, Nebraska). American Family Physician , 2016 ,94 (11) : 896-903.
6. Ferrer R. Lymphadenopathy : Differential Diagnosis and Evaluation . American Family Physician . 1998, 58 (6) ,1313-1320.
7. King D, Ramachandra J, Yeomanson D: Lymphadenopathy in children refer or reassure? Arch. Disease Child Education Pract. Education 2014 ,99(3),101-110
8. Liu Z et al. : Multilaboratory Assessment of Epstein - Barr Virus Serologic Assays: the Case for Standartization. J. Clin. Microbiol. 2019 Oct. 23, 57 (11) 107- 19.doi.10.1128/JCM, 0111 07 -19. Print-2019 Nov. PMID : 31434722
9. Longo DL, Henry HP: Enlargement of Lymph nodes and spleen. In:Longo DL, Kasper DL, Jameson JL,Fauci AS,Hauser SL, Loscalzo J, eds. Harrison´s principles of Internal Medicine 18th ed.McGraw-Hill Companies, 2012, 465-471p
10. Metzgeroth G. Sneider S, Watz C et al. Fine needle aspiration and core needle biopsy in 1diagnosis of lymphadenopathy of unknown aetiology. Ann.Hematol. 2012, 91 (9) :1477-1584
11. Nosáľ Miloš: Diferenciálna diagnóza lymfadenopatie a lymfocytózy, indolentné lymfómy, Onkológia, 2014; roč. 9(6): 376-384

12. Onouchi Y .The genetics of Kawasaki dissease. Int.J. Rheum. Dis. 2018. Jan. 21(1) : 26-30.doi.10/1 111/1756-185X.13218/ E pub.2017 Nov.19- PMID : 29 152908.Review
13. Rosemberg TL, Nolder AR. Pediatric cervical lymphadenopathy. Otolarygol. Clin. North Am. 2014, 47 (5),721-731
14. Vranovský Andrej: Diagnostický postup pri lymfadenopatii nejasnej etiológie, Interná medicína, 2004; 4 (1): 21 - 25.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnosticko-terapeutický postup pri pozitívnom výsledku postnatálneho sonografického skríningu VVCH UPT

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0143	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Oleksandr Dobrovanov, PhD., MBA; prof. MUDr. Karol Králinský, PhD.; doc. MUDr. Jozef Beňačka, PhD., MBA, MPH; prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.; MUDr. Peter Bartoň; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

dieťa, obličky, pozitívny skríning VVCH UPT, diagnostika, liečba, obštrukčná uropatia, postup, štandard, vrodená vývojová chyba

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

B2M	beta -2 -mikroglobulín
DFNsP	detská fakultná nemocnica s poliklinikou
DTPA	dynamická scintigrafia obličiek
CHOCH	chronická obličková choroba
KPS	kalichopanvičkový systém
LFUK	lekárska fakulta univerzity Komenského
MAG3	merkaptoacetylglycín (mercaptoacetylglycine)
MCUG	röntgenová mikčná cystouretrografia (micturating cystourethrogram)
MR	magnetická rezonancia (magnetic resonance)
MRU	magnetická rezonančná urografia (magnetic resonance urography)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií v Bratislave
NS SPS	Neonatologická sekcia Slovenskej pediatrickej spoločnosti
RTG	röntgen
SFU	Society for Fetal Urology
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita
T1/2	eliminačný polčas
TGFß	transforming rastový faktor beta
UPT	uropoetický trakt
USG	ultrasonografia, ultrazvukové vyšetrenie
UTD	Urinary tract dilatation
VCC	vrodené vývojové chyby srdca
VUR	vezikoureterový reflux (vesicoureteral reflux)
VVCH	vrodené vývojové chyby

Účel štandardného postupu

- určiť správny diagnosticko-terapeutický algoritmus pri **pozitívnom** výsledku postnatálneho sonografického skríningu VVCH UPT,
- prevencia a predchádzanie komplikáciám, ktoré spôsobujú vrodené vývojové chyby obličiek,
- zvyšovanie kvality a predĺženie života detských pacientov s vrodenými vývojovými chybami obličiek už od novorodeneckého veku,
- zmenšiť výdavky štátu na liečbu komplikácií spôsobených vrodenými vývojovými chybami obličiek (liečba chronickej obličkovej choroby, hemodialýza atď.).

Klinická otázka, na ktorú štandardný postup odpovedá znie: ***Ako bezpečne a efektívne zorganizovať ďalší efektívny postup pri pozitívnom výsledku postnatálneho sonografického skríningu VVCH UPT tak, aby nedošlo k progresii ochorenia a aby došlo k zachovaniu obličkových funkcií, zlepšeniu kvality a dĺžky života pacientov v Slovenskej republike?***

Hodnotenie kvality dôkazov, sily dôkazov a doporučení

Tabuľka č. 1

Hodnotenie kvality dôkazov			
	Intervenčné štúdie	**Diagnostické štúdie**	**Prognostické štúdie**
Level 1	Randomizované štúdie s jasnými výsledkami a nízkym rizikom chyby ALEBO systematický prehľad/ hodnotenie literatúry alebo meta-analýza podľa metodiky napr. Cochrane alebo splnenie najmenej 9 z 11 kritérií kvality podľa nástroja hodnotenia AMSTAR **Cochrane je globálna nezávislá sieť výskumníkov, odborníkov, pacientov, opatrovateľov a záujemcov o zdravie*	Systematické preskúmanie vysoko kvalitných (prierezových) štúdií, podľa nástrojov hodnotenia kvality s konzistentne uplatňovaným referenčným štandardom	Systematické preskúmanie vysokokvalitných (longitudinálnych) perspektívnych kohortových štúdií, podľa nástrojov hodnotenia kvality
Level 2	Randomizované štúdie s neistými výsledkami a mierne až vysokým rizikom chyby	Individuálne vysokokvalitné (prierezové) štúdie, podľa nástrojov na posudzovanie kvality s konzistentne uplatňovanou štandardnou referenciou	Kohortová štúdia
Level 3	Nerandomizované štúdie so súbežnými alebo súčasnými kontrolami	Štúdie alebo štúdie bez dôsledne uplatňovaných referenčných štandardov	Analýza prognostických faktorov u osôb v jednej skupine randomizovanej kontrolovanej štúdie
Level 4	Neštandardizované štúdie s historickými kontrolami, stanoviská expertov alebo legislatívne ukotvenia	Prípadové kontrolné štúdie alebo slabý/nezávislý referenčný štandard	Prípadové štúdie alebo prípadové kontrolné štúdie alebo nekvalitná prognostická kohortová štúdia, retrospektívna kohortová štúdia
Level 5	Séria prípadov bez kontroly alebo stanoviská nejasnej povahy	Argumentácia založená na mechanizme, štúdium diagnostického výnosu (bez referenčného štandardu)	Nepoužiteľné

Hodnotenie sily dôkazov (vo vzťahu k EBM):

- **A.** Odporúčanie je podporené priamymi vedeckými dôkazmi správne navrhnutými a realizovanými kontrolovanými štúdiami, poskytujúce štatistické výsledky, ktoré dôsledne podporujú odporúčanie.
- **B.** Odporúčanie je podporené priamymi vedeckými dôkazmi z riadne navrhnutých a realizovaných klinických sérií poskytujúcich štatistické výsledky, ktoré dôsledne podporujú odporúčanie.
- **C.** Odporúčanie je podporené nepriamymi dôkazmi a/alebo posudkami expertov.

Kompetencie

Skríningové sonografické vyšetrenie vykonáva poskytovateľ zdravotnej starostlivosti, ktorého súčasťou je poskytovanie zdravotnej starostlivosti novorodencom **(IV, C)**.

Úlohou určenia ďalšieho diagnosticko-terapeutického algoritmu patrí lekárom z odborov:

- pediatria,
- pediatrické subšpecializácie (neonatológia, detská nefrológia),
- detská urológia,
- lekári prvého kontaktu (obvodný lekár, lekár pre deti a dorast, zmluvný lekár).

Na všetkých etapách skríningu je dôležitá úloha sestry, psychológa a sociálneho pracovníka v rámci poskytovania komplexnej starostlivosti o dieťa a jeho rodinu.

Úvod

Vrodené vývojové chyby obličiek – skupina ochorení, ktorá je spojená s odchýlkami pri vývoji uropoetického systému. Obličky a močové cesty sú častejšie postihnuté vrodenými vývojovými chybami ako iné orgány, najmä pre svoj embryonálny vývoj **(I, A)**. Vrodené vývojové chyby môžu byť izolované alebo viacnásobné. Vzhľadom na spoločný embryonálny pôvod bývajú anomálie uropoetického systému často spojené s anomáliami genitálu. Väčšina vývojových chýb uropoetického systému sa spočiatku klinicky neprejavuje a nevyvoláva ťažkosti, no ľahko tu vznikajú a pretrvávajú infekcie, často i napriek adekvátnej protimikróbnej liečbe **(I, A)**.

Prevencia

Keďže VVCH obličiek súvisia s embryonálnym vývojom, špecifická prevencia VVCH obličiek neexistuje. Platia všeobecné zásady prevencie všetkých VVCH: správna životospráva a stravovacie návyky, absencia rizikových faktorov (alkohol, drogy, fajčenie atď.), dostatok vitamínov, najmä kyseliny listovej a vitamínov skupiny B atď. Vrodené vývojové chyby sú multifaktoriálne, podieľajú sa na nich genetické faktory ako aj vplyv prostredia. V priemyselne vyspelých krajinách sú vrodené vady príčinou asi 25 % úmrtia novorodencov **(II, B)**, ďalej je to 10 % všetkých prijatí novorodencov na jednotku intenzívnej starostlivosti a 26 % úmrtí na týchto jednotkách **(II, B)**.

V rámci prevencie straty obličkových funkcií je dôležitá včasná diagnostika (viď štandardný postup „Postnatálny sonografický skríning vrodených vývojových chýb uropoetického systému“) a ďalší diagnosticko-terapeutický postup nakoľko mnohé vývojové chyby možno upraviť ešte v útlom detstve (I, A). Preto je ich včasná diagnostika dôležitou úlohou pediatrov. Skríningové vyšetrenie je nápomocné v odhalení vrodenej poruchy, aby jej liečenie mohlo začať čo najskôr. Časový limit, v ktorom treba skríning vykonať umožňuje predísť vzniku trvalých následkov. Skríningovým testom zachytíme jedincov, ktorí majú dané ochorenie s najvyššou pravdepodobnosťou.

Ďalším krokom je na základe výsledku novorodeneckého skríningu dodiagnostikovať ochorenie a začať včasnú liečbu aby bolo možné predísť vzniku trvalých následkov (aktuálny protokol).

V ostatných rokoch sa s týmto cieľom vykonáva ultrasonografický skríning uropoetického systému už v gravidite a opakuje sa na novorodeneckých oddeleniach. Už tu sa zvyčajne ľahko diagnostikujú aspexiou vrodené vývojové chyby močového mechúra **(I, A)**.

Naopak, vrodené vývojové chyby obličiek a horných močových ciest sa prejavia často až pri komplikáciách v neskoršom detskom veku alebo dokonca chronickou obličkovou chorobou alebo renálnou insuficienciou až v adolescencii alebo v dospelosti **(I, A)**.

Epidemiológia

Vrodené vývojové chyby uropoetického systému patria k najčastejšie vrodeným vývojovým chybám. Incidencia vrodených malformácií obličiek a močových ciest sa udáva rôzne a štatisticky u rôznych autorov sa podstatne líšia. Zreteľné rozdiely sú medzi štatistikami klinických, rádiologických a patologických oddelení, všeobecne sa však údaje pohybujú v rozmedzí 1 – 10 % **(II, B)**. Vzhľadom na spoločný embryonálny pôvod bývajú anomálie uropoetického systému často spojené s anomáliami genitálu a nie je zriedkavý súčasný výskyt vrodených chýb srdca a anomálií uropoetického systému. V minulosti boli malformácie obličiek a močových ciest obligátnou súčasťou *talidomidovej* embryopatie. Okrem všeobecných príčin, uplatňujúcich sa pri všetkých vývojových chybách, sa pri anomáliách obličiek a močových ciest uplatňujú gény pre kostný morfogénny proteín 4 (BMP4), pre vetviaci faktor 1 (FOXC1), pre ACE (enzým konvertujúci angiotenzín), pre angiotenzínový receptor ATR2, resp. pre polymorfizmy týchto génov. Anomálie môžu byť aj prejavom viacerých aberácií chromozómov, napr. 13q. Drvivú väčšinu všetkých vrodených vývojových chyb tvoria **obštrukčné uropatie**.

Incidencia obštrukčných uropatií na Slovensku stanovuje <u>31-39 : 10 000</u> a tieto pacienti často potrebujú nefrologickú a urologickú intervenciu a následnú dispenzarizáciu **(I, A)**.

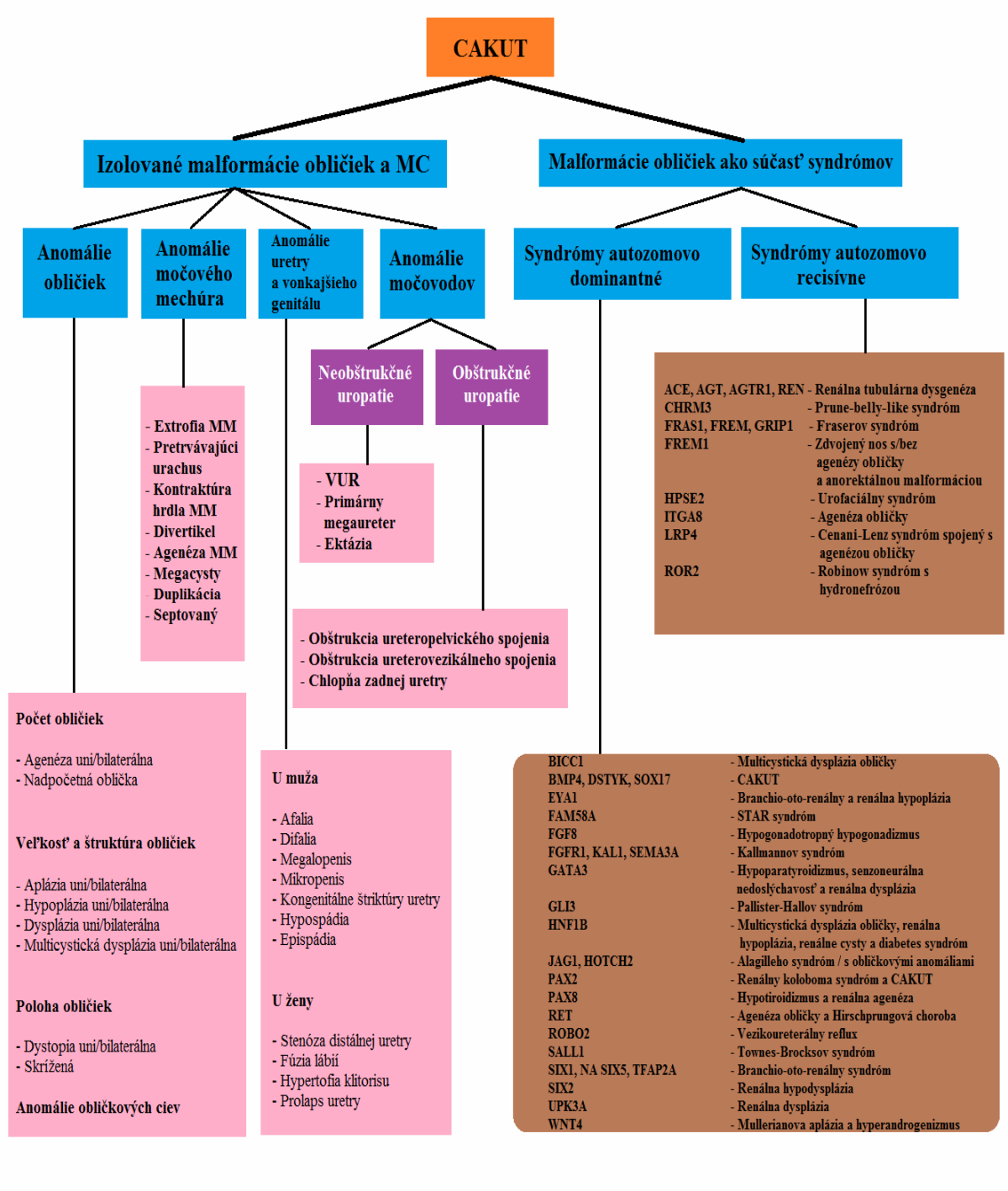
V súčasnosti pomocou prenatálnej diagnostiky sa odhaľuje 24,4 % VVCH uropoetického traktu **(I, A)**.

Senzitívnosť postnatálnej diagnostiky vždy bola stabilným ukazovateľom a dosahuje 99,6 % (I, A). Práve preto robíme sonografický skríning u novorodencov a jeho hlavným cieľom je diagnostikovať vývojové chyby, ktoré neboli zistené prenatálne a treba ich riešiť už v novorodeneckom alebo včasnom dojčenskom veku.

Klasifikácia vrodených vývojových chýb obličiek

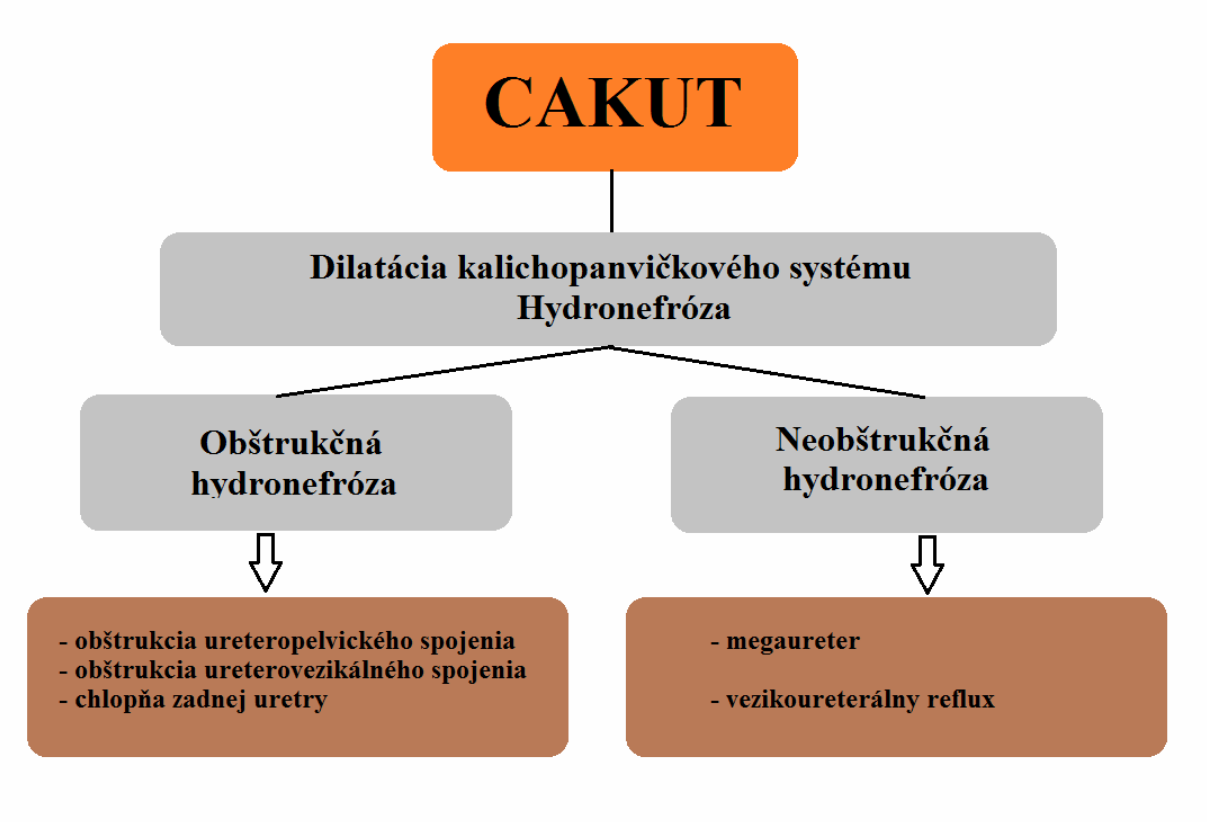
Podrobnejšie členenie vrodených vývojových chýb obličiek je na obrázku č. 1.

Obrázok č. 1 Podrobnejšie členenie vrodených vývojových chýb obličiek



Obštrukcie uropoetického systému reprezentujú 20 % všetkých sonograficky diagnostikovaných kongenitálnych anomálií **(I, A)**. Približne 1 % novorodencov vo svete má diagnostikovanú obštrukčnú uropatiu **(II, B)**. Dôraz sa kladie na dilatácie III. A IV. stupňa, dilatácie I. a II. stupňa nie sú z praktického hľadiska významné **(II, B).**

Obrázok č. 2 CAKUT- rozdelenie uropatií



Patofyziológia (následky obštrukčných uropatií)

Pri obštrukcii pelviureterálneho spojenia vzniká hydronefróza – dilatácia panvičky a kalichov **(I, A)**. Pri obštrukcii ureterovezikálneho spojenia vzniká megaureter - ureter je rozšírený a postupne dilatujú aj panvička a kalichy, vzniká ureterohydronefróza **(I, A)**. Subvezikálna obštrukcia je príčinou obojstrannej ureterohydronefrózy a zhrubnutia steny močového mechúra. Spôsobená je najčastejšie chlopňou zadnej uretry u chlapcov **(I, A)**.

Patofyziológia poškodenia renálneho parenchýmu sa líši v prípadoch úplných a čiastočných ureterálnych obštrukcií. U väčšiny novorodeneckých a dojčenských hydronefróz sa jedná o čiastočnú obštrukciu, pri ktorej sa prechodne zvyšuje intratubulárny tlak. Na toto zvýšenie reaguje juxtaglomerulárný aparát zvýšenou aktivitou renín-angiotenzínového systému a prostanoidov (prostaglandín E2 a tromboxan A2).

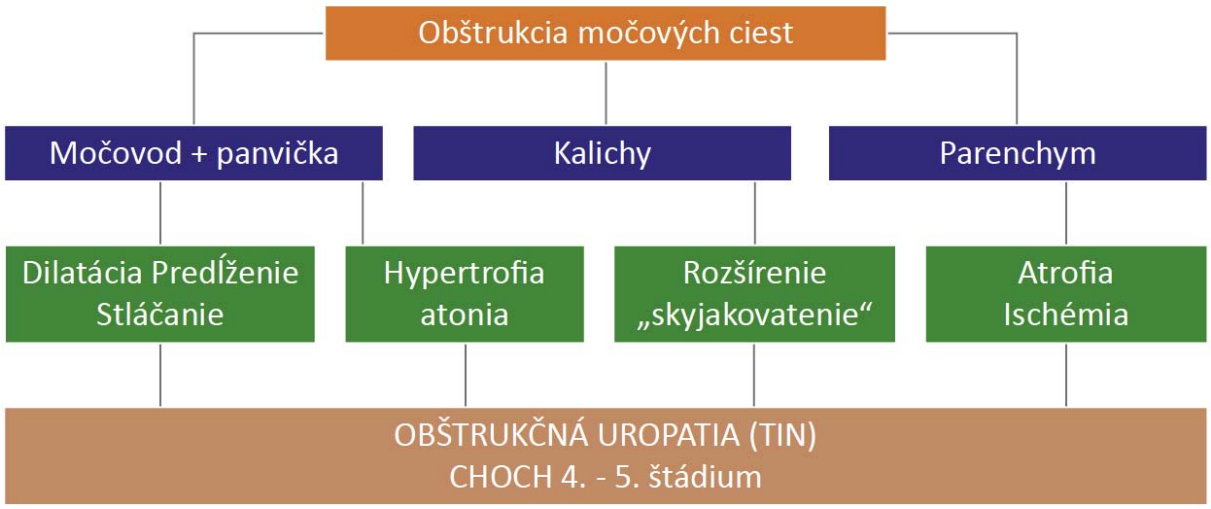
Tieto látky sú zodpovedné za zvýšenie cievneho tonusu a zníženie najprv renálneho prietoku krvi, neskôr aj glomerulárnej filtrácie. Tromboxan ovplyvňuje hemodynamiku obličkových ciev a má tiež vplyv na zápalové zmeny (infiltráciu leukocytmi) v interstícii. Vazokonstrikcia renálnych arteriol má za následok ischémiu v peritubulárnom riečisku. Ischémia spôsobuje

prehĺbenie zranení tubulárnych buniek. Angiotenzín, okrem toho, že pôsobí hemodynamicky, priamo zvyšuje expresiu transforming rastového faktora beta (TGFß) v tubulárnych bunkách. TGFß je zodpovedný za zvýšenú tvorbu extracelulárneho matrixu a inhibíciu metaloproteinázy, negatívne ovplyvňuje odbúravanie extracelulárneho matrixu, a tým spôsobuje rozsiahlu fibróznu prestavbu interstícia. Fibróza môže vznikať v tubulointersticiálnom priestore i v glomerulách. Fibrogenéza je výsledkom nerovnováhy medzi syntézou, ukladaním a odbúravaním extracelulárneho matrixu. Konečnou fázou vývoja tubulointersticiálnej fibrózy je deštrukcia obličkového tkaniva. Počas tejto fázy dochádza k obliterácii peritubulárnych kapilár, atrofii tubulárnych buniek a obliterácii tubulov. Progresívne sa znižuje počet intaktných nefrónov, čo má za následok pokles glomerulárnej filtrácie a rozvoj CHOCH.

Epidemiologické štúdie ukazujú, že chronickou obličkovou chorobou trpí v súčasnosti takmer 10 - 13 % populácie. Frekvencia chronickej obličkovej choroby aj prevalencia renálneho zlyhania kontinuálne na celom svete narastá. Preto sa nefrológia zameriava najmä na prevenciu vzniku nefropatií. Pojem chronická obličková choroba nielen nahradil pojem chronická renálna insuficiencia, ale podstatne rozšíril jeho obsah. Chronická renálna insuficiencia je proces ireverzibilný, zvrátiť späť sa nedá a kvalita života dieťaťa a náklady na jeho liečbu sú neúmerne vyššie ako náklady na skríningové vyšetrenie.

Obštrukčné uropatie patria medzi najvážnejšie urologické choroby, ich včasná diagnostika a liečba sú pre zachovanie funkcie obličiek mimoriadne dôležité.

Obrázok č. 3 Patogenetické zmeny pri obštrukcii močových ciest



Interpretácia výsledkov postnatálneho skríningu VVCH obličiek

Agenéza - chýbanie jednej alebo oboch obličiek. Pri jednostrannej agenéze býva kompenzačne zväčšená kontralaterálna oblička **(I, A)**.

Ektopia **-** oblička sa nachádza na atypickom mieste. Najčastejšie ide o pelvickú ektopiu **(I, A)**, raritne o torakálnu **(III, B)**.

Dysplázia – zmena štruktúry a veľkosti obličky. Pri bilaterálnom postihnutí môže byť zhoršená funkcia obličiek **(I, A)**.

Cystické zmeny sú v novorodeneckom veku najčastejšie reprezentované multicystickou dyspláziou **(I, A)**. Ide o poruchu embryonálneho vývoja. Oblička je zložená z cýst a chýba typický renálny parenchým.

Obštrukčné uropatie:

- Pri obštrukcii ***pelviureterálneho spojenia*** vzniká hydronefróza - dilatácia panvičky a kalichov **(I, A)**.
- Pri obštrukcii ***ureterovezikálneho spojenia*** vzniká megaureter - ureter je rozšírený a postupne dilatujú aj panvička a kalichy, vzniká ureterohydronefróza **(I, A)**.
- ***Subvezikálna obštrukcia*** je príčinou obojstrannej ureterohydronefrózy a zhrubnutia steny močového mechúra. Spôsobená je najčastejšie chlopňou zadnej uretry u chlapcov **(I, A)**.

Klinický obraz (manifestácia ochorenia)

Väčšina vývojových chýb uropoetického systému sa spočiatku klinicky neprejavuje a nevyvoláva ťažkosti, no ľahko tu vznikajú a pretrvávajú infekcie, často i napriek adekvátnej protimikróbnej liečbe. Pri diagnostike a následnej liečbe uroinfekcií je dôležité odlíšiť či ide o infekciu dolných alebo horných močových ciest. Používajú sa **Jodalove kritériá**. Podľa nich, ak má dieťa teplotu nad 38,5 °C, CRP viac ako 20 mg/l, sedimentáciu červených krviniek vyššiu ako 25 mm/hod, ide s veľkou pravdepodobnosťou o infekciu horných močových ciest **(I, A)**. Významnú úlohu v diagnostike a liečbe akútnych pyelonefritíd zohráva kultivačné vyšetrenie moču **(I, A)**. Pacienti s vrodenými vývojovými chybami obličiek majú vyššie zastúpenie *non-Escherichia coli* infekcií a vyššiu rezistenciu na antibiotiká **(II, B)**. Je dôležitý ich správny manažment podľa poznatkov antibiotikorezistentnosti voči konkrétnym druhom mikroorganizmov a v danej lokalite **(II, B).**

Obštrukčné uropatie sa môžu prejavovať relatívne malým počtom symptómov a prvými klinickými prejavmi, ktorým pacient či jeho lekár venuje pozornosť, môžu byť až príznaky zlyhania obličiek **(II, B)**.

Postup určenia diagnosticko-terapeutického algoritmu pri pozitívnom výsledku postnatálneho sonografického skríningu VVCH obličiek

1. ***Polohové anomálie*** – jednostranná agenéza, ektopia – vyšetrenie vo veku 3 mesiacov **(IV, C)**.

2. ***Dysplázia a cystické zmeny*** – vyšetrenie do 1 mesiaca po narodení **(IV, C)**.

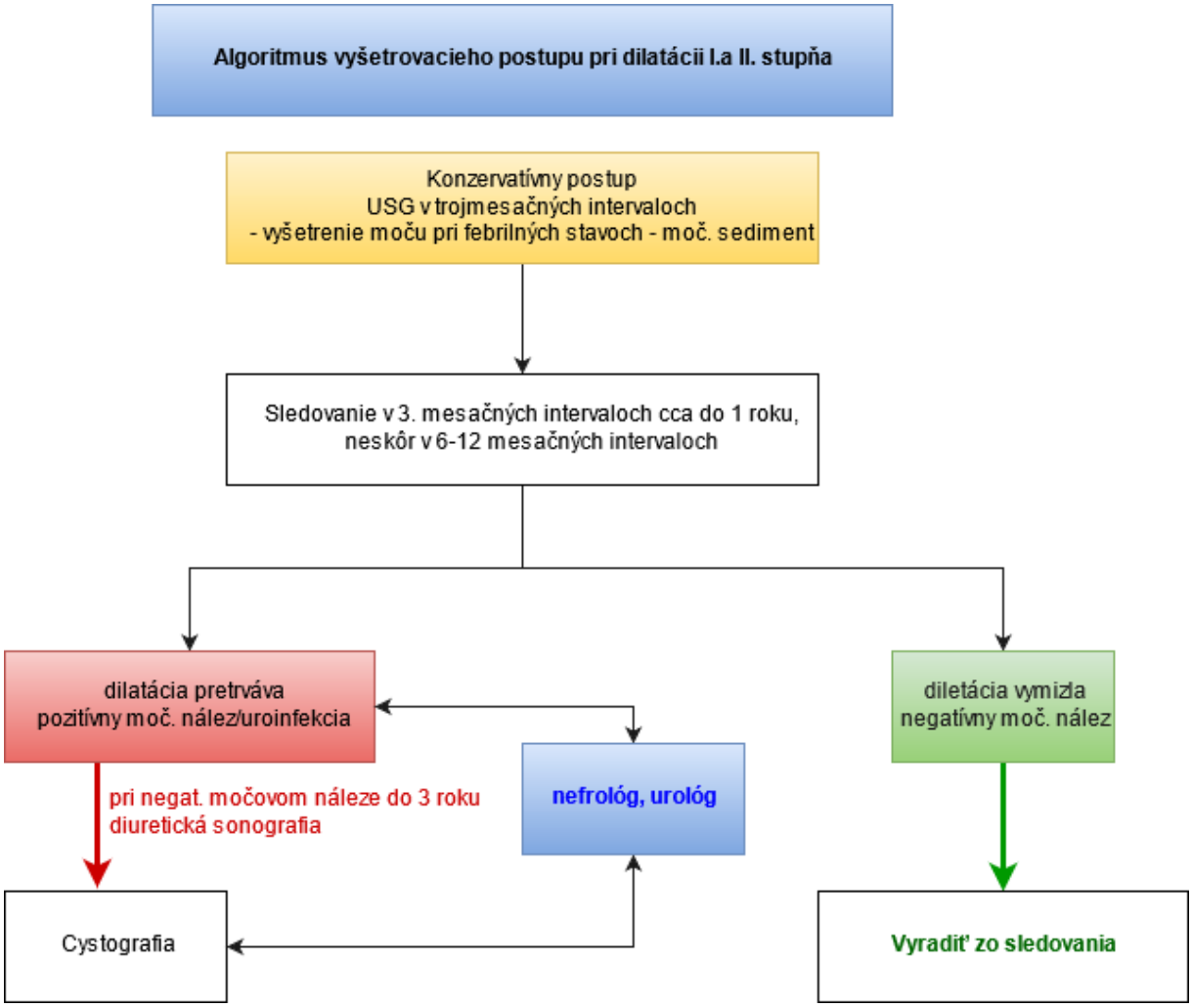
3. **<u>Obštrukčné uropatie</u>**:

- ***<u>Invazívne vyšetrovacie metódy akou je cystografia a cystoskopia, vždy prebiehajú pod antibiotickou kontrolou.</u>***

I. a II. stupeň dilatácie

Nepredstavuje pre dieťa situáciu, ktorú by bolo potrebné okamžite riešiť. V priebehu rokov sa dokázalo, že u veľkej časti pacientov dilatácia vymizne **(II, B)**. V tejto skupine detí odporúčame konzervatívny postup. Dôležité je upozornenie rodičov pacienta lekárom prvého kontaktu o potrebe vyšetrenia moču pri febrilných stavoch **(III, C)**. U väčšiny pacientov dochádza k vymiznutiu dilatácie v priebehu prvých mesiacov života, približne u 1 % z nich môže ísť o VUR **(I, A)**. Taktiež za malou dilatáciou sa môže skrývať obštrukcia a ampulárna panvička. Deti sledujeme spočiatku v 3-mesačných intervaloch, neskôr stačí za 6 - 12 mesiacov **(II, B)**. V prípade, že majú negatívny močový nález, neindikujeme žiadne vyšetrenia. Pri pozitívnom močovom náleze ev. uroinfekcii indikujeme cystografiu. Ak má do tretieho roku života negatívny močový nález, urobíme ešte diuretickú sonografiu. Ak je aj tá negatívna, odporúčame len sledovanie u lekára prvého kontaktu.

Obrázok č. 4 Algoritmus I. Algoritmus vyšetrovacieho postupu pri dilatácii I. a II. stupňa



III. stupeň dilatácie

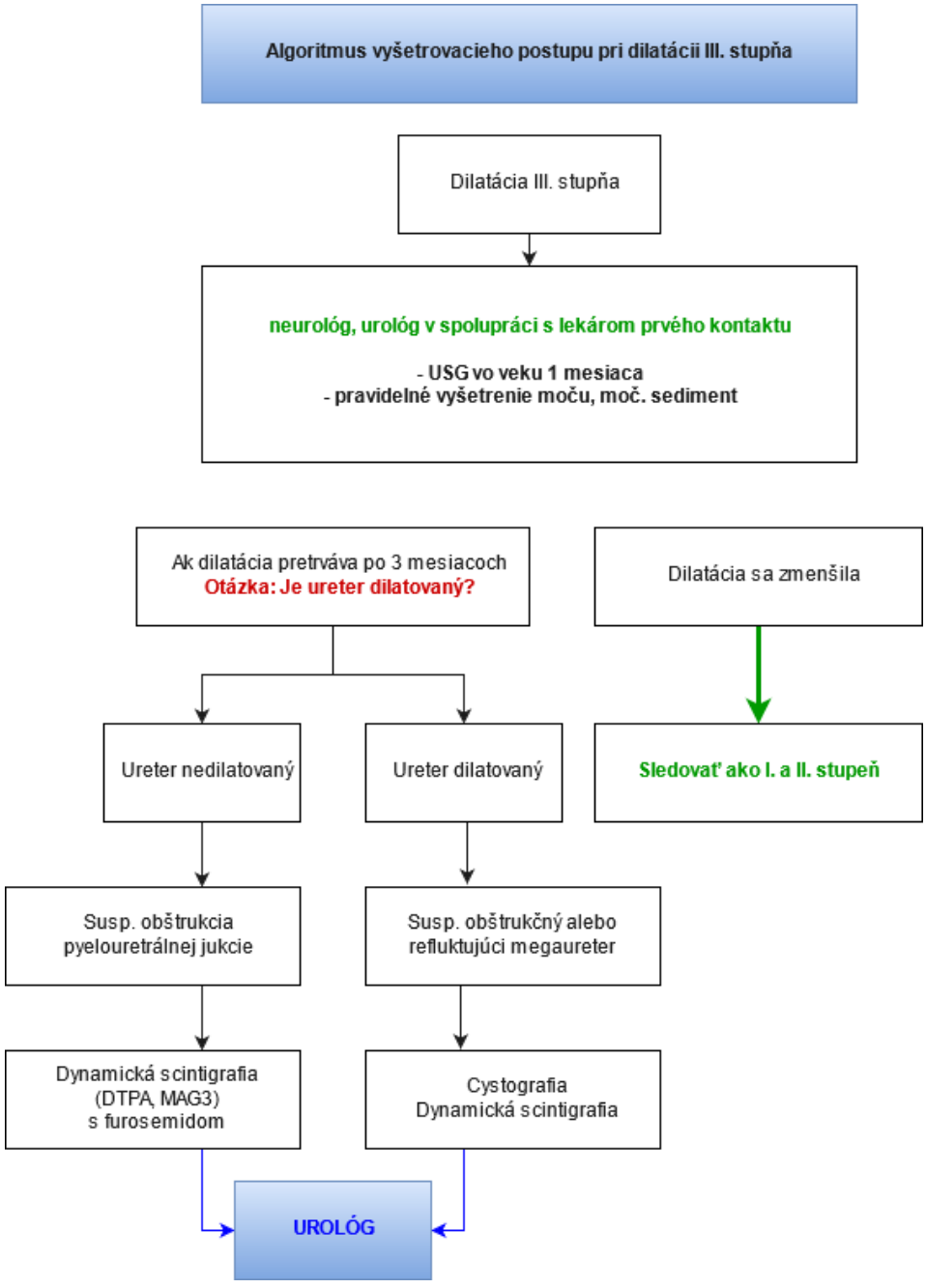
Ide o závažnú situáciu, kedy je potrebné počítať s vrodenou vývojovou chybou. Dieťa je potrebné sledovať odborníkom - nefrológom, alebo urológom. Základom je spolupráca s lekárom prvého kontaktu. Potrebné je vyšetrovať moč 1x za mesiac a pri febrilitách **(II, B)**. Ak po treťom mesiaci dilatácia pretrváva, je potrebné odpovedať na otázku, či je dilatovaný ureter.

Ak nie je dilatovaný ureter, myslíme na obštrukciu pyeloureterálnej junkcie, teda hydronefrózu. Indikujeme dynamickú scintigrafiu (DTPA, MAG3) s furosemidom. V prípade dokázanej obštrukcie (T1/2 viac ako 20 min) odovzdáme pacienta urológovi. Ten rozhodne, či potrebuje ďalšie predoperačné vyšetrenie. V prípade súčasnej dilatácie ureteru môže ísť o obštrukčný, alebo refluktujúci megaureter.

U pacientov s dilatáciou ureteru začíname s cystografiou, potom s pravidla indikujeme dynamickú scintigrafiu. Aj v týchto prípadoch je potrebné odovzdať pacienta do starostlivosti urológa.

V minulosti sa vykonávali operácie po prvom mesiaci života. Rokmi sa dokázalo, že u detí po treťom mesiaci života je menej infekčných komplikácii a renálne funkcie neklesajú tak rýchlo, preto sa termín operácii presúva na tretí mesiac života **(II, B)**.

Obrázok č. 5 Algoritmus II. Algoritmus vyšetrovacieho postupu pri dilatácii III. Stupňa



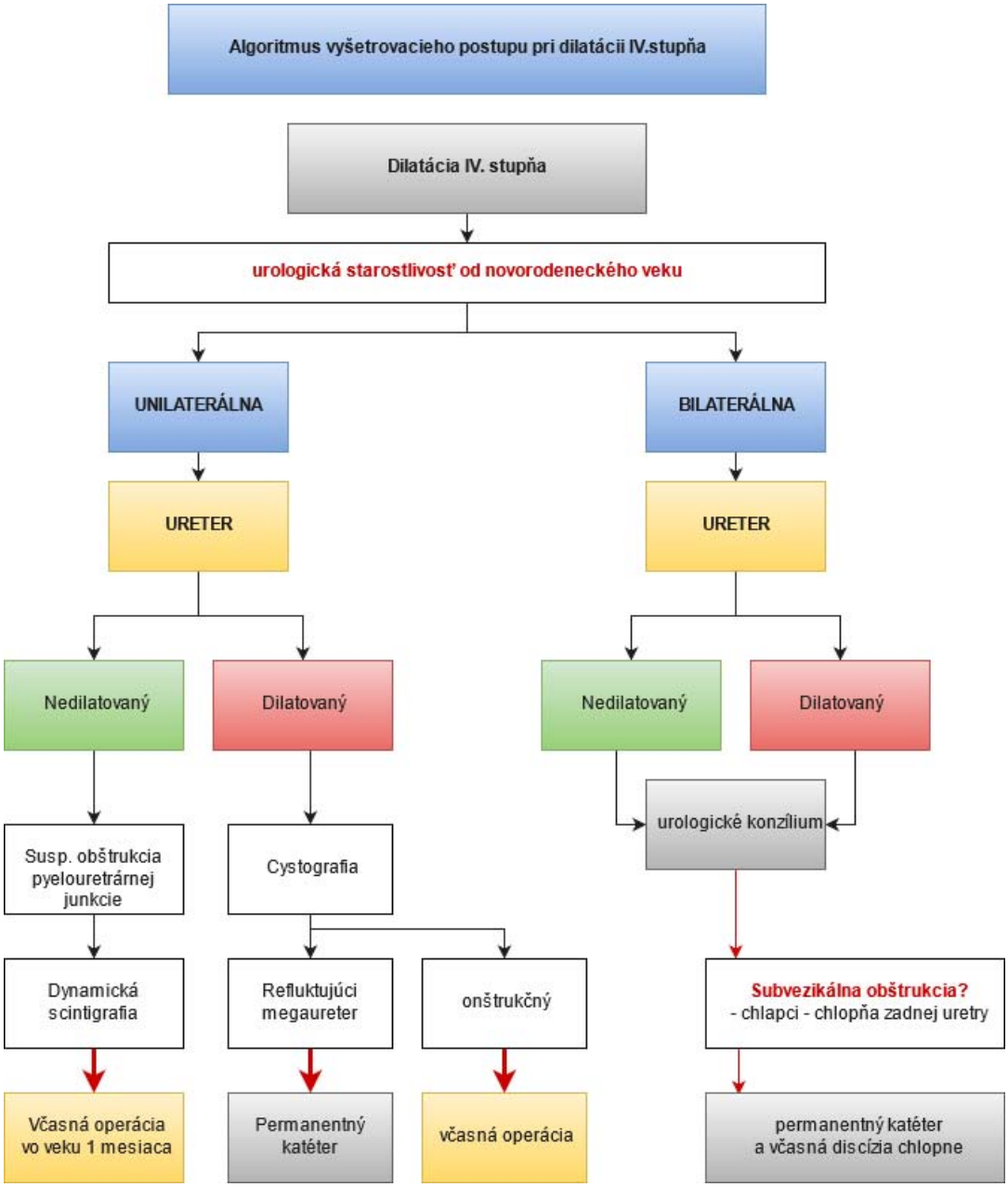
IV. stupeň dilatácie

Ide o najzávažnejšiu situáciu, ktorá vyžaduje urologickú starostlivosť už v novorodeneckom veku. V algoritmoch závisí od toho, či je chyba bilaterálna, alebo jednostranná **(I, A)**. Či je dilatovaný ureter, alebo nie.

Pri unilaterálnej dilatácii bez dilatácie ureteru predpokladáme hydronefrózu. V minulosti sa robili často perkutánne nefrostómie. V súčasnosti volíme skôr včasnú operáciu, a to vo veku jedného mesiaca, po vykonaní dynamickej scintigrafie. Obštrukcia je pri IV. stupni zjavná. Zaujíma nás hlavne separovaná funkcia.

Ak je dilatovaný ureter, cystografia rozhodne, či je obštrukčný, alebo refluktujúci. Pri refluktujúcom je vhodný permanentný katéter, pri obštrukčnom včasná operácia. Pri bilaterálnej dilatácii je potrebné hlavne u chlapcov myslieť na chlopňu zadnej uretry, vtedy je nevyhnutný permanentný katéter a včasná discízia chlopne **(II, B)**.

Obrázok č. 6 Algoritmus III. Algoritmus vyšetrovacieho postupu pri dilatácii IV. stupňa.



Dlhodobé sledovanie, medikamentózna liečba, návrh operačnej liečby

- **<u>Ošetrujúci lekár oddelenia</u>** - dodržanie postupov podľa výsledku sonografie:
    - Pri patologickom sonografickom náleze je potrebné vyšetriť moč chemicky a sediment, pri predpokladanej poruche obličkových funkcií aj minerály, ureu a kreatinín v sére. Podľa potreby nález konzultuje ošetrujúci lekár s nefrológom alebo urológom **(I / III, A)**.
    - Pri obojstrannom náleze dilatácie III. alebo IV. stupňa alebo pri závažnom difúznom postihnutí obličkového parenchýmu je indikovaný preklad novorodenca na špecializované pracovisko **(I, A)**.

- Pri podozrení na VVCH obličiek komplikovanú infekciou močových ciest – liečba alebo hospitalizácia na profilovom oddelení (pediatrické / urologické, ev. chirurgické oddelenie) **(IV, C)**.

- **Odborné nefrologické ambulancie**:
  1. *Polohové anomálie* – jednostranná agenéza, ektopia – vyšetrenie vo veku 3 mesiacov **(IV, C)**.
  2. *Dysplázia a cystické zmeny* – vyšetrenie do 1 mesiaca po narodení **(IV, C)**.
  3. *Obštrukčné uropatie*:
     a. *I. a II. stupeň podľa Hofmanna* – vyšetrenie vo veku 2 - 3 mesiacov **(IV, C)**.
     b. *III. a IV. stupeň podľa Hofmanna* – pri jednostrannom postihnutí vyšetrenie do 2 - 3 týždňov po narodení **(IV, C)**.

- Na všetkých etapách „cesty pacienta“ je tiež dôležitou úloha sestry, psychológa a sociálneho pracovníka v rámci poskytovania komplexnej starostlivosti o dieťa a jeho rodinu.
- **Bezpečnosť pacienta** sa na všetkých etapách zabezpečuje poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Postup po určení príslušného algoritmu podľa aktuálneho protokolu a spresnení diagnózy:

- **Druh liečby alebo druh operačného zákroku** závisí od zistenej a správne diagnostikovanej patológie (návrh operačného riešenia alebo invazívneho diagnostického zákroku určuje detský urológ v úzkej spolupráci s nefrológom, resp. pediatrom) **(III, C / IV, C)**.
- **Pri súčasne prebiehajúcej infekcii** močových ciest je potrebná cielená antibiotická liečba podľa citlivosti zachytených kultivácií **(I, A)**.
- **V súčasnosti platí zásada**, že pokiaľ dieťa močí a nemá zmenené obličkové funkcie v zmysle zlyhávania obličiek, posúvame invazívnu, pre dieťa náročnejšiu diagnostiku vrátane operačných výkonov do obdobia **po 3. mesiaci života (III, C)**.
- **Dlhodobé sledovanie po operácii** je nevyhnutné, lebo po rokoch očakávané zmeny hlavne v tubulárnych funkciách napriek excelentnému urologickému riešeniu obštrukčnej uropatie **(IV, C)**.

Prognóza

Mnohé vývojové chyby možno upraviť ešte v útlom detstve **(I, A)**. Pri správnom manažmente a diagnosticko-terapeutickom postupe dochádza k zachovaniu obličkových funkcií a sa zlepšuje kvalita života jedincov **(I, A)**. Aktuálny diagnosticko-terapeutický postup by mal byť dostupný a nápomocný pre všetky subšpecializácie odboru Pediatria, ako aj pre niektoré chirurgické špecializácie (detská urológia).

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Novorodenecké oddelenia:

- Zabezpečenie celoplošného skríningu podľa štandardného postupu (viď štandardný postup - Postnatálny skríning VVCH UPT).
- Dodržanie postupov podľa odporúčania a výsledku sonografie:
  - pri patologickom sonografickom náleze je potrebné vyšetriť moč chemicky a sediment, pri predpokladanej poruche obličkových funkcií aj minerály, ureu a kreatinín v sére. Podľa potreby nález konzultuje ošetrujúci lekár s nefrológom alebo urológom **(I / III A)**,
  - pri obojstrannom náleze dilatácie III. alebo IV. stupňa alebo pri závažnom difúznom postihnutí obličkového parenchýmu je indikovaný preklad novorodenca na špecializované pracovisko **(I, A)**.

Ambulancia praktického lekára pre deti a dorast:

- Dodržanie správneho postupu pri obdŕžaní výsledku novorodeneckého skríningu VVCH obličiek – vyšetrenie v nefrologickej ambulancii:
  1. Polohové anomálie – jednostranná agenéza, ektopia – vyšetrenie vo veku 3 mesiace **(IV, C)**.
  2. Dysplázia a cystické zmeny – vyšetrenie do 1 mesiaca po narodení **(IV, C)**.
  3. Obštrukčné uropatie:
     a. I. a II. stupeň – vyšetrenie vo veku 2 - 3 mesiace **(IV, C).**
     b. III. a IV. stupeň – pri jednostrannom postihnutí vyšetrenie do 2 - 3 týždňov po narodení **(IV, C)**.
- pri podozrení na VVCH obličiek komplikovanú infekciou močových ciest – odoslať pacienta na hospitalizáciu (pediatrické / urologické, ev. chirurgické oddelenie) **(IV, C)**.

Nefrologické ambulancie a pediatrické oddelenia:

- V prípade podozrenia závažnejšej VVCH obličiek, komplikovaných infekciách močových ciest s podozrením na VVCH obličiek (recidivujúce infekcie uropoetického traktu, *non-E.coli* infekcie, pretrvávajúci, resp. zhoršený USG nález dilatácie atď.), postupovať podľa aktuálneho diagnosticko-terapeutického postupu **(IV, C)**.

Alternatívne odporúčania

Na to, aby bol diagnosticko-terapeutický postup úspešný, je potrebný celý rad odborníkov. Ich spolupráca je nevyhnutná.

Na všetkých etapách je tiež dôležitá úloha sestry, psychológa a sociálneho pracovníka v rámci poskytovania komplexnej starostlivosti o dieťa a jeho rodinu.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu **po roku a následne každých 5 rokov,** resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky

alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.
Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Konflikt záujmov

Autori ŠDTP vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. 577/2004 Z.z. z 21. októbra 2004 - Zákon o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti **(IV, C)**
2. CAIULO, VA. et al. 2012. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. In *Pediatr Nephrol.* ISSN: 0931-041X, 2012, 27, p. 949-953. **(II, B)**
3. ČERNIANSKÁ, A., ČERVEŇOVÁ, O., ZATLUKALOVÁ, S. 2017. Nefrologický pacient v ambulancii VLDD. 2. dni primárnej pediatrie. 12.-13. Máj 2017 (Grand hotel Jasná). Zborník príspevkov. 2017: 16-17. **(III, C)**
4. ČERVEŇOVÁ, O, ČERNIANSKA, A.2008. Obštrukčné uropatie a ich diagnostika v novorodeneckom veku. *Pediatr. Prax.* 2008, č. 4, s. 225-226. **(II, B)**
5. ČERVEŇOVÁ, O, ČERNIANSKA, A.2008. Štandardné postupy pri obštrukčných uropatiách. *Detský lekár.* 2008, č. 4, s. 95-96. **(II, B)**
6. DIETRICH, C.F. a kol. 2008. Ultrasonografie. EQUILIBRIA, s.r.o.: Košice, 2008, 414 s. ISBN 978-80-89284-20-7 **(I, A)**
7. DOBROVANOV, O,. KRÁLINSKÝ, K.2020. Porovnanie efektivity a senzitivity prenatálnej a postnatálnej sonografickej diagnostiky vrodených vývojových chýb obličiek na Slovensku. *Lek. Obzor.* 2020, roč. 69, č. 4, s. 130-133. **(I, A)**
8. DOBROVANOV, O. Obštrukčné uropatie – prevencia a iniciálny postup. Ternopil: Krok. 2021. 128 s. ISBN 978-617-692-616-0. **(I, A)**
9. DOBROVANOV, O., KRÁLINSKÝ, K., BABEĽA, R., a kol. 2018. Dôležitosť skríningu obštrukčných uropatií u novorodencov. *Pediatria (Bratisl.)*. 2018,roč. 13, č. 1, s. 17-20. **(III, C)**
10. DOBROVANOV, O., KRÁLINSKÝ, K., ČERVEŇOVÁ, O. 2018. Návrh štandardného protokolu sonografického skríningu obličiek u novorodencova ďalšieho diagnostického a liečebného postupu. In *Pediatr. prax.* ISNN 1336-8168, 2018, roč. 19, č. 3, s. 17-20. **(III, B)**
11. DOBROVANOV, O.2020. Dizertačná práca: „Sonografický skríning obličiek u novorodencov a jeho vplyv na verejné zdravie“, 2020, s. 1-111. **(I, A)**
12. HARAMBAT, J. et al. 2012. Epidemiology of chronic kidney disease in children. In: Pediatr Nephrol. ISSN 0931-041X, 2012, vol. 27, p. 363-373. **(I, A)**
13. HIEP T. NGUYEN, CAROL B. BENSON, BRYANN BROMLEY et al. Multidisciplinary konsensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *Journal of Pediatric Urology*, (2014), 10, 982 – 999. **(I, A)**
14. HONG, K.Y., LEE, H.J. 2015. Evaluation and Management of Antenatal Hydronephrosis. In *Chil Kidney Dis.* ISSN : 2384-0242, 2015, vol. 19, p. 8-13. **(II, B)**
15. CHOI, Y. H. et al. 2016. Ultrasonogtaphy of hydronephrosis in the newborn: a practical review. In *Ultrasonography*. ISSN 2288-5919, 2016, vol. 35, no. 3, p. 98-211. **(III, B)**
16. ILLÉŠOVÁ, E., DEMEŠ, M., DOSTÁLOVÁ, K., a kol. 2010. Chronická obličková choroba – významný celosvetový zdravotný problém. *Verejné zdravotníctvo [online]*. 2010,roč. VII, č. 4, s. 1-8. **(II, B)**
17. KLIMENT, J. 2007. Obštrukčné uropatie. In BREZA, J., KLIMENT, J., VALANSKÝ, L. a kol. *Všeobecná a špeciálna urológia pre poslucháčov lekárskych fakúlt.* Bratislava: Univerzita Komenského, 2007, ISBN 9788022322713 (brož.), s. 97-100. **(I, A)**
18. KOĽVEK, G., KIZEKOVÁ, Z., DLUHOLUCKÝ, M., ANTONYOVÁ, M., PODRACKÁ, Ľ.2012. Terminálne zlyhanie obličiek u detí na Slovensku Epidemiológia z Európskej perspektívy. *Čes-slov Pediat.* 2012,roč. 67 (Suppl 1), s. 18-24. **(III, A)**
19. MAŤAŠOVÁ, K. 2012. Neonatológia. Bratislava: Univerzita Komenského. 2012, 156 s. **(I, A)**
20. NELSON, CP. et al. 2014. Ultrasoundas a screening test for genitourinary anomalies in children with UTI. In *Pediatrics.* ISSNOnline 1098-4275, 2014, 133, e394–e403. **(II, B)**
21. NGUYEN, HT. et al. 2014. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). In *J Pediatr Urol.* ISSN 1477-5131,2014, 10, p. 982–998. **(I, A)**
22. RODRIGUES, M. M. 2014. Congeital Anomalies of the Kidney and the Urinary Trakt (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol.* ISSN 1551-3823, 2014, vol. 33, no. 5-6, p. 293-320. **(I, A)**
23. SEEMAN, T., JANDA, J.2015. Dětská nefrologie . Mladá Fronta , Praha. 2015, 525 s. **(I, A)**
24. SHAMSIEV, A.M. et al. 2012. The efficacy of endosurgical treatment of obstructive uropathies in children. In *Russian Journal of Pediatric surgery.* ISSN 1560-9510,2012, 4, p. 4-6. **(III, A)**
25. Slovenská spoločnosť pre ultrazvuk v medicíne. Dostupné na: https://www.ssum.sk/domov/ **(IV, C)**
26. SMALL, M.J., COPEL, J. A. 2004. Diagnostika a terapie fetální hydronefrózy -doporučení pro praxi. In *Gynekologie po promoci*, ISSN 1213-2578, 2004, č. 3-4, s. 43-51. **(III, A)**
27. ŠAŠINKA M., FURKOVÁ K., KLIMENT J. 2015. Dedičné malformácie močových ciest. In *Pediatria (Bratisl.)*. ISSN 1336-863X, 2015, roč. 10, č. 2, s. 68-76. **(I, A)**

28. ŠAŠINKA, M, FURKOVÁ, K.2014. Chronická obličková choroba. Bratislava: Herba. 2014, 1-360 s. **(I, A)**
29. ŠAŠINKA, M. 2007. Vrodené anomálie obličiek a močových ciest. In ŠAŠINKA, M., -ŠAGÁT, T., -KOVÁCS, L. a spol. *Pediatria.* II zväzok, 2. vyd. Bratislava: Herba, 2007. ISBN 978-80-89171-49-1, s. 756-763. **(I, A)**
30. ŠAŠINKA, M., FURKOVÁ, K. 2014. *Chronická obličková choroba (aktuálne problémy).* Bratislava: Herba, 2014, 360 s. ISBN 978-80-89631-20-9. **(I, A)**
31. ŠAŠINKA, M., -FURKOVÁ, K., -ŠAGÁT, T. 2017. *Dedičné nefropatie.* Vydavateľstvo: Herba, Bratislava, 2017. 408 s. ISBN 978-80-89631-59-9 **(I, A)**
32. ŠAŠINKA, M.2007. Vrodené anomálie obličiek a močových ciest. In: ŠAŠINKA, M., ŠAGÁT, T., KOVÁCS, L., et al. Pediatria. II. zväzok, 2. vydanie, Bratislava: Herba; 2007, s. 756-763. **(I, A)**
33. VIDIŠČÁK M., HUŠTAVOVÁ L. a kol. : *Novorodenecká chirurgia I.,* M-SERVIS 2008. 225 s. ISBN 978-80-969978-1-7.. **(I, A)**
34. ZIBOLEN, M., ČERVEŇOVÁ, O. 2019. Odporučenie odborných spoločností – Neonatologická a Nefrologická sekcia SPS: „Skríning vrodených vývojových chýb obličiek u novorodencov“, 20.05.2019, s. 1-2. **(IV, C)**

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment pacienta s akútnym koronárnym syndrómom

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0084	*15. januára 2020*	*Schválené*	*2.marca 2020*
0084R1	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Martin Studenčan, PhD., Doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

akútny koronárny syndróm, AKS, patofyziológia AKS, stratifikácia rizika, prednemocničný manažment, časové zdržanie, komplikácie infarktu, invazívny manažment AKS, medikamentózna liečba AKS, prevencia AKS, epidemiológia AKS

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

Zoznam skratiek	
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM
ACC	"American College of Cardiology"
ACE	"Angiotensin converting enzyme", Enzým konvertujúci angiotenzín
AED	"Automatic external defibrilator"
AHA	"American Heart Association"
AIM	Akútny infarkt myokardu
AKS	akútny koronárny syndróm
ASA	"Acetylsalicylic acid", kyselina acetylsalicylová
AV	atrioventrikulárny
AVB	Atrio ventrikulárna blokáda
BKK	blokátory kalciového kanála
BĽTR	Blok ľavého Tawarovho ramienka
CABG	"coronary artery bypass graft", aortokoronárny bypass
CHRI	Chronická renálna insuficiencia
CHSZ	Chronické srdcové zlyhávanie
CT	počítačová tomografia "computed tomography"
cTN	kardiálny troponín
EF	ejekčná frakcia
EKG	Elektrokardiogram
ESC	"European Society of Cardiology"
ICHS	Ischemická choroba srdca
IRA	"infarct related artery"
KF	Komorová fibrilácia
KCHS	Koronárna choroba srdca
KPR	kardiopulmonálna resuscitácia
KT	Komorová tachykardia
LDL	"Low density lipoprotein"
LMWH	"low molecular weight heparin", nízkomolekulárny heparín
LVEF	"left ventricular ejection fraction"
ĽK	ľavá komora
MINOCA	"myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries"
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
MRA	blokátor mierálokortikoidných receptorov

MRI	magnetická rezonancia
NAP	nestabilná angína pektoris
NSTE-AKS	Akútny koronárny syndróm bez elevácie ST
NSTEMI	"non ST elevation myocardial infarction"
PET	pozitrónová emisná tomografia "positron emission tomography"
PKI	"percutaneous coronary intervention", perkutánna koronárna intervencia
PN	práceneschopnosť
SPECT	jednofotónová emisná tomografia "single photon emission tomography"
STE-AKS	Akútny koronárny syndróm s eleváciou ST
STEMI	"ST elevation myocardial infarction", infarkt myokardu s eleváciou ST
TNK-tPA	Tenekteplázа
t-PA	Tkanivový plazminogén aktivátor
UFH	"ultrafractionated heparin", štandardný heparín
WHF	"World Heart Federation"
ZZS	Zdravotná záchranná služba

Kompetencie

Prednemocničná starostlivosť

Zdravotnícky záchranár – prvá pomoc, EKG diagnostika STEMI a malígnych arytmií, monitorovanie a udržanie základných životných funkcií, transport do nemocničného zariadenia, rozšírená KPR.

Lekár ZZS - prvá pomoc, EKG diagnostika, monitorovanie a udržanie základných životných funkcií, transport do nemocničného zariadenia, rozšírená KPR, reperfúzna fibrinolytická liečba.

Všeobecný lekár, internista alebo kardiológ - prvá pomoc, EKG diagnostika, zabezpečenie transportu do ústavného zdravotníckeho zariadenia, v prípade STEMI prostredníctvom ZZS.

Nemocničná starostlivosť- všeobecná nemocnica

Lekár na urgentnom príjme – základná diferenciálna diagnostika, komplexná medik. liečba, rozšírená KPR, laboratórna diagnostika, reperfúzna fibrinolytická liečba, konzultácia so špecialistami podľa potrieb zdravotného stavu pacienta, príjem pacienta na lôžkové oddelenie.

Lekár interného/kardiologického oddelenia – komplexná diferenciálna diagnostika, komplexná medikamentózna liečba, rozšírená KPR, laboratórna diagnostika, reperfúzna fibrinolytická liečba, poradenstvo zásad sekundárnej prevencie, konzultácie s vyšším kardiologickým pracoviskom.

Sestra -podávanie farmakoterapie, ošetrovateľský proces a edukácia pacienta a rodinných príslušníkov.

Sociálny pracovník - zabezpečovanie základného alebo špecializovaného sociálneho poradenstva pacientovi a rodine pacienta s akútnym koronárnym syndrómom

Nemocničná starostlivosť - vysoko špecializované kardiologické pracovisko
Lekár kardiologického oddelenia - Komplexná diferenciálna diagnostika a liečba vrátane invazívnych katetrizačných postupov v režime 24 hodín/7 dní. Konzultácie s kardiochirurgickým pracoviskom podľa relevancie.
Sestra -podávanie farmakoterapie, ošetrovateľský proces a edukácia pacienta a rodinných príslušníkov.
Sociálny pracovník - zabezpečovanie základného alebo špecializovaného sociálneho poradenstva pacientovi a rodine pacienta s akútnym koronárnym syndrómom.

Dlhodobá starostlivosť po prepustení
Lekár poskytujúci ambulantnú zdravotnú starostlivosť v špecializačnom odbore vnútorné lekárstvo alebo kardiológia - Dlhodobý dispenzár po prepustení pacienta, implementácia zásad sekundárnej prevencie, možnosť priamej komunikácie s vyšším kardiologický pracoviskom v prípade známok nestability pacientov eventuálne recidívy AKS. Obzvlášť u pacientov po revaskularizácii myokardu je vhodný kardiologický dispenzár.
Všeobecný lekár - implementácia zásad sekundárnej prevencie a zmeny životného štýlu, sledovanie výskytu nežiadúcich účinkov liečby a výskytu event. vysadenia liečby pre "noncompliance", konzultácie so špecialistom kardiológom podľa potreby.
Sestra - podávanie farmakoterapie, ošetrovateľský proces a edukácia pacienta a rodinných príslušníkov.
Sociálny pracovník - zabezpečovanie základného alebo špecializovaného sociálneho poradenstva pacientovi a rodine pacienta s akútnym koronárnym syndrómom.

Cielená rehabilitácia
Moderná kardiológia skrátila rekonvalescenciu a hospitalizáciu pri AKS na niekoľko dní a priestor pre cielené rehabilitačné aktivity v ústavnom zdravotníckom zariadení prostredí je dnes minimalizovaný. Cielená rehabilitácia môže byť individuálna – domáca, či ambulantná, alebo skupinová – najčastejšie formou kúpeľnej liečby. Vhodnosť a význam cielenej rehabilitácie individuálnou, či skupinovou formou by mal posúdiť kardiológ alebo internista, ktorí vo vysoko individuálnych prípadoch môžu odporučiť aj spoluprácu klinického psychológa. Cielenú rehabilitáciu by mal koordinovať a dozorovať zdravotnícky pracovník - fyzioterapeut, lekár fyziatrie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, alebo sestra.

Po prekonaní AKS je zmysluplnosť kúpeľného pobytu podmienená bezprostrednou časovou nadväznosťou
(do 2-3 týždňov po infarkte myokardu) a pod vedením kardiológa alebo internistu zodpovedne pripraveným kúpeľným rehabilitačným programom zahŕňajúcim popri menej dôležitých štandardných kúpeľných procedúrach aj funkčné zhodnotenie pacientov, dávkovaný fyzický tréning, poradenskú činnosť, modifikáciu rizikových faktorov a pod.

Úvod

Akútny koronárny syndróm (AKS) je definovaný ako súbor klinických a laboratórnych symptómov, ktoré vznikajú v dôsledku akútnej ischémie myokardu, najčastejšie v dôsledku aterotrombózy. AKS ako jedna z hlavných príčin morbidity a mortality predstavuje závažný spoločenský a zdravotnícky problém. Komplexný manažment pacientov s akútnym koronárnym syndrómom znamená organizačne, odborne aj finančne mimoriadne náročnú oblasť medicíny. Optimálnu starostlivosť o týchto pacientov nie je možné dosiahnuť bez koordinácie činnosti všeobecných alebo špecializovaných ambulantných lekárov, rýchlej zdravotnej pomoci, interných oddelení, vysokošpecializovaných kardiologických pracovísk a rehabilitačných zariadení zabezpečujúcich následnú rekonvalescenciu a rehabilitačnú liečbu. AKS sa podieľa na celkovej nepriaznivej mortalite a morbidite ICHS jednak priamo v akútnej fáze ochorenia, a jednak nepriamo. Nesprávny manažment pacientov v akútnej fáze ICHS zhoršuje kvalitu života a zvyšuje mortalitu a morbiditu u pacientov aj v chronickej fáze ICHS. V tejto aktualizovanej verzii ŠDTP sú zapracované informácie z posledných oficiálnych Odporúčaní ESC pre manažment NSTE-AKS z roku 2020.

Viaceré sledované parametre v tomto štandardnom diagnostickom a terapeutickom postupe sú klasifikované podľa medzinárodných kritérií - triedy odporúčaní I, IIa, IIb, III a úroveň dôkazov A, B, C podľa Tabuľky č. 1, Tabuľky č. 2.

Tabuľka č.1

Triedy odporúčaní podľa ESC Odporúčaní		
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM	
Triedy odporúčaní	**Definícia**	**Odporúčaná formulácia**
Trieda I	Dôkaz a/alebo všeobecná zhoda, že daná liečba alebo procedúra je prínosná, užitočná a účinná.	Odporúča sa / je indikované.
Trieda II	Rozporné dôkazy a/alebo odlišné názory na prospešnosť/účinnosť danej liečby alebo procedúry.	
Trieda IIa	Prevaha dôkazov/názorov je na strane prospešnosti/účinnosti.	Malo by sa zvážiť.
Trieda IIb	Prospešnosť/účinnosť je menej dobre potvrdená dôkazmi/názormi.	Mohlo by sa zvážiť.
Trieda III	Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že daná liečba nie je užitočná/efektívna a v niektorých prípadoch môže byť škodlivá.	Neodporúča sa.

Tabuľka č.2

Úrovne dôkazov podľa ESC Odporúčaní	
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM
Úroveň dôkazov	**Zdroj**
Úroveň dôkazov A	Údaje odvodené z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo metaanalýz.
Úroveň dôkazov B	Údaje odvodené z jednej randomizovanej klinickej štúdie alebo z veľkých nerandomizovaných štúdií.
Úroveň dôkazov C	Konsenzus názorov expertov a/alebo malé štúdie, retrospektívne štúdie, registre.

Prevencia

Rozvoj aterosklerotického postihnutia tepien a následných komplikácií ako je AKS, je úzko spojený so životným štýlom, predovšetkým fajčením, nesprávnymi stravovacími návykmi a nedostatkom pohybu, ako aj so psychosociálnym stresom. Moderný pohľad na prevenciu kardiovaskulárnych komplikácií spočíva v primeranom spojení celopopulačného prístupu a individuálneho prístupu zameraného na vysoko rizikových jednotlivcov. **Populačný prístup** predstavujú predovšetkým štátom koordinované aktivity zamerané na úpravu životného štýlu, obmedzovanie tukov a soli v potravinách, kampane a legislatívne opatrenia na obmedzovanie fajčenia a pod. Tieto aktivity majú potenciálne najväčší dopad na zníženie výskytu kardiovaskulárnych komplikácií v populácii. **Individuálny prístup** zameraný na vysoko rizikových jednotlivcov je predovšetkým v rukách zdravotníckych pracovníkov. Týchto pacientov z populačného hľadiska je málo a primárne, či sekundárne preventívne opatrenia u týchto pacientov majú veľký význam pre jednotlivcov, avšak spoločenský dopad týchto aktivít je relatívne malý. Podobne ako primárna prevencia, tak aj sekundárna prevencia po prekonaní AKS znamenajú veľkú spoločenskú príležitosť na redukciu kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Hlavné komponenty sekundárnej prevencie, ktoré dokázali signifikantne ovplyvniť spoločenský výskyt kardiovaskulárnej morbidity a mortality sú zákaz fajčenia, zníženie hladiny cholesterolu, adekvátna liečba hypertenzie a diabetu a profylaktické užívanie kyseliny acetylosalicylovej, betablokátorov a ACE inhibítorov. Podrobnejšia analýza zásad prevencie kardiovaskulárnych komplikácií je rozsahovo samostatnou problematikou a presahuje zámer týchto Odporúčaní pre manažment AKS.

Epidemiológia

STE-AKS (STEMI)

Ročný výskyt hospitalizovaných STEMI v európskych krajinách je udávaný od 43 do 144/100 000 obyv.[1] Takáto široká variabilita udávanej incidencie okrem objektívnych geografických a genetických rozdielov a taktiež rozdielov v životnom štýle, pravdepodobne súvisí aj s nejednotnou metodikou diagnostiky a reportovania údajov. Evidenciu STEMI komplikuje aj stále zmätočná medzinárodná klasifikácia chorôb (MKCH), ktorá sa používa v oficiálnych hlásenkách (Hlásenie o hospitalizácii pacienta, Hlásenie o úmrtí) a ktorá s modernou

klasifikáciou AIM (STEMI, NSTEMI) nepočíta[2]. Priemerná ročná incidencia v Európe je 837 hospitalizácií pre STEMI na milión obyvateľov[3].

Podľa zdrojov registra SLOVAKS a kvalifikovaného odhadu, je na Slovensku ročne hospitalizovaných cca 70/100 000 obyvateľov, teda skôr v dolnej polovici pomyselného intervalu 43-144/100 000 obyv., udávaného rôznymi európskymi krajinami. Ročne teda máme na Slovensku cca 3850 hospitalizovaných prípadov STEMI[1,4]. Pozornosti unikajú hlavne tzv. "prechodené" STEMI a taktiež náhle úmrtia na STEMI, ktoré sa do nemocníc nedostali. Celkový výskyt hospitalizovaných aj nehospitalizovaných STEMI však bude oveľa vyšší a podľa kvalifikovaného odhadu môže dosahovať cca 9300 prípadov STEMI ročne.

NSTE-AKS
Podľa literárnych údajov je výskyt NSTE-AKS je cca 4-násobne častejší ako výskyt STE-AKS, avšak jeho skutočný výskyt na Slovensku, podobne ako v prípade STEMI, nie je dobre zmapovaný. Publikované európske údaje poukazujú na incidenciu NSTE-AKS cca 3000 prípadov /1 milión obyvateľov, avšak medzi jednotlivými krajinami sú značné rozdiely[5]. Počet NSTE-AKS na Slovensku je možné odhadnúť na cca 16500 prípadov za rok.

Patofyziológia

Akútny koronárny syndróm je akútnou komplikáciou aterosklerotického procesu. Variabilita rizikových faktorov sama osebe nevysvetľuje rozdiely vo výskyte ateroskleróz, eventuálne jej klinickej manifestácii. Je zrejmé, že dôležitú úlohu tu zohráva aj genetická dispozícia. AKS väčšinou vzniká ako následok ruptúry alebo erózie aterosklerotického plátu v koronárnej cieve s rozdielnym stupňom nasadajúcej trombózy a distálnej embolizácie. Rozdielny stupeň nasadajúcej trombózy a distálnej embolizácie spôsobuje rôznu klinickú manifestáciu. V prípade úplnej koronárnej oklúzie sa potom klinický priebeh zväčša manifestuje ako STEMI, v prípade neúplného, alebo tranzitórneho uzáveru zasa ako NSTEMI alebo NAP. Prítomnosť trombu je možné koronarograficky dokumentovať u 90 % pacientov so STEMI, ale iba u 1% pacientov so stabilnou anginou pectoris a asi u 35-75 % pacientov s NAP alebo NSTEMI6. Poškodenie aterosklerotického plátu býva zároveň spojené aj so zápalovými zmenami a rôznym stupňom vazokonstrikcie, ktoré sa v konečnom dôsledku taktiež podieľajú na subakútnej, alebo akútnej redukcii dodávky kyslíka do myokardu. [6,7]

Klasifikácia

Kľúčovým úvodným vyšetrením je EKG, ktoré umožní prakticky okamžite odlíšiť dve základné klinické jednotky, ktoré je potrebné chápať ako tzv. pracovnú diagnózu a to :

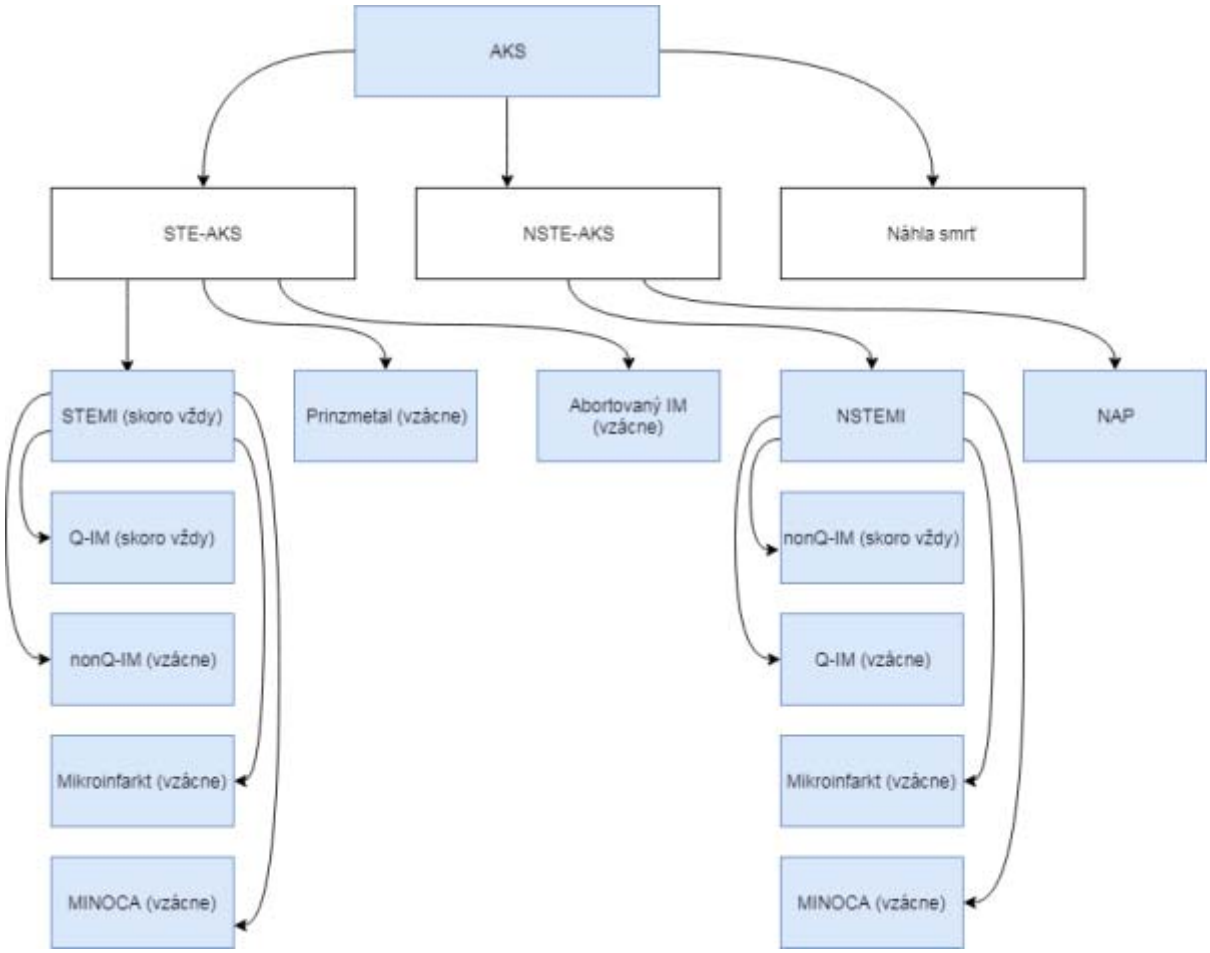
a) Akútny koronárny syndróm s eleváciou ST na EKG (STE-AKS),
b) Akútny koronárny syndróm bez elevácie ST na EKG (NSTE-AKS).

Ak u pacientov s STE-AKS v sére dokumentujeme vzostup markerov nekrózy, stav je možné uzatvoriť ako **STEMI** („ST-Elevation Myocardial Infarction“). Pacient prezentovaný s eleváciami ST na EKG nemusí byť nakoniec záverovaný ako infarkt myokardu. Vo vzácnych prípadoch pri včasnej rekanalizácii cievy dôjde nakoniec k ústupu EKG zmien a vzostup biochemických markerov nekrózy nie je zachytený. V takom prípade hovoríme

o abortovanom (zrušenom) infarkte. V iných prípadoch ďalší klinický priebeh potvrdí, že elevácie ST na EKG boli súčasťou klinického obrazu Prinzmetalovej angíny a diagnóza infarktu sa teda taktiež nepotvrdí. Neischemickú etiológiu majú elevácie ST pozorované pri akútnej perikarditíde, ktorá sa na úvod dá ľahko pomýliť s STE-AKS.

Akútny koronárny syndrómom bez elevácie ST v sebe skrýva dve podjednotky a to nestabilnú anginu pectoris **(NAP)** a infarkt myokardu bez elevácie ST **(NSTEMI)**. Pre diagnózu NSTEMI je potrebné dokumentovať vzostup sérových markerov nekrózy. V klinickej praxi sme sa zriedka stretávali so situáciou, kedy pacient s klinickými symptómami ischémie myokardu , EKG dynamikou a vzostupom kardiošpecifických enzýmov bol klasifikovaný ako jasný NSTEMI, alebo STEMI a napriek tomu pri následnej koronarografii sa nezistilo signifikantné koronárne poškodenie. Nové Odporúčania ESC pre manažment STEMI z roku 2017 pre túto kategóriu pacientov zaviedli nový termín „MINOCA“, čo je skratka pre „myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries“[1]. Aktuálnu terminológiu AKS prehľadne zobrazuje diagram (Obrázok č. 1):

Obrázok č. 1: TERMINOLÓGIA AKS



Klinický obraz

STE –AKS (STEMI)

U symptomatických pacientov sú ťažkosti opisované zväčša ako tlak, zvieranie, pálenie na hrudi. Tieto pocity môžu taktiež vyžarovať, alebo aj vznikať v oblastiach ako krk, sánka, medzilopatková oblasť, horné končatiny, epigastrium. Ťažkosti typicky trvajú dlhšie ako 30 minút. K pridruženým symptómom patrí nauzea, vomitus, únava, slabosť, závrat, studený pot, synkopa. Ako dôsledok bolesti a hyperventilácie sa môžu objaviť parestézie. Nie vždy sa však STEMI manifestuje bolesťou na hrudi. Framinghamská štúdia ako prvá poukázala na skutočnosť, že až polovica všetkých infarktov môže prebiehať klinicky nemo, bez toho, aby pacient o tom vedel. Klinicky nemé infarkty sa vyskytujú častejšie u starších ľudí, žien, diabetikov a u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania[8,9]. U týchto pacientov, ako aj u pacientov s modifikovaným EKG pri kardiostimulačnom rytme, alebo pri BĽTR či BPTR, by preto mal lekár zvýšiť svoju mieru podozrenia na infarkt myokardu.

NSTE-AKS

Klinický obraz pri NSTE-AKS môže byť pomerne rôznorodý. Zahŕňa novú prolongovanú anginóznu bolesť ("de novo" angína), nový vznik námahovej anginy pectoris (trieda II-III podľa klasifikácie CCS), destabilizáciu predtým stabilnej anginy pectoris ("crescendo" angína), alebo poinfarktovú angínu. Typicky máva anginózna bolesť charakter zvierania, alebo pálenia na hrudi, môže vyžarovať do horných končatín (častejšie vľavo), krku, alebo brady , viac alebo menej dobre reaguje na podanie nitroglycerínu. Zriedkavé však nie sú ani atypické prezentácie a to častejšie u starších pacientov (nad 75 rokov), diabetikov, žien, pri renálnej insuficiencii a demencii. Atypické prejavy AKS môžu zahŕňať bolesti v epigastriu, náhle poruchy trávenia, pichavé opresie na hrudi, bolesti pleuritického charakteru, palpitácie alebo progredujúcu dýchavicu.[10-12]

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Medzinárodná expertná skupina (Task Force) vypracovala ako konsenzus odborných spoločností ESC,ACC,AHA,WHF v roku 2018 už štvrtý dokument nazývaný **Univerzálna definícia infarktu myokardu**[13], ktorá pri klasifikácii infarktu neberie do úvahy prítomnosť, či neprítomnosť elevácií ST na EKG. Podľa tohoto konsenzu je akékoľvek zvýšenie kardiálneho troponínu (cTN) považované za prejav "**poškodenia myokardu**". O akútnom poškodení myokardu hovoríme vtedy, ak je prítomný vzostup a/alebo pokles hladiny troponínu.

Pojem infarkt myokardu má byť používaný pre tie typy poškodenia myokardu, keď popri vzostupe a/alebo poklese troponínu sú prítomné klinické známky akútnej ischémie myokardu t.j. aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

- Symptómy ischémie myokardu,
- Nové ischemické EKG zmeny v EKG obraze,
- Vývoj patologických Q vĺn v EKG obraze,
- Dôkaz novej straty viabilného myokardu alebo nové regionálne poruchy kinetiky dokumentované niektorou zo zobrazovacích metodík (Echokardiografia, Dobutamínová záťažová echokardiografia, SPECT, PET- CT, MRI),
- Identifikácia intrakoronárneho trombu pri koronarografii alebo autopsii (neplatí pre infarkt typu 2 a 3. Pitevný dôkaz aterotrombózy v koronárnej tepne zodpovedajúcej lokalite infarktu svedčí pre infarkt typu 1).

Klinická klasifikácia jednotlivých typov infarktu, tak ako ich uvádza Univerzálna definícia infarktu myokardu je:

Typ 1

Infarkt myokardu v dôsledku ischémie spôsobenej aterotrombózou, ktorá vo väčšine prípadov vznikne ako komplikácia aterosklerotického plaku (ruptúra, alebo erózia) .

Typ 2

Infarkt myokardu, spôsobený ischémiou v dôsledku nerovnováhy medzi požiadavkou myokardu na kyslík a jeho ponukou pri stavoch ako napr. endotelová dysfunkcia, koronárne spazmy, koronárna embólia, tachy/brady arytmia, anémia, respiračná insuficiencia, hypertenzia, alebo hypotenzia.

Trvalé zvýšenie hladiny cTN bez typickej dynamiky vzostupu a/alebo poklesu je prejavom **chronického poškodenia myokardu**, ktoré je potrebné odlíšiť od infarktu myokardu. Typickým príkladom chronického poškodenia myokardu je zvýšenie hladiny cTN pri CHSZ, alebo CHRI. Logicky, infarkt myokardu a chronické poškodenie myokardu môžu aj koexistovať.

Typ 3

Smrteľný infarkt myokardu bez dostupnosti biomarkerov. Smrť sprevádzaná symptómami ischémie myokardu so sprievodnými predpokladane novými ischemickými EKG zmenami alebo komorovou fibriláciou, keď biomarkery nestihli byť odobrané, alebo smrť nastala tak skoro, že k vyplaveniu biomarkerov ešte nestihlo dôjsť.

Typ 4a

Infarkt myokardu v súvislosti s PKI. U pacientov s normálnou bazálnou hladinou v cTN pre periprocedurálny IM je potrebné dokumentovať vzostup cTN na viac ako **5-násobok normálnej hodnoty**. Nižší vzostup je prejavom **poškodenia myokardu** a je častou súčasťou procedúry PKI.

Pre dôkaz IM musí byť zároveň prítomná ischemická symptomatológia, alebo nová patologická Q-vlna na EKG, alebo ischemické EKG zmeny, alebo koronarografický dôkaz procedurálnej komplikácie, alebo zobrazovacou technikou dokumentovaná strata viabilného myokardu, či nové regionálne poruchy kinetiky. U pacientov so stabilne zvýšenou hodnotou cTN je pre periprocedurálny IM potrebné dokumentovať vzostup cTN aspoň o 20 % oproti hodnote pred procedúrou, pričom pravidlo aspoň 5-násobku normy musí byť taktiež zachované.

Typ 4b

Infarkt myokardu v súvislosti s trombózou stentu. Pre trombózu stentu sa odporúčajú nasledujúce časové kritéria: 0-24 hod- akútna, 24 hod až 30 dní- subakútna, 30 dní až 1 rok- neskorá, nad 1 rok- veľmi neskorá trombóza stentu.

Typ 4c

Infarkt myokardu v súvislosti s restenózou stentu.

Typ 5

Infarkt myokardu v súvislosti s CABG.

Pri aorto-koronárnom bypasse (CABG) u pacientov s normálnou bazálnou hladinov cTN pre periprocedurálny IM je potrebné dokumentovať vzostup cTN na viac ako **10-násobok normálnej hodnoty**. Pre dôkaz IM musí byť zároveň na EKG prítomná nová patologická Q-vlna, alebo nové ischemické EKG zmeny, alebo dokumentovaný angiografický dôkaz koronárnej oklúzie, či oklúzie štepu, alebo zobrazovacou technikou dokumentovaná strata viabilného myokardu, či nové regionálne poruchy kinetiky.

U pacientov so stabilne zvýšenou hodnotou cTN je pre periprocedurálny IM potrebné dokumentovať vzostup cTN aspoň o 20% oproti hodnote pred procedúrou, pričom pravidlo aspoň 10-násobku normy musí byť taktiež zachované.

Typy infarktu myokardu 1, 2, 3, 4a, 4b, 4c a 5 definované v tejto Univerzálnej klasifikácii nemajú žiadny vzťah k manažmentu pacientov, posudkovým aspektom ani závažnosti stavu. Každý z týchto typov môže prebiehať benígne alebo malígne, každý z nich môže vyžadovať iný typ liečby. V platnosti preto zostáva aj naďalej platná klasifikácia infarktu na STEMI a NSTEMI, keďže všetky platné európske aj americké odporúčania pre manažment týchto stavov vychádzajú z tejto praktickej klasifikácie. Pre každodennú klinickú prax je vhodné štandardne uvádzať typ infarktu myokardu v zátvorke vo formách, ako uvádzajú nasledujúce príklady[2]:

Akútny STEMI (typ 1)
Stav po STEMI (typ 4a)
Akútny NSTEMI (typ 5)
Stav po NSTEMI (typ 2)
Akútny STEMI (typ 1, MINOCA)
St.p.NSTEMI (typ 2, MINOCA)
a pod.

Liečba

STEMI

<u>Včasná fáza a reperfúzna liečba</u>

Z hľadiska prognózy pacientov sú kľúčové organizačné a liečebné opatrenia v prednemocničnej a včasnej nemocničnej fáze STEMI. Cieľom je rýchle spriechodnenie uzavretej koronárnej tepny a snaha o maximálne skrátenie tzv. celkového ischemického intervalu. Malígna arytmia (komorová fibrilácia, alebo komorová tachykardia) môžu spôsobiť okamžitú zástavu obehu. Rýchla elektrická defibrilácia je v tomto prípade život zachraňujúci výkon. Prínosom sú automatické externé defibrilátory (AED) zmysluplne umiestnené v teréne. Podmienkou efektivity programu AED je ich centrálna evidencia a možnosť navigácie záchrancu zo strany operačného strediska, ale predovšetkým umiestnenie AED u širšieho okruhu tzv. prvých responderov (hasiči, polícia a pod.)

Primárna reperfúzna liečba je indikovaná u pacientov s klinickými príznakmi STEMI a eleváciami ST segmentu na EKG, alebo s obrazom nového (predpokladane nového)

BĽTR, či BPTR, do 12 hodín od vzniku príznakov. U pacientov s príznakmi pretrvávajúcej ischémie a pretrvávajúcimi elevániam ST na EKG je možné primárnu reperfúznu liečbu aplikovať aj po 12 hodinách. Primárnu reperfúznu liečbu je v súčasnosti možné vykonať ako mechanické spriechodnenie tepny pomocou perkutánnej koronárnej intervencie **(primárna PKI)**, alebo aplikovať medikamentóznu **fibrinolýzu**. V prednemocničnej a včasnej fáze STEMI sa celkovo kladie dôraz na minimalizáciu celkového ischemického intervalu. Pacient by mal absolvovať čo najskôr reperfúznu liečbu. Rozhodovacím kritériom pre typ reperfúznej stratégie je odhadovaný interval EKG-PKI. Ak je tento odhad > 120 minút, fibrinolytická liečba má prednosť pred transportom ku primárnej PKI. Cieľom je, aby primárna PKI bola realizovaná najneskôr do 90 minút a fibrinolytická liečba do 10 minút od EKG diagnózy STEMI. Všetci pacienti po fibrinolýze by sa mali následne do 24 hod podrobiť aj koronarografickému vyšetreniu a eventuálnej záchrannej, alebo odloženej PKI (farmakoinvazívna stratégia). Emergentnú PKI (tzv. "rescue PCI") potrebujú tí pacienti po fibrinolýze, u ktorých klinický priebeh a EKG svedčia pre neúspešnú rekanalizáciu tepny1.

Z hľadiska termínu "primárna" PKI časový aspekt nehrá rolu. Primárna PKI je definovaná ako „Emergentná PKI balónom, stentom alebo inou validovanou metodikou, vykonaná na IRA u pacienta so STEMI bez predchádzajúcej fibrinolytickej liečby" 1. Takejto definícii bude potrebné prispôsobiť aj štatistiky primárnej PKI poskytované jednotlivými vysokošpecializovaným kardiologickými pracoviskami (PKI-centrá). Optimálne načasovanie primárnej PKI je popísané vyššie. Prvá diagnostika STEMI sa naďalej opiera o klinický obraz a 12-zvodové EKG. U pacientov s typickým klinickým obrazom STEMI a prítomnosťou ramienkového bloku (BĽTR či BPTR) má byť zvažovaná stratégia primárnej PKI, podobne ako pri jasnom EKG obraze akútneho STEMI. Tento prístup nemení ani skutočnosť, že ramienkový blok bol na EKG dokumentovaný už aj v minulosti. U pacientov s pretrvávajúcim bezvedomím po zástave obehu je cielený komplexný teplotný manažment (terapeutická hypotermia 32-36 C°) indikovaný (indikácia I), avšak rutinné prednemocničné ochladzovanie veľkým objemom chladnej infúzie u pacientov po zástave obehu je kontraindikované (indikácia III)1.

<u>Organizačné opatrenia</u>

Skrátenie celkového ischemického času je možné dosiahnuť týmito opatreniami:

- opatrenia zvyšujúce edukovanosť obyvateľstva o príznakoch infarktu myokardu a potrebe privolania záchrannej zdravotnej služby,
- optimalizácia dojazdových časov ZZS, priame transporty pacientov z terénu na katetrizačný sál PKI–centier (edukácia posádok ZZS v EKG diagnostike, technická možnosť diaľkovej konzultácie EKG s lekárom špecialistom). Interval "EKG-dvere". Využitie telemedicíny a spôsob diaľkovej konzultácie EKG bližšie určuje Odborné usmernenie MZ SR zo dňa 3.sept. 2018, citované v kapitole 19,
- minimalizácia časových strát do realizácie primárnej PKI. Interval "dvere-PKI", alebo tiež D2B("door to balloon"),
- dostupnosť prednemocničnej fibrinolýzy v indikovaných prípadoch.

Medikamentózne opatrenia

Tabuľka č. 3:

<table>
<tr><th colspan="3">Akútna antitrombotická liečba</th></tr>
<tr><td colspan="3">ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM</td></tr>
<tr><th>Plánovaná fibrinolytická liečba</th><th>Plánovaná primárna PKI</th><th>Bez reperfúznej liečby</th></tr>
<tr><td>ASA 200mg</td><td>♦ ASA 200mg</td><td>ASA 200mg</td></tr>
<tr><td>♦ Klopidogrel 300mg
(>75 rokov: 75mg)</td><td rowspan="2">♦ Tikagrelor 180 mg
alebo
Prasugrel 60 mg
alebo
Klopidogrel 600 mg</td><td>♦ Klopidogrel 300mg</td></tr>
<tr><td>♦ UFH 60 I.U./kg i.v.bolus
alebo
Enoxaparin
≤75 rokov: 30mg i.v. +
1mg/kg s.c. o 15 min neskôr.
>75 rokov: 0,75mg/kg s.c.</td><td>♦ Enoxaparin 0,5mg/kg i.v.
alebo
UFH 60 I.U./kg i.v.bolus</td><td>♦ UFH 60 I.U./kg i.v.bolus
alebo
Fondaparinux 2,5 mg i.v.
alebo
Enoxaparin
≤75 rokov: 30mg i.v. +
1mg/kg s.c. o 15 min neskôr.
>75 rokov: 0,75mg/kg s.c.</td></tr>
</table>

Fibrinolýza:
Vzhľadom na bolusovú aplikáciu, ideálnym trombolytikom pre prednemocničné podávanie je tenekteplázа (TNK-tPA). Pred podaním je potrebné vylúčiť kontraindikácie fibrinolýzy. Alternatívnou, rovnako účinnou liečbou je altepláza, ktorá má nevýhodu infúzneho podávania.

Kyslík:
Podávanie kyslíka sa doporučuje pri poklese arteriálnej saturácie pod 90 %.

Morfín pri výraznej bolesti:
Podáva sa 4-8 mg morphin sulfátu i.v. , a opakovane 2mg i.v. v 5 až 15 minútových intervaloch.

Chronická antitrombotická liečba:
Rutinne sa podáva kombinácia ASA s tikagrelorom, alebo prasugrelom počas 12 mesiacov. Dĺžka liečby, dávkovanie event. kombinácia s antikoagulačnou liečbou však môžu byť modifikované v závislosti na individuálnom posúdení miery trombotického a hemoragického rizika.[20] Preferencia tikagreloru alebo prasugrelu je na Slovensku daná platným indikačným obmedzením.

Betablokátory:
V prvých 48 hodinách je vhodné zvážiť perorálnu formu betablokátora, ktorý by mal pacient užívať aj dlhodobo, v rámci sekundárnej prevencie.

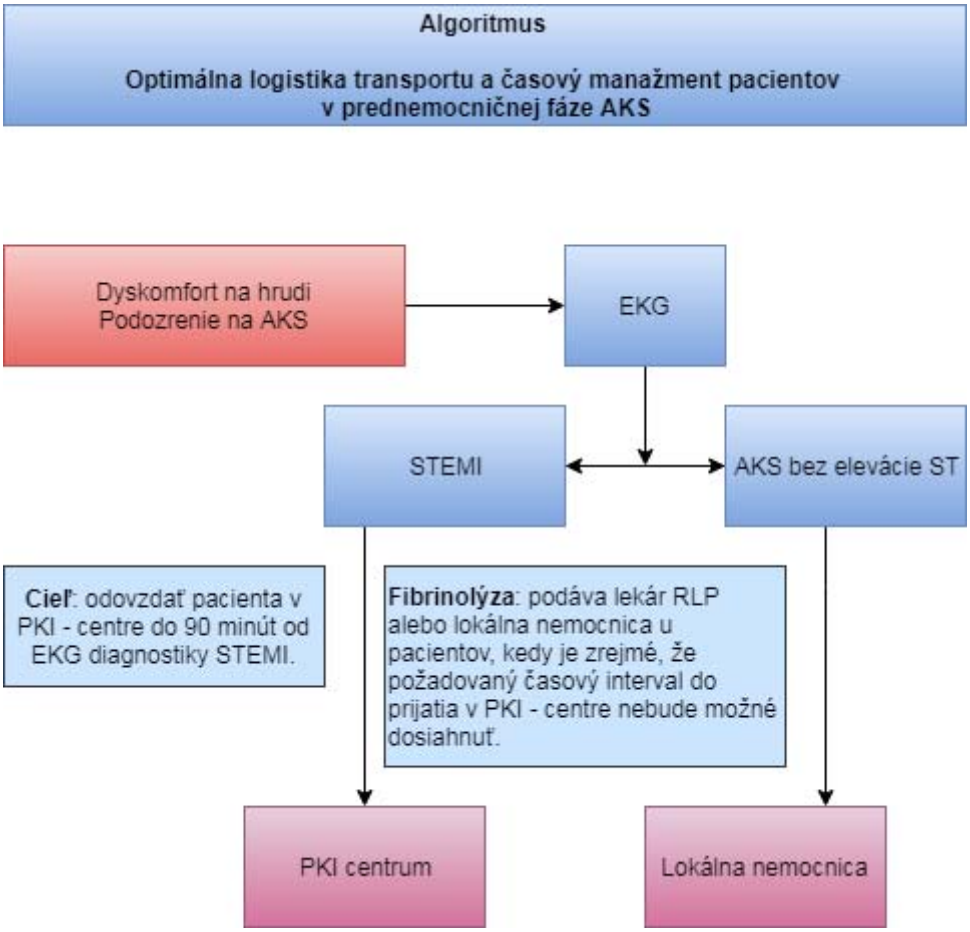
Inhibícia renin-angiotenzin-aldosterónového systému:
ACE inhibítory je možné doporučiť do dlhodobej liečby všetkým pacientom po STEMI . U pacientov, ktorí netolerujú ACE inhibítor a súčasne majú známky srdcového zlyhávania, alebo dysfunkciu ĽK je vhodné indikovať AT1 blokátor. Dlhodobá aldosterónová blokáda (eplerenon) je indikovaná u pacientov bez známok renálnej insuficiencie a hyperkaliémie, ktorí užívajú ACE a betablokátory, majú ≤EF 40 % a majú prejavy CHSZ(Nyha II-IV), alebo diabetes.

Statíny:
U všetkých pacientov so STEMI, nezávisle na hladine cholesterolu, je indikovaná včasná liečba vysoko dávkovanými statínmi. Najlepšie overeným statínom v tejto indikácii je atorvastatin 80 mg. Po 4-6 týždňoch je **vhodné** vyšetrenie hladiny LDL cholesterolu, **overenie dosiahnutia** cieľovej hodnoty LDL ≤ 1,8 mmol/l **a v prípade nedosahovania cieľových hodnôt zváženie kombinovanej hypolipidemickej liečby.**

Gastrointestinálna protekcia inhibítormi protónovej pumpy:
Liečba inhibítormi protónovej pumpy je opodstatnená na zníženie hemoragických komplikácií počas duálnej protidoštičkovej, či tripletnej antitrombotickej liečby.

Liečba diabetes mellitus:
Cieľom liečby je udržať hodnoty glykémie ≤11mmol/l a vylúčiť epizódy hypoglykémie <5mmol/l. Metformin je potrebné vylúčiť u pacientov s prejavmi srdcového alebo renálneho zlyhávania. V individuálnych prípadoch je potrebná infúzna inzulínová liečba s dôslednými kontrolami glykémie.[1]

Diagram č. 2 ilustruje optimálnu logistiku transportu a časový manažment pacientov v prednemocničnej fáze AKS.



Tabuľka č.4:[1]

Odporúčania pre reperfúznu liečbu		
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM		
Odporúčania	**Trieda[a]**	**Úroveň[b]**
Reperfúzna terapia je indikovaná u všetkých pacientov s ichemickými symptómami, ktoré trvajú ≤ 12 hodín a prertvávajú ST elevácie v EKG.	I	A
Primárna PKI je preferonovaná pred fibrinolýzou pri dodržaní časových intervaloch.	I	A
Ak nie je možné vykonať primárnu PKI s časových dôvodov, je odporúčaná fibrinolytická terapia počas 12hodín od nástupu ischemických symptómov ak nie sú kontraindikácie k jej podaniu.	I	A
V neprítomnosti elevácii ST segmentu, primárna PKI stratégia je indikovaná u pacientov s podozrením pretrvávania ischemickým symptómov sugestívnych pre infarkt myokadu a s minimálne jedným z nasledujúcich kritérii : - hemodynamická instabilita alebo kardiogénny šok - rekurrentná alebo pretrvávajúca bolesť na hrudníku nereagujúca na farmakologickú liečbu - život ohrozujúce arytmie alebo zástava srdca - mechanické komplikácie infarktu myokardu - akútne srdcové zlyhanie - rekurrentné dynamické zmeny ST-segment alebo Tvlny, konrétne ak sú prítomné aj intermitné ST elevácie	I	C
Skorá angiografia (do 24 hodín) je doporúčená ak nastala kompletná rezolúcia symptómov a ST elevácii, buď spontánne alebo po podaní nitroglycerínu (za predpokladu, že nedôjde k opätovnej rekurencii symptómov alebo ST elevácii).	I	C
U pacientov so symptómami nad 12hodín je zvolená primárna PKI stratégia ak je sugestívne ischémiou prítomná hemodynamická instabilita alebo život ohrozujúce arytmie. Rutinna primárna PKI stratégia by mala byť zvažovaná u pacientov, ktorí sa dostavia neskôr tj 12 - 48hodín od začiatku symtómov.	IIa	B
U asymptomatických pacientov, rutinna PKI uzavretej ISA >48 hodín od diagnózy STEMI nie je indikovaná.	III	A

Tabuľka č.5:[1]

Rutinne podávané liečivá v akútnej a subakútnej fáze a v dlhodobom sledovaní: betablokátory, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, antagonisty angiotenzínu II, blokátory mineralokortikoidných receptorov, a lipidy znižujúce liečivá po infarkte myokardu s eleváciami ST segmentu.

Odporúčania	Trieda[a]	Úroveň[b]
Betablokátory		
Liečba orálnymi betablokátormi je indikovaná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a/alebo u pacientov s EF ĽK ≤ 40% pri absencii kontraindikácií.	I	A
Intravenózne betablokátory by sa mali zvážiť pri príjme u pacientov podstupujúcich primárnu PKI pri absencii kontraindikácií, známok srdcového zlyhávania a pri sTK >120mmHg.	IIa	A
Iniciácia liečby orálnymi betablokátormi počas hospitalizácie s jej následným pokračovaním po prepustení by sa mala zvážiť u všetkých pacientov pri absencii kontraindikácií.	IIa	B
Intravenózne betablokátory sa nesmú podávať u pacientov s hypotenziou, závažným srdcovým zlyhávaním, AV blokom, alebo závažnou bradykardiou.	III	B
Lipidy znižujúce liečivá		
Odporúča sa započať terapiu vysoko dávkovaným statínomc čo najskôr a udržovať ju dlhodobo pri absencii kontraindikácií.	I	A
Ako cieľová hodnota LDL-C sa doporučuje <1,8mmol/l (70mg/dl), alebo aspoň 50% zníženie, ak je vstupná hladina LDL-C medzi 1,8-3,5mmol/l (70-135mg/dl).	I	B
Vyšetrenie lipidového profilu sa odporúča čo najskôr pri príjme u všetkých pacientov so STEMI.	I	C
U vysokorizikových pacientov s LDL-C ≥1,8mmol/l (≥70 mg/dl) napriek maximálnej tolerovanej dávke statínu by sa malo zvážiť pridanie ďalších antilipidemík.	Iia	A

Rutinne podávané liečivá v akútnej a subakútnej fáze a v dlhodobom sledovaní: betablokátory, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, antagonisty angiotenzínu II, blokátory mineralokortikoidných receptorov, a lipidy znižujúce liečivá po infarkte myokardu s eleváciami ST segmentu. (pokračovanie)

Odporúčania	Trieda[a]	Úroveň[b]
ACE inhibítory/antagonisty angiotenzínu II		
Započatie liečby ACE inhibítormi sa odporúča v prvých 24 hodinách od vzniku STEMI u pacientov so známkami srdcového zlyhávania, systolickej dysfunkcie ĽK, diabetom alebo predným infarktom.	I	A
Antagonisty angiotenzínu II, preferenčne valsartan, sú alternatívou k ACE inhibítorom u pacientov so srdcovým zlyhávaním a/alebo systolickou dysfunkciou ĽK, obzvlášť u pacientov, ktorí netolerujú ACE inhibítory.	I	B
ACE inhibítory by mali byť preferované u všetkých pacientov pri absencii kontraindikácií.	IIa	A
Blokátory mineralokortikoidných receptorov		
U pacientov s EF ĽK ≤ 40% a srdcovým zlyhávaním alebo diabetom, ktorí už sú liečení ACE inhibítorom a betablokátorom, sa odporúča podávanie MRA pri absencii renálneho zlyhávania alebo hyperkaliémie.	I	B

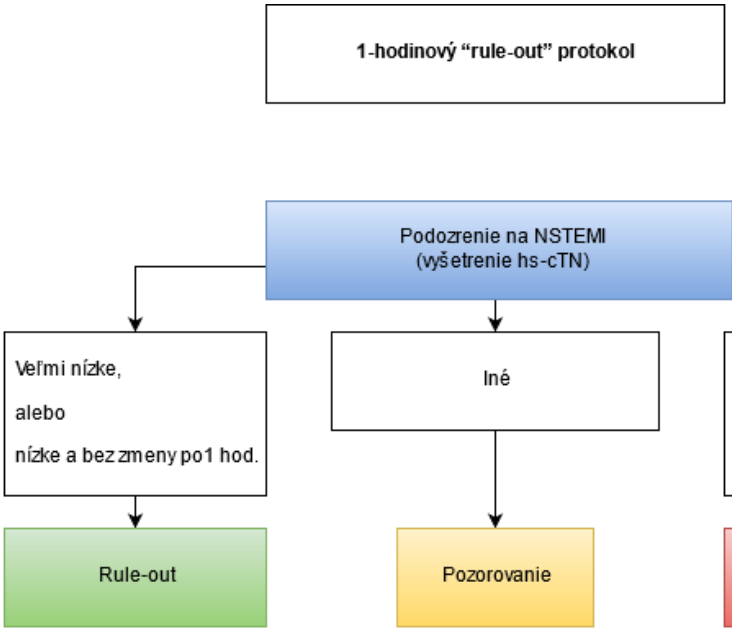
Dĺžka hospitalizácie

Rutinný monitoring EKG na koronárnej jednotke alebo JIS je vyžadovaný minimálne 24 hodín od vzniku STEMI. Tento minimálny interval je nutné individuálne predlžovať podľa klinických okolností ako je výskyt signifikantných arytmií, zlá funkcia ĽK, hemodynamická nestabilita, neúspešná revaskularizácia, kritický koronárny nález a pod. U pacientov s radiálnym katetrizačným prístupom a nekomplikovaným priebehom je možná mobilizácia už v prvom dni hospitalizácie. Klinické štúdie dokumentujú, že ani včasná emisia nekomplikovaných pacientov nemá negatívny dopad na ich prognózu. Nízkorizikoví pacienti po úspešnej PKI môžu byť bezpečne prepustení dokonca už na 2. alebo 3. deň po PKI1.

NSTE-AKS (NAP/NSTEMI)[14]

Vzhľadom na veľké množstvo pacientov prezentovaných s opresiou na hrudi a limitovanú lôžkovú kapacitu pracovísk, prínosným sa stal medzinárodne akceptovaný tzv. 1-hodinový "rule-out" protokol, ktorý umožňuje na urgentných príjmoch rýchlo vyselektovať pacientov, u ktorých urgentná hospitalizácia eventuálne nie je nutná. Ide o využitie hypersenzitívnych testov na stanovenie hladiny troponínu (hs-cTN), ktorá sa stanoví pri prvej prezentácii pacienta a potom opäť po hodinovej observácii. Na základe týchto dvoch hodnôt je možné vyselektovať pacientov s pravdepodobnou diagnózou NSTEMI, alebo naopak tých, u ktorých sa o diagnózu NSTEMI pravdepodobne nejedná. Tento "rule-out" protokol musí však byť využívaný v kontexte všetkých dostupných klinických informácií, vrátane opakovaného vyšetrenia EKG. Vyšetrovací algoritmus je zobrazený na Obr. č. 2.

Algoritmus č. 3: **1-hodinový "rule-out" protokol.**



	Veľmi nízke	Nízke	Bez zmeny po 1 hod.	Vysoké	Významný nárast po 1 hod.
hs-cTNT (Elecsys Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
hs-cTNI (Architect, Abott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
hs-cTNI (Centaur, Siemens)	<3	<6	<1	≥120	≥12

Zdroj: autori štandardu.

Na obrázku sú uvedené hraničné hodnoty pre vylúčenie/potvrdenie NSTEMI pri včasnej prezentácii pacienta, podľa troch rôznych komerčne dostupných testov na vyšetrovanie hs-cTN.

Cieľom liečby je zabezpečiť optimálnu medikamentóznu anitischemickú a antitrombotickú liečbu a u vhodných pacientov taktiež koronárnu revaskularizáciu pomocou PKI alebo CABG. Kľúčovým aspektom je individuálna stratifikácia rizika, zváženie invazívneho postupu a nasadenie primeranej antitrombotickej liečby. Tabuľka č.6 uvádza odporúčané časovanie koronarografie vo vzťahu ku stratifikácii rizika.

Tabuľka č. 6:

Stratifikácia rizika u pacientov s NSTE-AKS		
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM	
Typ rizika	**Kritériá**	**Invazívny postup**
Veľmi vysoké riziko	Hemodynamická nestabilita Kardiogénny šok Rekurentná/refaktérna bolesť na hrudi napriek liečbe Život ohrozujúce arytmie Mechanické komplikácie IM Kardiálna dekompenzácia jasne vo vzťahu ku NSTE-AKS Depresie ST segmentu >1mm/6 zvodov plus ST elevácie aVR a/alebo V1	Okamžitý invazívny postup (<2 hod.)
Vysoké riziko	Potvrdená dg NSTEMI Dynamické ST-T zmeny (symptom., alebo tiché) St.p.KPR bez elevácií ST, bez kardiogénneho šoku GRACE skóre >140	Včasný invazívny postup (<24 hod.)
Nízke riziko	Neprítomné kritériá uvedené vyššie	Selektívne invazívny postup

Medikamentózna liečba

Betablokátory:
Perorálna liečba betablokátorom je indikovaná u všetkých pacientov s dysfunkciou ĽK, ak nemajú kontraindikáciu. U pacientov chronicky užívajúcich betablokátor treba v liečbe pokračovať, s výnimkou pacientov so známkami hemodynamickej nestability.

Nitráty:
Neexistujú randomizované, placebom kontrolované štúdie, ktoré by potvrdzovali prognostický význam nitrátov, ani jasne doporučovali intenzitu a trvanie liečby. Klinické skúsenosti však dokazujú symptomatickú úľavu pre pacientov.

Blokátory kalciového kanála:
Vo všeobecnosti je možné BKK doporučiť ako symptomatickú liečbu do kombinácie ku betablokátorom a nitrátom, eventuálne ako náhradu betablokátorov, ak sú tieto kontraindikované.

Antikoagulačná liečba:
Parenterálna antikoagulačná liečba je indikovaná u všetkých pacientov s NSTE-AKS. Po úspešnej PKI je vo väčšine prípadov možné liečbu ukončiť. U pacientov manažovaných konzervatívne pokračuje počas celej hospitalizácie. S prihliadnutím na účinno-bezpečnostný profil je liekom prvej voľby fondaparín. Enoxaparín je indikovaný ak fondaparín nie je dostupný, alebo ak je pacient bezprostredne plánovaný na invazívny katetrizačný postup.

Antiagregačná liečba:
Klopidogrel je indikovaný u všetkých pacientov s NSTE-AKS (pri neprítomnosti kontraindikácie) v kombinácii s ASA počas 12 mesiacov od príhody.
Tikagrelor je indikovaný prednostne pred Klopidogrelom u pacientov so stredným a vysokým rizikom.

Prasugrel je indikovaný prednostne pred Klopidogrelom u pacientov so známou koronárnou anatómiou plánovaných na PKI. Celkový prehľad antiagregačnej liečby je uvedený v Tabuľke č. 7.

Tabuľka č. 7:

Porovnanie perorálnych protidoštičkových liekov			
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM		
	Tikagrelor	**Prasugrel**	**Klopidogrel**
Indikácia	NSTE-AKS so stredným a vysokým rizikom	NSTE-AKS plánovaný na PKI	NSTE-AKS
Kontraindikácia	závaž. hepatopatia aktívne krvácanie st.p.hemoragickej CMP *antikoagulačná liečba	závaž. hepatopatia aktívne krvácanie st.p.TIA/CMP vek ≥ 75 rokov váha < 60 kg * antikoagulačná liečba	závažná hepatopatia aktívne krvácanie precitlivelosť na klopidogrel
Úvodná dávka	180 mg	60 mg	300mg (600mg pri PKI)
Dlhodobá dávka	2 x 90 mg	10 mg	75 mg
Dĺžka podávania	12 mes.	12 mes.	12 mes.
Skrátené podávanie pri vyššom hemoragickom riziku	DES stent: 6 mes.	DES stent: 6 mes.	DES stent: 6 mes.
	BMS stent: 1 mes.	BMS stent: 1 mes.	BMS stent: 1 mes.
Vysadenie pred OP	5 dní	7 dní	5 dní

* Pacient vyžadujúci chronickú antikoagulačnú liečbu warfarinom, dabigatranom, rivaroxabanom a pod.

Tabuľka č. 8:[1]

Odporúčania pre anti-ischemickú liečbu v akútnej fáze NSTE-AKS		
ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM		
Odporúčania	**Trieda**	**Úroveň**
Včasné podanie betablokátorov je indikované pri pretrvávaní ischemických symptómov u pacientov bez KI ku betablokátorom	I	B
Chronická liečba betablokátormi je indikovaná u pacientov, ak nie sú v triede Killip III alebo IV.	I	B
Sublinguálne, alebo i.v. podávanie nitrátov je odporúčané na potlačenie angíny pektoris. I.v. Podávanie je opodstatnené u pacientov s rekurentnou angínou, nekontrolovanou hypertenziou, alebo so známkami srdcového zlyhávania.	I	C
U pacientov s vazospastickou angínou pektoris by sa mali zvážiť nitráty a blokátory kalciových kanálov. Betablokátory nie sú vhodné.	IIa	B

Táto kapitola o liečbe AKS neobsahuje rozsiahlu problematiku liečby akútnych komplikácií AKS.

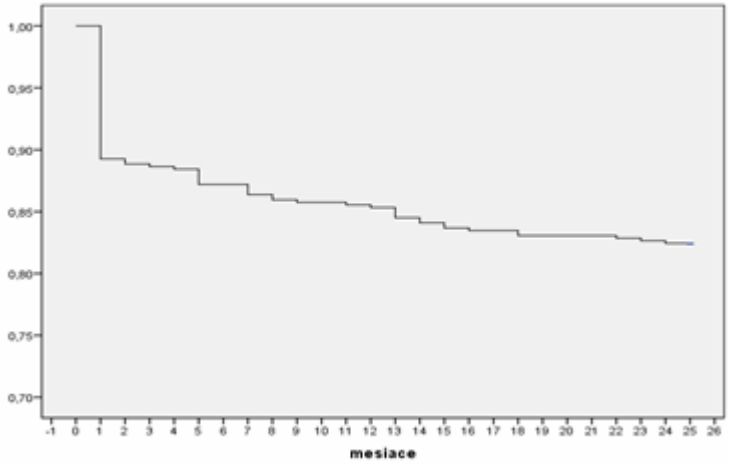
Prognóza

Odhadnúť celkovú prognózu pacientov s AKS je problematické, keďže veľká časť pacientov s touto diagnózou sa vôbec nedostane do nemocnice a unikajú pozornosti oficiálnych registrov. Predpokladá sa, že v kategórii všetkých (hospitalizovaných aj nehospitalizovaných) STEMI môže 30 dňová mortalita dosiahnuť až 50%. Vďaka klinickým registrom je dobre zmapovaná prognóza hospitalizovaných pacientov. Kým akútny manažment aj hospitalizačná mortalita u pacientov s AKS dnes na Slovensku dosahuje svetové parametre, strednedobá a dlhodobá mortalita už vyznieva pre Slovensko veľmi nepriaznivo. V kategórii STEMI je možným vysvetlením neprimeraná dĺžka celkového ischemického intervalu v akútnej fáze, s čím potom súvisí dysfunkcia ĽK a vyššia úmrtnosť na komplikácie CHSZ v chronickej fáze. Na Slovensku je možné identifikovať aj nedostatočnú úroveň sekundárnej prevencie a kontroly rizikových faktorov, čo sa taktiež premieta do prognózy pacientov. Tabuľka č. 9 dokumentuje 1 ročnú mortalitu pacientov s infarktom myokardu a na grafe č. 1 je znázornené 2 ročné prežívanie pacientov so STEMI.

Tabuľka č. 9: 1 ročná letalita infarktu myokardu u hospitalizovaných pacientov na Slovensku[4,16]

1 ročná letalita infarktu myokardu u hospitalizovaných pacientov na Slovensku[4,16]		
Standardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP NA KOMPLEXNÝ MANAŽMENT PACIENTA S AKÚTNYM KORONÁRNYM SYNDRÓMOM	
	STEMI	**NSTEMI**
Hospitalizácia	5,99%	3,9%
30 dní	10,7%	7,65%
6 mesiacov	13,8%	14,59%
12 mesiacov	14,6%	19,22%

Graf č. 1: 2 ročné prežívanie pacientov hospitalizovaných pre akútny STEMI na Slovensku[17]



Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Posudková činnosť

Možnosť ukončenia PN a čas návratu do práce je nutné posudzovať vysoko individuálne. Otázka návratu do pôvodnej práce v praxi nezávisí len od medicínskych kritérií, ale aj iných faktorov, ako je postoj pacienta, postoj zamestnávateľa a pod. U pacientov s nekomplikovaným priebehom STEMI, ktorí boli komplexne revaskularizovaní a majú zachovalú funkciu ĽK, je možné odporúčať návrat do práce už po 2 týždňoch od príhody.[18] V prípade syptomatických pacientov s významnou dysfunkciou ĽK a prejavmi chronického srdcového zlyhávania, môže byť nutné PN predĺžiť aj o týždne, mesiace a v individuálnych prípadoch je potrebná invalidizácia. Pacienti s NAP/NSTEMI predstavujú taktiež širokú škálu klinickej prezentácie a rozhodnutie o ukončení PN sa opiera o funkciu ĽK, symptómy, komplexnosť revaskularizácie, výskyt arytmií a pod. V praxi môže byť PN niekedy ukončená už po týždni, ale v individuálnych prípadoch aj po mesiaci, výnimočne býva nutná invalidizácia.

Podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, je možné uznať pacienta s koronárnym syndrómom invalidným, s mierou poklesu schopnosti

vykonávať zárobkovú činnosť od 45 % do 90 % podľa závažnosti poklesu výkonu postihnutého.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Vo všeobecnosti platí, že každý pacient s AKS, nezávisle na jeho type, má byť hospitalizovaný. V prípade STE-AKS je prioritou emergentný postup, okamžitý transport pacienta na najbližšie vysokošpecializované kardiologické pracovisko, minimalizácia časových strát a včasná reperfúzna liečba. Pacienti majú byť motivovaní k tomu, aby pri podozrení na infarkt myokardu využívali ZZS a jednotné telefónne číslo 155 alebo 112. Svojpomocný transport je nežiaduci a dokázateľne zhoršuje prognózu pacientov. Hodnotenie plazmatickej hladiny troponínov v prednemocničnej fáze nemá logické opodstatnenie a spôsobuje zbytočné náklady a dodatočné časové straty.

V prípade NSTE-AKS je prioritou včasná stratifikácia rizika pacientov a invazívny postup podľa príslušného načasovania. Pacient môže byť vo včasnej fáze hospitalizovaný v najbližšej nemocnici, ktorá následne v indikovaných prípadoch dohaduje preklad na vyššie kardiologické pracovisko.

V prípade diagnosticky nejasných stavov majú byť pacienti dočasne monitorovaní na expektačných lôžkach urgentných príjmov, kde podľa klinického priebehu, opakovaných EKG a sériového odberu biomarkerov (“rule out protokol”) sa rozhodne o potrebe/nepotrebe hospitalizácie.

Navrhované parametre kvality z celospoločenského hľadiska[1]

Organizačné aspekty:

- Prednemocničná EKG diagnostika STEMI a možnosť primárneho transportu do PKI centier,
- Aktivácia invazívneho tímu STEMI a katetrizačného sálu v prednemocničnej fáze,
- Transport pacientov s možnosťou okamžitej defibrilácie (ZZS),
- U STEMI systematická evidencia intervalov symptómy-PKI, symptómy-EKG, EKG-PKI, podiel pacientov so STEMI s vykonaním koronarografie do 24 hod, podiel liečených primárnou reperfúznou liečbou do 12 hod, podiel pacientov liečených primárnou PKI do 90 minút od EKG diagnózy,
- U NAP/NSTEMI podiel pacientov s koronarografickým vyšetrením v akútnej fáze.

Liečebné aspekty:

- Podiel pacientov s nasadeným betablokátorom v kategórii LVEF ≤ 40 % alebo pri prejavoch srdcového zlyhávania,
- Podiel pacientov s nasadeným ACE inhibítorom (alebo ARB pri intolerancii ACE) v kategórii LVEF ≤ 40 % alebo pri prejavoch srdcového zlyhávania,
- Podiel pacientov s odporúčaním zákazu fajčenia pri prepustení,
- Podiel pacientov s odporúčaním programu sekundárnej prevencie a rehabilitácie pri prepustení.

Prognostické aspekty:

- Mortalita do 30 dní,
- Rehospitalizácia do 30 dní.

Ďalšie odporúčania

Po prepustení z nemocnice by mal byť pacient s potvrdeným AKS dlhodobo dispenzarizovaný u kardiológa, alebo internistu. Kardiologický dispenzár sa zdôrazňuje obzvlášť u pacientov po revaskularizačných procedúrach. Títo špecialisti preberajú hlavnú zodpovednosť za dodržiavanie medikamentóznych zásad sekundárnej prevencie a dlhodobo motivujú pacienta k úprave životného štýlu s cieľom minimalizácie vplyvu známych rizikových faktorov. Tento individuálny prístup k vysoko rizikovým pacientom nie je náhradou tzv. populačného prístupu k prevencii kardiovaskulárnych rizík, ktorý je na zodpovednosti štátnych inštitúcií.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Rekonvalescencia a rehabilitácia

Rehabilitácia po prekonaní infarktu myokardu je komplexný program, ktorý zahŕňa lekárske zhodnotenie stavu, konzultáciu s pacientom, predpis rehabilitačných aktivít, úpravu kardiálnych rizikových faktorov, ďalšie vzdelávanie pacienta a poradenstvo. Rehabilitačný program môže prebiehať individuálnou formou v domácich podmienkach, alebo organizovanou formou pod dohľadom zdravotníckych pracovníkov v ústavných zdravotníckych zariadeniach, pri ambulanciách, špecializovaných rehabilitačných zariadeniach, alebo kúpeľoch. Medzi odporúčané fyzické aktivity patrí stacionárny bicykel, bežiaci pás, chôdza, beh. Domáci individuálny cvičebný program je pohodlný, vyžaduje si nižšie náklady avšak chýbajú mu výhody skupinovej interakcie, vzájomnej motivácie a vzdelávania. Zmysluplnosť kúpeľného pobytu pacientov je podmienená bezprostrednou časovou nadväznosťou na prekonaný infarkt myokardu (nástup najneskôr v nasledujúcich 2-3 týždňoch) a zodpovedne pripraveným kúpeľným rehabilitačným programom zahŕňajúcim popri menej dôležitých štandardných kúpeľných procedúrach aj funkčné zhodnotenie pacientov, dávkovaný fyzický tréning, poradenskú činnosť, modifikáciu rizikových faktorov atď.

Stav po prekonaní AKS má širokú škálu klinickej manifestácie. Kým význam úpravy životného štýlu a rizikových faktorov je univerzálny, reálny prínos fyzickej rehabilitácie môže byť minimálny (u najľahších stavov) a naopak veľmi významný u ťažších stavov. Tejto stratifikácii závažnosti by bolo vhodné prispôsobiť aj nároky na formu, intenzitu rehabilitácie a taktiež právo na podporu týchto aktivít zo zdrojov zdravotného poistenia.

Alternatívne odporúčania

Odborné usmernenie MZ SR o organizačných a liečebných postupoch prostredníctvom používania mobilnej aplikácie u pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST na EKG a náhlou cievnou mozgovou príhodou, zo dňa 3.septembra 2018[19.]

-Ibanez B, James S, Agewall S, a kol. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017.

Špeciálny doplnok štandardu

Podľa Metodického usmernenia MZSR zo dňa 3.septembra 2018, v záujme priebežného sledovania kvality sa odporúča, aby jednotlivé vysokošpecializované kardiologické pracoviská evidovali nasledujúce časové parametre:
Čas vzniku STEMI (podľa úsudku kardiológa v PKI centre), čas diagnostického EKG STEMI, čas prijatia/prevzatia pacienta od posádky ZZS (t.j. čas preloženia pacienta z lehátka ZZS na katetrizačný stôl/lôžko PKI centra), čas ihla (t.j. čas začatia lokálnej anestézy), čas PKI (t.j. čas preklenutia koronárnej lézie PKI vodičom)[19].

Vzhľadom na oficiálne Európske Odporúčania pre manažment STEMI aj praktické zahraničné klinické skúsenosti, bude vhodné upraviť výuku záchranárov a rozšíriť ich kompetencie o možnosť podávania intravenóznej trombolytickej liečby u pacientov s akútnym STEMI.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Kľúčovým zdrojom štandardných postupov pre manažment AKS sú oficiálne odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC), ktoré sú vypracovávané periodicky cca v 4-6 ročných intervaloch medzinárodným tímom expertov a zohľadňujú všetky aspekty medicíny dôkazov v danom období. Slovenské ŠDTP by mali kopírovať tento sumár poznatkov, pri zohľadnení niektorých slovenských špecifík. Vzhľadom na uvedené bude vhodné, aby "update" slovenských ŠDTP pre manažment AKS bol realizovaný periodicky, vždy v roku po uvedení posledného vydania Odporúčaní ESC.

<u>Navrhované parametre kvality z celospoločenského hľadiska</u>[1]

Organizačné aspekty:

- Prednemocničná EKG diagnostika STEMI a možnosť primárneho transportu do PKI centier,
- Aktivácia invazívneho tímu STEMI a katetrizačného sálu v prednemocničnej fáze,
- Transport pacientov s možnosťou okamžitej defibrilácie (ZZS),
- U STEMI systematická evidencia intervalov symptómy-PKI, symptómy-EKG, EKG-PKI, podiel pacientov so STEMI s vykonaním koronarografie do 24 hod, podiel liečených primárnou reperfúznou liečbou do 12 hod, podiel pacientov liečených primárnou PKI do 90 minút od EKG diagnózy,
- U NAP/NSTEMI podiel pacientov s koronarografickým vyšetrením v akútnej fáze.

Liečebné aspekty:

- Podiel pacientov s nasadeným betablokátorom v kategórii LVEF ≤ 40 % alebo pri prejavoch srdcového zlyhávania,
- Podiel pacientov s nasadeným ACE inhibítorom (alebo ARB pri intoleranci ACE) v kategórii LVEF ≤ 40 % alebo pri prejavoch srdcového zlyhávania,
- Podiel pacientov s odporúčaním zákazu fajčenia pri prepustení,
- Podiel pacientov s odporúčaním programu sekundárnej prevencie a rehabilitácie pri prepustení.

Prognostické aspekty:

- Mortalita do 30 dní,
- Rehospitalizácia do 30 dní.

Vzhľadom na skutočnosť, že väčšina pacientov s AKS je hospitalizovaných v akútnej fáze na vysokošpecializovaných kardiologických pracoviskách, tieto by mali poskytovať uvedené parametre pre MZ SR na ročnej báze a to minimálne v kategóriách Organizačné aspekty(1,4) a Prognostické aspekty (1, 2). Táto aktivita bude zmysluplná, ak zodpovednosť za spoľahlivosť poskytovaných údajov bude personalizovaná a kontrolovaná. Prístup k získaným informáciám by mali mať aj zdravotné poisťovne, ktoré by mali ekonomicky motivovať poskytovateľov zdravotnej starostlivosti k dosahovaniu kvalitatívnych cieľov.

Literatúra

1. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. Lancet. 2003;361(9360):847-858.
2. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Chest. 2004;126(2):461-469.
3. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 2002;90(3):248-253.
4. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. Am Heart J. 2002;144(6):1012-1017.
5. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. Heart. 2010;96(14):1095-1101.
6. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 1998;31(5):967-972.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2017.
8. Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. CardiolClin. 1986;4(4):583-591.
9. Kovar F, Studencan M, Alberty R, et al. Is there an adequate indication for invasive diagnosis among patients wit NSTE-ACS? Analysis of the SLOVACS registry from 2015. Cardiology Lett. 2017;26(2):69-82.
10. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005;111(25):3481-3488.
11. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o organizačných a liečebných postupoch prostredníctvom používania mobilnej aplikácie u pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST a s náhlou cievnou mozgovou príhodou. Vol 66: Vestník MZ SR; 2018.
12. Psota M, Bandosz P, Gonzalvesova E, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Slovak Republic between 1993-2008. J Epidemiol Community Health. 2014(68):A28-A29.
13. Rathore SS, Weinfurt KP, Gersh BJ, Oetgen WJ, Schulman KA, Solomon AJ. Treatment of patients with myocardial infarction who present with a paced rhythm. AnnInternMed. 2001;134(8):644-651.
14. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. European Heart Journal (2020) 00, 1-79, doi: 10.1093/eurheart/ehaa575
15. Studenčan M. Akútny koronárny syndróm. Bratislava: Media Group s.r.o. ; 2014.
16. Studenčan M. Antitrombotická liečba pri PKI. Kardiológia pre prax. 2019 (2). Článok pripravený na tlač.
17. Studencan M, Hricak V, Kovar F, et al. Management of patients with Acute Coronary Syndromes in Slovakia in 2015. Current analysis of the SLOVAKS registry. . Cardiology Letters. 2017;26(3):125-137.
18. Studenčan M, Kovář F, Hricák V, et al. Two-year survival of STEMI patients in Slovakia. An analysis of the SLOVak registry of Acute Coronary Syndromes (SLOVAKS). Cor et Vasa. 2014;56(4):297-303.

19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-269.
20. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. European heart journal. 2010;31(8):943-957.
21. Výnos Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 09812/2008-OL z 10. septembra 2008 o minimálnych požiadavkách na personálne zabezpečenie a materiálno-technické vybavenie jednotlivých druhov zdravotníckych zariadení, Vestník MZ SR, Ročník 56, Čiastka 32-51, 2008
22. Zákon č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Diagnostika a liečba alergie na bielkoviny kravského mlieka

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0144	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Peter Čižnár, PhD.; prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD. MBA, Dott.ric., MHA; MUDr. Klára Kossárová; MUDr. Eva Lapšanská; MUDr. Zuzana Rennerová, PhD.; MUDr. Zuzana Abbafyová

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

bielkoviny kravského mlieka, potravinová alergia, hypersenzitivita

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AAF	aminokyselinová mliečna formula
ABKM	alergia na bielkoviny kravského mlieka
Ag	Alergény
ALG	alergológ (kód odboru 040, 140)
BKM	bielkoviny kravského mlieka
DBPCFC	dvojito zaslepený placebom kontrolovaný potravinový test (double-blind, placebo-controlled oral food challenge)
DER	dermatológ (kód odboru 018)
eHF	extenzívne hydrolyzovaná mliečna formula
EPIT	epikutánna imunoterapia
FDEIA	potravinou a záťažou vyvolaná anafylaxia (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis)
FPIAP	proktokolitída indukovaná potravinovými alergénmi (Food protein induced allergic proctocolitis)
FPIES	enterokolitický syndróm indukovaný potravinovými alergénmi (Food protein induced enterocolitis syndrom)
GER	gastroezofágový reflux
GIT	gastroenterológ (kód odboru 048, 154)
IUIS	medzinárodná únia imunologických spoločností (International Union of Immunological Societies)
KM	kravské mlieko
OFC	orálny záťažový test (oral food challenge)
OIT	orálna imunoterapia
PED	pediater (kód odboru 007, 008)
pHF	čiastočne hydrolyzovaná mliečna formula
SCIT	subkutánna imunoterapie
SLIT	sublinguálna imunoterapia
VLPD	všeobecný lekár pre dospelých

Kompetencie

Diagnostika a liečba alergie na kravské mlieko je v kompetencii ALG, GIT, DER.

Úloha všeobecného lekára v špecializácii PED a v špecializácii VLPD: včasná klinická diagnostika (záchyt pacientov), odporučenie / zabezpečenie vyšetrenia v ambulancii ALG / GIT / DER, realizácia základného diagnostického eliminačného testu s dietetickou formulou (eHF, AAF), realizácia odporučených postupov.

Úvod

Diagnostický a terapeutický postup ABKM je učený pre všetky vekové kategórie, hoci sa predpokladá, že najčastejšie bude používaný pre deti v prvých dvoch rokoch života. Odporúčanie vychádza zo stanovísk odborných spoločností ESPGAN (Európska spoločnosť

pre pediatrickú gastroenterológiu) a EAACI (Európska spoločnosť pre alergiu a klinickú imunológiu)

Definícia ABKM

Každá nežiadúca reakcia vyvolaná proteínmi kravského mlieka, ktorá je reprodukovateľná a má imunologický mechanizmus. Táto reakcia môže mať rôzne klinické prejavy, rôznu intenzitu a IgE alebo non-IgE imunologický mechanizmus.

Stupeň odporúčania a spôsob hodnotenia dôkazu

Stanoviská a odporúčania sú vypracované na základe odborných poznatkov autorov a publikovaných recenzovaných vedeckých prác. V prípade chýbajúcich experimentálnych dôkazov sa stanovisko dosiahlo zhodou expertov odbornej komisie. Sila dôkazu sa hodnotila podľa štandardov používaných pre medzinárodné odporúčania a stupne dôkazu . Miloš Jeseňák spolupracoval so spoločnosťami HERO Slovakia s.r.o., Nestlé Infant Nutrition SK s.r.o. a NUTRÍCIA SK s.r.o., ostatní autori nie sú v konflikte záujmov v problematike ABKM.

Tabuľka č. 1

Použitá stupnica hodnotenia úrovne dôkazov	
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA ALERGIE NA BIELKOVINY KRAVSKÉHO MLIEKA
Stupeň odporúčania	**druh dôkazu**
A	na základe dôkazu úrovne I
B	na základe dôkazu úrovne II alebo III, alebo extrapolované odporúčanie z dôkazu úrovne I
C	na základe dôkazu úrovne IV, alebo extrapolované odporúčanie z dôkazu úrovne II alebo III
D	na základe dôkazu úrovne V, nejednoznačné výsledky štúdií
Stupeň dôkazu	**zdroj dôkazu**
Ia	dôkazy na základe metaanalýz, systematických prehľadov, homogenita randomizovaných kontrolovaných štúdií
Ib	dôkazy na základe minimálne 1 randomizovanej kontrolovanej štúdie
IIa	dôkaz na základe minimálne 1 kontrolovanej štúdie bez randomizácie
IIb	dôkaz na základe minimálne jednej experimentálnej štúdie
III	dôkaz na základe systematického prehľadu prípadových štúdií s homogenitou výsledkov
IV	jednotlivé prípadové štúdie, kohortové a prípadové štúdie nízkej kvality
V	dôkaz expertnej skupiny alebo všeobecne uznaných špecialistov

Prevencia

V súčasnosti nemáme k dispozícii jednoznačne a univerzálne overené preventívne opatrenia, ktoré by dokázali zamedziť vývoju alergie na BKM. Neexistuje žiadny dôkaz o preventívnom účinku diét u gravidnej matky ani preventívnom účinku podávania akýchkoľvek výživových doplnkov matke (probiotiká, rybí olej a pod.) na vývoj alergie u dieťaťa. Rovnako neexistuje žiadny dôkaz o preventívnom vplyve diéty a výživových doplnkov u dojčiacej matky. Toto stanovisko platí pre deti s bežným aj s vysokým rizikom alergie (A).

Dojčenie má množstvo výhod z pohľadu dieťaťa aj matky a je preferovanou formou výživy u dojčiat. Existujú dôkazy o preventívnom vplyve dojčenia na vývoj alergie na BKM. Výlučné dojčenie po 5. mesiaci dieťaťa nemá ale preventívny účinok na vývoj alergií. V prípade detí s vysokým rizikom alergie, ktoré nemôžu byť dojčené, sa v prvých 4 mesiacoch odporúčajú hypoalergénne prípravky na báze hydrolyzovanej bielkoviny KM (C). Preventívny účinok prípravkov s úplnou hydrolýzou (eHF) alebo čiastočnou hydrolýzou (pHF) je považovaný za porovnateľný. Mliečne prípravky zo sóje ani výživové doplnky (prebiotiká, probiotiká a pod.) nemajú preventívny účinok na vývoj ABKM (C).

Za dieťa s vysokým rizikom alergie sa považuje dieťa, ktorého rodič alebo starší súrodenec má IgE formu alergického ochorenia. Za výlučné dojčenie sa považuje výlučný príjem materského alebo ženského mlieka, bez iných príkrmov.

Odporúčania pre deti v dojčenskom veku

- Bez diétnych obmedzení u matky počas gravidity a dojčenia.
- Výlučné dojčenie počas 4 - 6 mesiacov.
- U detí s vysokým rizikom alergie, ktoré nemôžu byť výlučne dojčené počas prvých 4 mesiacov života použiť hypoalergénny mliečny prípravok (eHF, pHF) (C).

Epidemiológia

K ôsmym najčastejším príčinám potravinových alergických reakcií patrí KM, vajíčko, pšenica, sója, arašidy, orechy zo stromov, ryby a mäkkýše. Proteíny KM patria medzi najčastejšiu príčinu potravinovej alergie u detí. Epidemiologické štúdie ABKM uvádzajú celoživotnú prevalenciu podľa anamnézy 6 % (95 % CI: 5,7 - 6,4) a momentálnu prevalenciu podľa anamnézy medzi 2,1 až 2,5 %. Podľa výsledku pozitivity špecifického IgE bola prevalencia 4,7 %, ale podľa expozičného testu KM bola prevalencia len 0,6 %. Desaťnásobný rozdiel medzi anamnesticky stanovenou ABKM a alergiou overenou expozičným testom môže byť podmienený čiastočne non-IgE formami alergie, čiastočne metodologickými prístupmi. ABKM sa častejšie vyskytuje u detí v dojčenskom a batoleneckom veku. Podľa striktných kritérií s využitím eliminácie a reexpozície postihuje ABKM 2 - 3 % detí. V dospelej populácii je výskyt sporadický, maximálne 0,1 - 0,15 % populácie.

Epidemiologickými metódami sa nepodarilo identifikovať akýkoľvek rizikový alebo prognostický ukazovateľ vývoja potravinovej alergie.

Patofyziológia

Hlavné alergény KM sú α-laktalbumín, β-laktoglobulín, kazeíny, bovinné imunoglobulíny, sérový bovinný albumín a laktoferín. Tabuľka č. 2 uvádza zastúpenie a molekulovú hmotnosť najvýznamnejších bielkovín KM. Patologická imunitná odpoveď môže byť sprostredkovaná IgE protilátkami, non-IgE mediovaná alebo kombinovaná. Pri IgE-sprostredkovanej reakcii vznikajú prejavy u senzibilizovaných jedincov krátko po príjme mlieka a sú podmienené prevažne uvoľnením mediátorov hypersenzitívnej reakcie I. typu. Patomechanizmy non-IgE alergie nie sú dostatočne preskúmané. Môžu mať charakter špecifickej Th1 alebo Th2 celulárnej reakcie, novšie bola preukázaná aktivácia buniek nešpecifickej imunity ako sú monocyty, neutrofily, NK bunky a eozinofily.

Tabuľka č. 2

Zastúpenie, molekulová hmotnosť a názov proteínov KM podľa IUIS			
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA ALERGIE NA BIELKOVINY KRAVSKÉHO MLIEKA		
Proteíny	**Názov alergénu**	**Molekulová hmotnosť**	**Obsah (%)**
Kazeíny			
Alfa-s1 - kazeín	Bos d8 alpha S1	23000	32
Alfa-s2 - kazeín	Bos d8 alpha S2	25000	8
Beta-kazeín	Bos d8 beta	24000	32
Kapa-kazeín	Bos d8 kappa	19000	8
Srvátkové proteíny			
Alfa-laktalbumín	Bos d4	14437	4
Beta-laktoglobulín	Bos d5	18000	12
Minoritné proteíny			
Imunoglobulíny - IgG - IgM - IgA		- 160000 1000000 400000	3 1 - 2 0,15 0,01
Sérový albumín	Bos d6	68000	1
Laktoferín	Bos d Lactoferrin	87000	0,2 - 0,8

Klasifikácia

ABKM rozdeľujeme podľa imunitného mechanizmu (IgE, non-IgE formy, zmiešané formy), podľa rýchlosti vývoja príznakov (včasné a oneskorené), podľa postihnutých orgánov a stupňa závažnosti reakcie.

IgE podmienená alergia

Prejavy sa vyvíjajú v priebehu minút, vo väčšine prípadov do jednej hodiny od požitia aj malého množstva KM, preto ich označujeme ako včasné alergické reakcie. Závažnosť reakcie sa môže meniť od miernych príznakov (väčšina prípadov), až po život ohrozujúcu reakciu (zriedkavo). Postihnutá býva koža, gastrointestinálny trakt, respiračný trakt a kardiovaskulárny systém.

Non-IgE alergia

Príznaky sa vyvíjajú oneskorene v odstupe niekoľkých hodín, niekedy až dní. V klinickom obraze dominujú gastrointestinálne príznaky. Stupeň závažnosti býva stredný, ale opakované vracanie alebo profúzne hnačky u dojčiat môžu vyvolať život ohrozujúci stav.

ABKM nemá jednu skupinovú diagnózu podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb. Na základe dominujúceho klinického obrazu a najzávažnejšie postihnutého orgánového systému ju zaraďujeme do skupín gastrointestinálnych chorôb (K), kožných chorôb (L), respiračných chorôb (J) alebo následky vonkajších príčin (T), Tabuľka č. 3.

Tabuľka č. 3

Diagnózy spojené s ABKM podľa X. medzinárodnej klasifikácie chorôb	
Štandardné postupy	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA ALERGIE NA BIELKOVINY KRAVSKÉHO MLIEKA
Kód MKCH	**Popis diagnózy**
K23.8	Choroby pažeráka pri iných chorobách zatriedených inde
K52.2	Alergická a potravinová gastroenteritída a kolitída
K59.8 - K59.9	Funkčná bližšie neurčená alebo určená črevná porucha
K90.9	Malabsorbcia nezatriedená inde
L20.0 - L20.9	Atopická dermatitída
L27.8	Dermatitída zapríčinená potravinami
L50.0 - L50.9	Urtikária - angioedém
J30.3	Iná alergická rinitída
J45.0	Bronchiálna astma prevažne alergická
T78.0	Anafylaktický šok (ako nežiadúci účinok potraviny)

Klinický obraz

IgE formy:

- Kožné prejavy: pruritus, urtikária, angioedém, exacerbácia atopického ekzému.
- Gastrointestinálne príznaky: nauzea, vracanie, hnačky, hematochézia, brušné koliky.
- Respiračné príznaky: rinitída, edém laryngu, exspiračná dýchavica, kašeľ, astma.
- Kardiovaskulárne príznaky: hypotónia, hypotenzia / šok, bledosť.
- Iné príznaky: anafylaxia, zvýšená dráždivosť, neprospievanie, cvičením indukovaná, potravinami asociovaná anafylaxia (FAEIA), sekretorická *otitis media.*

Non IgE formy:

- Gastrointestinálne príznaky: nešpecifické príznaky - brušné koliky, dysfágia, hnačka, obstipácia, hematochezia, neprospievanie; špecifické klinické obrazy - GER, eozinofilová ezofagitída (EoE), eozinofilná gastritída a enterokolitída (FPIES), potravinovým alergénom indukovaná proktokolitída (FPIAP).
- Kožné príznaky: atopický ekzém, kontaktná dermatitída.
- Respiračné príznaky: mliekom indukované chronické pľúcne ochorenie - hemosideróza (Heinerov syndróm).
- Iné: purpury, artritída.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Diagnózu ABKM je nutné overiť čo najskôr, aby sa mohla začať eliminačná diéta v prípadoch, kedy je to nevyhnutné a naopak, aby sa predišlo zbytočným diétnym obmedzeniam v neopodstatnených prípadoch. Diagnostika má 2 ciele: 1.) preukázať vzťah medzi príjmom KM a symptómami, 2.) preukázať imunologicky podmienený pôvod reakcie.

Základom diagnostiky je anamnéza symptómov (rýchlosť vzniku, charakter) a fyzikálny nález. V prípade IgE sprostredkovanej alergie sa vyžaduje alergické testovanie formou kožného prick testu a špecifického IgE na KM alebo jeho komponenty. Za pozitívny výsledok kožného prick testu sa považuje indurácia ≥ 3mm a koncentrácia špecifického IgE ≥ 0,35 kU/L. Samotný kožný prick test a špecifické IgE nie sú dôkazom klinickej alergie!

Pozitívne alergénové testy sú len dôkazom senzibilizácie. Medzi veľkosťou kožnej reakcie alebo výškou špecifického IgE a klinicky významnou alergiou existuje nekonštantný vzťah. Kožná indurácia > 8mm (> 6mm u detí do 2 rokov) a koncentrácia špecifického IgE na KM ≥15 kU/l (u detí do 2 rokov ≥7 kU/l) majú 95 % predpovednú hodnotu pre ABKM (B). Testovanie IgE protilátok proti komponentom KM rozširuje informáciu o charaktere senzibilizácie, pre základnú diagnostiku nie je nevyhnutné. Rozšírená diagnostika s využitím komponentov je vhodná pri syndróme skríženej alergie na živočíšne bielkoviny (mlieko - mäso) a pri sledovaní vývoja tolerancie (vysoké IgE na kazeín býva u detí, ktoré netolerujú KM ani v pečenej forme). Pri nejednoznačných symptómoch a pri anafylaktickej reakcii je možné použiť doplnkové testy ako bazofilový aktivačný test alebo meranie sérovej tryptázy (D). Stanovovanie IgG, IgG4 alebo IgA protilátok proti KM nemá žiadny klinický význam! (A)

V prípade pozitívnej anamnézy a negatívnych alergických testov alebo nejednoznačnej anamnézy a pozitívnych alergických testov je nevyhnutný orálny expozičný test (A). Orálny expozičný test s KM sa vykonáva otvorenou formou podľa štandardných schém s postupným navyšovaním množstva mlieka v odstupe 15 - 30 minút (Tabuľky č. 4 a č. 5). Test je možné vykonať u detí s nízkym rizikom doma alebo u detí s vysokým rizikom (Tabuľka č. 6) formou hospitalizácie.

Tabuľka č. 4

Protokol pre domáci expozičný test s pečeným a čerstvým mliekom			
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA ALERGIE NA BIELKOVINY KRAVSKÉHO MLIEKA		
Pečená forma bielkoviny KM		**Čerstvá forma bielkoviny KM**	
Maslová sušienka, mafin, obsah min. 1g mlieka / srvátky		Bezlaktózové mlieko (u dojčiat mliečna formula)	
1.	Malý kúsok - omrvinky	1.	1 kvapka na dolnú peru
2.	Väčší kúsok	2.	0,1 ml
3.	1/16 sušienky (<60mg KM)	3.	0,25 ml
4.	1/8 sušienky (<120mg KM)	4.	0,5 ml
5.	1/4 sušienky (<240mg KM)	5.	1,0 ml
6.	Ostatok sušienky	6.	2,5ml
		7.	5ml
		8.	10 ml
		9.	20 ml
		10.	50 ml
		11.	100 ml

Tabuľka č. 5

Protokol pre expozičný test u hospitalizovaných detí (interval medzi dávkami 15 - 20 minút)		
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA ALERGIE NA BIELKOVINY KRAVSKÉHO MLIEKA	
Dávka	**Podaný objem (ml)**	**Množstvo mliečnej bielkoviny (g)**
1	0,2	3
2	0,7	10
3	2	30
4	7	100
5	20	300
6	70	1000
7	100	1500
8 (>6 mesiacov)	100	1500
Celkovo	cca 300 ml	cca 4500 mg

Tabuľka č. 6

Indikácie pre expozičný test v nemocničných podmienkach
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP DIAGNOSTIKA A LIEČBA ALERGIE NA BIELKOVINY KRAVSKÉHO MLIEKA
Závažné symptómy v anamnéze : - respiračný trakt (kašeľ, dyspnoe, piskoty na hrudníku, stridor, pocit opuch hrdla u starších detí) - GIT (intenzívne vracanie alebo hnačka) - kardiovaskulárny system (kolaps, bledosť alebo šokový stav)
Menej závažné príznaky, ale už pri minimálnom kontakte s mliekom
Pacienti na pravidelnej inhalačnej liečbe astmy
Multialergická senzibilizácia a generalizované atopické prejavy
Vysoké koncentrácie špecifického IgE na KM u detí bez predchádzajúcej záťaže (deti s ekzémom, ktoré sú výlučne dojčené alebo na hypoalergénnom prípravku)
Neschopnosť rodičov dodržať odporúčaný postup alebo správne posúdiť príznaky

Diferenciálna diagnostika

Diferenciálna diagnostika ABKM zahrňuje predovšetkým iné potravinové alergie, najmä alergiu na bielkoviny vaječného bielka, sóje a lepku. V prípade včasných reakcií je nutné zvažovať idiopatickú urtikáriu (anafylaxiu), hereditárny alebo získaný angioedém, laktózovú intoleranciu a funkčnú poruchu trávenia. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nápomocným vyšetrenie kalprotektínu v stolici. Ide o vysoko senzitívny neinvazívny biomarker črevného zápalu, ktorý umožňuje odlíšenie zápalových črevných porúch od funkčných porúch. Významne zvýšené hodnoty sa vyskytujú pri nešpecifických zápalových chorobách čreva (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída) a bakteriálnych zápaloch gastrointestinálneho traktu. Mierne zvýšené hodnoty sa identifikujú u pacientov s neliečenou potravinovou alergiou, celiakiou, refluxovou chorobou a ďalších enteropatiách. Enterobioptické vyšetrenie nie vo väčšine prípadov indikované. Podrobne diferenciálnu diagnostiku ABKM sumarizujeme v Tabuľke č. 7.

Tabuľka č. 7

Diferenciálna diagnostika pri ABKM
Iné potravinové alergie: bielko, sója, múky - lepok, iné - prick na prick test, vyšetrenie špecifických IgE protilátok, expozičný test
Idiopatická urtikária - vylúčenie iných príčin
Celiakia - vyšetrenie IgA protilátok proti tkanivovej transglutamináze (vysoko špecifické), prípadne proti endomýziu a deaminovanému gliadínu (menej špecifické), gastroskopia + enterobiopsia, genetické vyšetrenie (HLA-DQ, HLA-DR)
Potravinové intolerancie: najmä laktózová intolerancia - eliminačno-expozičný test, výdychový test, stanovenie aktivity laktázy v biopsii črevnej sliznice, ev. molekulovo-genetické vyšetrenie rizikových alel v géne pre laktázu
Nešpecifické črevné zápaly: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída - vyšetrenie zápalovej aktivity, fekálneho kalprotektínu, autoprotilátok skupiny ANCA, endoskopické vyšetrenie tráviaceho traktu (horného aj dolného) s biopsiou sliznice, MR-enteroklíza v prípade podozrenia na Crohnovu chorobu
Gastroezofágový reflux: 24 hodinová impedančná pH metria, Pep-test zo slín, u malých detí prípadne aj sonografické vyšetrenie na reflux
Vrodené anomálie tráviaceho traktu - najmä Hirschprungova choroba, Meckelov divertikul
Vybrané metabolické choroby

Alergia na bielkoviny kravského mlieka sa vyskytuje u cca 0,5 % výlučne dojčených detí. Môže ísť o alergickú reakciu na malé množstvá potravinových alergénov prítomných v materskom mlieku, pričom práve BKM patria medzi najčastejšie alergény u výlučne dojčených detí. U časti detí môže ísť o alergiu na humánne materské mlieko, najmä na jeho alfa-laktalbumín. Príčinou môže byť skrížená reaktivita medzi bovinným a humánnym alfa-laktalbumínom, prípadne o iné mechanizmy. Príznaky u týchto detí môžu byť tak skoré (urtikária, zvracanie, erytém) ako aj neskoré (atopický ekzém, koliky, enterorágia, hnačka, obstipácia). Diagnostika sa nelíši od iných foriem ABKM, pričom dôležité je absolútne vylúčenie bielkovín kravského mlieka zo stravy matky, a to aj v stopových množstvách (pri zabezpečení suplementácie vitamínu D a vápnika matke). Trvanie by malo byť minimálne 2 týždne. Ak dôjde k zlepšeniu klinického obrazu dieťaťa, malo by sa pokračovať v eliminácii BKM v strave matky v priebehu prvých 6 mesiacov života dieťaťa. V prípade nedostatočnej tvorby materského mlieka by malo byť dieťa prikrmované dietetickou formulou (aminokyselinovou formulou pri závažných príznakoch alergie - najmä enterokolitída a generalizovaný atopický ekzém; extenzívne hydrolyzovanou formulou pri miernejších príznakoch). Ak sa eliminačnou diétou matky nepodarí zmierniť príznaky alergie u dieťaťa, je potrebné pristúpiť k ukončeniu dojčenia a prejsť na náhradné prípravky mliečnej výživy - formula na báze aminokyselín. Je to preferovanejší prístup pred extenzívnymi eliminačnými diétami matky s negatívnym vplyvom na jej fyzické a psychické zdravie (C).

Liečba

Základom liečby je eliminačná diéta. U detí s ABKM do 3 rokov života je plnohodnotnou náhradou za BKM prípravok na báze extenzívnej hydrolýzy (eHF) alebo na báze aminokyselín (AAF) (A). Výber AAF je vhodný u pacientov (cca 10 - 30 % detí):

- neodpovedajúcich na eHF,
- u detí v prvom roku života s IgE sprostredkovanou ABKM s rizikom anafylaxie (anamnéza systémových príznakov – exantém, vracanie, bledosť, dyspnoe a pod.),
- pri formách non-IgE ABKM spojených s ezofagitídou alebo enterokolitídou,
- u dojčených detí s ťažkou formou atopického ekzému (definovaná ako postihnutie viac ako 10 % telesného povrchu alebo postihnutie, ktoré nie je možné kontrolovať lokálnou liečbou),
- pri multiproteínovej potravinovej alergii so zahrnutím ABKM,
- u neprospievajúcich detí s ABKM.

Mlieko je dôležitým nutričným zdrojom energie, bielkovín, vápnika, fosforu, riboflavínu, vitamínu B12 a vitamínu A. Eliminácia BKM, ktoré sú obsiahnuté aj v iných potravinách (kazeín v šunke), významne zasahujú do výživy dieťaťa. Alternatívnou náhradou v prípade zlej tolerancie eHF alebo AA môžu byť prípravky na báze sóje, ktoré spĺňajú nutričné kritériá pre deti príslušného veku (B). Potrebné je pamätať si, že časť detí môže mať súčasne alergiu na bielkoviny sóje. Náhrada formou kozieho alebo ovčieho mlieka nie je vhodná pre vysokú mieru skríženej reactivity. U detí starších ako 3 roky, na bezmliečnej diéte, je potrebná substitúcia vápnika (C).

U detí s vysokým rizikom systémovej (anafylaktickej) reakcie je potrebný predpis adrenalínu pre akútne vnútrosvalové podanie (0,01mg/kg). Rodičia a všetci, ktorí sa starajú o dieťa, majú byť edukovaní v oblasti prvej pomoci, vrátane podania adrenalínu v autoinjektore. Pre vysokorizikových pacientov predpisujeme tzv. šokový balíček s obsahom adrenalínového autoinjektora, druhogeneračného H1-antihistaminika, beta-2-mimetika a kortikosteroidu pre orálne podanie. U detí s prekonaním anafylaxie je potrebná hospitalizácia dieťaťa bezprostredne po reakcii 24 - 48 hodín. U senzibilizovaných plne dojčených detí s prejavmi ABKM sa v zriedkavých prípadoch môže vyskytnúť alergia na malé množstvá potravinových alergénov, vrátane mliečnych bielkovín, ktoré prestupujú do materského mlieka. Odporúča sa eliminácia mlieka a mliečnych výrobkov u matky a pokračovanie dojčenia. Len v ojedinelých prípadoch sa dojčenie nahrádza hypoalergénnym prípravkom.

Medzi zatiaľ experimentálne postupy pri alergii na BKM patria rôzne formy desenzibilizácie - špecifickej alergénovej imunoterapie (C). Skúša sa navodenie špecifickej orálnej tolerancie. Tiež sa skúša epikutánna alergénová imunoterapia (EPIT). Experimentálne sa skúša biologická liečba: anti IgE (pri IgE sprostredkovanej precitlivenosti), anti IL5 a anti-eotaxin 3 (pri eozinofilovej ezofagitíde).

Intenzívna tepelná úprava

Účinkom tepla 180 °C po dobu 30 minút sa mení 3D konformácia a štruktúra BKM. Vplyv na kazeín je malý, ale srvátka sa teplom štiepi. Zníži sa tak schopnosť BKM ovplyvniť

atopickú odpoveď. Až 70 % detí s alergiou na BKM toleruje vysoko tepelne upravenú mliečnu bielkovinu (C).

Reexpozičný test
Záťažový test s BKM na posúdenie možného znovuzavedenia mlieka sa odporúča podľa klinického stavu najskôr po 6 - 12 mesiacoch (C). Náhodné požitie BKM s manifestáciou príznakov považujeme za pozitívny OFC. Kontraindikácie znovuzavedenia KM v domácich podmienkach, resp. indikácie pre kontrolný expozičný test v nemocnici sú uvedené v Tabuľke č. 6.

Prognóza
Do konca prvého roku života navodí približne 50 % detí toleranciu na BKM, do konca tretieho roku života približne 90 %. U malej časti detí pretrváva alergia do adolescencie alebo nedosiahne toleranciu ani do dospelého veku. Až 35 % detí s ABKM vyvinie alergiu na iné potraviny a u 50 % je možné riziko vývoja respiračnej alergie. Opakovaná expozícia sa odporúča najskôr po 6 mesiacoch, obvykle po 12 mesiacoch eliminačnej diéty.

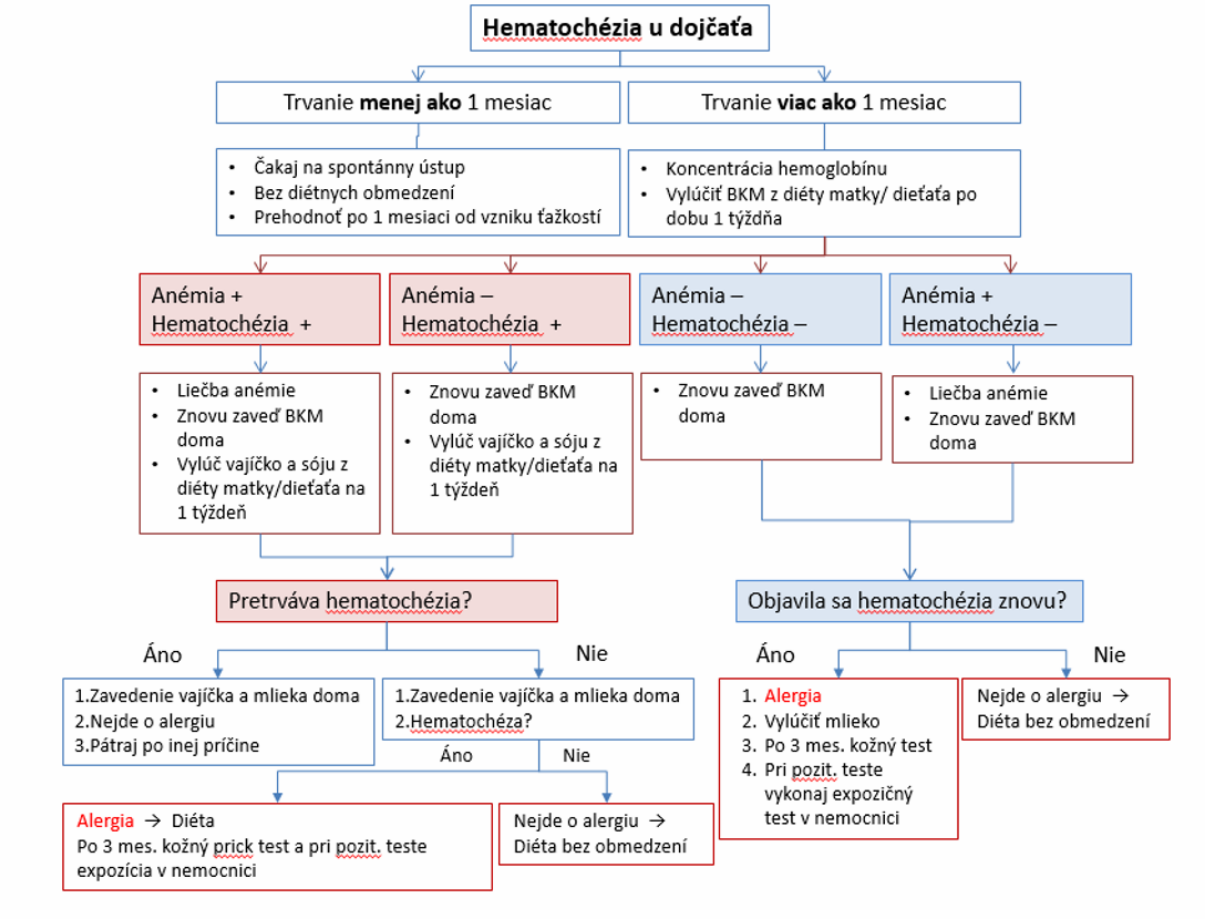
Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)
Pre potrebu predpisu pHF mlieka nie je potrebné potvrdenie od ošetrujúceho imunoalergológa o alergii u prvostupňového príbuzného. Ošetrujúci pediater zaznačí daný anamnestický údaj do zdravotnej dokumentácie dieťaťa, u ktorého chce predpísať pHF.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti
Diagnostiku ABKM a eliminančnú diétu iniciuje lekár prvého kontaktu, vrátane predpisu eHF u detí do 2. roku. V ambulancii špecialistu – ALG, GIT, DER sa následne vykonajú alergologické vyšetrenia a rozhodne sa o potrebe expozičného testu. V nezávažných prípadoch ambulantne, v závažných prípadoch (u vysokorizikových detí) formou hospitalizácie. V prípade potvrdenia ABKM pokračuje pacient v ambulantnej starostlivosti špecialistu do navodenia tolerancie.

Rodič dieťaťa s potvrdenou potravinovou alergiou môže vyžadovať predĺženie materskej dovolenky do 5. roku života dieťaťa alebo umiestnenie do materskej škôlky pre deti s potravinovou alergiou.

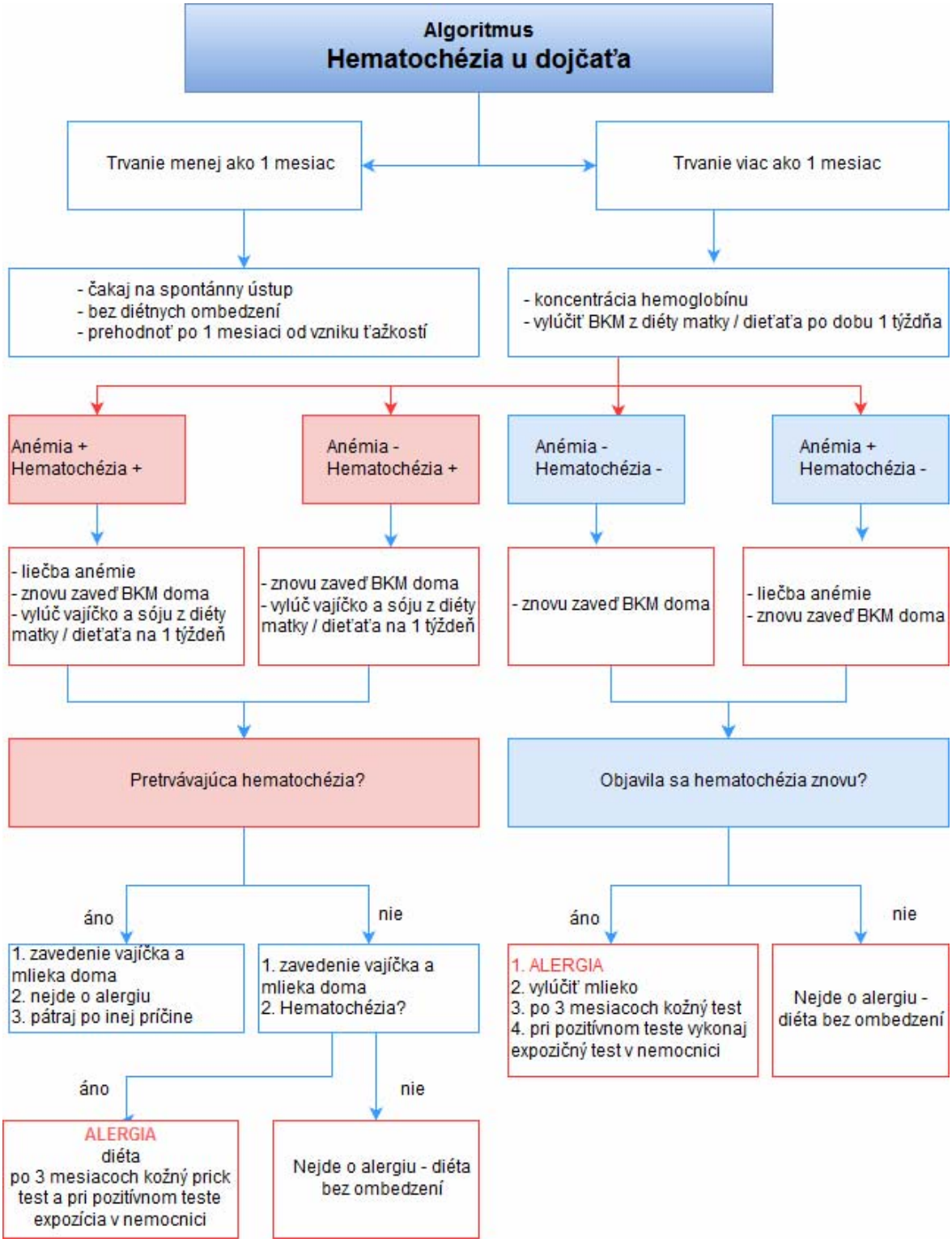
Ďalšie odporúčania
Sumarizačné odporúčania:
- ABKM je najčastejšou potravinovou alergiou u detí, ktorá postihuje približne 2 % dojčiat.
- U väčšiny detí sa dosiahne tolerancia, non-IgE formy ustupujú v dojčenskom / batoleneckom období, IgE formy môžu pretrvať do adolescencie.
- Väčšina reakcií je vyvolaná kazeínom.
- Diagnostika je založená na podrobnej anamnéze, doplnenej kožným testom a in vitro testom alergénovo špecifických IgE, v neistých prípadoch je oprávnený orálny expozičný test.

Algoritmus pre diagnostiku ABKM u dojčaťa s FPIAP



Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Algoritmus: Diagnostika ABKM u dojčaťa s FPIAP



Zdroj: autori štandardu.

Alternatívne odporúčania

Alternatívne postupy diagnostiky (tzv. food detective testy, špecifické IgG, IgA a IgM proti BKM, protilátky proti laktóze) nemajú miesto v diagnostike a manažmente ABKM (A). Iné mlieka cicavcov (kozie, ovčie a podobne) nie sú pre deti v prvom roku života vhodné ani ako alternatíva mliečnej formuly, kravského mlieka ani ako možnosť výživy u inak zdravého dieťaťa.

V špecifických situáciách môžu byť alternatívou pre deti s ABKM náhradné mliečne formule na báze ryžového mlieka. Formuly na báze sójového proteínu sú možnou alternatívou pre detí s ABKM po 6. mesiaci života, hoci väčšina medzinárodných odborných spoločností ich neodporúča.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu má prebehnúť najneskôr po 3 rokoch resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o nákladovo alebo klinicky efektívnejšom diagnostickom a / alebo intervenčnom prístupe. Klinický audit, zber indikátorov a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri revízii.

Literatúra

1. Fuchs, M. et al.Potravinová alergie a intolerance, Mladá fronta a.s. 2016
2. Jeseňák, M. a kol. Potravinová alergia mýty, fakty, realita. Samedi 2012, Bratislava, ISBN 978-80-89544-26-4
3. Koletzko, S. et all.: Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr., 55 (2012):221-229
4. Luyt, D. et all: BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 44 (2014), 642-672
5. Muraro, A. at all.: EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy, Allergy 69 (2014) 1008-1025,2014 Johm Wiley and Sons A/S
6. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Levels of Evidence (March 2009), www.cebm.net, august, 2018
7. Rennerová, Z. a spol. Potravinová alergia a intolerancia, jej klinické prejavy, diagnostika a liečba. Interná med. 2013; 13 (5): 247-253
8. Rennerová Z. a spol. Prevencia alergických ochorení v detskom veku – súčasný pohľad v zmysle EBM Pediatria (Bratisl.) 2015; 10 (5): 263-268
9. Soares-Weiser, K. at all. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis, Allergy 69 (2014) 76-86

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnostický postup pre Mikrobiálne ochorenia horných dýchacích ciest

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0145	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Zuzana Kónyová; MUDr. Monika Czirfuszová, PhD.; MUDr. Miroslava Horniačková, PhD., MPH.; RNDr. Miroslava Pőczová, PhD.; RNDr. Viera Melicháčová

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

rinitída, rinosinusitída, sinusitída, faryngitída, tonzilitída, tonzilofaryngitída, epiglotitída, subglotická laryngitída, streptococcus pyogenes, corynebacterium diphteriae

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

A.haemolyticum	Arcanobacterium haemolyticum
AKA	anaeróbny krvný agar
ATB	Antibiotiká
ATM	Antimykotiká
BSL	úroveň biologickej ochrany (biosafety level)
C. diphtheriae	Corynebacterium diphtheriae
CMV	Cytomegalovírus
CPE	karbapenemázu produkujúce Enterobacterales (Carbapenemase-producing Enterobacterales)
CRP	C-reaktívny proteín
CT	počítačová tomografia
ČAK	čokoládový agar
EBV	Epsteinov-Barrovej vírus
ESBL	širokospektrálne β-laktamázy (Extended-spectrum beta-lactamases)
F. necrophorum	Fusobacterium necrophorum
F. nucleatum	Fusobacterium nucleatum
FW	sedimentácia erytrocytov
HDC	horné dýchacie cesty
HIV	Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti
HSV	Herpes simplex vírus
CHR	chromogénny agar pre kvasinky
KACO	krvný agar Columbia
KO + diff	diferencovaný krvný obraz
MAC	MacConkey agar
MRSA	meticilín rezistentný Staphylococcus aureus
N/A	nedostupné (not available)
NAAT	molekulárne amplifikačné testy
N. gonorrhoeae	Neisseria gonorrhoeae
N. meningitidis	Neisseria meningitidis
NRC	Národné referenčné centrum
ORL	Otorinolaryngológia
PCT	Prokalcitonín
p.p.	podľa potreby
RSV	Respiračný syncyciálny vírus
SAB	Sabouraudov agar
spp.	Species
SR	Slovenská republika
ŠML	Špecializované mikrobiologické laboratórium
VŠ	Vysokoškolský
ZML	Základné mikrobiologické laboratórium

ZZV	Zoznam zdravotných výkonov

Epiglotitída	zápal sliznice hrtanovej príchlopky (epiglottis)
Faryngitída	zápal sliznice hltana
Laryngitída	zápal hrtanu
Rinitída	zápal sliznice nosovej dutiny
Rinosinusitída	zápal sliznice nosovej dutiny a vedľajších prínosových dutín
Tonzilitída	zápal lymfoepiteliálneho tkaniva hltanu, najčastejšie postihuje krčné mandle (*angina palatina*), môže byť katarálna (tonzily sú zväčšené, hyperemické), folikulárna (tvorba hnisavých čapov), lakunárna (splývavé povlaky), pseudomembranózna až ulceromembranózna
Tonzilofaryngitída	súčasný zápal sliznice hltana aj lymfoepiteliálneho tkaniva
Sinusitída	zápal vedľajších prínosových dutín

Zhrnutie odôvodnenia vývoja štandardu

Mikrobiálne infekcie horných dýchacích ciest (HDC) patria medzi najčastejšie infekčné ochorenia. Vyskytujú sa najmä sezónne, epidemicky, v chladnejších mesiacoch roka, kedy sú jednou z najčastejších príčin návštevy ambulancie všeobecného lekára pre deti a dorast, či praktického lekára pre dospelých (Beneš, 2009). Počas života postihujú väčšinu pacientov opakovane. Dôvodom je veľké spektrum vyvolávajúcich agens a väčšinou aj krátkodobá imunita po prekonaní ochorenia.

Infekcie HDC sú spôsobené širokým spektrom mikroorganizmov od vírusov, baktérií až po mikroskopické huby. Pre správny manažment pacienta, indikáciu liečby antibiotikami a prevenciu komplikácií je potrebné odlíšiť vírusovú a bakteriálnu etiológiu. Užívanie antibiotík v liečbe vírusových infekcií HDC je zbytočné a je hlavnou príčinou narastania antibiotickej rezistencie (Miller, 2018). Infekcie HDC pôvodne vírusovej etiológie sa môžu u časti pacientov komplikovať vznikom bakteriálnej, príp. mykotickej superinfekcie, spôsobenou potenciálnymi patogénmi kolonizujúcimi sliznicu HDC. Medzi hnisavé komplikácie patrí bakteriálny zápal stredného ucha, akútna bakteriálna sínusitída, peritonzilárne flegmóny a abscesy, ale aj život ohrozujúce komplikácie, ako je Lemierrov syndróm, intrakraniálne komplikácie – epidurálny / subdurálny absces, intraorbitálna flegmóna / absces, trombóza kavernózneho sínusu, či meningitída. Nesprávne liečená infekcia Streptococcus pyogenes môže viesť k ťažkým poinfekčným komplikáciám, ako je reumatická horúčka a akútna postreptokoková glomerulonefritída, ktorá vzniká 2 – 3 týždne po prekonaní streptokokovej faryngitídy.

K prenosu väčšiny infekcií HDC dochádza prostredníctvom infekčného aerosólu, kvapôčkovou infekciou. Väčšina rinitíd, rinosinutitíd a faryngitíd je spôsobená vírusmi. Ochorenia vyvolané rinovírusmi sa vyskytujú epidemicky najmä na jeseň a na jar, v zime najmä vírusmi parainfluenzy, adenovírusmi a RSV. Chrípka prebieha od jesene a vrcholí koncom zimy vo februári až marci. Enterovírusy sú pôvodcami tzv. letnej chrípky (Beneš, 2009).

Klinické príznaky a závažnosť klinického priebehu závisí od lokalizácie infekcie, vyvolávajúceho mikroorganizmu, imunitného stavu pacienta, prítomnosti komorbidít, veku pacienta a vzniku komplikácií. Vírusovou infekciou sú spravidla postihnuté viaceré anatomické časti dýchacích ciest súčasne, čo môže spôsobovať komplikácie pri zaradení do určitej diagnostickej skupiny. Väčšina infekcií HDC má u inak zdravých pacientov len mierny priebeh s tendenciou k samovoľnému uzdraveniu. U veľmi malých detí, starších pacientov, pacientov s inými závažnými ochoreniami, môžu mať infekcie HDC závažný priebeh so vznikom ťažkých komplikácií, ktoré už vyžadujú systémovú liečbu antibiotikami a často aj chirurgickú intervenciu, napr. evakuáciu abscesu (Jindrák et al., 2014).

Mikrobiologická diagnostika má nezastupiteľnú úlohu pri určení etiológie infekcie HDC a je podkladom racionálnej indikácie liečby antibiotikami v ambulantnej zdravotnej starostlivosti. Odber vhodného biologického materiálu a výber diagnostických postupov v laboratóriu klinickej mikrobiológie závisí od závažnosti ochorenia, typu a lokalizácie infekcie a predpokladaných patogénov. Poznanie fyziologickej mikroflóry HDC je dôležité pre správnu interpretáciu výsledkov mikrobiologického vyšetrenia.

Kompetencie indikácie

Mikrobiologické kultivačné vyšetrenie indikuje podľa závažnosti ochorenia ošetrujúci lekár pri podozrení na infekčné ochorenie horných dýchacích ciest, a tiež pri vyšetrovaní nosičstva Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, kmeňov s epidemiologicky závažnými mechanizmami rezistencie (MRSA, ESBL, CPE a iné), pri skríningu mikroskopických húb u onkologických a imunosuprimovaných pacientov a tiež pri skríningu novorodencov, či u pacientov s cystickou fibrózou. V ambulantnej a ústavnej zdravotnej starostlivosti odber biologického materiálu pri infekciách horných ciest dýchacích indikujú ošetrujúci lekári bez ohľadu na špecializáciu. Odber biologického materiálu realizujú zdravotné sestry a ošetrujúci lekári bez ohľadu na špecializáciu. Aspirát a hnis z prínosových dutín, výter z nosa po punkcii prínosových dutín, hnis z abscesov komplikujúcich priebeh infekcií HDC odoberá otorinolaryngológ.

Kompetencia realizovania testovania

Mikrobiologické vyšetrenie sa vykonáva na pracoviskách klinickej mikrobiológie. Spracovanie biologického materiálu, hodnotenie a interpretáciu výsledkov vykonávajú odborne kvalifikovaní pracovníci mikrobiologických laboratórií. Kvalifikačné požiadavky lekárov, laboratórnych diagnostikov a zdravotníckych laborantov týchto laboratórií sú vymedzené Nariadením vlády SR č. 296/2010 Z.z..

Úvod

Dýchacie cesty sa rozdeľujú na horné a dolné. Infekcie HDC zahŕňajú infekcie nosovej dutiny, nosohltanu, hltanu, vrátane epiglottis. Keďže prínosové dutiny anatomicky úzko súvisia s nosovou dutinou, priraďujú sa k infekciám HDC. Infekcie laryngu sa už síce zaraďujú k infekciám dolných dýchacích ciest, avšak pre potreby diferenciálnej diagnostiky

epiglotitídy je subglotická laryngitída zahrnutá do tohto štandardu. Infekcia ucha sú súčasťou osobitného štandardného diagnostického postupu.

Z hľadiska liečby a manažmentu pacienta je nevyhnutné odlíšenie zápalov HDC vírusovej etiológie od bakteriálnych. Pri určení etiologickej diagnózy sa riadime anamnézou, klinickým obrazom, fyzikálnym vyšetrením, odoberáme výter na kultivačné vyšetrenie, ktoré pri závažnejšom klinickom obraze dopĺňame krvným obrazom a vyšetrením základných zápalových parametrov (FW, CRP). Klinická diagnostika infekcií horných dýchacích ciest, etiológia a minimálny štandard pre výber diagnostických testov sú uvedené v Tabuľke č. 1.

Akútna rinitída – infekčná nádcha
Je vírusového pôvodu a nevyžaduje použitie ďalších diagnostických testov, diagnostikuje sa na základe klinického obrazu. Väčšinou prebieha pod obrazom rinofaryngitídy. Kultivačné vyšetrenie je možné zvážiť v prípade zmeny charakteru sekrécie z nosa na hnisavú, ktorá je spôsobená sekundárnou bakteriálnou infekciou pri súčasnom zhoršení klinického stavu pacienta. Liečba antibiotikami však väčšinou nie je potrebná. Vírusová rinitída je vo väčšine prípadov (> 98 %) sprevádzaná katarálnym zápalom prínosových dutín, hovoríme o rinosinusitíde (Beneš, 2009).

Sinusitída
Môže postihovať jednu alebo viac prínosových dutín. Najčastejšie postihuje maxilárne dutiny, etmoidálne, frontálne a sfenoidálne bývajú postihnuté menej často, ale pri nich je vyššie riziko komplikácií (Beneš, 2009). Pri postihnutí všetkých dutín hovoríme o pansinusitíde (Jindrák et al., 2014). Na rozdiel od nosovej dutiny sú prínosové dutiny zvyčajne sterilné, alebo obsahujú len malé množstvo baktérií, ktoré sú neustále odstraňované mukociliárnym transportom (PHE B5, 2015).

Akútna sinusitída
Môže byť podľa pôvodu komunitná alebo nozokomiálna, vyvolaná vírusmi, baktériami alebo zmiešanej etiológie. Nozokomiálne sinusitídy sú prevažne bakteriálne, polymikrobiálnej etiológie (PHE B19, 2014). Bakteriálna sinusitída nasadá na vírusovú infekciu v 2 – 5 % prípadov (Beneš, 2009). Je sprevádzaná mukopurulentnou až purulentnou sekréciou z nosa a vyžaduje ďalšiu diagnostiku a antimikrobiálnu liečbu. Pôvodcov sinusitídy nie je možné dokázať výterom z nosa, jeho výsledok môže byť zavádzajúci a môže viesť k nesprávnej liečbe. Pre správnu etiologickú diagnózu je potrebné získať biologický materiál punkciou postihnutej prínosovej dutiny, čím sa vyhneme kontaminácii vzoriek mikrobiálnou flórou z horných dýchacích ciest (PHE B19, 2014).

Chronická sinusitída
Rozvinie sa pri pretrvávaní klinických príznakov > 3 mesiace, spravidla vzniká u imunokompromitovaných pacientov, pri poruche mukociliárneho transportu a pri obštrukcii vývodu prínosových dutín, napr. pri nosových polypoch. Etiológia je často polymikrobiálna (Tabuľka č. 1). Protrahovaná chronická sinusitída u detí (> 1 rok) vyvolaná Staphylococcus aureus a anaeróbmi môže viesť ku vzniku orbitálnej infekcie alebo osteomyelitídy (PHE B19,

2014). Zápalové markery bývajú nízke, s výnimkou akútnej exacerbácie. Na stanovenie diagnózy je postačujúce ORL vyšetrenie s charakteristickým rinoskopickým nálezom a klinické príznaky.

Mykotická sinusitída

Je spôsobená prevažne vláknitými hubami u pacientov s chronickým zápalom, anatomickou predispozíciou a u imunokompromitovaných pacientov. Pacienti po transplantáciách kostnej drene a neutropenickí pacienti majú vyššie riziko invazívnej sinusitídy vyvolanej Aspergillus spp., pacienti s ketoacidózou a prolongovanou neutropéniou riziko rinocerebrálnej mukormykózy, spôsobenej prevažne Rhizopus spp. (PHE B19, 2014). Podľa priebehu môže byť akútna (invazívna, symptómy < 30 dní), subakútna (symptómy 30 – 90 dní) a chronická (symptómy > 90 dní).

Podľa závažnosti sa rozdeľuje na invazívnu a neinvazívnu. Invazívna sinusitída je život ohrozujúcim ochorením s vysokou smrtnosťou (Montone, 2016), vyžadujúcim rýchlu diagnostiku a agresívnu chirurgickú liečbu spoločne so systémovou liečbou antimykotikami. Pre stanovenie správnej diagnózy je dôležitá spolupráca medzi ošetrujúcim lekárom, ORL špecialistom, mikrobiológom a histopatológom. Povrchové stery sú nevhodným materiálom, lepšie je odobrať zoškrab alebo tkanivo počas biopsie (PHE B19, 2014).

Akútna faryngitída

Prebieha často ako akútna tonzilofaryngitída, kedy je súčasne postihnutá sliznica hltana aj lymfoepiteliálne tkanivo hltana, pri prevažujúcom postihnutí tonzíl hovoríme o tonzilitíde. Najčastejšie je spôsobená vírusmi (70 %), menšia časť (30 %) baktériami, a to najmä Streptococcus pyogenes, menej často betahemolytickými streptokokmi skupiny C a G a betahemolytickými streptokokmi Streptococcus anginosus group (PHE B9, 2015). Pre správnu liečbu pacienta je nevyhnutné odlíšiť vírusovú a bakteriálnu etiológiu. Klinicky je odlíšenie ťažké (PHE B9, 2015), častokrát je potrebné indikovať ďalšie laboratórne vyšetrenia (Tabuľka č. 1). Prítomnosť Streptococcus pyogenes je možné dokázať rýchlym diagnostickým testom na dôkaz antigénov priamo v ambulancii lekára. Rýchlotest je založený na princípe imunochromatografie a vykazuje 90 % -nú citlivosť. Kultivačné vyšetrenie má byť vykonané vždy pri podozrení na tonzilofaryngitídu Streptococcus pyogenes. Za určitých okolností je potrebné myslieť aj na ďalších zriedkavých pôvodcov tonzilofaryngitídy, ako je Arcanobacterium haemolyticum, Neisseria gonorrhoeae, Fusobacterium necrophorum, Corynebacterium diphtheriae, Yersinia enterocolitica a v endemických oblastiach Francisella tularensis. Bežné kultivačné vyšetrenie spravidla nedokáže tieto mikroorganizmy zachytiť, a o ich dôkaz je potrebné osobitne požiadať (s výnimkou kultivácie na F. tularensis, ktorá sa v SR nevykonáva). Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis a Staphylococcus aureus nie sú pôvodcami akútnej faryngitídy (Miller et al, 2018), ich masívna prítomnosť však môže spôsobovať klinické príznaky faryngitídy pri primárne vírusovej etiológii infekcie. Mykotická infekcia Candida spp. postihuje imunokompromitovaných pacientov, najmä s ťažkou neutropéniou, vzácne môže prebiehať až pod obrazom invazívnej orofaryngeálnej kandidózy (PHE B9, 2015).

Z dôvodu poklesu zaočkovanosti populácie a migrácie obyvateľstva je potrebné myslieť aj na zriedkavo sa vyskytujúce infekcie HDC ako je pertussis, parapertussis či diftéria.

Diftéria (záškrt)

Je akútna infekcia spôsobená toxigénnymi kmeňmi Corynebacterium diphtheriae, zriedkavo Corynebacterium ulcerans a Corynebacterium pseudotuberculosis, postihujúca najčastejšie sliznicu faryngu, nazofaryngu, laryngu, zriedkavo nosa. Pri plne rozvinutej diftérii spôsobuje difterický toxín deštrukciu epitelu, a tvorbu pseudomembrán, ktoré spoločne s opuchom môžu spôsobiť obštrukciu HDC. Hematogénne sa šíriaci toxín spôsobuje poškodenie myokardu, neuropatiu a nekrotické poškodenie ďalších orgánov Ľahšie infekcie pripomínajú streptokokovú faryngitídu, bez tvorby pseudomembrán. Faryngitída môže byť vyvolaná aj non-toxigénnymi kmeňmi (PHE B9, 2015). Corynebacterium ulcerans a Corynebacterium pseudotuberculosis
sú zvieracími patogénmi, na človeka sa môžu preniesť pitím nepasterizovaného mlieka alebo kontaktom s infikovanými / kolonizovanými domáci zvieratami.

Pertussis a parapertussis

U nás bol vďaka očkovaniu vzácny, ale v poslednej dobe dochádza k nárastu prípadov a je potrebné naň myslieť. Ide o vysoko nákazlivé ochorenie spôsobené baktériou Bordetella pertussis a Bordetella parapertussis, postihujúce deti aj dospelých, u ktorých často prebieha pod obrazom akútnej infekcie HDC podobnej chrípke, nasledovanej dlhotrvajúcim kašľom (PHE B9, 2018). Možnosti diagnostiky sú zhrnuté v Tabuľke č. 1. Podobný klinický obraz môže vyvolať aj Haemophilus influenzae (pertusoidný syndróm) (Jindrák, 2002).

Akútna epiglotitída

Je perakútny život ohrozujúci flegmonózny zápal hrtanovej príchlopky spôsobenej najčastejšie Haemophilus influenzae sérotyp b. Ochorenie sa vyskytuje najmä v zime a postihuje prevažne deti medzi 2. a 5. rokom, aj keď po zavedení očkovania proti Haemophilus influenzae sérotyp b incidencia akútnej epiglotitídy výrazne poklesla (Beneš, 2009). U dospelých je zriedkavá, spôsobená rôznymi mikroorganizmami (Tabuľka č. 1; PHE B9, 2015). Diagnóza je hlavne klinická, ale diferenciálne diagnostiky je potrebné odlíšiť najmä subglotickú laryngitídu, ktorá je vírusovej etiológie, pretože liečba je úplne odlišná a nesprávna diagnóza môže mať fatálne následky (Beneš, 2009).

Ak je infekcia HDC spojená s prejavmi sepsy, je nevyhnutné čo najrýchlejšie odobrať krv na hemokultivačné vyšetrenie ešte pred nasadením antimikrobiálnej liečby. Empirická antimikrobiálna liečba sa musí nasadiť do 1 hodiny od rozpoznania príznakov sepsy a je tiež potrebné vykonať zobrazovacie vyšetrenia, napr. CT, MRI, na lokalizáciu ložiska infekcie a zabezpečiť jeho chirurgické odstránenie, napr. pri infekciách ako je peritonzilárny absces, Lemierrov syndróm, retrofaryngeálny absces, čo sú veľmi závažné komplikácie spôsobené šíriacou sa infekciou z tonzilitídy.

Odber vzoriek na priamu virologickú diagnostiku od pacientov s akútnym respiračným ochorením sa musí vykonať do 5 dní, najlepšie do 48 hodín od nástupu klinických príznakov.

Neskôr sa odporúča len pri pretrvávaní alebo zhoršovaní symptómov, u malých detí alebo imunokompromitovaných pacientov (Chalton et al., 2019).

Výtery z HDC sú indikované okrem infekčných ochorení aj pri vykonávaní skríningu u vybraných skupín pacientov. Skríningové vyšetrenia sa indikujú u pacientov s rizikom infekcie, napr. pred vybranými operačnými výkonmi z dôvodu prevencie infekčných komplikácii (skríning kolonizácie Staphylococcus aureus), skríning u pacientov s cystickou fibrózou, skríning Streptococcus pyogenes, či Neisseria meningitidis a tiež z epidemiologických dôvodov (skríning epidemiologicky závažných mechanizmov rezistencie, napr. MRSA, ESBL).

Nosičstvo Streptococcus pyogenes u pacientov bez klinických príznakov je častejšie u detí (20 – 30 %), u dospelých je zriedkavejšie (5 – 15 %) (PHE B 9, 2015). Kolonizácia Staphylococcus aureus zvyšuje riziko infekcie v prípade, ak pacient podstupuje určité chirurgické výkony, či pri zavedení intravaskulárnych katétrov, ktoré sú vstupnou bránou infekcie. Dekolonizácia môže byť benefitom aj u pacientov s rekurentnou furunkulózou (PHE B 29, 2014).

U pacientov s cystickou fibrózou sú z biologických materiálov HDC izolované Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Burkholderia cepacia, Acinetobacter spp., Stenotropomonas maltophilia, Haemophilus influenzae, betahemolytické streptokoky. Medzi kolonizáciou horných dýchacích ciest a etiológiu infekcií dolných dýchacích ciest u pacientov s cystickou fibrózou je signifikantná asociácia, kolonizované HDC sú zároveň rezervoárom pre opakované infekcie dolných dýchacích ciest (Chaaban et al., 2013).

Tabuľka č. 1 Klinická diagnostika a minimálny štandard pre výber laboratórnych diagnostických testov infekcií HDC

Ochorenie	Klinické príznaky	Biologický materiál na analýzu	Odberová súprava	Požadované analýzy	Očakávaný výsledok	Najčastejší pôvodcovia infekcie
Akútna rinitída/ rinofaryngitída	Výtok z nosa, zatekanie do hltanu, obštrukcia nosa, kýchanie alebo svrbenie, cefalea, bez celkových príznakov (afebrilný priebeh), > 98% sprevádzaných sinusitídou[1].	bežne sa laboratórna diagnostika nevykonáva[2] Dif dg.: alergické rinitídy	-	-	-	**Vírusy:** rinovírusy, koronavírusy, adenovírusy, RSV, parainfluenza, enterovírusy a i.
Akútna komunitná sinusitída	**Vírusová sinusitída:** súčasne sprevádzaná rinitídou, hovoríme o akútnej **rinosinusitíde**; prítomný výtok z nosa, zatekanie hlienov do hltanu, obštrukcia nosa, hypo- až anosmia, bolesti tváre/pocit tlaku. **Bakteriálna sinusitída:** len u 2 – 5 % pacientov dochádza k bakteriálnej superinfekcii – náhle zhoršenie stavu po 5 dňoch, výraznejšie bolesti hlavy (často > 10 – 14 dní), febrílie, purulentná sekrécia z nosa.	Pri vírusových sinusitídach sa laboratórna diagnostika bežne nevykonáva[2] Pri bakteriálnej infekcii sa odoberá pri punkcii prínosových dutín[2]: • aspirát, hnis, min. 1 ml • výter zo stredného nosového priechodu	sterilná odberová nádobka/ skúmavka sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**mikroskopia** (aspirát, hnis) farbenie podľa Grama **kultivácia aeróbna, anaeróbna**, p.p. **mykologická**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na antimikrobiálne látky	**Vírusy:** prevládajú rinovírusy, koronavírusy, adenovírusy, influenza, parainfluenza a i. **Baktérie:** len 5% *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Streptococcus pyogenes* *S. anginosus* group *Staphylococcus aureus* anaeróby (často u detí) **Polymikrobiálna etiológia** najmä odontogénne sinusitídy (aj anaeróby)
		venózna krv	odberová súprava na odber krvi s citrátom sodným	sedimentácia erytrocytov	zvýšená pri bakteriálnej etiológii	
			odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	CRP	> 40 mg/l susp. bakteriálna etiológia (20 – 40 mg/l šedá zóna)[3]	
		-	-	RTG prínosových dutín, pri nejasnostiach CT		
Akútna nozokomiálna sinusitída	Častá komplikácia endotracheálnej intubácie a mechanickej ventilácie, po úrazoch hlavy, často býva bez klinických príznakov.	výter zo stredného nosového priechodu	sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**kultivácia aeróbna**, **anaeróbna,** p.p. **mykologická**	prítomnosť pravdepodobných pôvodcov infekcie, citlivosť na ATB	**Polymikrobiálna etiológia:** *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens* *Klebsiella pneumoniae,* *Enterobacter* spp. *Proteus mirabilis* Anaeróby
		-	-	RTG prínosových dutín, pri nejasnostiach CT	-	

Ochorenie	Klinické príznaky	Biologický materiál na analýzu	Odberová súprava	Požadované analýzy	Očakávaný výsledok	Najčastejší pôvodcovia Infekcie
Chronická sinusitída	Pretrvávanie klinických príznakov sinusitídy > 3 mesiace, tupý tlak až bolesť, poruchy čuchu, výtok z nosa, zatekanie do priedušiek, môže sa rozvinúť **sinobronchiálny syndróm**, spojený s chronickou bronchitídou a kašľom.	aspirát, hnis z prínosových dutín min. 1 ml výter zo stredného nosového priechodu	sterilná odberová nádobka/ skúmavka sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**mikroskopia** (aspirát, hnis) farbenie podľa Grama **kultivácia aeróbna**, **anaeróbna,** p.p. **mykologická**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na antimikrobiálne látky	**Baktérie:** *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Streptococcus pyogenes* *S. anginosus* group *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* Enterobacterales **anaeróby:** *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium* spp. *Fusobacterium* spp. *Prevotella* spp.
		-	-	RTG prínosových dutín, pri nejasnostiach CT	-	
Mykotická sinusitída akútna/ chronická	Obštrukcia a výtok z nosa, bolesti tváre/pocit tlaku, opuch tváre. Formy: • **neinvazívna** • **invazívna** – život ohrozujúca, vyžadujúca urgentnú intervenciu, riziko inváze do orbity a intrakraniálne	aspirát prínosových dutín min. 1 ml tkanivo zoškrab	sterilná odberová nádobka/ skúmavka	histopatologické vyšetrenie	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie	**Vláknité huby:** *Aspergillus* spp. (najmä *Aspergillus* sekcia *Fumigati*, *A. sekcia Nigri* a *A.* sekcia *Flavi*) Zygomycéty (*Rhizopus* spp. a iné) *Fusarium* spp. a i. **Kvasinky:** *Candida* spp. *Cryptococcus neoformans*
				mikroskopia (laktofenol/ kalkofluor KOH/natívny preparát)) **kultivácia mykologická**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na ATM	
		-	-	RTG, CT, MRI prínosových dutín		
Plautova-Vincentova angína	Jednostranná ulceromembranózna angína, tonzila pokrytá špinavosivými povlakmi, až slizničné vredy najmä v hornom póle tonzily, putridný zápach z úst, celkový stav málo zmenený, výskyt u dospelých so zlou hygienou ústnej dutiny alebo vážnymi systémovými ochoreniami.	aspirát, bioptická vzorka	sterilná odberová nádobka/ skúmavka	**mikroskopia** Vincentovo farbenie (kultivačné vyšetrenie sa neodporúča)	prítomnosť *Borrelia vincenti* a *Fusobacterium* spp. (typická morfológia v mikroskopickom obraze)	*Fusobacterium* spp. *Borrelia vincentii*
		výter z tonzíl	sterilná odberová nádobka/ skúmavka sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím			

<table>
<tr><th>Ochorenie</th><th>Klinické príznaky</th><th>Biologický materiál na analýzu</th><th>Odberová súprava</th><th>Požadované analýzy</th><th>Očakávaný výsledok</th><th>Najčastejší pôvodcovia Infekcie</th></tr>
<tr><td rowspan="11">Podľa prevažujúceho postihnutia:

Akútna faryngitída

Akútna tonzilitída (angína)
• angina palatina
• angina retronasalis
• angina pharyngis lateralis
• angina lingvalis

Akútna tonzilo-faryngitída</td><td rowspan="11">Vírusové faryngitídy (70%) bolesti hrdla, zvýšená hlienotvorba, afebrilný priebeh/subfebrílie, spravila aj rinosinusitída, nádcha, konjunktivitída (adenovírusy – faryngokonjunktiválna horúčka), kašeľ, môže byť nauzea a zvracanie.
Streptokoková tonzilofaryngitída: náhly začiatok, bolesti hrdla, najmä pri prehĺtaní, horúčka, schvátenosť, tonzily zväčšené, prekrvené, až hnisavé čapy, povlaky, regionálna lymfadenitída. U pacientov, ktorí nemajú protilátky proti erytrogénnemu toxínu môže byť skarlatiniformný exantém, jazyk bielo povlečený, neskôr malinový (šarlach = scarlatina)
Arkanobakteriová tonzilofaryngitída: postihuje adolescentov a mladých dospelých, zriedkavo deti; ochorenie podobné šarlachu, vrátane skarlatiniform-ného exantému, menej často vznikajú pablany na tonzilách.
Infekčná mononukleóza (80% EBV, vzácne CMV, HIV): lakunárna angína, povlaková až pseudomembrány, petechie na mäkkom podnebí, generalizovaná lymfadenitída, zväčšená pečeň a slezina, schvátenosť, febrílie.</td><td rowspan="3">pri vírusovej etiológii faryngitíd sa bežne laboratórna diagnostika nevykonáva[2]

Bakteriálna etiológia:
výter z tonzíl
výter z faryngu
výter z nazofaryngu</td><td rowspan="3">sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím</td><td>kultivácia aeróbna</td><td>prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na ATB</td><td rowspan="11">Baktérie:
prevláda: S. pyogenes
menej: iné β-hemolytické streptokoky skupiny C, G
S. anginosus group
Fusobacterium necrophorum[5]

vzácne príčiny
A. haemolyticum[6]
Neisseria gonorrrhoeae[7]
C. diphteriae[8] (pozri diftéria)
C. ulcerans [8]
C. pseudotubeculosis [8]
Francisella tularensis [9] (pozri tularémia)
Yersinia enterocolitica [10]
Mycoplasma pneumoniae [11]
Chlamydia pneumoniae [11]

Vírusy (70 %):
EBV, CMV, HSV, HIV respiračné vírusy (koronavírusy, influenza, parainfluenza, adenovírusy, enterovírusy a i.)</td></tr>
<tr><td>na požiadanie kultivácia A. haemolyticum[6]</td><td>Arcanobacterium haemolyticum</td></tr>
<tr><td>na požiadanie kultivácia N. gonorrrhoeae</td><td>Neisseria gonorrrhoeae</td></tr>
<tr><td rowspan="2">venózna krv</td><td>na požiadanie kultivácia F. necrophorum [5]</td><td>Fusobacterium necrophorum</td></tr>
<tr><td>dakrónový / polyesterový tampón v sterilnej skúmavke (výter z tonzíl)</td><td>dôkaz antigénu Streptococcus pyogenes</td><td>orientačný test, vždy vykonať aj odber na kultivačné vyšetrenie</td></tr>
<tr><td>odberová súprava na odber krvi s citrátom sodným</td><td>sedimentácia erytrocytov</td><td>zvýšená</td></tr>
<tr><td rowspan="8">odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania</td><td>CRP</td><td>> 40 mg/l susp. bakteriálna etiológia[3]</td></tr>
<tr><td>IM test</td><td>dôkaz heterofilných protilátok [12]</td></tr>
<tr><td>anti-EBV protilátky</td><td rowspan="3">dôkaz špecifických protilátok</td><td>EBV</td></tr>
<tr><td>anti-CMV protilátky</td><td>CMV</td></tr>
<tr><td>anti-HIV, p24</td><td>HIV</td></tr>
<tr><td>hepatálne testy ALT, AST, LDH</td><td colspan="2">zvýšené hodnoty pri infekčnej mononukleóze</td></tr>
<tr><td>ASLO [13]</td><td colspan="2">> 200 kU/l stav po infekcii betahemolytickým streptokokom sk. A, C alebo G</td></tr>
<tr><td>antiDNA-za B</td><td colspan="2">> 200 kU/l stav po infekcii S. pyogenes</td></tr>
<tr><td>ASO/antiDNA-áza B < 1,4</td><td colspan="2">stav po infekcii .S. pyogenes</td></tr>
<tr><td>ASO/antiDNA-áza B > 1,4</td><td colspan="2">stav po infekcii iným betahemolytickým streptokokom okrem S. pyogenes</td></tr>
</table>

Ochorenie	Klinické príznaky	Biologický materiál na analýzu	Odberová súprava	Požadované analýzy	Očakávaný výsledok	Najčastejší pôvodcovia Infekcie
Podľa prevažujúceho postihnutia: **Akútna faryngitída** **Akútna tonzilitída (angína)** **Akútna tonzilo-faryngitída**	**Akútny retrovírusový syndróm** (HIV): prejavy podobné infekčnej mononukleóze, či vírusovej faryngitíde, výrazná lymfadenopatia, môže byť makulopapulózny exantém. **Herpangína** (Coxsackie A): najmä v lete, bolestivé vezikuly na tonzilách, podnebí, niekedy aj exantém (*hand-mouth-foot disease*).	venózna krv	odberová súprava na odber krvi s EDTA	KO + diff	• leukocytóza, neutrofília, posun doľava – bakteriálna etiológia • leukopénia s prevahou mononukleárov – vírusová etiológia • mierna leukocytóza, atypické lymfocyty – infekčná mononukleóza	
		výplach a výter z nazofaryngu[1] (u chrípky do 72 hodín od vzniku príznakov na dôkaz antigénov, NAAT do 5 dní), ster z lézie (NAAT)	sterilná odberová nádobka/ skúmavka dakrónový tampón v sterilnej skúmavke (výter z nosa, ster z lézie)	dôkaz antigénov respiračných vírusov	orientačný test	influenza typ A a B, adenovírusy, RSV
				dôkaz genómu (NAAT) vírusov a niektorých baktérií	potvrdenie/ vylúčenie prítomnosti patogéna	influenza typ A a B, RSV, adenovírusy, Coxsackie, HSV
Chronická tonzilitída	Zápach z úst, pocit tlaku až cudzieho telesa v hrdle, parestézie v krku, recidivujúca akútna tonzilitída, tonzily sú fixované.	výter z tonzíl	sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**kultivácia aeróbna**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na ATB	**Polymikrobiálna etiológia:** zmiešaná aeróbna a anaeróbna flóra, *S. pyogenes a iné betahemolytické streptokoky*
		venózna krv	odberová súprava na odber krvi s citrátom sodným	sedimentácia erytrocytov	Zvýšená	
			odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	CRP	zvýšené hodnoty	
				ASLO [13]	> 200 kU/l stav po infekcii betahemolytickým streptokokom sk. A, C alebo G	
				antiDNA-za B	> 200 kU/l stav po infekcii *S. pyogenes*	
				ASO/antiDNA-áza B < 1,4 [16]	stav po infekcii .*S. pyogenes*	
				ASO/antiDNA-áza B > 1,4[16]	stav po infekcii iným betahemolytickým streptokokom okrem *S. pyogenes*	
Orofaryngeálna kandidóza Soor	Sliznica je hyperemická (erytematózna forma) až pokrytá bielymi povlakmi (pseudomembranózna forma), dysfágia, postihuje imunokompromitovaných pacientov.	výter z tonzíl	sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**mikroskopia** (laktofenol/ kalkofluor/KOH/ natívny preparát) **kultivácia mykologická**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na ATM	*Candida* spp.

Ochorenie	Klinické príznaky	Biologický materiál na analýzu	Odberová súprava	Požadované analýzy	Očakávaný výsledok	Najčastejší pôvodcovia Infekcie
Diftéria (záškrt)	**Faryngeálna forma:** malátnosť, febrílie, bolesti v krku, pevne adherujúce žlté, neskôr šedé, povlaky na tonzilách (pseudomembrány). **Malígna diftéria:** postupne sa pablany šíria na podnebie a do laryngu, dyspnoe, zhoršovanie celkových príznakov, horúčka, cervikálna lymfadenopatia, toxické poškodenie myokardu. **Laryngeálna forma:** štekavý kašeľ, chrapot, stridor, pablany sa šíria do DDC. **Nosová diftéria:** pablany v nosovej dutine, krvavohnisavá sekrécia.	výter z nazofaryngu	sterilný polyesterový, nylonový alebo rayonový tampón s transportným médiom podľa Amiesa alebo Stuarta	kultivácia patogénne korynebaktérie[7]	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na antimikrobiálne látky	Toxigénne kmene *Corynebacterium diphteriae* zriedkavo: *C. ulcerans* *C. pseudotuberculosis* Non-toxigénne kmene môžu vyvolať faryngitídu
		venózna krv	odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	anti-*Corynebacterium diphteriae*	dôkaz špecifických protilátok	
		výter z nazofaryngu	Sterilný dakrónový tampón, sterilná odberová nádobka/ skúmavka	dôkaz genómu (NAAT)	potvrdenie/ vylúčenie prítomnosti patogéna	
Tularémia	**Orofaryngeálna forma** (po konzumácii mäsa a produktov z chorých zvierat, kontaminovanej vody), endemický výskyt – mono/bilaterálna folikulárna, lakunárna, povlaková až ulcerózna tonzilizída, cervikálna lymfadenopatia, celkové nešpecifické príznaky.	venózna krv	odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	aglutinačná reakcia	titer ≥ 1:40 (od začiatku 3. týždňa ochorenia)	*Francisella tularensis* [9]
				anti-*Francisella tularensis*	dôkaz špecifických protilátok	
		faryngeálny výplach	sterilná odberová nádobka/ skúmavka	dôkaz genómu (NAAT)	potvrdenie/ vylúčenie prítomnosti patogéna	
Pertussis Parapertussis	1. **katarálne štádium** (7-10 dní) nádcha, kýchanie, konjunktivitída, mierny kašeľ, subfebrílie 2. **paroxyzmálne štádium** (2-5 týždňov) stupňujúce sa záchvaty kašľa, na konci záchvatu môže byť až zvracanie, vyčerpanosť **3. rekonvalescencia –** postupné zmierňovanie kašľa, vymizne zvyčajne do 3 týždňov	výter z nazofaryngu na dakrónovom tampóne/ výplach/ aspirát (< 2 týždňov od vzniku kašľa)	dakrónový tampón, očkovať priamo na kultivačné médium napr.Bordet-Gengou agar	kultivácia[14] *B. pertussis* *B. parapertussis* *(rutinne sa nevykonáva)*	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na ATB	*Bordetella pertussis* *Bordetella parapertussis* pertussoidný syndróm: *Haemophilus influenzae*
		výter z nazofaryngu na špeciálnom dakrónovom tampóne/ výplach/ aspirát (< 4 týždňov od vzniku kašľa)	dakrónový tampón v sterilnej skúmavke, sterilná odberová nádobka/ skúmavka	dôkaz genómu (NAAT)	potvrdenie/ vylúčenie prítomnosti patogéna	
		venózna krv (> 2 týždne od začiatku kašľa)	odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	anti-*Pertussis* toxín IgA, IgG anti-*Parapertussis* IgA, IgG	dôkaz špecifických protilátok	

Ochorenie	Klinické príznaky	Biologický materiál na analýzu	Odberová súprava	Požadované analýzy	Očakávaný výsledok	Najčastejší pôvodcovia infekcie
Peritonzilárny absces/flegmóna **Paratonzilárny absces/flegmóna** **Retrotonzilárny absces/flegmóna**	Akútna infekcia šíriaca sa z tonzíl do okolitého tkaniva, ochorenie sa prejaví 2 - 3 dni po zdanlivo vyliečenej tonzilitíde. Znova sa vrátia príznaky tonzilitídy, ale sú silnejšie. Postupne narastajúca silná bolesť v krku, vystreľujúca často do ucha, dysfágia, hlava naklonená na chorú stranu, febrílie, výtok slín z úst, zápach z úst, trizmus, huhňavá reč. Spravidla jednostranný zápal. Hrdlo je červené s vyklenutím mäkkého podnebia na postihnutej strane, uvula posunutá na druhú stranu, regionálna lymfadenopatia. Môže vzniknúť edém faryngu a vstupu do hrtana s dýchacími ťažkosťami	hnis, aspirát, výplach, biopsia výter z hnisavého ložiska	sterilná odberová nádobka/ skúmavka sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**mikroskopia** farbenie podľa Grama **kultivácia aeróbna**, **anaeróbna**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na antimikrobiálne látky	**Baktérie:** *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus anginosus* group *Staphylococcus aureus* *A. haemolyticum* **Anaeróby:** *F. necrophorum* *F. nucleatum* *Prevotella* spp. *Porphyromonas* spp. *Peptostreptococcus* spp. zmiešaná aeróbna a anaeróbna bakteriálna flóra dutiny ústnej
		venózna krv	odberová súprava na odber krvi s citrátom sodným	sedimentácia erytrocytov	Zvýšená	
			odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	CRP	> 40 mg/l susp. bakteriálna etiológia [3]	
				Prokalcitonín	> 2 µg/l septický stav	
			odberová súprava na odber krvi s EDTA	KO + diff	leukocytóza, neutrofilia, posun doľava – bakteriálna etiológia	
Lemierrov syndróm	Veľmi závažná komplikácia tonzilitídy, šírenie zápalu peritonzilárne, retrofaryngeálny absces, flebotrombóza jugulárnej žily. Pacient má vysoké horúčky s triaškou, hlava sklonená k chorej strane (torticollis), spontánne aj palpačne bolestivý opuch krku, septický stav, vznik metastatických ložísk najmä v pľúcach, riziko šírenia do mediastína.	hnis, aspirát, výplach, biopsia	sterilná odberová nádobka/ skúmavka	**mikroskopia** farbenie podľa Grama **kultivácia aeróbna**, **anaeróbna**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na antimikrobiálne látky	*Fusobacterium necrophorum* príležitostne zmiešaná anaeróbna mikroflóra ústnej dutiny vrátane *Prevotella* spp. a anaeróbnych kokov
		Hemokultúra	hemokultivačná fľaša aeróbna, anaeróbna (2 sady)	**hemokultivačné vyšetrenie**		
		venózna krv	odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	CRP	> 40 mg/l susp. bakteriálna etiológia[3]	
				PCT (prokalcitonín)	> 2 µg/l [4] septický stav	
		-	-	CT vyšetrenie krku a horného mediastina		

Ochorenie	Klinické príznaky	Biologický materiál na analýzu	Odberová súprava	Požadované analýzy	Očakávaný výsledok	Najčastejší pôvodcovia Infekcie
Ludwigova angína **Submandibulár-ny absces** **Retrofaryn-geálny abscess,**	**Ludwigova angína:** flegmóna spodiny dutiny ústnej, horúčka. triaška, septická stav, silná odynofágia, glosodýnia a zdurenie krku v submentálnej krajine, riziko šírenia infekcie do mediastína.	hnis, aspirát, výplach, biopsia	sterilná odberová nádobka/ skúmavka	**mikroskopia** farbenie podľa Grama **kultivácia aeróbna, anaeróbna**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na antimikrobiálne látky	*Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus anginosus* group *Actinomyces* spp. zmiešaná aeróbna a anaeróbna bakteriálna flóra dutiny ústnej
		Hemokultúra	hemokultivačná fľaša aeróbna, anaeróbna (2 sady)	**hemokultivačné vyšetrenie**		
		venózna krv	odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	CRP	> 40 mg/l susp. bakteriálna etiológia[3]	
				PCT (prokalcitonín)	> 2 µg/l [4] septický stav	
		-	-	CT vyšetrenie krku a horného mediastína		
Syfilitická tonzilitída a faryngitída	Prejav sekundárneho syfilisu – obe tonzily zapálené, edematózne, so sivo-bielymi povlakmi, bolestivé pri prehĺtaní, pacient je afebrilný.	venózna krv	odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	sérologický dôkaz protilátok (netreponémové a treponémové testy)	dôkaz nešpecifických a špecifických protilátok	*Treponema pallidum*
Akútna epiglotitída	Perakútne život ohrozujúce ochorenie najmä u 2. – 5. ročných detí. Náhly vznik, vysoká horúčka, schvátenosť, stridor, dušnosť, dusenie, sťažené prehĺtanie, vytekanie slín, hlas tichý, huhňavý, vynútená poloha (sed v predklone), bez kašľa.	Výtery z HCD sú kontraindikované! ATB liečba. Dif dg subglotická laryngitída.				**Baktérie:** *Haemophilus influenzae* sérotyp b, a iné sérotypy zriedka: *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas* spp. *Mycobacterium tuberculosis* imunokompromitovaní pacienti: *Candida* spp., *Pasteurella multocida*, *Aspergillus* spp.
		Hemokultúra	hemokultivačná fľaša aeróbna, anaeróbna	**hemokultivačné vyšetrenie**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie, citlivosť na antimikrobiálne látky	
		venózna krv	odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	CRP	> 40 mg/l susp. bakteriálna etiológia (20 – 40 mg/l šedá zóna3)	
			odberová súprava na odber krvi s EDTA	KO + diff	leukocytóza, neutrofília, posun doľava – bakteriálna etiológia	

Ochorenie	Klinické príznaky	Biologický materiál na analýzu	Odberová súprava	Požadované analýzy	Očakávaný výsledok	Najčastejší pôvodcovia Infekcie
Subglotická laryngitída (pseudokrup)	Postihuje deti od 6 mesiacov do 3 rokov veku. Vznik náhle v noci, nádcha, suchý dráždivý štekavý kašeľ, inspiračný stridor, chrapot až afónia, subfebrílie, inspiračná dušnosť, dieťa nekľudné, neskôr apatické.	Výtery z HCD sú kontraindikované! Dif dg akútna epiglotitída. Symptomatická liečba.				**Vírusy:** parainfluenza influenza (najmä typ A) RSV
		venózna krv	odberová súprava na odber krvi bez protizrážanlivých činidiel/s aktivátormi zrážania	CRP	CRP < 10 mg/l svedčí pre vírusovú etiológiu	
			odberová súprava na odber krvi s EDTA	KO + diff	leukopénia s prevahou mononukleárov – vírusová etiológia	
Cervikofaciálna aktinomykóza	U pacientov so zlou hygienou dutiny ústnej, po invazívnych stomatologických zákrokoch, po hlbokých neošetrených zubných kazoch molárov, po úrazoch DÚ. Hnisavý akútny/subakútny pomaly progredujúce zápal s opuchom, fibrózou a jazvením, drénujúce sínusy pozdĺž čeľuste a krku.	Hnis	sterilná odberová nádobka/ skúmavka	**makroskopické vyšetrenie** aktinomykotických drúz **mikroskopia** aktinomykotických drúz **kultivačné vyšetrenie**	prítomnosť pravdepodobného pôvodcu infekcie	*Actinomyces* spp.

Klinické podmienky	Klinické príznaky	Biologický materiál na analýzu	Odberová súprava	Požadované analýzy	Očakávaný výsledok	Najčastejší pôvodcovia Infekcie
Skríning *N. meningitidis*	Kolonizácia *N. meningitidis* bez klinických príznakov. Kolonizácia *N. meningitidis* u pacientov s hnisavou meningokokovou meningitídou	výter z nazofaryngu výter z orofaryngu	sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	kultivácia *N. meningitidis*	prítomnosť kolonizujúceho mikroorganizmu, citlivosť na ATB a mechanizmus rezistencie	*Neisseria meningitidis*
Skríning nosičstva MRSA[15] *S. pyogenes* CPE	Kolonizácia bez klinických príznakov, vyšetrenie indikované u pacientov s rizikom infekcie alebo s epidemiologických dôvodov.	výter z nosa	sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**kultivácia aeróbna**		*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes*
		výter z tonzíl, výter z dutiny ústnej				*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes* CPE *Pseudomonas* spp.
Skríning pri cystickej fibróze	Kolonizácia bez klinických príznakov, vyšetrenie indikované u pacientov s cystickou fibrózou.	výter z nosa výter z tonzíl	sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**kultivácia aeróbna**		*Pseudomonas* spp. *B. cepacia* *Enterobacterales*
Skríning nosičstva *Candida* spp.	Kolonizácia *Candida* spp. bez klinických príznakov u onkologických pacientov	výter z nosa	sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**mikroskopia** (laktofenol/ kalkofluor/KOH/natívny preparát) **kultivácia mykologická**	prítomnosť *Candida* spp. a citlivosť na ATM	*Candida* spp.

Upravené podľa: Beneš, 2009; Leber *et al*., 2015;, PHE B4, 2015; PHE B5, 2015; PHE B6, 2018; PHE B9, 2015; PHE B14, 2016; PHE B19, 2014; PHE B29, 2014; PHE, B51, 2014; PHE TP 39, 2019; Rozsypal, 2015; Smilek, 2007.

Skratky a vysvetlivky

ATB – antibiotiká, ATM – antimykotiká, dif dg – diferenciálna diagnóza, DÚ – dutina ústna, KO + diff – krvný obraz + diferenciálny krvný obraz, NAAT - molekulárne amplifikačné testy; vyš. – vyšetrenie.

1. Hnisavý charakter sekrétu z nosa pri rinitíde súvisí so sekundárnou bakteriálnou kolonizáciou a nie je dôvodom na podanie antibiotík (Beneš, 2009). Prítomnosť pretrvávajúcej hnisavej rinitídy môže sprevádzať prítomnosť cudzieho telesa a vyžaduje diagnostiku otorinolaryngológom.
2. Mikrobiologická diagnostika vírusových infekcií HDC (rinitída, rinosinusitída, vírusová farnyngitída) sa bežne nevykonáva, ochorenie sa diagnostikuje podľa klinického obrazu a nevyžaduje liečbu antibiotikami, ide o samoúzdravné ochorenia (*self-limiting*).
3. CRP nie je potrebné v diagnostike infekcií HDC používať rutinne (Pelicchi et al., 2012). Normálne hodnoty CRP sú do 8 mg/l, pri suspektných bakteriálnych infekciách sú > 40 mg/l, hodnoty medzi 20 – 40 mg/l je ťažké odlíšiť vírusovú a bakteriálnu etiológiu (Rozsypal, 2015).
4. PCT sa indikuje pri podozrení na infekciu HDC spojenú s príznakmi systémového zápalu (sepsa), je to diagnostický (včasná diagnostika sepsy) a prognostický marker, umožňuje monitoring liečby. Normálna hodnota je < 0,5 µg/l, hodnoty medzi 0,5 – 2 µg/l sú pri lokalizovanom zápale, hodnoty > 2 µg/l zodpovedajú systémovej infekcii (sepse)
5. Fusobacterium necrophorum vyvoláva akútnu faryngitídu, horúčku, občas sprevádzanú membranóznou tonzilitídou. Faryngitída môže byť rekurentná alebo perzistentná. U časti pacientov bez liečby môže viesť k vzniku peritonzilárneho abscesu, alebo život ohrozujúcej komplikácie Lemiérrov syndróm. O vyšetrenie je potrebné požiadať – požiadavku uviesť na žiadanke na kultivačné vyšetrenie *(P*HE B 9, 2015).
6. Tonzilofaryngitídu Arcanobacterium haemolyticum sprevádza skarlatiniformný exantém, vyskytuje sa najčastejšie u mladých dospelých. Patogén sa dokazuje kultivačným vyšetrením výteru z tonzíl, avšak nevyšetruje sa rutinne, o vyšetrenie je potrebné požiadať najmä pri zlyhaní doterajšej liečby a rekurenciách tonzilitídy – požiadavku uviesť na žiadanke o kultivačné vyšetrenie (PHE B 9, 2015).
7. Kultivačné diagnostika Neisseria gonorrhoeae a ako príčina faryngitídy a tonzilofaryngitídy sa rutinne nevykonáva. Pri podozrení je potrebné požiadavku uviesť na žiadanke o kultivačné vyšetrenie.
8. Kultiváciu na Corynebacterium diphtheriae, C. ulcerans a C. pseudotuberculosis základné mikrobiologické laboratória rutinne nevykonávajú, vyšetrenie vykonáva ŠML/NRC. Dôkaz toxínu *C. diphteriae* vykonáva NRC.
9. *Kultiváciu Francisella tularensis* základné mikrobiologické laboratória nevykonávajú, vyšetrenie vykonáva len ŠML/NRC, vyžaduje vybavenie na úrovni BSL 3.
10. Yersinia enterocolitica bežne spôsobuje gastroenteritídu, avšak vzácne môže byť príčinou faryngitídy sprevádzanej febrilitami, bez príznakov enteritídy (PHE B 9, 2015).

11. Infekcia M. pneumoniae a Chl. pneumoniae je v niektorých štúdiách spojená s akútnou non-streptokokovou faryngitídou, niektoré štúdie udávajú zvýšené riziko rekurencií (Pelucchi et al., 2012).

12. Test na dôkaz heterofilných protilátok môžeme vykonať rôznymi metódami (IM test, Paul-Bunnelova reakcia, Ericsonov test); u detí < 10 rokov a CMV infekcii býva test negatívny (Beneš, 2009), ale falošne negatívne výsledky sa môžu vyskytnúť v každom veku. U pacientov so silným podozrením na infekčnú mononukleózu a v nejasných prípadoch je potrebné vyšetriť špecifické protilátky proti EBV (Miller et al., 2018).

13. ASLO – protilátky proti streptolyzínu O majú význam v diagnostike neskorých následkov infekcií Stretococcus pyogenes, ako je reumatická horúčka, ale nehodí sa na zisťovanie etiológie tonzilitídy. Pre diagnostiku postreptokokovej akútnej glomerulonefritídy nie je ASLO významné (Beneš, 2009).

14. Kultivačné vyšetrenie Bordetella pertussis a Bordetella pertussis a patogénne korynebaktérie nevykonávajú ZML, vyšetrenie vykonáva ŠML/NRC.

15. Skríning nosičstva Staphylococus aureus a MRSA je rizikovým faktorom vzniku infekcií v mieste chirurgického výkonu (endogénna infekcia),
ktoré sú hlavnou príčinou morbidity u pacientov podstupujúcich vysoko rizikové operácie. Pri plánovaní operačných výkonov v odboroch kardiovaskulárna chirurgia, ortopédia, neurochirurgia a cievna chirurgia sa odporúča predoperačný skríning Staphylococus aureus (SIGN, 2014). Skríning sa vykonáva aj iných rizikových pacientov vysokým rizikom infekcie, napr. u dialyzovaných. Skríning MRSA sa vykonáva v rámci mikrobiologického monitoringu pri zavádzaní protiepidemických opatrení pri výskyte kmeňov s epidemiologicky významným mechanizmom rezistencie.

16. Podľa Dallos T. a kol.: Sérologická diagnostika postreptokokových následkov v pediatrickej praxi. Pediatr. prax, 2011, 12 (3): 94–98.

Klasifikácia testov

Zdravotné výkony vzťahujúce sa na mikrobiologickú diagnostiku infekcií horných ciest dýchacích sú uvedené v Prílohe č. 1 tohto diagnostického štandardu.

Proces diagnostiky – odporúčania (Minimálny štandard)

Kľúčové faktory pre diagnostiku infekcií horných ciest dýchacích:

- Vzorky musia byť odobrané pre začatím antibiotickej liečby (Miller et al., 2018).
- Výtery z nosa a nazofaryngu nie sú vhodnou vzorkou na identifikáciu etiologického agens sinusitídy (Miller et al., 2018; PHE B 5, 2015), mali by sa používať na skríning nosičstva vybraných patogénov (PHE B 5, 2015).
- Minimálny objem tekutých vzoriek (hnis, aspirát, výplach) je 1 ml, väčší objem hnisu zabezpečí dlhšie prežitie anaeróbnych mikroorganizmov (PHE B5, 2015; PHE B14, 2016).
- Uprednostňuje sa odber tekutého biologického materiálu z abscesov, pred výterom na odberový tampón (Miller et al., 2018; PHE B14, 2016); v prípade odberu hnisu na odberový tampón je potrebné pred odberom vykonať dezinfekciu povrchových častí sliznice (PHE B14, 2016).
- Pri mykotických sinusitídach sú povrchové stery nevhodným materiálom, odporúča sa odobrať zoškrab alebo tkanivo počas biopsie do sterilnej nádoby / skúmavky s fyziologickým roztokom / sterilnou vodou (PHE B19, 2014).
- Výtery z tonzíl je potrebné odoberať razantne z oblasti tonzíl a/alebo zadnej steny faryngu, vyhnúť sa jazyku a uvuly (PHE B 9, 2015).
- Výtery na kultivačné vyšetrenie je potrebné vložiť do skúmavky s transportnou pôdou.
- Na dôkaz chlamýdií a virologické vyšetrenie je potrebné odobratie samostatných vzoriek vo vhodných transportných médiách na chlamýdie, resp. virologické vyšetrenie.
- Vyšetrenie citlivosti na antimikrobiálne látky sa vykoná len u klinicky signifikantných izolátov (Miller et al., 2018).
- Pre etiologickú diagnostiku epiglotitídy sa odporúča odber hemokultúr, laryngeálny výter je možné odobrať až po zaistení priechodnosti dýchacích ciest (Beneš, 2009).
- Požiadať o vyšetrenie na Corynebacterium diphtherie, C. ulcerans a C. pseudotuberculosis u symptomatických pacientov sa odporúča v nasledujúcich prípadoch:
  - membranózna / pseudomembranózna faryngitída / tonzilitída,
  - ≤ 10 dní od kontaktu s potvrdeným prípadom,
  - ≤ 10 dní od návratu zo zahraničie, z oblasti s vysokým rizikom diftérie,
  - kontakt s osobou, ktorá sa vrátila z oblasti s vysokým rizikom diftérie do ≤ 10 dní,
  - ≤ 10 dní od kontaktu so zvieratami (vrátane domácich miláčikov, návštevy farmy a i.),
  - konzumácia nepasterizovaného mlieka, alebo výrobkov z neho,
  - pracovníci laboratórií, manipulujúcich s kultúrami Corynebacterium spp. (PHE B9, 2014).

Aby bola zabezpečená vysoká úroveň mikrobiologickej diagnostiky a interpretácie výsledkov, biologické vzorky musia byť odobraté zo správnej lokalizácie, samotný odber musí byť správne vykonaný a musia byť dodržané podmienky transportu (Miller et al., 2018). Odber vzoriek,

transport a skladovanie určuje Vestník MZ SR – Osobitné vydanie dňa 1. februára 2019, Ročník 67– ŠDTP pre laboratórnu diagnostiku v klinickej mikrobiológii (Czirfuszová et al., 2019).

Odber biologického materiálu z dutiny ústnej (ster z tonzíl, nazofaryngu) sa odporúča vykonať najlepšie ráno, nalačno, pred vykonaním hygieny dutiny ústnej, resp. najmenej 4 hodiny po jedle. Lokálne antiseptiká sa pred odberom nepoužívajú, nakoľko spôsobujú skreslenie výsledkov kultivačného vyšetrenia.

Tabuľka č. 2 Odber, uchovávanie a transport vzoriek pri mikrobiologickej diagnostike infekcií horných ciest dýchacích

Biologický materiál	Odberová súprava	Spôsob odberu biologického materiálu	Teplota uchovávania vzorky a optimálny čas od odberu po spracovanie v laboratóriu	Teplota a uchovávanie vzorky a maximálny čas od odberu po pracovanie v laboratóriu
výter z nosa	Sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	Tampón opatrne zavedieme skrutkovitým pohybom 1 – 2 cm do dolného nosového priechodu, po povytiahnutí zavedieme tampón nahor, vytierame obe nosné dierky.	+20 až +25 ºC Spracovať čo najskôr pod odbere pre spoľahlivý kultivačný dôkaz citlivých mikroorganizmov[1,2].	+20 až +25 ºC 2 až 4[5] hodiny Predlžovaním času od odberu po spracovanie vzorky klesá pravdepodobnosť kultivačného dôkazu citlivých mikroorganizmov[1,2].
výter z tonzíl		Tampón opatrne zavedieme do dutiny ústnej, rotačným pohybom zotrieme povrch oboch tonzíl, príp. hnisavých ložísk a čapov. Vyhneme sa bukálnej sliznici a koreňu jazyka.		
výter z nazofaryngu	Sterilný detoxikovaný vatový tampón **na drôte** s transportným médiom podľa Amiesa bez aktívneho uhlia alebo s aktívnym uhlím	**Odber ústami:** Tampón na drôte ohneme o vnútorný okraj odberovej skúmavky (sterilne) do 90 – 110° uhla vo vzdialenosti 2 – 4 cm od konca. Zavedieme za podnebné oblúky, otočíme nahor a vejárovitým pohybom zotrieme sliznicu. **Odber nosom:** Tampón jemne zasúvame cez nosový prieduch k zadnej stene nazofaryngu (vzdialenosť od nozdier po tragus)ponecháme tam niekoľko sekúnd a za súčasného otáčania vykonáme ster.		
aspirát/ punktát prínosových dutín	Sterilná nádoba/ skúmavka[4]	**Vykonáva ORL špecialista:** za sterilných podmienok odoberieme striekačkou min. 1 ml sekrétu, vytlačíme vzduch a uzavrieme zátkou.	+20 až +25 ºC Spracovať bezodkladne po odbere (do 15 – 30 min)	+20 až +25 ºC Spracovať bezodkladne po odbere (do 15 – 30 min), najneskôr do 2 hod[5] Pri oneskorení dodania vzorky do laboratória sa znižuje šanca na záchyt anaeróbnych baktérií (PHE B17, 2018).
výter nosa po punkcii prínosových dutín (tampón nosa)	Sterilný detoxikovaný tampón s transportným médiom podľa Amiesa s aktívnym uhlím	**Vykonáva ORL špecialista:** po vykonaní punkcie nosovej dutiny zavedieme tampón do stredného nosového priechodu a necháme dôkladne nasiaknuť.		
výter z hnisavého ložiska		Tampón necháme dôkladne nasiaknuť hnisom z ložiska.		
hnis, aspirát, výplach z abscesov/ flegmóny[7]	sterilná nádobka/ skúmavka	Minimálny objem vzorky 1 ml. Väčší objem hnisavej tekutiny zabezpečuje lepšiu životaschopnosť anaeróbnych baktérií (PHE B14, 2016)		
Tkanivá bioptické vzorky	sterilná nádobka/ skúmavka	Minimálny objem vzorky 1cm^3. Bioptické vzorky a menšie kúsky tkaniva sa odporúča umiestniť do malého množstva sterilnej injekčnej vody (Baron *et al*., 2015).		
venózna krv na stanovenie špecifických protilátok	odberová súprava bez proti-zrážanlivých činidiel, s aktivátormi zrážania	Odber krvi sa vykonávame najčastejšie z periférnej žily v lakťovej jamke. Miesto asi 10 cm nad odberom sa jemne pritlačí škrtidlom, nikdy nie dlhšie ako 1 min. Kožu pred vpichom dezinfikujeme, necháme zaschnúť. Vykonáme punkciu, uvoľníme škrtidlo a odoberieme potrebné množstvo krvi. Po ukončení odberu miesto vpichu pritlačíme tampónom.	Odobratú krv je vhodné nechať stáť pri izbovej teplote +20 až +25 °C do 1 až 2 hodín. Dodať do laboratória v deň odberu. Sérum +2 až +8 °C do 48 hodín.	+2 až +8 °C do 48 hod[5] sérum alebo plazma (scentrifugovať) ak > 48 hodín sérum/plazmu zmraziť (18 °C až -24 °C)[6]

Biologický materiál	Odberová súprava	Spôsob odberu biologického materiálu	Teplota uchovávania vzorky a optimálny čas od odberu po spracovanie v laboratóriu	Teplota a uchovávanie vzorky a maximálny čas od odberu po pracovanie v laboratóriu
výter z nazofaryngu na dôkaz mikrobiálnych antigénov	sterilný tampón podľa odporúčania výrobcu	Sterilný tampóny zasunúť do nosovej dierky a s výraznou sekréciou a niekoľkokrát vykonať razantný rotačný pohyb, postu zopakovať rovnakým tampónom s druhou nosovou dierkou.	+20 až +25 ºC Spracovať čo najskôr pod odbere.	+20 až +25 ºC alebo +2 až +8 ºC do 24 hodín Nezmrazovať.
nazo-faryngeálny aspirát	sterilná nádobka/ skúmavka	Pomocou striekačky aspirovať nazofaryngeálny sekrét v objeme min. 0,5 – 1 ml.		
nazofaryn-geálny výplach na dôkaz mikrobiálnych antigénov		Pomocou irigátora/ striekačky vstrieknuť 2,5 ml sterilného fyziologického roztoku do nosovej dierky (pohybovať zo strany na stranu, hore, dole), výplach odobrať do nádobky/ striekačky. Zopakovať pre druhú nosovú dierku.		
Vzorky na NAAT	sterilný dakrónový tampón/ špeciálna odberová súprava/ sterilná nádobka/ skúmavka	Podľa miesta postihnutia a etiologického agens vykonáme razantný ster povrchu ložiska alebo výter z nazofaryngu, nosovej sliznice (postup ako pri dôkaze mikrobiálnych antigénov), tampón vložiť do sterilnej skúmavky bez transportného média, alebo sa použijú originálne odberové súpravy. Vhodným materiálom môže byť aj aspirát/ výplach z nazofaryngu (respiračné vírusy, *Bordetella pertussis* a i.).	+15 až + 30 ºC spracovať do 6 h alebo +2 až +8 ºC spracovať do 24 h	+2 až +8 ºC spracovať do 24 hodín po odbere ak > 24 hodín, vzorky zmraziť (-18°C až -24°C)[6]

Upravené podľa Baron et al., 2015; Czirfuszová et al., 2019; Leber et al.; 2016;; PHE B17, 2018; návody diagnostických súprav

1. Pri požiadavke o kultiváciu na anaeróbne baktérie spracovať vzorku bezodkladne, najneskôr do 2 hod. po odbere, uchovávať pri 20 – 25 ºC (Miller et al., 2018).
2. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis – pre spoľahlivú detekciu týchto patogénov je potrebné bezodkladné spracovanie vzorky po odbere. Oneskorené spracovanie do 6 hod spôsobuje pokles ich nálože aj pri použití transportného média. Po 6 hod. nastane významný pokles nálože uvedených baktérií vo vzorke (Baron et al. , 2015).
3. Ster z dutiny ústnej, jazyka a bukálnej sliznice vykonávame z patologických lézii alebo z dôvodu skríningu epidemiologicky závažných kmeňov a Candida spp.
4. Zabezpečiť anaeróbne podmienky pre uchovávanie a transport.
5. Maximálny čas dodania do laboratória sa vzťahuje na ambulantné zdravotnícke zariadenia s obmedzenou dostupnosťou mikrobiologického laboratória.
6. Na žiadanke uviesť informáciu o zmrazení vzorky a dátum zmrazenia. Vzorky nie je možné opakovane zmrazovať a rozmrazovať. Dodať do laboratória zmrazené (Leber et al., 2016).
7. Uprednostňuje sa odber tekutého biologického materiálu z abscesov, pred výterom na odberový tampón (Miller et al. , 2018; PHE B14, 2016); v prípade odberu hnisu na

odberový tampón je potrebné nechať tampón dôkladne nasiaknuť hnisom (PHE B14, 2016).

Odôvodnenie testovania

Záchyt a identifikácia mikrobiálneho pôvodcu infekcie, nepriama mikrobiologická diagnostika pôvodcu infekcie a cielená liečba ochorenia.

- Detekcia a izolácia mikroorganizmov vyvolávajúcich infekčné ochorenie HCD, stanovenie citlivosti mikroorganizmov voči antimikrobiálnym látkam. Mikrobiologické vyšetrenie vedie / napomáha k detekcii mikrobiálneho pôvodcu ochorenia (stanoveniu diagnózy) a výberu účinnej antimikrobiálnej liečby.
- Mikrobiologické vyšetrenie vedie k zisteniu výskytu ochorení vyvolaných epidemiologicky významnými mikroorganizmami (napr. rýchlo sa šíriace nákazy, multirezistentné mikroorganizmy) a tvorí podklad pre hlásenie vybraných nákaz a účinnú intervenciu.

Laboratórny algoritmus

Metódy mikrobiologickej diagnostiky infekcie závisia od charakteru infekčného procesu, jeho lokalizácie, predpokladaného pôvodcu a od odberu vhodného materiálu z postihnutého miesta (Leber et al., 2016). Klinická diagnostika a minimálny štandard pre výber laboratórnych diagnostických testov pri infekciách horných ciest dýchacích je v Tabuľke č. 1. Pri spracovaní vzoriek je potrebné vždy vziať do úvahy klinické podmienky, napr. výtery z hnisavého ložiska sa spracúvajú rovnako ako hnis (PHE B 11, 2018).

Všetky laboratórne postupy, pri ktorých je zvýšené riziko vzniku infekčného aerosólu, homogenizácia a delenie bioptických vzoriek, musia byť vykonávané v laminárnom boxe triedy II (PHE B5, 2015; PHE B17, 2018). Manipulácia s C. diphtheriae, C. ulcerans a C. pseudotuberculosis v laboratóriu vyžaduje zabezpečenie na úrovni BSL 2, v určitých prípadoch so zabezpečením BSL 3 (PHE ID 2, 2014). Vyšetrovanie biologických vzoriek Francisella tularensis sa vykonáva v biohazard laminárnom boxe triedy II, ale manipulácia s kultúrou vyžaduje zabezpečenie na úrovni BSL 3 (PHE B9, 2015). Manipulácia s hnisom s obsahom aktinomykotických drúz a kultúrou Actinomyces spp. musí byť vykonávaná v biohazard laminárnom boxe triedy II (PHE B 14, 2016).

Príprava vzoriek na mikrobiologické vyšetrenie

Vzorky biologického materiálu z horných ciest dýchacích na mikrobiologické vyšetrenie sa podľa klinickej požiadavky rozdelia na bakteriologické, mykologické a virologické vyšetrenie. Tekuté vzorky (hnis, aspirát / výplach pochádzajúce z prínosových dutín) určené na kultivačné bakteriologické vyšetrenie sa pred samotným vyšetrením spracujú podľa charakteru vzorky (Tabuľka č. 3).

Bioptické vzorky musia byť pred samotným spracovaním homogenizované pomocou sterilných nástrojov (sterilné nožnice, skalpel) v sterilnej petriho miske. Pridanie malého množstva sterilného fyziologického roztoku alebo bujónu napomôže homogenizácii. Homogenizáciu je vhodné vykonať v biohazard laminárnom boxe triedy II. Bioptické vzorky na mykologické vyšetrenie

nesmú byť pred spracovaním homogenizované. Je potrebné vhodným nástrojom adekvátne množstvo vzorky odrezať (PHE B17, 2018). Pred mikroskopickým vyšetrením hnisu vizuálne pátrame po prítomnosti žltých zrniečok, tvorených zhlukmi filamentóznych aktinomycét pospájaných fosforečnanom vápenatým (aktinomykotické drúzy) (PHE B 14, 2016). Vzorky krvi na nepriamu diagnostiku (sérologické vyšetrenie) sa spracujú centrifugáciou, na ďalšie spracovanie je určené oddelené sérum.

Mikroskopické vyšetrenie

Mikroskopické vyšetrenie vykonávame z tekutých vzoriek pri infekciách horných ciest dýchacích ako je aspirát / výplach prínosových dutín, hnis z abscesov a z bioptických vzoriek. Mikroskopické vyšetrenie je možné vykonať aj z výteru z ložísk, ešte pred kultivačným vyšetrením (PHE B14, 2016). Štandardne sa používa farbenie podľa Grama. Semikvantitatívne vyhodnotíme prítomnosť polymorfonukleárnych leukocytov a prítomnosť mikroorganizmov (morfológia, farbenie). Pri výbere metód mikrobiologickej diagnostiky je potrebné vziať do úvahy výsledok mikroskopického vyšetrenia, napr. prítomnosť hýf, či Actinomyces spp. (PHE B 14, 2016).

Pri makroskopickom zistení prítomnosti aktinomykotických drúz v hnise sa vykoná ich mikroskopické vyšetrenie. Drúzy sa tlakom medzi 2 podložné sklíčka rozdrvia a zafarbia podľa Grama (PHE B 14, 2016). Hodnotí sa prítomnosť tenkých, grampozitívnych vetviacich sa paličiek.

Vincentovo farbenie je modifikácia farbenia podľa Grama (rozdiel je len v poslednom farbení: 1 % karbolfuchsín – 30 sekúnd). Indikuje sa pri podozrení na Plautovu-Vincentovu angínu z výterov z tonzíl. Hodnotí sa prítomnosť Borrelia vincentii (bledo ružové špirály) a fuziformných gramnegatívnych paličiek spoločne s polymorfonukleárnymi leukocytmi (PHE TP 39, 2019).
Pri požiadavke na mykologické vyšetrenie, alebo pri podozrení na ochorenie vyvolané mikromycétami vykonáme mikroskopické vyšetrenie zoškrabov, tkanív alebo tekutých exudátov farbením laktofenolom (LPCB – the lactophenol cotton blue), vyhodnotíme prítomnosť kvasiniek, hýf a rozmnožovacích štruktúr húb. Mikroskopické vyšetrenie je možné vykonať aj farbením kalkofluór pomocou fluorescenčného mikroskopu (PHE TP 39, 2019).

Tabuľka č. 3 Príprava a spracovanie tekutých vzoriek biologického materiálu

Charakter vzorky	**Pracovný postup**
aspirát/ výplach prínosových dutín/ exudáty	1. centrifugácia pri 1200 x *g* 10 min (výplach), odlejeme supernatant, ponecháme cca 0,5 ml sedimentu, sediment resuspendujeme vo zvyšku tekutiny, 2. **mikroskopické vyšetrenie**, farbenie podľa Grama 3. **kultivačné vyšetrenie aeróbne/ anaeróbne/**
mukoidný aspirát prínosových dutín	1. **mikroskopické vyšetrenie** podľa Grama 2. pridáme 0,1% roztok N-acetyl cysteínu ku vzorke, jemne premiešame 10 sekúnd a inkubujeme pri 35 – 37 °C 15 min, homogenizujeme jemným premiešaním 15 s **3. kultivačné vyšetrenie aeróbne/ anaeróbne/ mykologické**
nazofaryngeálny	výber testov podľa požiadavky indikujúceho lekára:

aspirát/výplach	• **kultivačné vyšetrenie** • **dôkaz antigénov** respiračných vírusov (napr. influenza typ A a B, respiračné adenovírusy, RSV a i.) • **dôkaz genómu (NAAT)** niektorých baktérií (napr. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis, Mycoplasma pneumoniar*) a vírusov (napr. respiračné vírusy)
Hnis	1. **makroskopické vyšetrenie** – pátrame po prítomnosti žltých zrniečok – aktinomykotických drúz 2. **mikroskopické vyšetrenie** podľa Grama 3. **kultivačné vyšetrenie aeróbne/ anaeróbne/ mykologické/ pomnožovacie médium**
mykologické vyšetrenie	Pri požiadavke na mykologické vyšetrenie, alebo pri podozrení na mykotickú infekciu vyslovené počas mikroskopického vyšetrenia farbenie podľa Grama: • **mikroskopické vyšetrenie** – laktofenol, kalkofluór • **mykologické kultivačné vyšetrenie**

Upravené, podľa: PHE B 9, 2018; PHE B14, 2016; PHE B17, 2018; PHE B19, 2014.

Kultivačné vyšetrenie

Podmienky kultivačného vyšetrenia vzoriek biologického materiálu v mikrobiologickom laboratóriu podľa klinických požiadaviek sú v Tabuľke č. 4. Izoláty z primárnej kultúry a subkultúry sa identifikujú pomocou mikroskopického vyšetrenia, biochemickými testami, MALDI-TOF alebo aglutináciou so špecifickými antisérami.

Hnis / exudát sa po spracovaní uchováva pri teplote 4 ºC najmenej 7 dní od potvrdenia výsledku (PHE B 14, 2016). Bioptické vzorky a tkanivá sú ťažko opakovateľné vzorky, z tohto dôvodu je potrebné reziduálne vzorky uchovávať ešte dlhšie, po dobu 1 mesiaca, z dôvodu dodatočných vyšetrení, napr. na Mycobacterium spp. (PHE B17, 2015).

Tabuľka č. 4 Kultivačné vyšetrenie vzoriek biologického materiálu z horných ciest dýchacích v mikrobiologickom laboratóriu

Klinická požiadavka na vyšetrenie	Vzorka	Kultivačné médium	Inkubácia			Odčítavanie	Cieľový mikroorganizmus	Poznámka
			Teplota °C	Atmosféra	Inkubačný čas			
Sinusitída	aspirát/výplach, hnis z prínosových dutín výter z nosa (zo stredného nosového priechodu po punkcii prínosových dutín, tampón nosa)	ČAK s bacitracínom, alebo disk s obsahom 10 j bacitracínu	35 – 37	5 – 10 % CO_2	40 – 48 h	denne	β-hemolytické streptokoky Enterobacterales, *Pseudomonas* spp. *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus anginosus* group	
		KACO	35 – 37	5 – 10 % CO_2	16 – 24 h	denne	ako ČAK, navyše: *Streptococcus pneumoniae* *Moraxella catarrhalis*	
		MAC	35 – 37	aeróbna	16 – 24 h	≥ 16 h	*Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp.	V prípade zmiešanej infekcie.
		SAB alebo CHR	30 a 35 – 37	aeróbna	5 dní	≥ 40 h a na 5. deň	*Candida* spp. a vláknité mikromycéty	
		pomnožovacie médium (živný bujón)	35 – 37	aeróbna	16 – 24 h	≥ 16 h	vyočkovanie po ≥ 16 hodinách na KACO ak sú prítomné známky rastu	
		AKA s 10 µg diskom gentamicínu	35 – 37	anaeróbna	≥ 48 h	≥ 48 h[1]	*Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. *Peptosteptococcus* spp. *Propionibacterium* spp.	
Faryngitída **Tonzilitída** **Epiglotitída** **Laryngitída**	výter z tonzíl výter z orofaryngu výter z nazofaryngu	KACO s čiarou SA + priložiť disk 10 j bacitracínu ku čiare SA[2]	35 – 37	5 – 10 % CO_2	18 – 24 h	≥ 18 h[4]	*Streptococcus pyogenes* iné β-hemolytické streptokoky (C, G) *Streptococcus anginosus* group *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae* *Moraxella catarrhalis*	
		alternatívne [3]: ČAK s bacitracínom, alebo disk s obsahom 10 j bacitracínu	35 – 37	5 – 10 % CO_2	16 – 24 h	denne	*Haemophilus* spp.	
Epiglotitída	výter z tonzíl výter z orofaryngu	ČAK s bacitracínom, alebo disk s obsahom 10 j bacitracínu	35 – 37	5 – 10 % CO_2	40 – 48 h	denne	*Haemophilus influenzae*	Výtery v akútnom štádiu sú kontraindikované z dôvodu zhoršenia obštrukcie dýchacích ciest (PHE B9, 2015).

Klinická požiadavka na vyšetrenie	Vzorka	Kultivačné médium	Inkubácia			Odčítavanie	Cieľový mikroorganizmus	Poznámka
			Teplota °C	Atmosféra	Inkubačný čas			
Arcanobacterium haemolyticum	výter z tonzíl	krvný agar	35 – 37	5 – 10 % CO_2	40 – 48 h	≥ 48 h ≥ 72 h	*Arcanobacterium haemolyticum*	Vyšetruje sa na požiadanie.
N. gonorrhoeae	výter z tonzíl výter z faryngu	selektívne médium pre kultiváciu *N. gonorrhoeae* (napr. GC selektívny agar)	35 – 37	5 – 10 % CO_2	40 – 48 h	≥ 40 h	*Neisseria gonorrhoeae*	Vyšetruje sa na požiadanie
N. meningitides	výter z nazofaryngu a orofaryngu	Krvný agar s VK diskom/ čokoládový agar s VK diskom[5]/ GCselektívny agar	35 – 37	5 – 10 % CO_2	40 – 48 h	≥ 40 h	*Neisseria meningitidis*	Vyšetruje sa na požiadanie. Vyžaduje zabezpečenie BSL2.
Orálna kandidóza, imunosupresia, Diabetes	výter z tonzíl výter z orofarnygu	SAB alebo CHR	35 – 37	aeróbna	40 – 48 h	≥ 40 h	*Candida* spp. a iné mikromycéty	Vyšetruje sa na požiadanie
Perzistujúca tonzilo-faryngitída	výter z tonzíl hnis/aspirát	AKA s obsahom kyseliny nalidixovej a vankomycínu	35 – 37	anaeróbna	5 – 7 dní	≥ 48 h a na 5. (7.) deň	*Fusobacterium necrophorum*	Vyšetruje sa na požiadanie
Peri-/para/-retrotonzilárny absces/flegmóna **Abscesy slinných žliaz** **Submandibu-lárny/ retrofarnygeálny absces** **Dentálne/ dentoalveolárne abscesy** **Lemiérov sy.** **Ludwigova angína**	hnis/ aspirát/výplach tkanivo[6] výter z hnisavého ložiska	KACO s čiarou SA	35 – 37	5 – 10 % CO_2	40 – 48 h	denne	akýkoľvek mikroorganizmus	Rast akéhokoľvek mikroorganizmu sa považuje za signifikantný
		ČAK	35 – 37	5 – 10 % CO_2	40 – 48 h	denne	kultivačne náročné mikroorganizmy	
		MAC	35 – 37	aeróbna	18 – 24 h	≥ 18 h	*Enterobacterales*, GNNFP	
		pomnožovacie médium (živný bujón)	35 – 37	aeróbna	5 dní	vyočkovanie po ≥ 40 hodinách alebo na 5. deň ak sú prítomné známky rastu na KACO, MAC, AKA		
		AKA s 10 µg diskom gentamicínu	35 – 37	anaeróbna	≥ 48 h 5 dní	≥ 48 h a na 5. deň	anaeróby	
		KACO s obsahom mupirocinu a metronidazolu	35 – 37	anaeróbna	10 dní	≥ 40 h na 7. a 10. deň	*Actinomyces* spp.	Aktinomykóza
		SAB alebo CHR	30 a 35 – 37	aeróbna	5 dní	≥ 40 h a na 5. deň	*Candida* spp. a iné mikromycéty	Imunokompromito-vaní pacienti/ na požiadanie/ podľa mikroskopie

Klinická požiadavka na vyšetrenie	Vzorka	Kultivačné médium	Inkubácia			Odčítavanie	Cieľový mikroorganizmus	Poznámka
			Teplota °C	Atmosféra	Inkubačný čas			
Skríning nosičstva *S. aureus*, *S. pyogenes*	výter z nosa výter z tonzíl	KACO	35 – 37	5 – 10 % CO_2	18 – 24 h	≥ 18 h	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes*	skríning u vybraných skupín pacientov s rizikom infekcie/ z epidemiologických dôvodov
Skríning nosičstva MRSA	výter z nosa výter z tonzíl	CHR selektívny agar MRSA	35 – 37	aeróbna	18 – 48 h[6]	denne	MRSA	
Skríning *Candida* spp.	výter z nosa	SAB alebo CHR	35 – 37	aeróbna	40 – 48 h	≥ 40 h	*Candida* spp. a iné mikromycéty	skríning u onkologických pacientov
Skríning pri cystickej fibróze	výter z nosa výter z tonzíl	KACO	35 – 37	5 – 10 % CO_2	16 – 24 h	≥ 16 h	Enterobacterales, *Pseudomonas* spp. *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae* β-hemolytické streptokoky	
		ČAK s bacitracínom, alebo disk s obsahom 10 j bacitracínu	35 – 37	5 – 10 % CO_2	40 – 48 h	denne		
		MAC	35 – 37	aeróbna	16 – 24 h	≥ 16 h	Enterobacterales, *Pseudomonas* spp. *Burkholderia cepacia* *Stenotropomonas maltophilia*	
Diftéria	výter z tonzíl, nazofaryngu	Claubergov teluričitanový agar alebo iný selektívny agar	35 – 37	aeróbna	18 – 48 h	denne	*Corynebacterium diphteriae* *Corynebacterium ulcerans*	vyšetrenie vykonáva ŠML/NRC; vyžaduje zabezpečenie BSL2
Pertussis Parapertussis	nazofaryngeálny výter/ aspirát	selektívny agar napr. Bordet- Gengou agar	35 – 37	aeróbna	7 dní	4. a 7. deň	*Bordetella pertussis* *Bordetella parapertussis*	ŠML/ NRC

Upravené podľa PHE B4, 2015; PHE B5, 2015; PHE B 9, 2015; PHE B14, 2016; PHE B17, 2018; PHE B19, 2014; PHE B29; PHE B51, 2014, UK Standards for Microbiology Investigations ID 15: identification of anaerobic Actinomyces species.

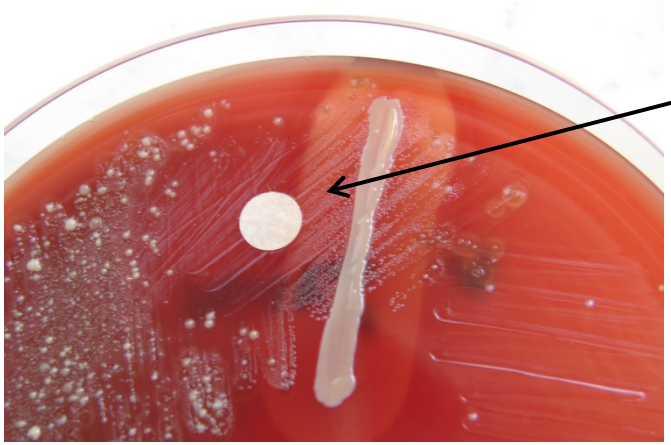
Vysvetlivky

KACO – krvný agar Columbia, ČAK – čokoládový agar, MAC – MacConkey agar, SAB – sabouradov agar, SA – čiara Staphylococcus aureus; h – hodiny; ŠML – špecializované mikrobiologické laboratórium, NRC – Národné referenčné centrum, GNNFP – gramnegatívne nefermentujúce paličky (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii a i.), HDC – horné dýchacie cesty.

1 Ak mikroskopické vyšetrenie poukazuje na zmiešanú aeróbnu a anaeróbnu infekciu, predlžuje sa anaeróbna kultivácia na 5 dní, vzorka sa odčíta po ≥ 48 hodinách a na 5. deň.

2 Diagnostické možnosti orientačnej identifikácie Haemophilus spp.:

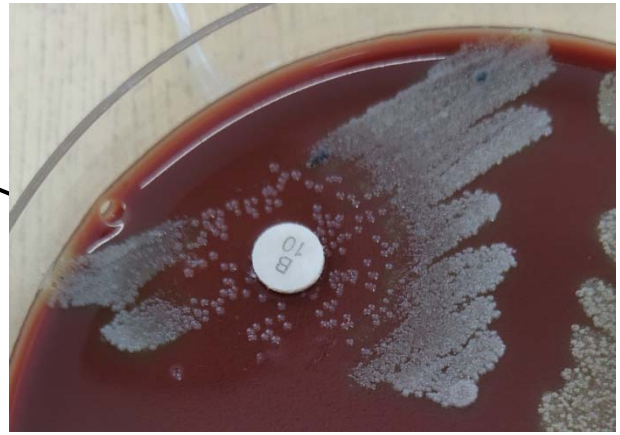
a)



Disk s 10 j bacitracínom umožňuje rast *Haemophilus* spp. v zóne inhibície bežnej flóry a zároveň mu rast umožňuje difúzia rastových faktorov do agaru v blízkosti čiary *S. aureus* (foto M. Czirfuszová).

b)

Haemophilus spp.



Disk s 10 j bacitracínom na čokoládovom agare v prostredí vyššej tenzie CO_2 (5 – 10 %) umožňuje dobrý rast *Haemophilus* spp. v zóne inhibície bežnej flóry (foto Z. Kónyová).

3 Pri použití KACO + disk s 10 j bacitracínom ku SA čiare prebieha kultivácia v prostredí vyššej tenzie CO_2 (5 – 10 %), kultiváciu na ČAK nie je potrebné vykonať.

4 Výter z hrdla / tonzíl musí byť vždy inkubovaný minimálne 18 – 24 h pri 35 – 37 °C pred prvým odčítavaním. Následná inkubácia cez noc pri izbovej teplote môže pomôcť pri identifikácii ďalších pozitívnych výterov. Z tohto dôvodu je vhodné opakované vyšetrenie naočkovaných kultivačných médií, ktoré boli po prvom odčítavaní negatívne, média sa inkubujú ešte jednu noc pri izbovej teplote (PHE B9, 2015).

5 VK disk – disky s obsahom 5 µg vankomycínu a 10 µg kolistínu, sú určené na potlačenie bežnej flóry HCD, v zóne inhibície rastie Neisseria meningitidis, ktorú je potrebné ešte odlíšiť od Neisseria lactamica (ONP +) a kvasinky (odlíšenie mikroskopicky).

6 Homogenizácia a delenie bioptických vzoriek musí byť vykonávané v biohazard laminárnom boxe triedy II (PHE B17, 2015).

7 Pri použití chromogénnych médii, dĺžka inkubácie podľa návodu výrobcu.

Dokumentácia a oznamovanie výsledkov
Výsledky jednotlivých vyšetrení v prípade závažných infekcií horných ciest dýchacích sa okamžite telefonicky hlásia ošetrujúcemu lekárovi. O telefonickom hlásení výsledku sa musí urobiť a uchovávať záznam. Výsledky musia byť klinickému oddeleniu k dispozícii v písomnej forme alebo ako výsledok v príslušnom informačnom systéme. Všetky výsledky mikrobiologického vyšetrenia sa evidujú v Laboratórnom informačnom systéme.

Pozitívne výsledky Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Neisseria gonorrhoeae, Yersinia enterocolitica, Francisella tularensis, Haemophilus influenzae typ b z hemokultúry pri epiglotitíde, vírus chrípky typ A a B, HIV, parotitída, osýpky sa v zmysle zákona č. 355/2007 Z. z. o ochrane, podpore a rozvoji verejného zdravia hlásia na príslušný RÚVZ.

Minimálne materiálno-technické zabezpečenie
Zariadenie a vybavenie laboratória (stavebné, prístrojové a technologické) potrebné pre zabezpečovanie diagnostiky infekčných ochorení, prácu s infekčným materiálom (pracovné činnosti s expozíciou biologickým, chemickým faktorom), pre podmienky kultivácie a izolácie mikroorganizmov na kultivačných médiách v definovaných podmienkach (aeróbna, anaeróbna kultivácia, kultivácia rastovo náročných baktérií, mykologická kultivácia), pre identifikáciu mikroorganizmov a stanovenie citlivosti voči antimikrobiálnym látkam. Zariadenie a vybavenie laboratória na stanovenie špecifických protilátok príslušnými metódami. Vybavenie laboratória na realizáciu základných molekulárnych analýz.

V zmysle Nariadenia vlády SR č. 83/2013 Z. z. o ochrane zdravia zamestnancov pred rizikami súvisiacimi s expozíciou biologickým faktorom pri práci, práca s biologickými faktormi 3. skupiny, medzi ktoré patrí Francisella tularensis, vyžaduje zabezpečenie na úrovni BSL 3.

Minimálne personálne zabezpečenie
Výkon vykonáva lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore klinická mikrobiológia, laboratórny diagnostik so špecializáciou v špecializačnom odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej mikrobiológii, zdravotnícki laboranti alebo diplomovaní medicínsko-technickí laboranti so špecializáciou v špecializačnom odbore vyšetrovacie metódy v klinickej mikrobiológii, zdravotnícki laboranti s VŠ vzdelaním 1. alebo 2. stupňa v odbore laboratórne vyšetrovacie metódy v zdravotníctve.

Interpretácia výsledkov testov
Interpretáciu výsledkov vykonáva lekár klinický mikrobiológ. V prípade potreby konzultuje s ošetrujúcim lekárom prioritu vyšetrení a spracovania biologického materiálu, ďalej nález mikroorganizmov a návrh antimikrobiálnej liečby podľa vykonaného testovania citlivosti voči antimikrobiálnym látkam. Správna interpretácia výsledku mikrobiologického vyšetrenia je veľmi dôležitá, pretože mnohé baktérie vyvolávajúce bakteriálne zápaly HCD môžeme nájsť aj u asymptomatických pacientov, kde môžu byť súčasťou bežnej mikroflóry nevyžadujúce liečbu antibiotikami.

Pozitívne nálezy z invazívne odobratých materiálov z abscesov komplikujúcich priebeh infekcií horných ciest dýchacích je potrebné hlásiť čo najskôr. Oznamuje sa relatívny počet a morfológia všetkých mikroorganizmov, prítomnosť a počet somatických buniek (hlavne polymorfonukleárnych leukocytov) a lokalizácia (intra alebo extracelulárna) mikroorganizmov (Leber et al., 2016). Pri kultivácii invazívne odobratých materiálov sa oznamuje aj množstvo a všetky morfologické typy mikroorganizmov na kultivačnom médiu.

Mikroskopia

V preparáte farbenom podľa Grama sa posudzuje prítomnosť somatických buniek a extra a intracelulárne lokalizovaných mikroorganizmov:

- farbiteľnosť mikroorganizmov podľa Grama a ich morfológia,
- prítomnosť polymorfonukleárnych leukocytov (PMNL) svedčí pre bakteriálnu infekciu,
- pri Plautova-Vincentovej angíne sa vyhodnocuje prítomnosť Borrelia vincentii (bledo ružové špirály) a fuziformných gramnegatívnych paličiek Fusobacterium spp. (PHE B9, 2015; PHE TP 39, 2019).

Kultivácia

Výsledok kultivácie tekutých materiálov je potrebné posúdiť s mikroskopickým nálezom v preparáte podľa Grama z biologického materiálu (Leber et al., 2016). Vo výsledku kultivačného vyšetrenia reportujeme izoláciu klinicky signifikantných mikroorganizmov alebo prítomnosť zmiešanej bežnej flóry horných ciest dýchacích alebo absenciu rastu (PHE B5, 2015; PHE B14, 2016; PHE B19, 2014).

Testovanie citlivosti na antimikrobiálne látky

Testovanie citlivosti sa vykoná u všetkých klinicky významných izolázov v súlade s odporúčaním EUCAST http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, podľa druhu etiologického agens, lokalizácie infekčného procesu, diagnózy, či ide o ambulantného alebo hospitalizovaného pacienta a podľa Štandardného diagnostického a terapeutického postupu pre implementáciu antimikrobiálnej politiky v ústavných zdravotníckych zariadeniach.

Skríning

Mikroorganizmy, ktoré sú súčasťou fyziologickej flóry slizníc horných ciest dýchacích (bežná mikrobiota), t.j. koaguláza negatívne stafylokoky, Corynebacterium spp., viridujúce streptokoky, nepatogénne neisérie sú pri záchyte zo sliznice nosa a tonzíl považované za nepatogénne.

Sinusitída

Uvádzajú sa klinicky signifikantné mikroorganizmy, mikroorganizmy, ktoré sú súčasťou fyziologickej flóry sliznice nosa, t.j. koaguláza negatívne stafylokoky, Corynebacterium spp., viridujúce streptokoky, sú pri záchyte zo sliznice nosa považované za nepatogénne.

Faryngitída, tonzilitída, faryngotonzilitída
Mikroorganizmy, ktoré sú súčasťou fyziologickej flóry slizníc horných ciest dýchacích (bežná mikrobiota), t.j. viridujúce streptokoky, nepatogénne neisérie sú pri záchyte zo sliznice tonzíl, faryngu, nazofarnygu a dutiny ústnej považované za nepatogénne.

Flegmóny, abscesy
Akýkoľvek rast mikroorganizmov môže byť signifikantný (PHE B14, 2016), mikroorganizmy je potrebné identifikovať a stanoviť citlivosť na antimikrobiálne látky (Leber et al., 2016).

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti / realizácie diagnostiky
Kultivačné bakteriologické a mykologické vyšetrenie, stanovenie špecifických protilátok (sérologické) vyšetrenie realizujú všetky pracoviská Klinickej mikrobiológie, zaradené do siete zdravotníckych zariadení. Kultivačné vyšetrenie Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Corynebacterium pseudotuberculosis realizujú len ŠML/NRC.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán
Hlásenie povinne hlásených prenosných ochorení, podozrení na ochorenia a nosičstiev choroboplodných mikroorganizmov (Príloha č. 7 k zákonu č. 355/2007 Z. z.).

Alternatívne odporúčania
Identifikácia pôvodcov infekčných ochorení horných ciest dýchacích použitím molekulárno-biologických metód. Rýchly dôkaz zistenia vyvolávajúceho infekčného agens môže byť rozhodujúci pre liečbu (napr. vírusové ochorenia, tonzilofaryngitída Streptococcus pyogenes). Uvedené metódy nenahrádzajú základné metódy kultivácie, identifikácie a stanovenia citlivosti voči antimikrobiálnym látkam. V indikovaných prípadoch kombinácia metód za účelom zvýšenia senzitivity alebo špecificity testovania. Zavádzanie nových postupov pre identifikáciu nových a znovu sa objavujúcich infekcií.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu
Sledovanie nových poznatkov o infekčnej etiológii ochorení horných ciest dýchacích, infekciách v súvislosti s prítomnosťou bakteriálneho biofilmu, vývoja rezistencie mikroorganizmov na antimikrobiálne látky, zavádzanie nových mikrobiologických diagnostických metód, sledovanie platných odporúčaní príslušných odborných spoločností (mikrobiologické, otorinolaryngologické, infektologické). Vzhľadom na uvedené je odporúčané revidovať štandard v časovom intervale 1 rok.

Literatúra
Pri posudzovaní literárnych zdrojov sa používa upravená tabuľka GRADE podľa Štandardov Spojeného kráľovstva pre mikrobiologické vyšetrenia (PHE Q5, 2017). Každý literárny zdroj sa hodnotí a pridelí sa mu známka pre silu odporúčania (A-D) a kvalitu dôkazov (I-VI). Súhrnná tabuľka, ktorá definuje známku, je uvedená nižšie a mala by sa používať v spojení s použitými literárnymi zdrojmi (PHE Q5, 2017).

Sila odporúčaní	Kvalita dôkazov
A Silne odporúčané	**I** Dôkazy z randomizovaných kontrolovaných štúdií, metaanalýz a systematických prehľadov
B Odporúčané, ale môžu byť akceptované (prijateľné) aj iné alternatívy	**II** Dôkazy z nerandomizovaných štúdií
C Slabo odporúčané: hľadajte alternatívy	**III** Neanalytické štúdie, napr. kazuistiky (*case reports*), prehľadové články (*reviews*), série kazuistík (*case series*)
D Nikdy sa neodporúča	**IV** Názory expertov (*expert opinion*) a široko akceptované ako dobrá prax, ale bez dôkazov
	V Vyžaduje sa podľa právnych predpisov, kódexu postupov alebo národných štandardov
	VI Listy alebo iné

Podľa PHE Q5, 2017.

1. BARON, E.J., 2015. Specimen collection, transport and processing. In: *Jorgensen J.H.., Pfaller M.A.., editors in chief. Manual of Clinical Microbiology*, 11.ed. Washington DC: ASM Press. 2015. 1389 p. ISBN 978-1-55581-737-4. **B, III**
2. BÉBROVÁ E., BENEŠ J., ČÍŽEK J. *et al*., 2003?, Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči. Dostupné na: https://www.infekce.cz/Standardy/ATBproPLDP.pdf . **A, IV**
3. BENEŠ J., 2009. *Infekční lékařství.* 1. vyd. Praha: Galén, 2009. 651 s. ISBN 978-80-7262-644-1. **B, III**
4. BREZINA M., FOLTÁN V., HÁJKOVÁ M., *et al*., 2010. Zásady racionálnej antibiotickej liečby respiračných infekcií. V. prepracované vydanie. Dostupné na: http://www.vpl.sk/files/file/dp/sk/antibioticka%20liecba%202010.pdf **B, III**
5. CASTELLANI C., DUFF A.J.A., BELL S.C., *et al*., 2018. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. Journal of Cystic Fibrosis; 17(2): 153-178. Dostupné na: https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30029-8/fulltext **B, III**
6. CZIRFUSZOVÁ, M., HORNIACKOVÁ, M., NIKŠ, M a kol. 2019. Štandardný postup pre laboratórnu diagnostiku v klinickej mikrobiológii. In *Vestník MZ SR, Osobitné vydanie* 1.februára 2019, roč. 67, 2019. Dostupné na: http://www.health.gov.sk/?spdtp. **A, V**
7. HAHN A., a kol., 2019. Otorinolaryngologie a foniatrie v současné praxi. 2. doplněné a aktualizované vydání. Grada Publishing. 440 s., ISBN 978-80-271-0572-4. **B, III**
8. CHAABAN MR, KEJNER A, ROWE SM, WOODWORTH B., 2013. Cystic fibrosis rhinosinusitis. A comprihensive review. Am J Rhin Allerfy; 27(5)? 387-395. Dostupné na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899543/. **B, III**
9. CHALTON C.L., BABADY E., GINOCCHLO Ch., *et al*., 2019. Practical Guidance for Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. Clin Microbiol Rew; 32(1): e00042-18. Dostupné na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302358/. **B, III**
10. JINDRÁK V., 2002. Mikrobiologické podklady pro cílenou antimikrobiální léčbu komunitních respiračních infekcí. Doporučené postupy. ČLS JEP. Dostupné na: https://is.muni.cz/el/1431/podzim2009/Bi7170/um/9788983/respiracni_infekce_vysetrovani.pdf **B, IV**
11. JINDRÁK V., CHMELÍK V., NYČ O., 2014 Přístupy k používání antibiotik v klinické praxi. In: JINDRÁK V., HEDLOVÁ D., URBÁŠKOVÁ P. *et al.* Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici. Mladá fronta. ISBN: 978-80-204-2815-8: 387-458. **B, III**
12. KARTHIKEYAN P., COUMARE V.N., 2010. Incidence and Presenation of Fungal Sinusitis in Patient Diagnosed with Chronic Rhinosinusitis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg; 62(4): 381-385. Dostupné na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266098/. **B, III**
13. LEBER A.L., *et al*., 2016. *Clinical microbiology procedures handbook.* 4th ed. Washinton DC: ASM Press, 2016. ISBN: 978-15-5581-880-7. **B, III**
14. MILLER J.M., BINNICKER M.J., CAMBELL S., *et al*., 2018. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis; 67(6)e1-e94. Dostupné na: https://academic.oup.com/cid/article/67/6/e1/5046039. **B, V**
15. MONTONE K.T., 2016. Pathology of Fungal Rhinosinusitis: A Review. Head neck Pathol; 10(1): 40 – 46. Dostupné na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746136/ **B, III**
16. NICE. National Institute for Helath and Care Excellence. NICE guideline, 2018. Sore throat (acute). Antimicrobial prescribing. Dostupné na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085. **A, IV**
17. PELICCHI C., GRIGORYAN L., GALEONE C., *et al*., 2012. Guideline for the management of acute sore throat: ESCMID Sore Throat Guideline Group. Clin Microbiol Infect 18 (Suppl. 1): 1-27. Dostupné na: https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61968-6/fulltext. **A, V**

18. PUBLIC HEALTH ENGLAND B29, 2014. Investigation of Specimens for Screening for MRSA. UK Standards for Microbiology Investigations. B 29 Issue 6. http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf . **A, V**
19. PUBLIC HEALTH ENGLAND B19, 2014. Investigation of Sinus Aspirate. UK Standards for Microbiology Investigations. B 19 Issue 7.3. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/343935/B_19i7.3.pdf . **A, V**
20. PUBLIC HEALTH ENGLAND B51, 2014. Screening for *Neisseria meningitidis*. UK Standards for Microbiology Investigations. B 51 Issue 2. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/343978/B_51i2.pdf **A, V**
21. PUBLIC HEALTH ENGLAND ID2, 2014. Identification of *Corynebacterium* species. UK Standards for Microbiology Investigations. ID 2 Issue 4.1. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories . **A, V**
22. PUBLIC HEALTH ENGLAND B4, 2015. Investigation of Superficial Mouth Samples. UK Standards for Microbiology Investigations. B 4 Issue 7. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories . **A, V**
23. PUBLIC HEALTH ENGLAND B5, 2015. Investigation of Nasal Samples. UK Standards for Microbiology Investigations. B 5 Issue 7.1. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories . **A, V**
24. PUBLIC HEALTH ENGLAND B9, 2015. Investigation of Throat Related Specimens. UK Standards for Microbiology Investigations. B 9 Issue 9. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories . **A, V**
25. PUBLIC HEALTH ENGLAND ID 15, 2015. Identification of anaerobic Actinomyces species. UK Standards for Microbiology Investigations. ID 15 https://www.gov.uk/government/publications/smi-id-15-identification-of-anaerobic-actinomyces-species **A, V**
26. PUBLIC HEALTH ENGLAND B14, 2016. Investigation of pus and exudates. UK Standards for Microbiology Investigations. B 14 Issue 6.2. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories . **A, V**
27. PUBLIC HEALTH ENGLAND Q5. 2017. Inoculation of culture media for bacteriology. UK Standards for Microbiology Investigations. Q 5 Issue 2. https://www.gov.uk/ukstandards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinicallaboratories. **A,V**
28. PUBLIC HEALTH ENGLAND B6, 2018. Investigation of whooping cough. UK Standards for Microbiology Investigations. B 6 Issue 9. https://www.gov.uk/uk-standards-formicrobiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories . **A, V**
29. PUBLIC HEALTH ENGLAND B11, 2018. Investigation of swabs from skin and superficial soft tissue infections. UK Standards for Microbiology Investigations. B 11 Issue 6.5. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratorieshttp://ww.hpa.org.uk/SMI/pdf . **A, V**
30. PUBLIC HEALTH ENGLAND B17, 2018. Investigation of tissuesand biopses from deep-seated sites and organs. UK Standards for Microbiology Investigations. B 17 Issue 6.3. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/672216/B_17i6.3.pdf **A, V**
31. PUBLIC HEALTH ENGLAND TP39, 2019. Staining procedures. UK Standards for Microbiology Investigations. TP 39 Issue 3. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories. **A, V**
32. ROZSYPAL H., 2015 Základy infekčního lékařství. Univerzita Karlova v Prahe, 572 s., ISBN 978-80-2462-956-8. **B, III**
33. SIGN, 2014. Healthcare impovement Scotland. Antibiotic prophylaxix in surgery. A national clinical guideline. Dostupné na: http://www.sign.ac.uk/assets/sign104.pdf . **B, III**
34. SMILEK P., 2007. Tonzilitidy a jejich možné komplikace. Med pro Praxi; 6: 268-272. Dostupné na: https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2007/06/08.pdf. **B, III**
35. ŠTEFANIČKA P., 2018. *Kapitoly z otorinolaryngológie: dutina ústna, hltan, hrtan a krk*. Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta. ISBN 978-80-2234653-5. Publikované online: https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elektronicke_knihy_LF_UK/STEFANICKA_Kapitoly_z_otorinolaryngologie_Dutina_ustna_a_hltan__hrtan__k....pdf . **B, III**
36. MINISTERSTVO ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY, 2006. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o liečbe chrípky a jej komplikácií a prevencii chrípky. Dňa 22.5.2006. Číslo: 10191/2006 – OZS. Vestník MZ SR, dňa 1. júna 2006, ročník 54, čiastka 76. **A, V**
37. Návody diagnostických súprav. **C, VI**

Poznámka:
Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Komplexný manažment pacienta so závislosťou od alkoholu

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0146	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Michal Turček, PhD.; PhDr. Zuzana Kamendy, PhD.; MUDr. Miroslav Grohol; MUDr. Eduard Višňovský; MUDr. Boris Bodnár, MBA; MUDr. Martin Somora; MUDr. Ľubomír Okruhlica, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

závislosť od alkoholu, diagnostika, liečba

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AA	Anonymní alkoholici
AAF	podiel alkoholu na úmrtiach (Alcohol-Attributable Fraction)
ALT	Alanínaminotransferáza
ARBD	alkoholové poškodenie mozgu (Alcohol-Related Brain Damage)
AST	aspartátaminotransferáza
AUD	Alcohol Use Disorder
AUDIT	Alcohol Use Disorders Indentification Test (skríningový dotazník)
BZD	Benzodiazepíny
CAGE	„Cutting down / Annoyance by criticism / Guilty feelings / Eye-opener“ (skríningový dotazník)
CDT	karbohydrát-deficientný transferín
CGI	celkový klinický dojem (Clinical Global Impression)
CIDI	Composite International Diagnostic Interview (štruktúrovaný diagnostický rozhovor pre MKCH-10)
DSM-5	Diagnostický a štatistický manuál duševných porúch, 5. vydanie
EMA	Európska lieková agentúra (European Medicines Agency)
EtG	Etylglukoronid
EÚ	Európska únia
GABA	kyselina γ-aminomaslová
GMT	γ-glutamyltransferáza
HDP	hrubý domáci produkt
KBT	kognitívno-behaviorálna terapia
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview (štruktúrovaný diagnostický rozhovor pre MKCH a DSM)
MCV	stredný objem erytrocytov (Mean Corpuscular Volume)
MET	terapia posilňujúca motiváciu (Motivation Enhancement Therapy)
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
PEth	fosfatidyletanol
SR	Slovenská republika
ŠDTP	Štandardné preventívne, diagnostické a terapeutické postupy
ŠOP	Štandardný operačný postup
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization)

Kompetencie

Lekár so špecializáciou v odbore psychiatra (ďalej iba „psychiater“) - komplexné klinické vyšetrenie, diagnostika a liečba závislosti od alkoholu, indikovanie základných a špecifických laboratórnych vyšetrení, diagnostika a liečba s ňou súvisiacich duševných porúch, indikovanie vyšetrení somatických komplikácií spadajúcich do kompetencie lekárov príslušných iných špecializácií, konzultácie a konziliárne vyšetrenia v spolupráci s lekármi iných odborov u pacientov s podozrením alebo novým zistením závislosti od alkoholu, tvorba individuálneho terapeutického plánu, indikovanie farmakoterapie, indikovanie psychoterapie a psychosociálnej intervencie, poskytovanie poradenstva a psychoedukácie pacientovi aj blízkym osobám, poskytovanie krátkej psychoterapeutickej intervencie, poskytovanie psychoterapie pacientovi aj blízkym osobám, vedenie skupinovej psychoterapie, vedenie liečebného programu a administratívne dokumentovanie priebehu, návrhov na zmenu formy a na ukončenie súdom nariadenej protialkoholickej liečby, realizácia vyšetrenia za účelom zistenia / vylúčenia závislosti od alkoholu u vodičov, ktorí riadili motorové vozidlo pod vplyvom alkoholu, supervízia lekárov bez špecializácie.

Lekár v špecializačnej príprave v odbore psychiatria (sekundárny lekár) - komplexné klinické vyšetrenie, diagnostika a liečba závislosti od alkoholu, poskytovanie poradenstva a psychoedukácie pacientovi aj blízkym osobám, indikovanie vyšetrení somatických komplikácií spadajúcich do kompetencie lekárov príslušných iných špecializácií, diagnostika a liečba psychiatrických komplikácií závislosti od alkoholu pod dohľadom atestovaného psychiatra, tvorba individuálneho terapeutického plánu pod dohľadom atestovaného psychiatra, poskytovanie psychoterapeutických a psychosociálnych intervencií pod dohľadom psychiatra alebo klinického psychológa.

Iný lekár bez špecializácie v odbore psychiatria (všeobecný lekár, iný špecialista, zubný lekár, lekár bez špecializácie) - skríning, indikovanie psychiatrického vyšetrenia pacientovi pre podozrenie existencie diagnózy závislosti od alkoholu, spolupráca s psychiatrom pri tvorbe a manažmente terapie u pacienta so somatickými ťažkosťami, u ktorých sa konzumácia alkoholu podieľa na ich vzniku, alebo významne sťažuje ich liečbu, poskytovanie poradenstva a psychoedukácie, včasná identifikácia a zahájenie liečby akútnych komplikácií syndrómu odňatia a včasná prevencia ďalších komplikácií.

Klinický psychológ, klinický psychológ s CPČ látkové a nelátkové závislosti - indikovanie klinického psychiatrického vyšetrenia na diagnostiku závislosti od alkoholu, psychodiagnostické vyšetrenie, indikovanie a poskytovanie psychoterapeutických a psychosociálnych intervencií na základe indikácie psychiatrom, psychoedukácia, psychorehabilitačná a komunitná starostlivosť; spolupracuje s psychiatrom pri diagnostike a liečbe ľudí so závislosťou od alkoholu, alebo je členom širšieho multidisciplinárneho tímu, ktorý sa podieľa na zdravotnej starostlivosti o pacientov so závislosťou. **Psychológ v zdravotníctve bez špecializácie** vykonávanie činností pod supervíziou klinického psychológa.

Sestra - ošetrovateľská starostlivosť je realizovaná v zmysle zákona a v rozsahu praxe sestry, zdravotníckeho asistenta a sanitára definovaného vo vyhláškach MZ SR. Je poskytovaná v súlade s legislatívnymi požiadavkami na personálne obsadenie pracovísk, so zohľadnením profesijných titulov a získavaním odbornej spôsobilosti pre výkon odborných, certifikovaných a špecializovaných pracovných činností. Konkrétne podávanie farmakoterapie, ošetrovateľské postupy, psychorehabilitačná a komunitná starostlivosť, pri špecializácii v psychiatrii skríning a poradenstvo pri problémoch s alkoholom, intervencie s možnosťou využitia prvkov ergoterapie a techniky činnostnej terapie, poskytovanie psychoterapie pod vedením resp. v spolupráci so psychiatrom alebo klinickým psychológom.

Zdravotnícky asistent / praktická sestra - ošetrovateľské postupy, psychorehabilitačná a komunitná starostlivosť.

Sociálny pracovník - psychorehabilitačná a komunitná starostlivosť, sociálno-právne poradenstvo a asistencia.

Liečebný pedagóg - terapeuticko-výchovná činnosť, individuálna a skupinová psychoterapia, liečebno-pedagogické poradenstvo, psychoedukácia, komunitná činnosť, konzultačno-poradenské intervencie smerom do životného prostredia pacienta, párová a rodinná terapia, intervencie s možnosťou využitia prvkov ergoterapie, dramatoterapie, didaktoterapie, muzikoterapie, biblioterapie.

Fyzioterapeut - rehabilitácia pohybového aparátu závislých osôb s využitím špeciálnych postupov a techník fyzioterapie a činnostnej terapie, psychoedukatívna podpora zdravia a zdravého životného štýlu.

Úvod

Konzumácia alkoholu patrí v 21. storočí popri obezite, fajčení tabaku a nedostatku pohybovej aktivity k štyrom najčastejším preventabilným činiteľom zhoršujúcim zdravie a skracujúcim dĺžku života. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) zdôrazňuje, že zo zdravotného hľadiska je rizikové pitie akéhokoľvek množstva alkoholu, pričom riziko poškodenia zdravia i vytvorenia závislosti rastie úmerne s množstvom konzumovaného alkoholu. Škody spôsobené alkoholom predstavujú celosvetovo viac ako 1 % HDP, ale na liečbu a prevenciu sa
napr. v Európskej únii vynakladajú prostriedky vo výške iba asi 4 % z tohto objemu. Experti WHO pritom vyčíslili, že prostriedky vložené do prevencie a liečby závislosti od alkoholu majú vysokú ekonomickú návratnosť. Závislosť od alkoholu má z hľadiska zdravotných a sociálnych škôd medzi poruchami zapríčinenými pitím alkoholu kľúčové postavenie a samotná je v pozadí až 62 % všetkých ekonomických škôd spôsobených alkoholom.

Závislosť od alkoholu je závažná psychická porucha chorobného charakteru s ďalšími škodlivými telesnými, duševnými a sociálnymi dôsledkami a s vysokou pravdepodobnosťou smerovania k chronickému recidivujúcemu priebehu. Predstavuje závažný problém verejného

zdravotníctva a v medicíne je spolu so svojimi negatívnymi sociálnymi dopadmi predmetom interdisciplinárnej starostlivosti.
Škody spôsobené alkoholom majú dosah nielen na jedinca so závislosťou, ale aj na jeho rodinu, blízke osoby a celú spoločnosť. Na ich odstraňovaní sa podieľajú najmä vládne rezorty zdravotníctva, sociálnych vecí a rodiny, vnútra a spravodlivosti. Všetky uvedené spolu s rezortmi školstva, vedy, výskumu a športu, kultúry, dopravy a výstavby, hospodárstva aj financií majú zároveň úlohy v prevencii pitia, ktoré ku závislosti môže viesť. Koordinácia medzisektorového úsilia je realizovaná v rámci Národného akčného plánu pre problémy s alkoholom v gescii Úradu verejného zdravotníctva.
Medicínskym cieľom manažmentu pacienta so závislosťou od alkoholu je efektívna diagnostika a liečba v súlade s dobrou medicínskou praxou a s orientáciou na optimálny výsledok, čo v praxi znamená dosiahnutie dlhodobej abstinencie, predchádzanie relapsom a v odôvodnených prípadoch aj redukcia konzumu alkoholu (ako prechodný cieľ na ceste k plnej abstinencii) v rámci stratégie redukcie škôd (angl. harm reduction). Dodržanie týchto ŠDTP vedie k maximalizácii úspešnosti a naopak ich opomenutie môže negatívne ovplyvniť výsledný efekt manažmentu. ŠDTP zároveň poskytujú náčrt základného rámca prevencie, ktorá však má v medicínskej oblasti významne interdisciplinárny charakter a je preto predmetom samostatných štandardných medicínskych postupov.
Pri tvorbe textu autori vychádzali predovšetkým zo zdrojov typu významných medzinárodných a národných štúdií, prehľadových článkov, metaanalýz, medzinárodných guidelinov, oficiálnych národných štatistík, ako aj odborných tematických monografií, pričom všetky použité zdroje sú uvedené v zozname literatúry na konci dokumentu. Do štandardu autori aplikovali grading iba v prípade, ak bol dostupný a dohľadateľný z renomovaných medzinárodných zdrojov. Všetky ďalšie tvrdenia v ŠPDTP neobsahujúce grading vychádzajú z poznatkov evidence-based medicine, hoci neboli všetky podrobené rigoróznemu skrutíniu formou metaanalýz.

Prevencia

WHO identifikovala tri najúčinnejšie globálne opatrenia na redukciu škodlivého užívania alkoholu: a) obmedzenie marketingu pitia alkoholu; b) zvýšenie spotrebnej dane z alkoholu so stanovením minimálnej jednotkovej ceny; c) obmedzenie času a miest predaja alkoholických nápojov. Zákonná regulácia na národnej úrovni vyžaduje vyvážený prístup so zohľadnením iných faktorov, napríklad ekonomických záujmov a kultúrnych zvyklostí.

V závislosti od miery implementácie týchto odporúčaní a intenzity ich kontroly sa odvíja potom okrem iných poškodení aj výskyt ľudí so závislosťou od alkoholu a následne efektivita jej liečby. Poukazuje sa aj na to, že samotné vzdelávanie mladých ľudí a zdravotnícka osveta o rizikách pitia nemôžu byť účinnou protiváhou masívnej reklamy, nízkych cien a širokej dostupnosti alkoholických nápojov; ich preventívne pôsobenie je v takom prípade veľmi obmedzené. Podčiarkuje to potrebu celospoločenského multisektorového prístupu. Významnou súčasťou cieľov národnej politiky by mali byť zmeny kultúrnych a spoločenských stereotypov, v ktorých hrá konzumácia alkoholu významnú rolu.

Európsky akčný plán redukcie škodlivých účinkov alkoholu na roky 2012 - 2020 odporúča osobitne zariadeniam zdravotnej starostlivosti v rámci sledovaných indikátorov sledovať podiel dospelej populácie s rizikovým pitím a so škodlivým pitím, a spomedzi nich podiel tých, ktorí na úrovni poskytovateľa primárnej starostlivosti dostali liečbu a poradenstvo. Účinnými prostriedkami prevencie a včasnej identifikácie rozvoja závislosti od alkoholu sú zdravotnícky skríning a krátke intervencie. Tie môžu byť poskytované najmä zdravotníkmi v zariadeniach primárnej zdravotnej starostlivosti, v rámci záchrannej zdravotnej starostlivosti alebo na oddelení urgentného príjmu. Ale aj v sociálnej starostlivosti, v nízkoprahových službách, v zariadeniach pre bezdomovcov, v terénnych službách poskytovaných neziskovými mimoládnymi a charitatívnymi organizáciami.
Na národnej úrovni zodpovedá za tvorbu a koordináciu realizácie prevencie organizačná zložka na Úrade verejného zdravotníctva SR, ktorá používa ako implementačný nástroj s medzirezortným dosahom Národný akčný plán pre problémy s alkoholom.

Epidemiológia

Slovensko patrí v celosvetovom meradle ku krajinám s vysokou spotrebou alkoholu na obyvateľa. Podľa údajov OECD publikovaných v roku 2018 bola priemerná ročná spotreba čistého alkoholu na dospelého (vrátane abstinujúcich) na Slovensku 10,1 litra, kým priemer medzi rozvinutými krajinami združenými v OECD bol 8,9 litra. Podľa údajov WHO z roku 2018 osoby ≥ 15 rokov, ktoré konzumujú alkohol (cca 69 % populácie SR v porovnaní s celosvetovým priemerom 43 %) spotrebujú ročne v prepočte 16,6 litra čistého liehu, čo zodpovedá asi 36 g 100 %-ného alkoholu na deň (63 resp. 22 g u mužov resp. u žien), zatiaľ čo v európsky priemer je 21 g.

Podľa údajov WHO je ročný výskyt závislosti v populácii SR nad 14 rokov približne 5,5 % (10 % u mužov a 1 % u žien); ak pripočítame diagnózu škodlivého pitia, ide o 10 % v populácii ≥ 15 rokov. Iba asi 10 % pacientov so závislosťou od alkoholu je diagnostikovaných, pričom percento liečených je ešte nižšie.
Ročne sa v SR realizuje vyše 100 000 ambulantných vyšetrení s diagnostickým záverom závislosť od alkoholu (F10.2 v MKCH-10), pričom 99,9 % z nich sú dospelí pacienti a vyše 70 % z nich tvoria muži. Tieto vyšetrenia zahŕňajú približne 25 000 osôb; incidencia novodiagnostikovanej závislosti je asi 5000 prípadov ročne. Ročne sa v SR realizuje vyše 11 000 hospitalizácií pre poruchy psychiky a správania zapríčinené užívaním alkoholu (F10.x v MKCH-10), pričom asi 75 % z nich tvoria muži.
Pacienti s diagnózou závislosti od alkoholu sú počtom na 1. mieste a tvoria najväčšiu časť (26 % v roku 2018) spomedzi všetkých pacientov s duševnými poruchami, ktorí vyžadujú ústavnú zdravotnú starostlivosť na špecializovaných psychiatrických lôžkach. Reflektuje to medicínsku závažnosť najmä akútnych stavov, ale aj absenciu komplexnej starostlivosti pre ľudí s touto diagnózou. V určitom kontraste s počtom hospitalizácií sa totiž v ambulantnej psychiatrickej starostlivosti počet návštev pacientov s diagnózou závislosti od alkoholu dlhodobo pohybuje so 7 % zastúpenia medzi diagnózami duševných porúch až na 5. mieste.
Odhaduje sa, že asi 10 % ľudí nadužívajúcich alkohol má závažné komorbídne duševné ochorenie (napríklad bipolárna afektívna porucha, schizofrénia), 50 % má poruchu osobnosti a až do 80 % má miernu poruchu nálady. Pri závislosti od alkoholu sa však hromadia aj

početné somatické zdravotné dôsledky. Tieto zdravotné poškodenia zahŕňajú vyše 200 rôznych diagnostických jednotiek. Ide o poruchy zdravia a úmrtia z vnútorných príčin (cirhóza pečene, onkologické ochorenia, diabetes mellitus a iné) aj z vonkajších príčin (otravy, úrazy a napadnutia, sebapoškodzujúce správanie a iné).

V SR je každé šieste pitvané násilné úmrtie v súvislosti s intoxikáciou alkoholom. Štandardizovaná miera úmrtnosti v kauzálnej spojitosti s alkoholom v SR je 1,6-násobkom priemeru Európskej únie. Podľa aktuálneho odhadu WHO je podiel alkoholu na úmrtiach (AAF) v SR 8,3 %, čo u nás predstavuje 4 500 úmrtí ročne. Štatisticky podľa údajov NCZI sú úmrtia spôsobené alkoholickým poškodením pečene v poradí 5. najčastejšou príčinou. Avšak po revízii alkoholizmus spôsobil vrátane iných diagnóz (napríklad intoxikácie), až o 60 % viac úmrtí, čo by ho radilo na 2. miesto hneď za kardiovaskulárne choroby.

Patofyziológia

Poruchy v dôsledku užívania alkoholu sa rozvíjajú na genetickom, psychosociálnom a environmentálnom pozadí. Chronické pitie alkoholu vedie k zmenám neuroadaptácie v mozgu, ktoré s najvyššou pravdepodobnosťou tvoria podstatu závislosti od alkoholu. Súčasný výskum poukazuje na niekoľko patofyziologických mechanizmov, ktoré sa podieľajú na vývoji a udržiavaní závislosti od alkoholu.

Jeden mechanizmus zahŕňa opioidný a mezolimbický dopamínergický systém, ktorých zmeny v skorých fázach ochorenia navodzujú hyperdopamínergický stav a s ním súvisiace prahnutie po alkohole a relaps pitia kvôli účinkom pozitívneho posilňovania pri konzumácii alkoholu. V pokročilejších fázach ochorenia sa v tomto systéme uplatňuje hypodopamínergický stav, ktorý sa vyskytuje najmä počas syndrómu z odňatia alkoholu po dlhodobom chronickom pití, a ktorý je sprevádzaný stavom dysfórie nabádajúcej na obnovenie pitia.

Druhý mechanizmus zahŕňa niekoľko komponentov glutamátergického a GABA-ergického systému, ktorých zmeny navodzujú hyperglutamátergický/hypoGABA-ergický stav a s ním súvisiace vyhľadávanie alkoholu a udržiavanie pitia kvôli účinkom negatívneho podmieňovania po rozvoji abstinenčného syndrómu.
Neurokognitívne poruchy zapríčinené alkoholom majú zložitejšiu genézu, kde sa okrem vplyvu samotného etanolu podstatnejšie uplatňuje vplyv jeho reaktívnych metabolitov, nutričná a vitamínová deficiencia, alkoholom navodené poškodenie pečene, ako aj traumy hlavy sprevádzajúce alkoholové intoxikácie.

Klasifikácia

Alkoholom zapríčinené poruchy sú v súčasnosti platnej 10. revízii Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10) Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) kódované na viacerých miestach, niektoré z nich sú explicitne označené ako alkoholové alebo alkoholické, alebo alkoholom indukované, či alkoholom zapríčinené, pre ostatné škody na zdraví je potrebné použiť kombináciu kódu poškodenia a kódu pre toxické účinky etanolu (T51.0).

Poruchy psychiky a správania zapríčinené užívaním alkoholu (F10) sú v MKCH-10 zaradené do V. kapitoly (Duševné poruchy a poruchy správania), zahŕňajú okrem závislosti aj ďalšie diagnostické jednotky (Tabuľka. č. 1).

Tabuľka č. 1

Klasifikácia porúch psychiky a správania zapríčinených užívaním alkoholu v MKCH-10

F10.x	Porucha psychiky a správania zapríčinená užívaním alkoholu
F10.0	Akútna intoxikácia
F10.1	Škodlivé užívanie
F10.2	**Syndróm závislosti**
F10.3	Abstinenčný syndróm
F10.4	Abstinenčný syndróm s delíriom
F10.5	Psychotická porucha
F10.6	Amnestický syndróm
F10.7	Reziduálna a neskoro nastupujúca psychotická porucha
F10.8	Iná porucha psychiky a správania, zapríčinená užívaním alkoholu
F10.9	Porucha psychiky a správania, zapríčinená užívaním alkoholu, bližšie neurčená

Závislosť od alkoholu je klasifikovaná a vymedzená svojimi diagnostickými kritériami pod kódom F10.2; na piatej pozícii kódu (F10.2x) môže byť pridaný priebehový špecifikátor (Tabuľka č. 2).

Syndróm závislosti od alkoholu je tu definovaný ako súbor fyziologických, behaviorálnych a kognitívnych prejavov, v ktorom užívanie alkoholu u jedinca nadobúda podstatne vyššiu prioritu ako iné, dovtedy hodnotnejšie formy správania. Centrálnou popisnou črtou syndrómu závislosti je túžba (často silná, premáhajúca) užívať alkohol. Návrat k užívaniu alkoholu po období abstinencie môže viesť k oveľa rýchlejšiemu znovuobjaveniu sa opätovných prejavov syndrómu závislosti od alkoholu, než ako tomu bolo u toho istého človeka s pitím predtým, kým sa neobjavil po prvý raz.

Pre diagnostické kritériá závislosti od alkoholu podľa MKCH-10 platí, že aspoň tri zo šiestich nižšie popísaných prejavov boli súčasne prítomné u pacienta niekedy v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov:

1. Silná túžba alebo nutkanie piť (craving).
2. Narušená schopnosť kontrolovať užívanie alkoholu v zmysle začatia, ukončenia alebo množstva. Alkohol je užívaný vo väčších množstvách alebo počas dlhšieho obdobia než bolo zamýšľané, či akákoľvek neúspešná snaha alebo pretrvávajúca túžba ukončiť, či kontrolovať pitie.

3. Stav nedostatku (syndróm z odňatia) pri redukcii, či ukončení pitia manifestovaný typickým obrazom abstinenčného syndrómu, alebo užívanie alkoholu či príbuzných látok s cieľom zmierniť abstinenčné prejavy alebo predchádzať im.
4. Dôkaz tolerancie voči účinkom alkoholu, prejavujúci sa potrebou zreteľne väčšieho množstva vypitého alkoholu potrebného na to, aby sa dosiahol stav opitosti alebo požadovaný účinok, alebo zreteľný pokles jeho účinku v prípade pokračujúceho pitia toho istého množstva alkoholu.
5. Zaneprázdnenosť alkoholom prejavujúca sa strácaním sa pôžitkov alebo záujmov, či trávením veľkého podielu času v prospech zaobstarávania si alkoholu, jeho pitia, alebo zotavovania sa z opitosti.
6. Pokračovanie v pití alkoholu napriek preukázateľnej vedomosti o jednoznačných škodlivých zdravotných dôsledkoch nadmerného pitia, akými sú napríklad poškodenie pečene, či depresívne stavy.

Tabuľka č. 2

Špecifikátory závislosti od alkoholu z hľadiska aktuálneho stavu a priebehu podľa MKCH-10	
F10.20	v súčasnosti abstinujúci
F10.21	v súčasnosti abstinujúci, ale v chránenom prostredí
F10.22	v súčasnosti v substitučnej liečbe
F10.23	v súčasnosti abstinujúci, ale užívajúci antiadiktívum
F10.24	v súčasnosti užívajúci alkohol (aktívna závislosť)
F10.25	kontinuálne užívanie
F10.26	epizodické užívanie (dipsománia)

Klinický obraz

Jednotlivé príznaky závislosti nemusia byť v klinickom obraze u človeka so závislosťou súčasne prítomné. Najkompletnejšie rozvinutý klinický obraz je v najpokročilejšej fáze a najťažšom stave závislosti od alkoholu. Neúplne rozvinutý klinický obraz ale nevylučuje akútnosť z hľadiska ohrozenia života a zdravia jedinca.

Craving je prejavom psychickej zložky závislosti. Prejavuje sa ako silná túžba, prahnutie alebo nutkanie vypiť si. Môže sa vyskytovať aj v podobe silných myšlienok na alkohol alebo pitie, ktoré bránia uvažovaniu o niečom inom. Môže sa objavovať po expozícii určitých podnetov asociovaných s pitím (tzv. spúšťačov) alebo sa objavuje aj bez zjavne identifikovateľného podnetu. Pri dosiahnutí a udržaní abstinencie postupne ustupuje, no ak sa neskôr znovuobjaví a pretrváva, jeho prítomnosť je silným prediktorom relapsu. S dĺžkou abstinencie jeho frekvencia, trvanie a intenzita vo všeobecnosti klesá a pri plnej úzdrave celkom vymiznú i jeho rezíduá. Craving je najčastejšie a najdlhšie sa objavujúcim rezíduom abstinenčného stavu i po niekoľkých mesiacoch abstinencie.

Strata kontroly resp. narušená kontrola označuje zníženú schopnosť jedinca kontrolovať začiatok, ukončenie alebo množstvo pitia alkoholu. Alkohol je užívaný vo väčších množstvách alebo počas dlhšieho obdobia než bolo zamýšľané, jedinec so závislosťou nie je schopný prestať s pitím alebo mať ho pod kontrolou.

Alkoholcentrické zaujatie (prioritizácia pitia, preokupácia pitím, alkoholová saliencia) vyjadruje zvýšenú mieru myšlienok a aktivít spojených so zaobstarávaním si alkoholu, jeho užívaním alebo zotavovaním sa z opitosti, ktoré idú na úkor ostatných aktivít, čo sa prejavuje vzdávaním sa iných pôžitkov alebo záujmov. Jedinec so závislosťou sa časom zaujíma viac o to, čo mu prekáža v pití, ako o to, v akých aktivitách je jeho pitie prekážkou.

Nárast tolerancie je vlastne patofyziologickou odpoveďou na prítomnosť látky, rozvíja sa v priebehu týždňov až mesiacov. Zvýšená tolerancia sa klinicky prejavuje potrebou zreteľne väčšieho množstva vypitého alkoholu na dosiahnutie stavu opitosti alebo iného želaného účinku, resp. zreteľným poklesom účinku v prípade pokračujúceho pitia rovnakého množstva alkoholu v nezmenenej frekvencii. Znakom zvýšenej tolerancie býva často aj prechod na pitie koncentrovanejších alkoholických nápojov. V terminálnej fáze závislosti od alkoholu sa často stretávame s poklesom tolerancie, ktorá súvisí najmä s ťažkým poškodením pečene, ako aj s alkoholom spôsobeným poškodením mozgu.

Pri významnom znížení množstva alebo pri snahe o ukončenie pitia sa rozvinutej alkoholovej závislosti rozvíja už po niekoľkých hodinách stav z nedostatku (odňatia) v podobe alkoholového abstinenčného syndrómu. K jeho typickým príznakom patrí podráždenosť, úzkosť, slabosť, porucha pozornosti, nepokoj, pokojový tras, nespavosť, potenie, nevoľnosť, zrýchlený pulz, zvýšený krvný tlak, prípadne aj epileptické záchvaty typu grand mal. Neliečený (resp. nekompenzovaný) alkoholový abstinenčný syndróm môže prejsť do delíria tremens, ktoré je život ohrozujúcim stavom. Jedinci so závislosťou od alkoholu sa spravidla snažia vyhnúť nepríjemnému abstinenčnému syndrómu opakovaným až kontinuálnym užívaním alkoholu, resp. pri jeho objavení sa ho snažia alkoholom zmierniť. S narušenou kontrolou a abstinenčnými príznakmi súvisia u ľudí so závislosťou od alkoholu aj neúspešné snahy o dosiahnutie abstinencie.

Dlhodobé nadmerné pitie alkoholu (pri závislosti) spôsobuje ďalšie negatívne psychické aj somatické zdravotné dôsledky, resp. sa spolupodieľa na ich vzniku a zhoršuje ich prognózu. K psychiatrickým komplikáciám sa dá zaradiť najmä neurokognitívny komplex označovaný súhrnným termínom „poškodenie mozgu súvisiace s alkoholom" (Alcohol Related Brain Disorder – ARBD), kam patrí Wernickeho encefalopatia, Korsakovova psychóza, pelagra, centrálna myelinolýza a alkoholová demencia. Okrem toho má závislosť od alkoholu vysokú mieru komorbidity s depresiou, úzkostnými poruchami (zvlášť sociálnou fóbiou), poruchami osobnosti, poruchami príjmu potravy, posttraumatickou stresovou poruchou či bipolárnou afektívnou poruchou.

K somatickým komplikáciám chronického pitia patria najmä alkoholová choroba pečene, zápalové a onkologické ochorenia tráviaceho systému, diabetes mellitus, artériová

hypertenzia, polyneuropatia, poruchy imunitného systému, úrazy, či fetálny alkoholový syndróm u novorodenca (pri pokračujúcom nadmernom pití počas tehotenstva matkou). Často sa vyskytujúcim patologickým fenoménom u ľudí so závislosťou od alkoholu je, že ďalej pijú aj napriek uvedomovaniu si vyššie spomenutých ďalších závažných negatívnych zdravotných dôsledkov konzumácie alkoholu, napriek rade lekára nerešpektujú dodržanie abstinencie počas ich liečby.

Negatívne sociálne dôsledky závislosti od alkoholu sú nemenej závažné v porovnaní s vyššie uvedenými zdravotnými problémami. Pri neliečenej alebo na liečbu rezistentnej forme závislosti od alkoholu býva zväčša pod vplyvom alkoholu zvýšený výskyt násilnej trestnej činnosti, agresívneho správania, samovrážd. Rozpadajú sa partnerské vzťahy a vzťahy s ostatnými členmi rodiny. Objavujú sa absencie v práci alebo v štúdiu, ktoré môžu viesť k výpovedi zo zamestnania, resp. neschopnosti dosiahnuť zamýšľané vzdelanie. Kumulácia finančných problémov môže vyústiť až do bezdomovectva. Treba mať však na pamäti, že väčšina ľudí so závislosťou od alkoholu môže mať takéto prejavy až po mnohých rokoch a väčšinu času trvania choroby sú to slušne sa správajúci ľudia. Tak ako aj pri zdravotných dôsledkoch, znakom závislosti je, že ľudia pijú alkohol aj napriek skúsenosti o súvislosti ich pitia s negatívnymi sociálnymi dôsledkami.

Závislosť od alkoholu sa typicky iniciuje a rozvíja v mladom až strednom veku dospelosti, ale môže to byť aj v inom vekovom období. Jej diagnóza sa od počiatočných štádií stanovuje väčšinou s odstupom niekoľkých rokov až desiatok rokov. Má viacero priebehových trajektórií. Väčšinou ide o typický chronický priebeh, ktorý máva buď plynule progredientný (zriedkavejšie malígne progredientný) alebo relabujúco-remitujúci priebeh. Vyskytujú sa aj ďalšie priebehové charakteristiky, vrátane trvalej remisie, úzdravy i bez liečby. U všetkých z nich dochádza však v rôznej miere ku zníženiu funkčnosti a kvality život a minimálne počas plnej manifestácie klinických príznakov, niekedy napriek abstinencii aj celoživotne. Život ľudí, ktorí trpia závislosťou od alkoholu, býva v priemere kratší o 20 rokov v porovnaní so zvyškom populácie.

Diagnostika

Skríning

Skríning alkoholizmu predstavuje systematický proces identifikácie ľudí, ktorí nežiadajú o liečbu, ale ktorých pitie alkoholu má psychické, somatické, alebo sociálne nepriaznivé dôsledky, a teda sú potenciálne závislí od alkoholu. Skríning je vhodné vykonávať systematicky v rámci preventívnych prehliadok, ale aj vo všetkých iných situáciách, kedy má lekár podozrenie, že by u vyšetrovanej osoby mohlo ísť o problémy súvisiace s alkoholom. Odporúča sa ho realizovať okrem špecializovanej psychiatrickej zdravotnej starostlivosti aj inde v zdravotníctve. Zvlášť rizikovými skupinami z tohto hľadiska, zasluhujúcimi si osobitnú pozornosť, sú muži v strednom a vyššom veku, pacienti s artériovou hypertenziou, pacienti s poruchami pečene, pankreasu či vredovou chorobou žalúdka, pacienti s prekonaným epileptickým záchvatom.

1. Dotazníkový skríning

Najpoužívanejšími sebaposudzovacími dotazníkovými testovacími nástrojmi pre potreby skríningu sú 4 - položkový dotazník CAGE a 10 - položkový dotazník AUDIT (a jeho skrátená verzia AUDIT-C zameraná na výskyt rizikového pitia). Ich administrácia nie je časovo náročná a po jednoduchom zaškolení ich môže s pacientom realizovať napr. sestra. Zistené zvýšené skóre ako výsledok aplikácie skríningového dotazníka ešte samotné nemôže viesť k diagnostikovaniu závislosti od alkoholu, indikuje však odôvodnenosť odporúčania pacienta na cielené psychiatrické vyšetrenie.

2. Skríning pri fyzikálnom vyšetrení

Vo fyzikálnom náleze hľadáme príznaky aktuálnej konzumácie a akútnej intoxikácie, príznaky abstinenčného stavu a známky chronického užívania a sprievodných ochorení (spomenutých v predchádzajúcej kapitole). Typické klinické markery, ktoré sú v súvislosti s dlhodobým nadmerným pitím zistiteľné, sú najmä: periorbitálny edém tváre, hyperémia tváre a očných spojiviek, rhinophyma, teleangiektázie, hepatomegália a ascites, subikterus, polyneuropatia, tremor, titubácie, slabosť dolných končatín, trofické kožné zmeny. Uvedené príznaky majú vysokú pozitívnu ale nízku negatívnu prediktívnu hodnotu. Pri tomto type skríningu je totiž potrebné si uvedomiť, že fyzikálne vyšetrenie je schopné odhaliť zdravotné dôsledky až rozvinutého chronického, ťažkého štádia závislosti, kedy sú pridružené zdravotné komplikácie už typickým javom.

3. Laboratórny skríning

Pozostáva z vybraných základných laboratórnych markerov. Priame markery (pozitívna dychová skúška na alkohol) dokazujú priamo požitie alkoholu. Nepriame markery (zvýšené hodnoty γ-glutamyltransferázy (GMT), pomeru aspartátaminotransferázy / alanínaminotransferázy (AST / ALT), stredného objemu erytrocytov (MCV), karbohydrát-deficientného transferínu (CDT) odrážajú dlhodobejšiu konzumáciu alkoholu cez rôzne menej špecifické biochemické zmeny; tieto markery sú prítomné iba v čase aktívnej závislosti a pri abstinencii s odstupom týždňov sú negatívne, alebo pretrvávajú z iných príčin.

Komplexné špecializované vyšetrenie závislosti od alkoholu

Komplexné posúdenie stavu v procese diagnostikovania závislosti má okrem samotného klinického vyšetrenia pri stanovovaní diagnózy závislosti aj iné komponenty, ktoré zohľadňujú i ďalšie zdravotné a sociálne aspekty, laboratórnu diagnostiku a kvalitu života. V klinickej praxi psychiatra pozostáva vyšetrenie predovšetkým z týchto častí:

1. Klinické psychiatrické vyšetrenie

Anamnestická časť o konzumácii alkoholu s dôrazom na pátranie po znakoch závislosti (v časovom rámci ostatných 12 mesiacov resp. celoživotne), vrátane prítomnosti alkoholom zapríčinených somatických ochorení a pozitívnych laboratórnych markerov v dokumentácii, osobitne sledujeme vplyv na sociálnu sféru. Adekvátne zhodnotenie užívania iných psychoaktívnych látok. Môžu sa pritom využiť aj dostupné štruktúrované diagnostické rozhovory pre MKCH (CIDI alebo M.I.N.I.). Konfrontácia subjektívnych s objektívnymi údajmi, ak sú k dispozícii. Súčasťou psychiatrického vyšetrenia je i orientačné neurologické

vyšetrenie. Zamerané je na zisťovanie prítomnosti známok ebriety, abstinenčných príznakov, posúdenie prítomnosti neurokognitívnej alebo psychotickej poruchy, orientačné posúdenie somatických a neurologických dôsledkov dlhodobého pitia. Dôležitým aspektom je zhodnotenie pacientovho náhľadu a odhad jeho budúcej adherencie k liečbe.

2. Laboratórne vyšetrenie

Biochemické, hematologické a toxikologické vyšetrenie exspirovaného vzduchu, krvi a moču je zamerané na zistenie priamych a nepriamych laboratórnych markerov závislosti od alkoholu a podľa potreby na vylúčenie iných užívaných psychoaktívnych látok. Osobitne sa sledujú markery (a) aktuálneho pitia: dôkaz akútnej intoxikácie: dychová skúška a / alebo laboratórne vyšetrenie na etanol v krvi, pre forenzné účely je zlatým štandardom vyšetrenie krvi plynovou chromatografiou;(b) nedávneho pitia (1 - 5 dní od ostatného konzumu: etylglukoronid (EtG) v moči, fosfatidyletanol (PEth) v krvi) a (c) chronického pitia (2 a viac týždňov od ostatného konzumu: AST / ALT, CDT, GMT, MCV), pri markeroch chronického pitia ich dynamika.

Súčasťou rozšírenej laboratórnej diagnostiky je zhodnotenie markerov v kontexte ich dynamiky a v kontexte ostatných laboratórnych výsledkov. Je potrebné zdôrazniť, že pozitívne resp. patologické nálezy laboratórnych markerov nadmerného pitia síce podporujú diagnózu závislosti od alkoholu, samotné ale na jej stanovenie nestačia. Naopak, aj negatívne resp. normálne hodnoty diagnózu závislosti celkom nevylučujú. Pri konečnom stanovení diagnózy vždy rozhoduje komplexné posúdenie klinického stavu.

3. Psychodiagnostické vyšetrenie

Psychodiagnostické vyšetrenie predstavuje fakultatívny doplnok komplexného vyšetrenia, optimálne po stabilizácii akútneho stavu, bez prítomných známok ebriety a odliečení abstinenčného stavu. Jedným cieľom diagnostiky je analýza štruktúry osobnosti, jej obranných mechanizmov a možnej patológie. Druhým cieľom je určenie porúch intelektových funkcií a prípadného neurokognitívneho poškodenia v dôsledku konzumácie alkoholu. Využíva sa aj na pomoc pri diferenciálnej diagnostike ostatných psychických porúch, ktoré sú so závislosťou často komorbídne, a na určenie porúch intelektových funkcií a organických zmien. Ide o zistenia dôležité pre nastavenie terapeutického plánu, s využitím najmä v špecializovaných pracoviskách alebo pre súdnoznalecké účely na žiadosť psychiatra.

Liečba

V Tabuľke č. 3 uvádzame metodiku označovania miery evidencie (GRADE) podľa Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, ktorá je ďalej použitá v texte na označenie špecifických liečebno-preventívnych postupov.

Tabuľka č. 3

Spôsob označovania miery evidencie v týchto ŠPDTP		
Charakter dôkazu (intervencie, terapie, prevencie)		**Miera dôkazu**
A	systematický prehľad randomizovaných klinických štúdií, kohortových štúdií, alebo kontrolovaných štúdií	vysoká
B	jednotlivé randomizované klinické skúšania, kohortové štúdie, alebo kontrolované štúdie	stredná
C	ekologické štúdie, výskum zameraný na výstup	slabá

Krátka intervencia

Krátke poradenstvo môže dosiahnuť významnú redukciu pitia alkoholu a je účinné najmä vtedy, ak ide u pacientov o rizikové pitie, škodlivé pitie bez závislosti alebo mierny stupeň závislosti.

Pre osoby s rizikovým pitím sa odporúča rada alebo jednorazové krátke poradenstvo (do 5 minút). Odbornú radu (angl. advice) nekonzumovať alkohol alebo významne znížiť jeho pitie môže realizovať aj sestra alebo iný zdravotnícky pracovník v rámci svojich kompetencií.

Pre osoby so škodlivým pitím rozšírená forma krátkej intervencie (1 – 4 sedenia v trvaní do 20 – 30 minút) s následným ambulantným monitoringom a prehodnotením výsledkov po 3 mesiacoch a roku. Krátke intervencie môže realizovať každý lekár, sú určené najmä pre primárnu sféru.
Ak sa po aplikovaní krátkej intervencie nepodarí dosiahnuť abstinencia alebo aspoň redukcia pitia, indikované je odporučiť pacienta na ambulantné špecializované psychiatrické vyšetrenie a v prípade zistenia diagnózy závislosti aj intenzívnejšia liečba v špecializovanej psychiatrickej starostlivosti.

Liečba závislosti

Terapeutický plán liečby závislosti od alkoholu je optimálne stanovený na dobu 12 mesiacov, čo je v súlade s diagnostickými kritériami Medzinárodnej klasifikácie chorôb Svetovej zdravotníckej organizácie (MKCH-10). Manažment liečby človeka so závislosťou je v kompetencii lekára so špecializáciou v psychiatrii.. Liečba sa realizuje v spolupráci s pacientom a optimálne aj v spolupráci s blízkymi osobami pacienta. Účinnosť liečby je individuálna, závisí od závažnosti závislosti, od jej negatívnych dôsledkov, zvolenej formy a metódy liečby, ktoré majú byť individualizované v rámci možností daného zariadenia. Ľahšie formy s vyššou mierou adherencie a dobrým sociálnym zázemím sa liečia skôr ambulantne psychiatrom, podľa potreby v spolupráci s klinickým psychológom, prípadne v zariadeniach komunitnej starostlivosti s komplexným špecializovaným programom. Ťažšie a komplikované formy a prípady s predpokladom horšej adherencie v ambulantných podmienkach je vhodné liečiť najskôr ústavnou formou špecializovaným multidisciplinárnym terapeutickým tímom. Ústavná liečba je vždy nasledovaná ambulantnou liečbou.

V liečebných programoch sa odporúča využiť psychosociálne intervencie zamerané na motivačné, psychologické, sociálne a environmentálne faktory, ktoré prispievali k užívaniu

alkoholu a sú účinné pri podpore abstinencie a v prevencii recidívy. Psychosociálne intervencie sa tiež používajú na zvýšenie celkovej adherencie k liečbe.

Liečba závislosti od alkoholu pozostáva z niekoľko na seba nadväzujúcich fáz, v ktorých sú príslušným spôsobom modifikované ciele (Tabuľka. č. 4), formy (Tabuľka. č. 5) a konkrétne metódy / intervencie (Tabuľka. č. 6):

1. Detoxifikačná liečba

V období ukončovania pitia alebo významnej redukcie pitia je cieľom liečba akútneho abstinenčného syndrómu a predchádzanie jeho komplikáciám. Okrem vlastnej detoxifikácie v tejto fáze prebieha zhodnotenie a liečba pridružených psychických a somatických komorbídnych ochorení. Zároveň je už v tejto fáze potrebné zapojiť intervencie s cieľom zlepšenia náhľadu a motivovania pacientov k následnému pokračovaniu liečby závislosti. Detoxifikácia trvá obvykle 7 – 21 dní.

2. Prevencia relapsu

Po odznení akútneho abstinenčného stavu, po detoxifikácii nasleduje vlastná liečba závislosti (tzv. odvykacia liečba), pri ktorej sa intenzívne pracuje pomocou psychoterapie, psychosociálnych intervencií s pomocou špecifickej antiadiktívnej farmakoterapie. V tejto fáze protrahovaného abstinenčného stavu klesajúcej intenzity, dominuje v klinickom obraze postupne sa zmierňujúci craving a afektívna labilita. Ak sa liečba realizuje ústavnou formou, jej trvanie od 6 do 12 týždňov (podľa terapeutického programu konkrétneho pracoviska), v ambulantných podmienkach má intenzívna fáza ambulantnej liečby závislosti od alkoholu trvať aspoň 12 týždňov s pokračujúcim sledovaním do dosiahnutia stabilnej plnej remisie (t. j. najmenej 12 mesiacov súvislej abstinencie v nechránenom prostredí).

3. Rehabilitácia a doliečovanie

V doliečovacej / rehabilitačnej fáze je dôraz kladený viac na socioterapeutické aktivity zamerané na stabilizáciu a rozvoj potenciálu osobnosti s dôrazom a zmeraním na plnohodnotnú sociálnu reintegráciu. Doliečovanie nie je presne vymedzený termín, prekrýva sa z časti s pojmom resocializácia. Rehabilitácia má zasa viac konotáciu s fyzickou komponentou zdravotných škôd u pacientov so závislosťou. Doliečovanie aj rehabilitácia môžu prebiehať ambulantnou, ústavnou alebo komunitnou formou.

Minimálnou formou špecializovanej liečby závislosti je tzv. lekárske vedenie (angl. medical management), ktoré pozostáva z pravidelného špecializovaného vyšetrenia zameraného na prítomnosť známok závislosti a jej komplikácií, doplneného o prvky motivačných intervencií alebo iných psychoterapeutických postupov, farmakoterapiu a pravidelné sledovanie stanovených (klinických, laboratórnych) parametrov s kontinuálnou podporou vytýčeného cieľa.

Tabuľka č. 4

Ciele liečby závislosti od alkoholu

Cieľ	Abstinencia (grade A)	Redukcia pitia
Zámer	konečný cieľ	prechodný cieľ
Úloha	detoxifikácia a prevencia relapsu	zmiernenie vysoko rizikovej spotreby
Indikácie	• preferovaný primárny cieľ • každý pacient, ktorý súhlasí	• opakované neúspešné pokusy o abstinenciu • aktuálny nesúhlas s abstinenciou
Kontraindikácie	• žiadne	• nutnosť detoxifikácie • anamnéza komplikovaného abstinenčného syndrómu • závažná somatická komorbidita • závažná psychiatrická komorbidita • ochranné liečenie • profesie celkom nezlučiteľné s konzumom alkoholu • tehotenstvo • vek menej ako 18 rokov
Špecifické parametre úspešnosti liečby	• počet dní s abstinenciou • čas do prvého napitia sa • čas do relapsu	• priemerná denná spotreba alkoholu • počet dní ťažkého pitia
Pomocné parametre úspešnosti liečby	• klinický stav: CGI, intenzita závislosti, intenzita cravingu • adherencia: užívanie medikácie, účasť na terapeutických aktivitách, retencia v liečbe • markery: dychová skúška, EtG, CDT, GMT, MCV • funkčnosť: práca/štúdium, rodina, spoločenské aktivity	

Tabuľka č. 5

Formy liečby závislosti od alkoholu

Podľa typu zariadenia	Podľa počtu a zloženia účastníkov
Ambulantná • ambulancie medicíny drogových závislostí • psychiatrické ambulancie • pedopsychiatrické a gerontopsychiatrické ambulancie	• Individuálna • Skupinová • Párová • Rodinná • Komunitná
Ústavná • centrá pre liečbu drogových závislostí • psychiatrické oddelenia/kliniky • psychiatrické nemocnice/liečebne • iné zdravotnícke zariadenia (liečba akútnych komplikácií)	
Osobitné formy a zariadenia • denné psychiatrické stacionáre	

Tabuľka. č. 6

Metódy liečby (typy intervencií) závislosti od alkoholu

Psychosociálne	Farmakologické
Minimálne intervencie • odborná rada • krátka intervencia • lekárske vedenie • psychoedukácia Psychoterapeutické metódy • podporná racionálna psychoterapia • terapia posilňujúca motiváciu (MET) • kognitívne-behaviorálna terapia (KBT) • krátkodobá psychodynamická psychoterapia • kontingenčný manažment • režimová liečba • iné špecifické programy prevencie relapsu Doplňujúce intervencie • didaktoterapia • biblioterapia • arteterapia a iné expresívne techniky • relaxačné techniky • činnostná a pracovná terapia • tréning sociálnych zručností Komplementárne intervencie následnej starostlivosti • terapeutická komunita • svojpomocné a podporné skupiny o Anonymní alkoholici o Kluby abstinentov • fyzioterapia a telesné cvičenie	Detoxifikácia (dávkovanie podľa klinického stavu) - Základ farmakoterapie: • diazepam (resp. iný BZD - bromazepam, chlórdiazepoxid, oxazepam) - Fakultatívna komedikácia: • karbamazepín • tiaprid, haloperidol • magnézium Prevencia relapsu • akamprosát vápenatý podľa telesnej hmotnosti: á 333 mg tbl denne 2-2-2 (nad 60 kg) resp. 2-1-1 (do 60 kg), po dobu 12 mesiacov (v indikovaných prípadoch aj dlhšie) • naltrexón á 50 mg tbl 1x denne, po dobu 3 až 12 mesiacov (v indikovaných prípadoch aj dlhšie) • nalmefén á 18 mg tbl denne 1x, po dobu 12 mesiacov (v indikovaných prípadoch aj dlhšie) • disulfiram Redukcia pitia • nalmefén v dňoch s rizikom pitia: á 18 mg tbl denne 1x, po dobu 6 až 12 mesiacov (v indikovaných prípadoch aj dlhšie)

Poznámky:

Naltrexón je možné podávať iba pri vylúčení súčasného užívania opioidov, optimálne po negatívnom objektívnom naloxónovom teste.

Nalmefén pri redukcii pitia má byť iniciovaný len u pacientov s konzumom prepočítaného absolútneho alkoholu > 60 g/deň u mužov resp. > 40 g/deň u žien, ktorý pretrváva aspoň dva týždne po prvom vyhodnotení spotreby alkoholu.

Disulfiram je aktuálne deregistrovaný v SR, na jeho použitie je potrebné žiadať MZ SR o výnimku na dovoz. Hoci má evidenciu dôkazov 1b, nakoľko ale nie je u nás v súčasnosti registrovaný, nemožno ho odporúčať na použitie v bežnej praxi (z tohto dôvodu nie je v tabuľke uvedené presné dávkovanie).

V Tabuľke. č. 7 sú vymenované kľúčové poznámky manažmentu závislosti od alkoholu, ktoré sú súčasťou dobrej klinickej praxe aj v iných vyspelých krajinách s tradíciou medicínskych usmernení. Na obrázku je následne prehľadne znázornená základná schéma celého postupu v diagnostike a liečbe závislosti od alkoholu.

Tabuľka č. 7

Konkrétne poznámky k manažmentu závislosti od alkoholu (prienik odporúčaní v rôznych medzinárodných štandardných postupoch)
Vyšetrenie
• Súčasťou psychiatrického vyšetrenia na závislosť od alkoholu má byť aj zisťovanie závislosti od tabaku (nikotínu), užívania a závislosti od iných psychoaktívnych látok a psychofarmák bez lekárskeho predpisu, vrátane zhodnotenia závažnosti • Pri identifikovaní rizikového pitia sa majú s pacientom prediskutovať riziká ďalšieho pitia aj riziká vysadenia alkoholu bez liečby • Pri identifikovaní závislosti sa majú použiť aj princípy motivačných intervencií so zámerom dohodnúť s pacientom konkrétny cieľ liečby • Laboratórne markery je vhodné vyšetriť vždy, keď sú pochybnosti o vierohodnosti alebo spoľahlivosti poskytnutých anamnestických údajov
Organizácia liečby
• Závislosť od alkoholu sa má medicínsky liečiť. Pri liečbe je potrebné riadiť sa cieľom, ktorý bol vzájomne odsúhlasený spolu s pacientom. Participatívny prístup • Liečba akútneho abstinenčného stavu nie je dostatočná, je len úvodom do ďalšej liečby zameranej na samotnú závislosť • Pri cieli abstinencie je vhodné podporiť pacienta, že si vybral najlepší cieľ, a ak je to potrebné, začať s detoxifikačnou liečbou čo najskôr a neskôr overovať abstinenciu objektívnymi pomocnými laboratórnymi metódami • Pri cieli redukcie pitia je dôležité pripomínať pacientovi, že ide o prechodný cieľ, pracovať s pacientovým záznamníkom spotreby alkoholu a zároveň monitorovať laboratórne parametre • Ambulantná detoxifikácia by mala byť zahájená na začiatku pracovného týždňa, aby bol možný denný monitoring pacienta. Ambulantná detoxifikácia sa môže realizovať iba tam, kde má pacient možnosť denných kontrol a dostupnú urgentnú starostlivosť v prípade rozvoja komplikácií • Alkohol sa pri detoxifikácii nemá používať. V prípade, že pacient nemôže podstúpiť asistovanú detoxifikáciu, je vhodnejšie postupné redukovanie pitia alkoholu • Liečba závislosti má byť v rôznych etapách koordinovaná. Komplexná liečba závislosti je najúčinnejšia (kombinácia psychosociálnych intervencií a farmakoterapie) • Pacientom závislým od alkoholu, ktorí sú navyše závislými od tabaku/nikotínu, má byť ponúknuté aj asistované ukončenie fajčenia/užívania nikotínu

Konkrétne poznámky k manažmentu závislosti od alkoholu
(prienik odporúčaní v rôznych medzinárodných štandardných postupoch)
(pokračovanie)

Farmakologické intervencie

- Pri liečbe farmakologickými prostriedkami je nutné riadiť sa vždy aktuálnym znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC)
- Liečba abstinenčného syndrómu sa riadi klinickým stavom. Základom farmakologickej liečby je kupírovanie abstinenčných príznakov benzodiazepínmi (štandardne diazepam) v dennej dávke „quantum satis“, s následnou postupnou redukciou až do úplného vysadenia, a to podľa dynamiky klinických príznakov
- Benzodiazepíny sú účinné na liečbu abstinenčného syndrómu (grade A), prevenciu delíria tremens aj epileptických kŕčov, ale nie sú vhodné na dlhodobú (tzv. odvykaciu) liečbu samotnej závislosti
- Benzodiazepíny v kombinácii s antipsychotikami sú účinné na liečbu delíria tremens (grade B)
- V prípade vážne narušených pečeňových funkcií je potrebné uprednostniť benzodiazepíny s krátkym polčasom eliminácie (napr. oxazepam), ktoré sa len v malej miere metabolizujú v pečeni
- Anticravingové lieky (akamprosát vápenatý (grade B), naltrexón (grade B), nalmefén) sú vždy indikované ako súčasť komplexnej liečby závislosti od alkoholu, nenahrádzajú však lekárske vedenie ani psychosociálne intervencie a samostatne nie sú dostatočne účinné
- Disulfiram (ak je dostupný) je možné použiť iba pri dobrej spolupráci pacienta, ako druhú voľbu, ak nebola účinná terapia akamprosátom alebo naltrexónom. Osobitne treba vziať do úvahy vedľajšie účinky a upozorniť pacienta na možné riziká
- Antikonvulzíva administrované ako profylaxia alkoholických paroxyzmov (grade B)
- Antidepresíva (samotné) sú neúčinné na prevenciu relapsu u pacientov so závislosťou od alkoholu bez zistenej samostatnej diagnózy komorbídnej depresie. Depresívna symptomatika, ktorá sa manifestuje a je súčasťou klinického obrazu vo fáze detoxifikácie u akútneho abstinenčného stavu, nie je dostatočnou indikáciou na ich predpis
- Na prevenciu neurokognitívnych komplikácií (ARBD) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou závislosťou, je vhodné použiť (už počas detoxifikácie) tiamín/benfotiamín (vitamín B1) a niacín (vitamín B3)

Konkrétne poznámky k manažmentu závislosti od alkoholu
(prienik odporúčaní v rôznych medzinárodných štandardných postupoch)
(pokračovanie)

Psychosociálne intervencie

- Ľuďom, ktorým je diagnostikovaná závislosť od alkoholu, má byť vždy poskytnutá odborná rada o liečbe. Psychosociálne intervencie je možné realizovať ako individuálnu, párovú, rodinnú, skupinovú či komunitnú terapiu. Popri psychoterapeutických intervenciách zameraných na prevenciu relapsu je pacientom so závislosťou od alkoholu vhodné odporučiť aj svojpomocné podporné skupiny (AA - Anonymní Alkoholici)
- Krátke intervencie (grade C) sú účinné najmä pri redukcii spotreby alkoholu a to zvlášť u jedincov, ktorí rizikovo pijú
- Kognitívno-behaviorálna terapia (KBT) (grade A): predpokladá, že užívanie alkoholu je naučené správanie, a je možné ho meniť. Počas liečby sú pacienti oboznámení s novými copingovými a kognitívnymi stratégiami, ktoré nahradia dysfunkčné správanie a vzorce myslenia. Terapeutické sedenia KBT sú štruktúrované súborom konkrétnych cieľov, ktoré sa zameriavajú na okamžité problémy, ktorým čelí pacient závislý od alkoholu
- Motivačné interview (MI) (grade A) a terapia posilňujúca motiváciu: je spôsob rozhovoru uznávajúci autonómiu pacienta. Klinický pracovník preberá poradnú úlohu a snaží sa porozumieť pacientovým hodnotám - tento proces vytvára empatiu a podporuje terapeutickú alianciu, ktorá môže podporiť zmeny v správaní. Účinky MI pretrvávajú až do jedného roku po liečbe
- Rodinná terapia (grade B): je účinná na zlepšenie zapojenia sa do liečby, zníženie užívania alkoholu a zlepšenie účasti na doliečovaní v porovnaní so starostlivosťou zameranou na individuálneho pacienta. Rodinné prístupy sú obzvlášť užitočné pri vzdelávaní pacientov a ich rodín o povahe závislosti a procese liečby
- Doplnkové psychosociálne intervencie: dlhodobé rezidenčné programy môžu obsahovať široký rámec terapeutických modalít ako individuálnu a skupinovú psychoterapeutickú intervenciu, tréning životných zručností, zamestnanie alebo vzdelávanie a rekreačné aktivity. Špecifické terapeutické metódy, ktoré môžu byť použité, obsahujú: kognitívne behaviorálnu terapiu, terapiu posilňujúcu motiváciu, tréning sociálnych zručností a techniky kognitívnej reštrukturalizácie. Dôležitými súčasťami terapie a resocializácie sú štruktúrovaná prevencia relapsu a aktívne uplatňovanie prevencie relapsu

Kritériá ukončenia programu a indikátory efektívnosti

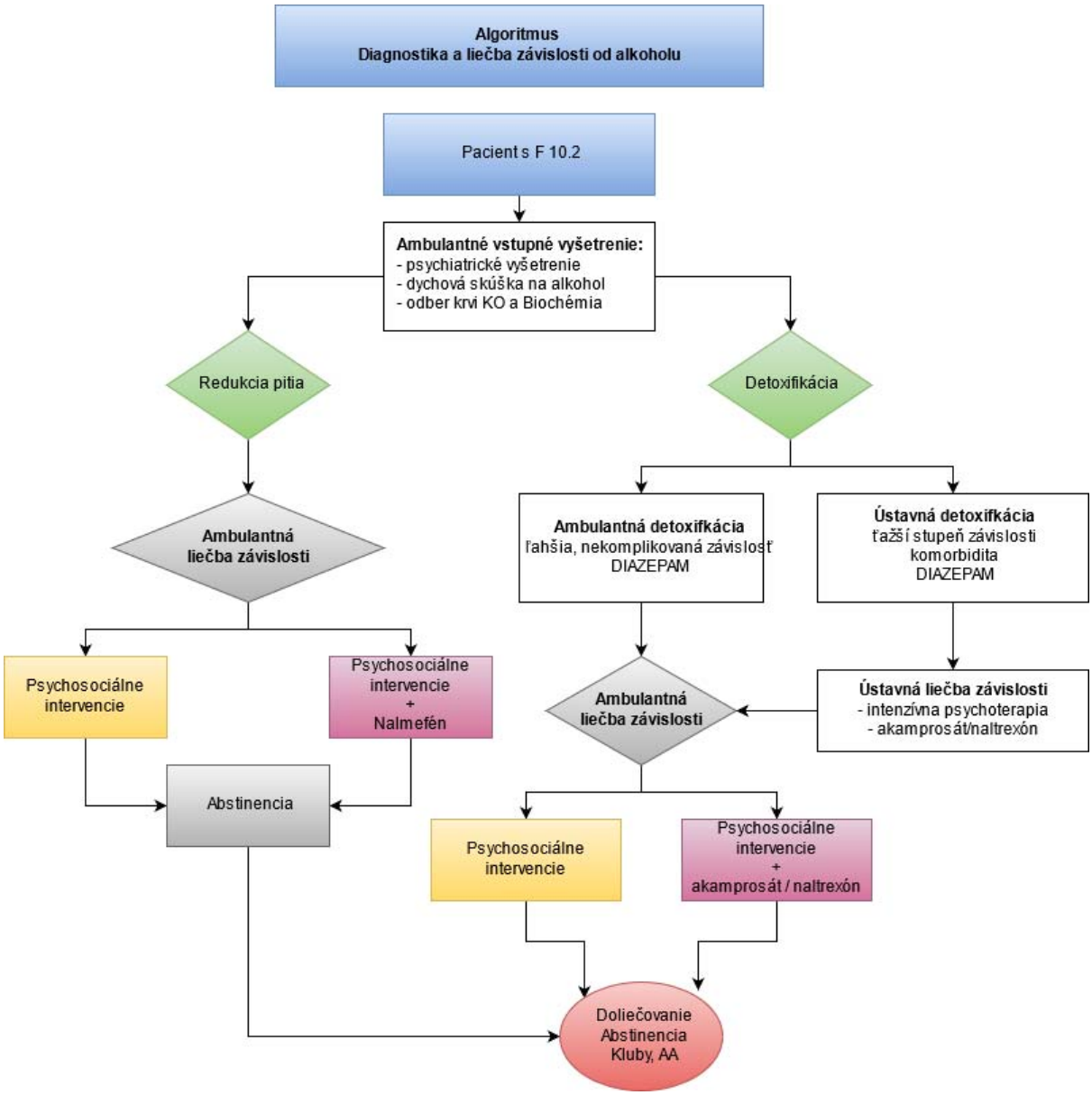
Podľa WHO je úspešné ukončenie liečebného programu možné u každého pacienta hodnotiť na základe niekoľkých dimenzií:

- Ústup abstinenčných symptómov.
- Porozumenie poruche spôsobenej užívaním alkoholu a pridružených problémov.
- Motivácia pokračovať v doliečovaní po ukončení ústavnej alebo ambulantnej liečby.
- Zlepšenie fyzického a duševného zdravia, a adresvovanie takýchto problémov v budúcnosti začatím, alebo ukončením liečby.
- Zlepšenie cravingu a vytvorenie zručností na kontrolu spúšťačov (myšlienok, emócií a správania), ktoré vedú k užitiu alkoholu.

Efektívnosť liečby je možné vyhodnocovať procesnými indikátormi (napr. či ciele pacientov v programe boli splnené), alebo obejktívnym meraním výstupu po prepustení pacienta

(napr. koľko pacientov pokračuje v doliečovaní). Ďalším indikátorom môže byť abstinencia, preukázaná po dohľadaní pacienta, napr. 6 mesiacov po liečbe.

Obrázok č. 1
Schéma postupu v diagnostike a liečbe závislosti od alkoholu



Prognóza

Podľa štúdií bola preukázaná zdravotná i ekonomická efektivita komplexnej liečby závislosti od alkoholu, tieto výsledky propaguje aj WHO. V jednotlivých prípadoch je predikcia prognózy na základe vstupných charakteristík fázy a stavu závislosti len pravdepodobnostného charakteru. Menšina pacientov, ktorí vstúpili do liečby, má malígny priebeh ochorenia vedúci k predčasnému úmrtiu na komplikácie alkoholizmu. Častejší je remitujúci, chronický priebeh rôznej intenzity. Významnou premennou v otázke frekvencie relapsov sú sociálne podmienky, v ktorých sa pacient nachádza a ponuka sociálnych služieb po absolvovaní liečby. Väčšina pacientov, ktorí vstúpili do liečby pre závislosť od alkoholu,

je schopná dosiahnuť kvalitnú úzdravu, resp. remisiu. Keď aj dôjde u časti z nich po čase k opätovnému rozvinutiu závislosti, resp. k návratu pitia, získané mesiace a roky prežité v zdraví, zlepšenom zdraví im zvyšujú kvalitu a očakávanú dĺžku ich života. Z abstinencie benefitujú nielen pacienti, ale aj ich blízke osoby a rodiny, vďaka redukcii práceneschopnosti a problematického správania súvisiacich s konzumáciou alkoholu sú prínosom pre celú spoločnosť.

Dôležitým faktom pre prognózu sú epidemiologické zistenia, že do liečby pre závislosť od alkoholu sa dostáva len výrazná menšina ľudí trpiaca zdravotnými problémami kvôli alkoholu. Mnohí sociálne dobre integrovaní jedinci sa o liečbu neuchádzajú napriek tomu, že vo zvýšenej miere trpia závažnými chronickými telesnými ochoreniami, kde alkohol prispel k ich vzniku a pokračujúce pitie komplikuje ich liečbu. Zdravotnícka osveta, skríning a krátke intervencie majú byť preto neoddeliteľnou súčasťou medicínskych postupov pri kontakte so všetkými populáciami pacientov. prevencie a účinnej liečby.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Závislosť od alkoholu je ochorením s vysokým rizikom relapsov s tendenciou k chronickému priebehu. Podľa Zákona o sociálnom poistení č. 461/2003 Z. z. predstavujú jej stredne ťažké formy mieru poklesu schopnosti zárobkovej činnosti 20 – 35 %, jej ťažké formy 50 – 60 %. V prípade viacročnej remisie s objektívne preukázanou abstinenciou vo vhodnom sociálnom prostredí môže byť miera poklesu schopnosti zárobkovej činnosti prehodnotená ako nevýznamná. V prípade chronifikovaného priebehu s rozvojom zdravotných komplikácií môžu byť tieto dôvodom zvýraznenia miery poklesu schopnosti zárobkovej činnosti. Pri posudzovaní závažných chronických komplikácií závislosti od alkoholu (viď. časť Klinický obraz a komplikácie) je namieste požadovať obdobie minimálne 12 mesačnej abstinencie pred určením reziduálneho nálezu a jeho dopadu na funkčnosť jedinca.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

1. Liečba závislosti od alkoholu sa poskytuje so súhlasom pacienta, resp. jeho zákonného zástupcu.
2. Základom pre liečbu závislosti od alkoholu je špecializovaná sieť ambulantnej psychiatrickej starostlivosti. Pri včasnom záchyte problému je potenciál a trend zabezpečiť efektívne celú liečbu až do dosiahnutia dlhodobej stabilnej abstinencie (remisie, úzdravy) v programoch špecializovanej ambulantnej starostlivosti bez potreby hospitalizácie. Je vhodné využívať v ambulantnej liečbe zariadenia komunitnej starostlivosti (denné stacionáre) a budovať v nich špecializované programy poskytujúce komplexnejšiu starostlivosť. Ambulantná forma liečby niekedy predchádza ústavnú formu liečby, ale vždy by mala po nej pokračovať na zabezpečenie efektívnej prevencie relapsu v prirodzenom prostredí pacienta.
3. Závažné poruchy zdravia pri závislosti od alkoholu, komplikované pridruženými ťažkými duševnými poruchami alebo vážnym somatickým stavom sú zabezpečované podľa profilácie problému v ústavných zdravotníckych zariadeniach na špecializovaných klinikách, resp. oddeleniach nemocníc, v psychiatrických nemocniciach, v špecializovaných centrách pre liečbu drogových závislostí. Po absolvovaní čiastočnej (úvodnej detoxifikačnej), alebo kompletnej (tzv. odvykacej)

liečby je na zabezpečenie abstinencie potrebné pokračovanie v ambulantnej forme liečby v špecializovanej ambulantnej psychiatrickej starostlivosti.

4. Zariadenia určené na liečbu chronických stavov (psychiatrické liečebne a chronické lôžka psychiatrických zariadení) majú slúžiť prednostne k liečbe reziduálnych stavov (pretrvávajúce neurokognitívne poruchy, pacienti s komorbiditou iných ťažkých duševných, kde nie je možné dosiahnuť stabilizáciu stavu v krátkom čase).
5. Akútne intoxikovaní pacienti, bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť diagnózy závislosti, majú byť manažovaní v prvom rade ako iné prípady akútnej otravy. To znamená, že v spolupráci pracovísk primárneho kontaktu, t. j. zložiek záchrannej zdravotnej služby, ambulantnej pohotovostnej služby, urgentných príjmov a pracovísk internej medicíny a intenzívnej starostlivosti má byť určený druh intoxikácie, a spôsob jej liečby, podľa potreby pracovisko kontaktuje a konzultuje Národné toxikologické informačné centrum. Intoxikácia má byť laboratórne potvrdená, osobitne to platí pri podozrení na kombinované otravy. Určená má byť motivácia otravy (úmyselné sebapoškodenie, náhodná otrava, bližšie neurčený úmysel). U detí podlieha otrava alkoholom povinnému hláseniu. Zvláštna pozornosť má byť venovaná diagnostike skrytých úrazov. Intoxikácia predstavuje relatívnu kontraindikáciu hospitalizácie na psychiatrickom pracovisku (s výnimkou jednotiek intenzívnej starostlivosti s erudovaným personálom a možnosťou umelej pľúcnej ventilácie a dostupnosťou hemodialýzy a / alebo hemoperfúzie pre prípad závažných a kombinovaných otráv). Prípadná detoxifikácia sa preto realizuje prednostne v rámci expektácie alebo hospitalizácie na somatických lôžkach a urgentných príjmoch. Samotná alkoholová intoxikácia a jej prejavy nie sú dôvodom na hospitalizáciu na psychiatrických lôžkach. Klinicky nezávažné prejavy jednoduchej intoxikácie alkoholom nie sú na druhej strane ani kontraindikáciou prijatia na detoxifikáciu na akútnych psychiatrických lôžkach, ak sú prítomné počínajúce prejavy abstinenčného syndrómu alebo na základe zhodnotenia rizika možné predpokladať abstinenčný syndróm s komplikovaným priebehom resp. s prechodom do delíria tremens. Intoxikácia alkoholom, ktorá neohrozuje vitálne funkcie (vedomie, dýchanie, krvný obeh), nepredstavuje dôvod na hospitalizáciu bez informovaného súhlasu pacienta / zákonného zástupcu. Manažment intoxikácie alkoholom, počas ktorej je identifikované suicidálne riziko alebo psychotická porucha, sa riadi špecifickými ŠDTP resp. ŠOP pre dané tematické okruhy.
6. Zvláštne postavenie v systéme má organizácia súdom nariadených liečení, jednak v organizačnom systéme v gescii sektoru zdravotníctva, a ešte iným spôsobom po organizačnej stránke vo väzniciach, ktoré sú v gescii Ministerstva spravodlivosti SR.

Ďalšie odporúčania

Nie je dostatok štúdií u mladistvých a seniorov so zacielením na bezpečnosť podávania farmakoterapie na udržanie abstinencie. U detí a mladistvých nie je antikravingová medikácia odporúčaná. Seniori, ktorí majú problémy s alkoholom by mali byť motivovaní k zmene v primárnej zdravotnej starostlivosti. Mali by im byť ponúknuté programy zamerané na redukciu pitia (grade A).

Špeciálny doplnok štandardu

Indikátory kvality a bezpečnosti štandardu:

1. kompliancia s terapeutickým programom po šiestich a dvanástich mesiacoch od začiatku liečby,
2. proporcia negatívnych výsledkov dychovej skúšky, prípadne moču na EtG.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia po jednom roku, následne riadne audity a revízie pravidelne každých 5 rokov. Mimoriadny audit a revízia najneskôr jeden rok po oficiálnom adaptovaní novej revízie Medzinárodnej klasifikácie chorôb v Slovenskej republike.

Literatúra

1. *Alexanderčíková, Z. – Okruhlica, Ľ.:* Project IATPAD: Improvement of Access to Treatment for People With Alcohol- and Drug-related Problems. Bratislava: Centrum pre liečbu drogových závislostí, 2009. 175 s.
2. *Amato, L. – Minozzi, S. – Davoli, M.:* Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 6, CD008537
3. *American Psychiatric Association:* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Fifth Edition. Washington: American Psychiatric Association, 2013. 991 s.
4. *American Psychiatric Association:* Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. APA Publishing, 2018. 214 s.
5. *Australian Government, Department of Health and Ageing:* Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems. Sydney: Commonwealth of Australia, 2009. 241 s.
6. *Babor, T. – Higgins-Biddle, J. – Sunders, J. – Monteiro, M.:* AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care. 2. Geneva: World Health Organization, 2001. 39 s.
7. *Carvalho, A. F. – Heilig, M. – Perez, A. – Probst, C. – Rehm, J.:* Alcohol use disorders. Lancet, 394, 2019, 10200, s. 781–792
8. *Castillo-Carniglia, A. – Keyes, K. M. – Hasin, D. S. – Cerdá, M.:* Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. Lancet Psychiatry, 6, 2019, 12, s. 1068–1080
9. *Ewing, J. A.:* Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. JAMA, 252, 1984, 14, s. 1905–1907
10. *Griswold, M. G. – Fullman, N. – Hawley, C. – Arian, N. – Zimsen, S. R. M. – Tymeson, H. D. et al.:* Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet, 392, 2018, 10152, s. 1015–1035
11. *Grohol, M.:* Klinický manažment závislosti od alkoholu. Bratislava: Lundbeck, 2016. 126 s.
12. *Heretik, A. ml. – Heretik, A. st. – Novotný, V. – Ritomský, A. – Pečeňák, J.:* EPIAF. Epidemiológia alkoholizmu a fajčenia na Slovensku. Nové Zámky: Psychoprof, 2008. 152 s.
13. *Kasper, S. – Haring, C.:* Alkoholkrankheit – State of the Art 2013. Konsensus-Statement. Internazionale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 2013, 28, s. 1–27
14. *Knox, J. – Hasin, D. S. – Larson, F. R. R. – Kranzler, H. R.:* Prevention, screening, and treatment for heavy drinking and alcohol use disorder. Lancet Psychiatry, 6, 2019, 12, s. 1054–1067
15. *Lingford-Hughes, A. – Welch, S. – Peters, L. – Nutt, D.:* BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. J Psychopharmacol, 26, 2012, 7, s. 899–952
16. *Mann, K. – Batra, A. – Fauth-Bühler, M. – Hoch, E. – and the Guideline Group:* German Guidelines on Screening, Diagnosis and Treatment of Alcohol Use Disorders. Eur Addict Res, 23, 2017, 1, s. 45–60
17. *Národné centrum zdravotníckych informácií:* Psychiatrická starostlivosť [online]. 2020. Dostupné na: http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy
18. *National Institute for Health and Clinical Excellence:* Alcohol-Use Disorders. Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. National Clinical Practice Guideline 115. London: The Royal College of Psychiatrists, 2011. 610 s.
19. *Nelson, C.:* The Composite International Diagnostic Interview (CIDI) web site. Bulletin of the World Health Organization, 77, 1999, 7, s. 614
20. *Novotný, V. – Kolibáš, E. – Heretik, A.:* Možnosti detekcie alkoholizmu. VII. časť. Skrátený inventár markerov alkoholizmu – SIMA. Protialkohol Obz, 26, 1991, 5, s. 257–269
21. *Okruhlica, Ľ.:* Aktualizácia postupov detekcie a intervencií pri zdravie poškodzujúcom pití. Medical pactice, 2013, roč. 8, č. 1, s. 12 – 15.
22. *Okruhlica, Ľ. – Kovácsová, E.:* Dobrá prognóza pre väčšinu pacientov liečených zo závislosti od heroínu a alkoholu. Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz), 42, 2007, 2, s. 65 – 76.
23. *Okruhlica, Ľ.:* Metodický pokyn – vyšetrenie vodičov, ktorí riadili motorové vozidlo pod vplyvom alkoholu alebo omamných a psychotropných látok. Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz), 48, 2013, 1, s. 43–49
24. *Organization for Economic Cooperation and Development:* Health at a Glance: Europe 2020. Paris: OECD Publishing, 2020. 233 s.

25. *Raboch, J. – Uhlíková, P. – Hellerová, P. – Anders, M. – Šusta, M.:* Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014. 204 s.
26. *Rao, R. – Topiwala, A.:* Alcohol use disorders and the brain. Addiction, 115, 2020, 8, s. 1580–1589
27. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network:* The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care. A national clinical guideline 74. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003. 39 s.
28. *Skinner, M. D. – Lahmek, P. – Pham, H. – Aubin, H.-J.:* Disulfiram Efficacy in the Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-Analysis. PLoS One, 9, 2014, 2, s. e87366
29. *Société Française d'Alcoologie:* Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement. Recommandation de bonne pratique. Alcool Addictol, 37, 2015, 1, s. 5–84
30. *Soyka, M. – Kranzler, H. R. – Hesselbrock, V. – Kasper, S. – Mutschler, J. – Möller, H.-J. et al.:* Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. World J Biol Psychiatry, 18, 2017, 2, s. 86–119
31. *Svetová zdravotnícka organizácia:* Neuroveda o užívaní psychoaktívnych látok a závislosti. Ženeva: Svetová zdravotnícka organizácia, 2004. 266 s.
32. *Štatistický úrad Slovenskej republiky:* Spotreba potravín v SR [online]. 2020. Dostupné na: https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/products/publikacie
33. *Turček, M. – Višňovský, E.:* Liečivá používané v liečbe závislostí (antiadiktíva). In: Pečeňák, J. – Kořínková, V.: Psychofarmakológia. Bratislava: Wolters Kluwer, 2016. s. 418–466
34. *Valková, I. – Okruhlica, Ľ.:* Môže byť slušný človek zároveň alkoholikom? Alkohol Drog Záv (Protialkohol Obz), 44, 2009, 2, s. 67–82
35. *World Health Organization:* The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993. 248 s.
36. *World Health Organization:* European action plan to reduce the harmful use of alcohol 2012-2020. Copenhagen: World Health Organization, 2012. 75 s.
37. *World Health Organization:* Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. 450 s.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment nadhmotnosti / obezity v dospelom veku

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0147	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MUDr. Viera Kissová, PhD., doc. MUDr. Peter Minárik, PhD, MSc, doc. MUDr. Barbara Ukropcová, PhD., Mgr. Jozef Ukropec, DrSc., doc. PharmDr. Daniela Mináriková, PhD, MSc, prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MUDr. Adela Penesová, PhD., doc. MUDr. Ľubomír Marko, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

Nadhmotnosť/obezita, sedavý životný štýl, prevencia, klasifikácia, diagnostika, nefarmakologická liečba, liečebná výživa, medicínska nutričná terapia, fyzická aktivita, cvičenie, kognitívno-behaviorálna terapia, farmakologická liečba, bariatrická/metabolická chirugia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ACSM	American College of Sports Medicine
aDLP	Aterogénna dyslipidémia
AHT	Artériová hypertenzia
Anti GAD protilátky	Protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej
BIA	Bioelektrická impedancia
B/M	Bariatrická/metabolická chirurgia
BMR	Basal metabolic rate /bazálny metabolizmus
BMI	Body mass index, index telesnej hmotnosti
CT	Computerová/počítačová tomografia
DEXA	Röntgenová absorbciometria
DM	Diabetes mellitus
DM1T	Diabetes mellitus 1. typu
DM2T	Diabetes mellitus 2. typu
DPA	Duálna protónová absorbciometria
EASO	European Association for the Study of Obesity/Európska spoločnosť pre štúdium obezity
EMA	European Medicine Agency/Európska lieková agentúra
FDA	Food nad Drug Administration/ Úrad pre kontrolu potravín a liekov
GABA	gama aminobutyric acid, gama- aminolomaslová kyselina
GER	Gastroezofageálny reflux
GLP-1 RA	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, agonista GLP-1 receptorov
HbA1c	Glykovaný hemoglobín
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol /cholesterol v lipoproteínoch s veľmi vysokou hustotou
HRmax	Maximálna individuálna tepová frekvencia
ICA protilátky	Protilátky proti cytoplazme buniek Langerhansových ostrovčekov
ICHS	Ischemická choroba srdca
IL-6	Interleukín 6
IR	Inzulínová rezistencia
KI	Kontraindikácia
KV	Kardiovaskulárny
KBT	Kognitívno-behaviorálna terapia
LCD	Nízkokalorická diéta
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol /cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou
LV	Liečebná výživa
MJ	Mega Joul
MAOI	Inhibítory monoaminoxidázy
MEN2	Syndróm mnohopočetnej endokrínnej neoplázie 2
MET	Metabolické ekvivalenty charakterizujúce zvýšenie výdaja

	energie pri aktivite
MNT	Medicínska nutričná liečba
NMR	Nukleárna magnetická rezonancia
OSA	Syndróm obštrukčného spánkového apnoe
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1/ inhibítor aktivátora plazminogénu 1
RMR	Rest metabolic rate, pokojový metabolizmus
SAD	Sagitálny abdominálny rozmer
SITT	Sedentary behavior frequency, Interruptions, Time, Type
SNRI	Inhibítory vychytávania serotonínu a noradrenalínu
SSRI	Selektívne inhibítory vychytávania serotonínu
SR	Slow-release, s pomalým uvoľňovaním
TAG	Triacylglyceroly
TNFα	Tumor necrosis factor alpha/ tumor nekrotizujúci faktor alfa
TK	Krvný tlak
USG vyšetrenie	Ultrasonografické vyšetrenie
VLCD	Veľmi prísna nízkokalorická diéta
VMK	Voľné mastné kyseliny
VO_2max	Maximálna aeróbna kapacita
WHO	World Health Organisation/ Svetová zdravotnícka organizácia
WOF	World Obesity Federation/Svetová obezitologická federácia

Kompetencie

Ambulantná starostlivosť

- Všeobecný lekár pre dospelých
- Lekár so špecializáciou diabetológia, poruchy látkovej premeny a výživy, endokrinológia, vnútorné lekárstvo, kardiológia, angiológia, gastroenterológia, psychiatria, chirurgia – B/M chirurgia
- Lekár dietológ
- Lekár so špecializáciou obezitológia/ s certifikátom klinická obezitológia.
- Asistent výživy, absolvent odboru výživy ľudí.
- Dlhodobý dispenzár pacienta s nadhmotnosťou/obezitou, implementácia zásad primárnej a sekundárnej prevencie, laboratórna diagnostika, diferenciálna diagnostika, komplexná nefarmakologická a farmakologická liečba, indikácia bariatrickej/metabolickej chirurgie.
- Zdravotná sestra - vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi.
- Sociálny pracovník - vykonáva a koordinuje sociálnu starostlivosť v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi .

Nemocničná starostlivosť

- Interné oddelenie, oddelenie pre dlhodobo chorých, chirurgické oddelenia špecializujúce sa na bariatricko/metabolickú chirurgiu.
- Lekár odborného oddelenia so zameraním na vnútorné choroby – komplexná diferenciálna diagnostika, komplexná nefarmakologická a farmakologická liečba, laboratórna diagnostika, implementácia zásad primárnej a sekundárnej prevencie.
- Lekár odborného oddelenia so zameraním na chirurgiu (bariatricko/metabolickú chirurgiu), predchirurgický manažment, chirugická liečba obezity, postoperačné sledovanie pacienta.
- Zdravotná sestra - vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi.
- Sociálny pracovník - vykonáva a koordinuje sociálnu starostlivosť v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi.

Kúpeľná starostlivosť

Iná starostlivosť

- Fyzioterapeut, fitnes tréner
- Psychológ
- Verejný zdravotník
- Farmaceut (lekárnik, nemocničný lekárnik)

Úvod

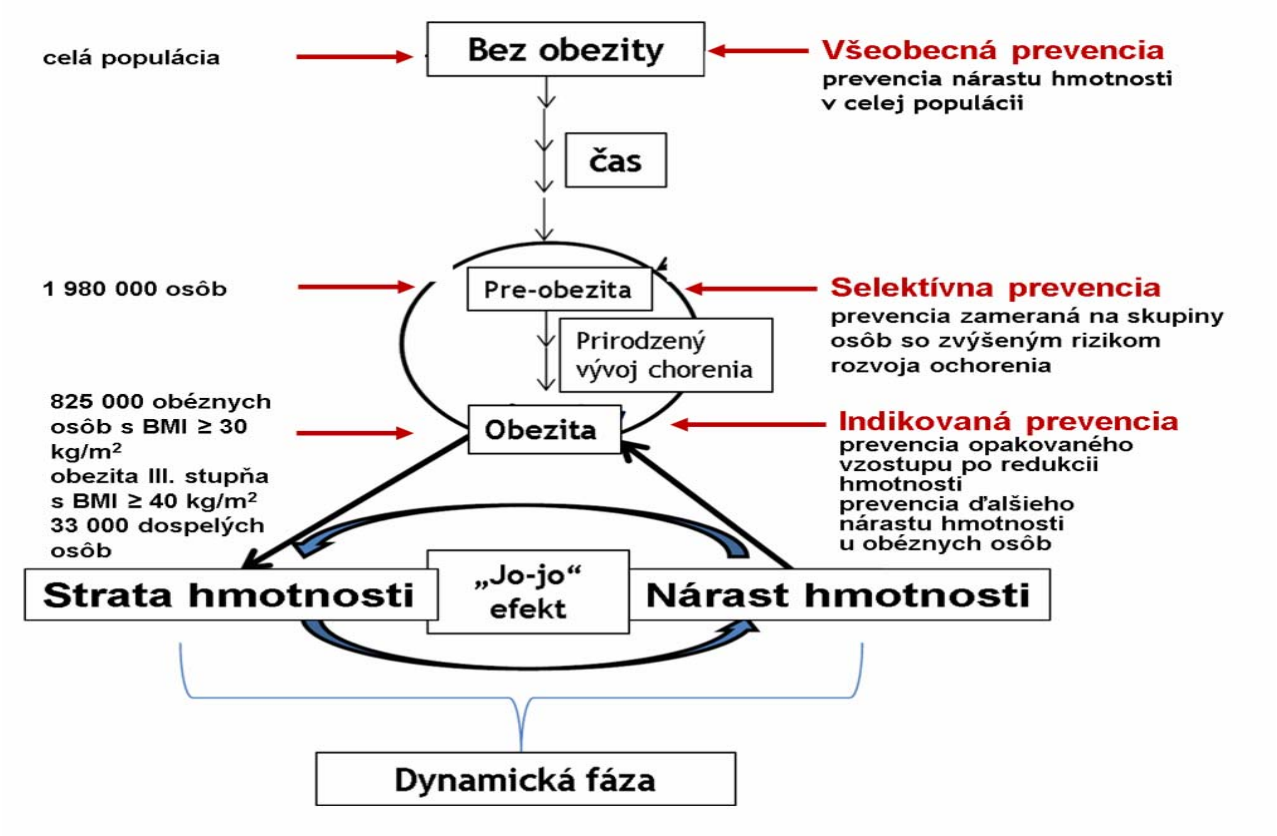
Obezita je chronické, progredujúce, relapsujúce systémové metabolické ochorenie charakterizované zvýšenou akumuláciou tuku a jeho nedostatočnou mobilizáciou z tkanív, kde sa ukladá za fyziologických podmienok, so súčasným nárastom hmotnosti v dôsledku energetickej dysbalancie medzi príjmom a výdajom energie. Obezita je choroba so svojou etiológiu, príznakmi a symptómami, vedie ku štrukturálnym a funkčným zmenám, ktoré kulminujú mnohopočetnými orgánovo špecifickými patologickými komplikáciami (metabolické, štrukturálne, zápalové, nádorové, neurodegeneratívne). Obezitu musíme chápať jednak ako chronické ochorenie, ale aj ako rizikový faktor rozvoja ďalších chronických závažných ochorení (diabetes mellitus 2. typu, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, syndróm obštrukčného spánkového apnoe, špecifické druhy rakoviny, steatohepatitída, gastrezofageálny reflux, artritída, syndróm polycystických ovárií, neplodnosť). Podľa Obesity Week 2016 sa obezita spája s 236 komorbiditami (Kahan S, 2016). Obezita ovplyvňuje morbiditu a mortalitu na metabolické a kardiovaskulárne (KV) ochorenia, ako aj kvalitu a dĺžku života obézneho jedinca (Abdelaal M. a kol., 2017).

Tento štandardný postup je metodologicky pripravený s použitím prístupu GRADE a adaptácie/adopcie a vychádza z odporúčaní EASO (European Association for the Study of obesity) pre manažment obezity v dospelom veku (YumukV.a kol, 2015, Durrer SD a kol., 2019), EASO position statement on the Use of Antiobersity Drugs (Toplak H a kol., 2015), ADA/EASD (American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes), 2019 (Buse JB a kol., 2019), Standards of Medical Care in Diabetes – 2021, z odporúčaní International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders - European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO) (Fried M a kol., 2014), Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine (Thomas et al, 2016), American College of Sports Medicine Guidelines for Exercise Testing and Prescription (BaylesMPetal, 2018), z odporúčaní kardiovaskulárnej prevencie v klinickej praxi Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) (Piepoli MF, 2016). Taktiež zohľadňuje odporúčania pre manažment dyslipidémií Európskej kardiologickej spoločnosti/ Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (Mach F a kol., 2019). Okrem metodiky adopcie tento štandardný postup obsahuje aj časti (tzv. verejno-zdravotnícke časti) vytvorené s použitím metódiky adaptácie – so zhodnotením potrieb systémového nastavenia jednotlivých častí štandardného postupu na zdravotný systém Slovenskej republiky.
Návrh bol podrobený nezávislej oponentúre a použitý bola aj nástroj AGREE II.

Prevencia

Celosvetovo je obezita považovaná za globálnu epidémiu s rozsiahlymi zdravotnými a socio-ekonomickými dôsledkami. „Globezita“ si preto vyžaduje komplexný preventívny, diagnostický, terapeutický a dlhodobo kontrolovaný postup zameraný na konkrétneho jedinca. Kľúčovými v prevencii obezity sú komplexné zmeny režimových opatrení na individuálnej úrovni (zdravá výživa, redukcia sedavosti, zvýšenie pohybovej aktivity, eliminácia stresu, dostatok spánku). Veľmi dôležitú úlohu zohráva prevencia na celospoločenskej úrovni už od predkoncepčného obdobia (všeobecná, selektívna a indikovaná prevencia – primárna, sekundárna a terciárna prevencia).

Obr. 1: Počet dospelých osôb vyžadujúcich jednotlivé typy prevencie



(Fábryová Ľ., 2020)

Epidemiológia

Priemerný BMI (body mass index, index telesnej hmotnosti) sa v kohorte 25 – 64 ročných Slovákov v rokoch 1993 – 2011 zvýšil v priemere o 5,3% u mužov a 2,8% u žien. Podľa údajov z roku 2012 sa v pásme nadhmotnosti a obezity nachádza približne 2/3 slovenskej dospelej populácie. Sedem z desiatich slovenských mužov vo veku 18 – 64 rokov a šesť z desiatich slovenských žien rovnakého veku má nadhmotnosť alebo obezitu. Jeden zo štyroch mužov a jedna zo štyroch žien má obezitu (BMI ≥ 30 kg/m^2) a III. stupeň obezity (BMI ≥ 40 kg/m^2) má viac ako 1 % slovenskej dospelej populácie (Avdičová M a kol., 2012). Nadhmotnosť a obezita sa vyskytuje takmer u 90% diabetikov 2. typu (DM2T), u 35% pacientov s ichemickou chorobou srdca (ICHS) a u 55% pacientov s artériovou hypertenziou (AHT)(Kiwimäki M a kol., 2017).

Patofyziológia

Dôležitú úlohu v patofyziológii obezity zohráva nielen genetická predispozícia, ale najmä nevhodný životný štýl zahŕňajúci predovšetkým nadmerný energetický prijem obzvlášť vo forme energeticky denzných potravín (jednoduché sacharidy a nasýtené mastné kyseliny), ktorých spotreba má na Slovensku ešte stale stúpajúci trend. Dôležitá je nielen kvantita, ale aj kvalita zloženia potravy, ktorá vo významnej miere ovplyvňuje črevnú mikroflóru. Do popredia sa dostáva okrem nedostatočnej pohybovej aktivity a sedavosti aj zvýšená miera chronického stresu, nedostatok spánku, zvýšená teplota obydlí (za posledných 50 rokov sa zvýšila o viac ako 5°C),zmeny mikroflózy, nárast pôrodov cisárskym rezom.

Nadhmotnosť/obezita je výsledkom dlhodobej pozitívnej energetickej bilancie, počas ktorej adipocyty uchovávajú prebytok triacylglycerolov (TAG), čo vedie k ich hypertrofii a hyperplázii a k zmenám v spektre adipokínov (adipocytokínov), teda hormónov, cytokínov a rastových faktorov s auto-, para- a endokrinným účinkom, ktoré sekretuje tukové tkanivo (subkutánne, viscerálne). K adipocytokínom patrí antiaterogénne a protizápalovo pôsobiaci adiponektín, proaterogénne a prozápalové adipocytokíny interleukín 6 (IL6) a tumor nekrotizujúci faktor alfa (tumor necrosis factor alpha – TNFα), inhibítor aktivátora plazminogénu 1 (plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1) ako aj leptín, ktorý zvyšuje oxidáciu mastných kyselín a znižuje apetít, atď. Nepriaznivé účinky prebytočného ukladania tuku sa pripisujú najmä intraabdominálnemu (viscerálnemu) tukovému tkanivu (hoci aj subkutánne tukové tkanivo je sekrečne aktívne). Viscerálne tukové tkanivo považujeme za metabolicky aktívny orgán s výraznou sekrečnou a lipolytickou aktivitou, ktorú sprevádza uvoľňovanie voľných mastných kyselín (VMK). Viscerálna adipozita sa dáva do príčinnej súvisloti s inzulínovou rezistenciou (IR). Za faktory, ktorým sa pripisujú rozdielne metabolické účinky viscerálneho vs subkutánneho tukového tkaniva, sa považujú najmä zvýšené portálne uvoľňovanie voľných mastých kyselín (VMK) a glycerolu z omentálneho/mezenterického tuku priamo do pečene a rozdiely v endokrinných a metabolických funkciách.

V patofyziológii s obezitou spojených komorbidít popri množstve a distribúcii tukového tkaniva nadobúda čoraz väčší význam nahromadenie lipidov v netukovom tkanive (ektopické tukové tkanivo – lokálna obezita orgánov) predovšetkým v pečeni, kostrovom svalstve, pankrease, perivaskulárne, intramyocelulárne a extramyocelulárne, perikardiálne, epikardiálne, renálne). Syndróm ektopického ukladania tuku súvisí pravdepodobne s neschopnosťou tukového tkaniva absorbovať ďalší tuk, ktorý sa nielen ukladá v netukových tkanivách, ale ich aj mechanicky a funkčne ovplyvňuje. Tukové bunky tak vstupujú do regulácie metabolickej a kardiovaskulárnej homeostázy na systémovej i lokálnej úrovni s potencovaním rozvoja IR, s potencovaním prozápalového a proaterogénneho stavu.

Tab. č. 1

Endogénne a exogénne faktory rozvoja obezity	
Faktory ovplyvňujúce rozvoj obezity	
endogénne	exogénne
genetická predispozícia epigenetické faktory rodinná anamnéza fyziologické (napr. gravidita) endokrinné abnormality ďalšie	enviromentálne zamestnanie/povolanie energetický príjem (jedlo a nápoje) stravovacie zvlyklosti (rýchlosť jedla, radosť z jedla) zníženie pohybovej aktivity inaktivita odvykanie od fajčenia nedostatok spánku, nespavosť, hypersomnia chronický stres poruchy príjmu potravy (syndróm nočného jedenia, prejedanie sa, bulímia) psychosociálne faktory depresia, anxieta, psychózy negatívny obraz vlastného tela nízke sebavedomie lieky ďalšie

Klasifikácia

Nadhmotnosť a obezitu v dospelej populácii najčastejšie posudzujeme pomocou BMI. (body mass index, index telesnej hmotnosti). Predstavuje podiel aktuálnej telesnej hmotnosti v kilogramoch a druhej mocniny telesnej výšky v metroch (kg/m^2). U dospelých osôb (vek nad 18 rokov) je obezita definovaná BMI ≥ 30 kg/m^2 a nadhmotnosť (nazývaná aj preobezita) BMI 25–29,9 kg/m^2. Veľa dospelých osôb v kategórii telesnej nadhmotnosti s BMI 25-29,9 kg/m^2 sa stane obéznymi v priebehu ďalšieho života. Klasifikačný systém používaný v tomto štandardnom postupe je Klasifikácia telesnej hmotnosti dospelých podľa BMI podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (2000).

Tabuľka č. 2

Klasifikácia telesnej hmotnosti dospelých podľa BMI		
Klasifikácia	**BMI (kg/m^2)**	**Riziko súvisiacich úmrtí**
Podhmotnosť	<18,5	Nízke (narastá však riziko iných zdravotných problémov)
Normálna hmotnosť	18,5 - 24,9	Priemerné
Nadhmotnosť	≥25,0	
Pre-obezita	25,0 - 29,9	Zvýšené
Obezita I. stupňa	30,0 - 34,9	Stredné
Obezita II. stupňa	35,0 - 39,9	Vysoké
Obezita III. stupňa	≥40	Veľmi vysoké

Zdroj: Svetová zdravotnícka organizácia, 2000

Z hľadiska distribúcie tuku v organizme rozoznávame dva typy obezity – gynoidnú a androidnú. Androidná obezita je charakterizovaná zmnožením viscerálneho tuku (nahromadenie v oblasti brucha), ktorý zohráva dôležitú úlohu pri rozvoji

kardiometabolických komorbidít obezity. Množstvo intraabdominálneho tuku môžeme zhodnotiť meraním obvodu pása a pomeru pás/výška.

Tabuľka č. 3

Rozloženie telesného tuku - obvod pása a pomer pás/výška vo vzťahu k riziku rozvoja s obezitou asociovaných kardiometabolických ochorení			
Obvod pása (cm)	**Norma**	**Zvýšené riziko**	**Vysoké riziko**
Muži	<94	94 - 102	>102
Ženy	<80	80 - 88	>88
Pomer pás/výška	<0,5	0,5 - 0,6	>0,6

Zdroj: Fábryová Ľ., 2018

Tabuľka č. 4

Sumarizácia odporúčaní pre správne meranie obvodu pása	
Praktické odporúčania na meranie obvodu pása	
Pacient	• bez vrchného/spodného odevu • stojí s chodidlami 12 - 15 cm od seba, s hmotnosťou rozloženou rovnomerne na obidve nohy • uvoľnený • počas merania vo výdychu
Lekár/sestra	• obvod pása meriame v polovici vzdialenosti medzi spodným okrajom dolného rebra a horným okrajom panvovej kosti bez kompresie brucha krajčírskym centimetrom • centimeter prikladáme v horizontálnej rovine, podobne ako opasok, paralelne s podložkou • odporúča sa, aby merajúci pri meraní sedel

Zdroj: Fábryová Ľ., 2018

Klinický obraz

Rizikové skupiny populácie pre vznik nadhmotnosti/obezity

Osoby s pozitívnou rodinnou anamnézou (obéznymi rodičmi a príbuznými) majú zvýšené riziko rozvoja obezity. U každého jedinca sa môžu vyskytnúť tzv. rizikové obdobia pre vznik obezity, počas ktorých sa pravdepodobnosť nárastu hmotnosti výrazne zvyšuje (dospievanie, tehotenstvo, obdobie po pôrode, laktácia, menopauza, nástup do zamestnania, zmena zamestnania, rodinné alebo pracovné problémy, ukončenie športovej činnosti, dlhodobé ochorenie, úrazy...).

Tabuľka č. 5

Skupiny populácie s vyšším rizikom rozvoja nadhmotnosti/obezity
pozitívna rodinná anamnéza (obézni rodičia alebo príbuzní) • deti obéznych rodičov sú často obézne, príčinou sú v podstatnej miere nezdravé stravovacie a pohybové zvyklosti (60 %)
ženské pohlavie • puberta, gravidita, dojčenie, menopauza, sénium
osoby užívajúce lieky zvyšujúce riziko priberania na hmotnosti • niektoré skupiny antidiabetík, lieky tlmiace zvýšenú činnosť štítnej žľazy, psychofarmaká (sedatíva, antidepresíva, antipsychotiká), estrogény, glukokortikoidy a iné
osoby, ktoré nedávno prestali fajčiť
osoby s nižším vzdelaním, s nižším príjmom

Klinický obraz u osôb s nadhmotnosťou/obezitou býva veľmi rôznorodý, keďže až 70% obéznych jedincov má minimálne jedno s obezitou asociované ochorenie, preto je podrobná anamnéza a dôkladné fyzikálne vyšetrenie základom vyšetrenia.

Tabuľka č. 6

	Špecifiká anamnézy u pacienta s nadhmotnosťou/obezitou
Anamnéza	etnicita
	pôrodná hmotnosť, hmotnosť v detstve a adolescencii, vek pri vzniku obezity
	rodinná anamnéza zameraná na obezitu a jej komorbidity
	• nutričná anamnéza • pravidelnosť/nepravidelnosť v jedle, konzumácia raňajok, identifikácia hlavného jedla v priebehu dňa, frekvencia jedál počas dňa, príjem jedla v noci (nočné smeny), chuťové preferencie, pocity hladu, stravovanie počas psychogénneho stresu • dostupnosť stravy (ekonomické, časové hľadisko) • prítomnosť potravinovej intolerancie, alergie • praktikovanie špecifických diét alebo alternatívnych smerov vo výžive • možná prítomnosť porúch stravovania (bulímia, chvatné nadmerné jedenie, nočný syndróm prejedania sa)
	depresia a iné poruchy nálady
	pohybová inaktivita, sedavý životný štýl
	genetické vplyvy
	lieky (napr. antipsychotiká: phenothiazín, olanzapín, clozapín, risperidon; lítium; antiepileptiká: gabapentín, valproát sodný, carbamazepín; steroidy; antidiabetiká; antihypertenzíva: beta-blokátory, alfa1-blokátory; antihistaminiká)
	endokrinné abnormality
	• gynekologická anamnéza • menarché, pravidelnosť cyklu, ťažkosti s otehotnením • prírastok hmotnosti počas gravidity, gestačný DM, preeklampsia, hmotnosť detí, vrodené vývojové vady u detí, doba dojčenia, vývoj hmotnosti po ukončení laktácie • hormonálna antikoncepcia, vývoj hmotnosti s jej nasadením event. zmenou • vývoj hmotnosti s nástupom menopauzy
	• andrologická anamnéza • prítomnosť symptómov hypogonadizmu, erektilnej dysfunkcie
	psychosociálne faktory (napr. úmrtie blízkeho človeka, nástup do nového zamestnania, vstup do manželstva, chronický stres, prekonané choroby, prerušenie fajčenia, návyk na alkoholické nápoje atď.
	terapeutické metódy manažmentu obezity (vrátane B/M chirurgie), s akým úspechom boli doteraz použité, doba udržania redukcie hmotnosti
	zdravotné následky obezity
	očakávania a motivácia pacientov

Zdroj: Fábryová Ľ., 2018

Tabuľka č. 7

Sumarizácia fyzikálneho vyšetrenia pacienta s nadhmotnosťou/obezitou	
Fyzikálne vyšetrenie	výška a hmotnosť (BMI), obvod pása, pomer pás/výška, rozloženie tuku (gynoidné, androidné, zmiešané)
	krvný tlak (primeraná šírka manžety)
	pulz
	kardiovaskulárne ochorenia: zlyhávanie srdca, poruchy srdcového rytmu, pľúcna hypertenzia
	respiračné ochorenia: cyanóza, dušnosť, hypoventilačný syndróm
	reumatologické ochorenia, ochorenia pohybového aparátu: deformity kĺbov, poruchy hybnosti končatín, chrbtice
	endokrínne abnormality: veľkosť štítnej žľazy, strie, Cushingoidný habitus, štítna žlaza, hirzutizmus, gynekomastia, hypogonadizmus, hirzutizmus
	nealkoholové ochorenie pečene s hepatomegáliou, umbilikálna hernia, venter pendulus vs ascites
	kožné ochorenia: akné, psoriáza, furunkulóza, intertrigo, mykóza, acantosis ingricans
	dolné končatiny: chronická žilová nedostatočnosť, lymfedém

Zdroj: Fábryová Ľ., 2018

Pripravenosť na „zmenu“ v koncepte manažmentu nadhmotnosti/obezity

V ostatných desaťročiach sa tento päť etapový model zmeny správania používa na hodnotenie pripravenosti jednotlivca zmeniť svoj životný štýl k zdravším formám správania sa. Model poskytuje stratégiu na usmernenie jedinca v jednotlivých fázach zmien.

- Fáza pre-kontemplácie - jedinec nie je pripravený a ani nemá v úmysle v dohľadnej dobe podniknúť kroky v zmene životného štýlu, v redukcii hmotnosti. Vo všeobecnosti si nie je vedomý, že jeho správanie je problematické. Môže byť pesimistický, pokiaľ ide o jeho schopnosť absolvovať zmeny, popiera negatívne účinky jeho existujúceho životného štýlu, selektívne filtruje informácie, ktoré mu pomáhajú potvrdiť jeho rozhodnutie, že nebude robiť žiadne zmeny.
- Fáza kontemplácie - jedinec síce uvažuje o zmene, ale stále ešte nie je pripravený. Uvedomuje si, že jeho správanie je problematické, začína zvažovať klady a zápory, náklady a prínosy plynúce z pokračovania alebo zmeny jeho súčasného životného štýlu. Mnohí ostávajú v kontemplačnej fáze dlhé roky.
- Fáza pripravenosti na zmenu - jedinec má v úmysle podniknúť kroky v najbližšej budúcnosti (spravidla do dvoch týždňov) smerom k zmene alebo úprave správania sa. Je pripravený na zmenu a potrebuje poradenstvo, sociálnu podporu a pomoc.
- Vo fáze aktívnej zmeny jedinec podniká konkrétne kroky na úpravu problematického správania, zmenu životného štýlu alebo na získanie nového, zdravého správania sa. Jedinci tejto fáze sú vystavení najväčšiemu riziku recidívy, vyžadujú poradenstvo zamerané na zabráneniu relapsu.
- Jedinec v udržiavacej fáze dodržuje novo nadobudnuté zvyklosti najmenej šesť mesiacov a snaží sa zabrániť recidíve. Toto je fáza úspešnej, dlhodobej a prípadne trvalej zmeny životného štýlu, trvá spravidla od šiestich mesiacov až po celý život.
- Jedinec môže v ktorejkoľvek fáze opustiť špirálu zmeny - ak tak urobí, dostane do nechcenej šiestej fázy recidívy – relapsu, t. j. návrat k starým vzorom správania sa,

začne opäť priberať na hmotnosti. Avšak aj vo fáze relapsu to mnohí jedinci nevzdávajú, ale pripravujú sa na reštart zmeny. Mnohí ľudia sa dokážu poučiť z vlastných chýb a pri ďalšom pokuse (môže byť úspešný) zabrániť relapsom.

- Zhodnotiť v akej fáze pripravenosti na zmenu sa pacient nachádza nám pomôže jednoduchý štvorotázkový dotazník s následným vyhodnotením (príloha 1).
- Ideálne je, aby pacienti z ambulancií všeobecných lekárov pre dospelých, ale aj špecialistov prichádzali do ambulancií venujúcich sa manažmentu nadhmotnosti/obezity už vo fáze pripravenosti na zmenu. Veľmi to uľahčí situáciu špecialistom venujúcim sa obezite, ušetrí drahocenný čas a aj finančné prostriedky (hoci veľmi limitované) z verejného zdravotného poistenia.

Diagnostika

Sumarizácia požiadaviek na biochemické a pomocné vyšetrenia pri stanovení diagnózy a pri kontrolných vyšetreniach obézneho pacienta je uvedená v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka č. 8

Požiadavky na laboratórne a pomocné vyšetrenia	
Laboratórne a pomocné vyšetrenia	glykémia nalačno
	lipidové spektrum (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly a LDL-cholesterol výpočtom alebo meraný priamo, apoB, výpočet non HDL-C)
	kyselina močová
	urea, kreatinín
	pečeňové testy (AST, ALT, GMT, ALP, bilirubín)
	ionogram (Na, K, Cl, Mg)
	TSH, kortizol v plazme
	vitamín D, Ca, P, Fe
	krvný obraz
	moč chemicky
	kľudové Ekg
	HbA1c, oGTT, inzulinémia, HOMA index
	echokg
	záťažové Ekg
	usg abdomenu
	gastroezofagoskopia
	vyšetrenie v spánkovom laboratóriu
	spirometria
	psychologické vyšetrenie, dotazníky na chovanie pri konzumácii jedla, skóre depresie
	hodnotenie 3-7 dňového záznamu príjmu potravy, dotazník na preferencie jedla, anamnéza príjmu potravy
	dotazník pohybovej aktivity, výpočet násobkov RMR, pulzometer, športtester, monitorovanie pohybovej aktivity: akcelerometer, krokomer, aplikáciav mobile, fit náramky
	nepriama kolorimetria

Tabuľka č. 9

Standardné postupy	**Prehľad metód použiteľných v klinickej praxi na analýzu zloženia tela**	
Analýza zloženia tela a antropometrické metódy	Nepriame štandardné metódy	DEXA (röntgenová absorbciometria) a DPA (duálna protónová absorbciometria) veľmi presné metódy, finančne a technicky náročné
		CT (computerová tomografia) vyšetrenie má vysokú finančnú náročnosť a expozíciu vyšetrovaného röntgenovému žiareniu
		NMR (nukleárna magnetická rezonancia) je finančne náročná metóda, stále ešte nedostatočne dostupná
	Nepriame antropometrické metódy	hmotnosť, výška, BMI, obvod pása, pomer pás/boky, pomer pás/výška, obvod pása
		SAD (sagitálny abdominálny rozmer) sa vyšetruje pomocou pelvimetra
		vyšetrovanie kožných rias (kaliperom) nad m. biceps, m. triceps, subskapulárne a suprailicky, hodnotíme jednoduchý súčet nameraných hodnôt a hodnoty porovnávame v čase, na orientačné vyšetrenie postačujú dve podkožné riasy - subskapulárna a nad m. triceps, ich pomer sa nazýva index centrality
		BIA (bioelektrická impedancia) je najčastejšie používanou metódou na meranie obsahu tukového tkaniva, bipedálne alebo kvadrupedálne prístroje

Tabuľka č. 10

Požiadavky na laboratórne a pomocné vyšetrenia, metódy analýzy zloženia tela podľa úrovne manažmentu obézneho jedinca

Lekár /centrum	Telesné zloženie	Distribúcia tuku	Príjem energie	Výdaj energie	Laboratórne vyšetrenia
všeobecní lekári pre dospelých, všeobecní lekári pre deti a dorast, špecialisti	hmotnosť výška BMI u detí 95 a 97 percentil fakultatívne: BIA	obvod pása obvod bokov pomer pás/boky pomer pás/výška	24 hodinový recall	profil pohybovej aktivity (počet krokov/pohybová aktivita z aplikácie v mobile, fit náramkov a pod.) dotazník fyzickej aktivity	základné laboratórne vyšetrenia, anamnestické rizikové faktory - rodinná anamnéza, lieky, fajčenie dotazník pripravenosti na zmenu KBT
ambulancia pre manažment obezity	+ antropometrické vyšetrenie dvoch kožných rias, BIA (bipedálne alebo kvadrupedálne)	+ sagitálny abdominálny rozmer vo výške L4/5 (kaliperom)	hodnotenie 3-7 dňového záznamu príjmu potravy, dotazník preferencie potravín, anamnéza príjmu potravy	výpočet z hmotnosti tela alebo netukovej telesnej hmoty, dotazník pohybovej aktivity, výpočet násobkov RMR (MET), pulzometer, športtester, akcelerometre a pod.	+ interné vyšetrenie podľa zistených patologických výsledkov, zaistenie odborných vyšetrení, dotazníky na chovanie pri konzumácii jedla, skóre depresie vyšetrenie psychológom
centrum pre manažment obezity	+ podrobná antropometria, fakultatívne DEXA	+ fakultatívne USG vyšetrenie viscerálneho tuku, CT, NMR		+ fakultatívne nepriama kalorimetriazáťažová spiroergometria, svalová sila, motorické testovanie	+ fakultatívne hormonálne vyšetrenie pri obezite
pred plánovanou B/M operáciou					+ Ezofagogastro-duodenoskopia, spiroergometria, USG abdomenu, vyšetrenie psychológom

Zdroj: modifikované podľa Fábryová Ľ., 2017

Liečba

Stratégia liečby obezity pozostáva z nefarmakologickej liečby (diétne opatrenia, pohybová aktivita, kognitívno-behaviorálna terapia), farmakologickej liečby (antiobezitiká) a bariatrickej/metabolickej chirurgie.

Tabuľka č. 11

Súčasné odporúčania pre liečbu obezity a reálne ciele pre redukciu hmotnosti

Liečba	kategória BMI (kg/m2)				
	≥25 <27	≥27 <30	≥30 <35	≥35 <40	≥40
diétne a režimové opatrenia, KBT	áno + komorbidity	áno + komorbidity	áno	áno	áno
farmakoterapia		áno + komorbidity	áno	áno	áno
B/M chirurgia			áno + DM2T (individuálne)	áno + komorbidity	áno
reálny cieľ redukcie hmotnosti	5 - 10 %	5 - 10 %	5 -15 %	>20 %	>20 %

Zdroj: Yumuk V a kol.., 2015

Nefarmakologická liečba

Diétny manažment

Každý pacient s nadhmotnosťou/obezitou má absolvovať liečebnú výživu (LV) v režime medicínskej nutričnej liečby (MNT), ktorá je vykonávaná certifikovanou osobou v odbore liečebná výživa (lekár dietológ/diabetológ, asistent výživy, absolvent odboru výživy ľudí s potrebnou klinickou ambulantnou praxou najmenej 3 roky). V prvom polroku po stanovení diagnózy nadhmotnosti/obezity je potrebných šesť sedení, v ďalšom polroku tri sedenia (jedno sedenie za dva mesiace), v druhom roku minimálne štyri sedenia za rok. V prípade relapsu ochorenia (+ 5 % hmotnosti) zvyšujeme sedenia na jedno mesačne až do stabilizácie stavu (Tuomilehto J. a kol., 2001, Knowler WC a kol., 2002, Jebb SA a kol., 2011, Yumuk V. a kol., 2015, Standards of Medical Care in Diabetes, 2021).

Tabuľka č. 12

Standardné postupy	**Náplň diétneho manažmentu v prvom roku po stanovení diagnózy nadhmotnosti/obezity**	
Prvých šesť mesiacov	Prvé sedenie	Nutričná anamnéza: sociálne podmienky, ekonomické možnosti diéty, zistenie motivácie pacienta pre manažment redukcie hmotnosti. Nutričné vyšetrenie: stanovenie telesného zloženia, stanovenie antropometrických parametrov, stanovenie bazálneho energetického výdaja pre kalkuláciu energetickej hodnoty diéty a nastavenie fyzickej aktivity, zisťovanie komorbidít limitujúcich diétnu intervenciu a fyzickú aktivitu
	Druhé sedenie	Stanovenie energetickej denzity a pomeru makroživín na podklade analýzy 3-7 dňového záznamu príjmu potravy, s ohľadom na prítomné komorbidity. Zisťovanie a edukácia v základných nutričných pojmoch (definície živín, ich obsah v potravinách, zručnosti a vedomosti v technologickej príprave jedál), dotazník na preferencie jedla, anamnéza príjmu potravy
	Tretie sedenie	Overenie získaných vedomostí o makroživinách, overenie spôsobu ich aplikácie, vytvorenie diétnych alternatív podľa preferencie pacienta: alergény, preferované potraviny. Vytváranie jedálničkov podľa rôznych nutričných deficitov podľa potrieb pacienta
	Štvrté sedenie	Kontrola účinnosti edukácie, hľadanie efektívnych možností zlepšenia diétnej intervencie analýzou praktických vedomostí, ktoré pacient nadobudol pri realizácii redukčnej diéty doterajším poradenstvom (tzv. counseling)
	Piate sedenie	Overenie adherencie k diéte, znalostí o živinách, zložení diéty a improvizácií v životných situáciách: oslava, reštaurácia, dovolenka, konzum alkoholu...
	Šieste sedenie	Kontrola účinnosti edukácie, hľadanie efektívnych možností zlepšenia diétnej intervencie analýzou praktických vedomostí, ktoré pacient nadobudol pri realizácii redukčnej diéty doterajším poradenstvom (tzv. counseling). Overenie adherencie k diéte, znalostí o živinách, zložení diéty a improvizácií v životných situáciách
Druhý polrok	Dispenzárne kontroly raz za dva mesiace*	Overenie získaných návykov, potrebný „update“ diéty a vedomostí i zručností pacienta zaradeného do dispenzárnej starostlivosti
Druhý rok	Dispenzárne kontroly raz za tri mesiace*	Overenie získaných návykov, potrebný „update“ diéty a vedomostí i zručností pacienta zaradeného do dispenzárnej starostlivosti

*frekvencia podľa potrieb pacienta

Tabuľka č. 13

Typy výživových vzorcov vhodných na medicínsku nutričnú liečbu diabetes mellitus a obezity		
Typ diéty	**Popis**	**Účinky**
Stredomorská strava	zelenina, strukoviny, orechy, semená, ovocie a celozrnné obilniny, ryby, morské plody, olivový olej, mliečne výrobky a vajcia	redukcia rizika DM2T redukcia HbA1c u diabetikov redukcia TAG redukcia rizika KV ochorení
Vegetariánska/vegánska	bezmäsitá strava s obsahom vajec a mliečnych výrobkov/vegán: vylúčené potraviny živočíšneho pôvodu	redukcia rizika DM2T redukcia HbA1c redukcia hmotnosti redukcia LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu
Nízkotuková	zelenina, ovocie, škroby, zrná, chudé mäso a mliečne výrobky, tuky <30 %, saturované <10 % za deň	redukcia rizika DM2T redukcia hmotnosti
Prísna nízkotuková	ako vyššie, ale vyšší príjem sacharidov a príjem tukov ~ 10 % denne	redukcia hmotnosti zníženie TK
Nízkosacharidová	všetky bielkoviny, zelenina s nízkym obsahom škrobu, tuky, oleje, redukuje obilniny a cukry, príjem sacharidov 26-45 %	redukcia HbA1c redukcia hmotnosti zníženie TK redukcia rizika DM2T redukcia TAG zvýšenie HDL-cholesterolu
Prísna nízkosacharidová	ako predošlá diéta, obsah sacharidov denne 20 - 50 g	redukcia HbA1c redukcia hmotnosti zníženie TK redukcia rizika DM2T redukcia TAG zvýšenie HDL-cholesterolu remisia DM
DASH diéta (diéta na zastavenie artériovej hypertenzie)	racionálna strava, redukcia obsahu sodíka a energetického príjmu	redukcia rizika DM2T redukcia hmotnosti zníženie TK
Paleo diéta	podobná nízkosacharidovej diéte	zmiešané nekonzistentné výsledky

Zdroj: Evert AB a kol., 2019

Tabuľka č. 14

Typy redukčných diét		
Diéta	**Denný kalorický príjem**	**Poznámky**
Hypokalorická diéta	Ženy: 5 - 5,8 MJ (1 200 - 1 400 kcal) Muži: 6,8 MJ (1 600 kcal) s ľahkou fyzickou aktivitou	diéta zabezpečuje pokrytie fyziologických potrieb esenciálnych živín (bielkovín, polynenasýtených mastných kyselín, minerálov, vitamínov)
Nízkokalorická diéta (LCD)	3,4 - 5 MJ (800 - 1 200 kcal)	nedokážeme dlhodobo uspokojivo hradiť všetky požadované nutrienty, vrátane bielkovín, dopĺňame 1 - 2 jedlá denne náhradou jedla s presne definovaným zložením
Veľmi prísna nízkokalorická diéta (VLCD)	<3,4 MJ (800 kcal), najčastejšie v rozmedzí 1,7 - 2,5 MJ (400 - 600 kcal)	existujú vo forme koktailov alebo práškových zmesí, ktorými pacienti nahrádzajú jednotlivé denné jedlá, pod dohľadom odborníka

Fyzická aktivita a sedavý spôsob života

Riziko vzniku obezity a s ňou súvisiacich chronických ochorení negatívne ovplyvňuje naša nízka fyzická aktivita a sedavý spôsob života. Veľký význam v prevencii i liečbe obezity má bežná pohybová aktivita počas dňa, prerušované sedenie a pravidelný intenzívny pohyb.

Diagnostika pohybovej aktivity

Monitorovanie pohybovej aktivity a parametrov fyzickej zdatnosti

Sedavé správanie definujeme pomocou SITT (Sedentary behavior frequency, Interruptions, Time, Type): definujeme frekvenciu (počet sedavých epizód) a pravidelnosť prerušovania sedavého správania, čas strávený sedavou aktivitou napr. sledovaním televízie, prácou s počítačom a typ sedavej aktivity (Zhu W. a kol., 2017). Z hľadiska odporúčaní pre pacienta je dôležité potrebné upozorňovať na dôležitosť prerušovania sedavého správania minimálne každú hodinu krátkymi epizódami pohybovej aktivity s miernou a vyššou intenzitou, čo sa spája s poklesom viscerálneho tuku (redukcia obvodu pása) a so zlepšením kardiometabolického zdravia. Tento efekt nie je závislý od celkového času stráveného sedavými aktivitami ani od času venovanému pohybu so strednou alebo vysokou intenzitou.

Objem a intenzitu habituálnej/ každodennej pohybovej aktivity dokážeme objektívne merať pomocou inteligentných technológii, ktoré zaznamenávajú objem (krokomery) a dynamiku pohybovej aktivity (akcelerometre, fit náramky, športové hodinky s GPS, mobilné telefóny). V ideálnom prípade by sa mali objektívne údaje o pohybovej aktivite dostať pomocou telemedicínskych prístupov do rúk lekára/ odborníka, a umožniť tak efektívnu komunikáciu a individualizáciu programu pohybovej aktivity.

Potreba motivácie a adherencie pacienta k programu pohybovej aktivity

Cieľom je zadefinovať parametre pohybovej aktivity potrebné na zostavenie individualizovaných pohybových programov, napríklad podľa odporúčaní ACSM (American College of Sports Medicine) (Bayles MP a kol., 2018). Rovnako dôležitá je aj adherencia pacienta k pohybovej aktivite a vytvorenie špecializovaných zariadení (resp.využitie už existujúcich zariadení), ktoré budú poskytovať odborne vedené tréningové programy. Pri zostavovaní programu pohybovej

aktivity je dôležitá vzájomná spolupráca medzi odborníkom a pacientom. Odborník si s pacientom vytvára terapeutický vzťah založený na empatii a vzájomnej dôvere, pretože pacienta sprevádza a motivuje pri výbere vhodnej pohybovej aktivity, ktorú bude pacient dlhodobo (ideálne celoživotne) terapeuticky/preventívne využívať.

Tabuľka č. 15

	Postup pri zostavovaní programu pohybovej aktivity
Prvý krok	Zhodnotenie a zvyšovanie pripravenosti na pohybovú aktivitu (fyzická pripravenosť a motivácia)
	Testovanie fyzickej pripravenosti • kardiovaskulárne zdravie (krvný tlak, EKG, záťažové EKG) • test aeróbnej fyzickej zdatnosti (VO_2max) • stanovenie svalovej sily veľkých svalových skupín
	Testovanie motivácie (pripravenosti na zmenu) • dotazník pripravenosti na zmenu (príloha 1) • validovaný dotazník habituálnej pohybovej aktivity • 3-dňový diétny záznam, dotazník potravinovej preferencie
	Zvýšenie motivácie (pripravenosti na zmenu)
Druhý krok	Objektívne mapovanie aktívneho a rutinného pohybu a sedavých aktivít
	• volíme podľa stupňa pripravenosti pacienta na zmenu, jeho osobnostných charakteristík a preferencií • motiváciu a adherenciu k programom pohybovej aktivity môžu zvyšovať rozličné prístroje, ktoré zaznamenávajú objem (krokomery) a dynamiku pohybovej aktivity (akcelerometre, fit náramky, športové hodinky s GPS, mobilné telefóny) • význam týchto pomôcok závisí od spolupráce pacienta s lekárom/odborníkom, inteligentné technológie môžeme využiť v rámci telemedicínskych prístupov (objektívne monitorovanie pohybovej aktivity pacienta, efektívna komunikácia a individualizácia programu pohybovej aktivity lekárom/odborníkom) • v ideálnom prípade už pacient kontrolu pohybovej aktivity zo strany lekára/odborníka nepotrebuje, pohyb sa stáva prirodzenou súčasťou jeho života a vynechanie tréningu je mu rovnako nepríjemné ako vynechanie hygienických návykov
Tretí krok	Vytváranie programu pohybovej aktivity
	• s motivovaným rozhodnutým pacientom vytvárame individualizovaný plán pohybovej aktivity s postupne sa zvyšujúcim objemom a intenzitou • pri tvorbe programu zohľadňujeme/vyšetrujeme • zdravotný stav pacienta (medikácia, kardiovaskulárne a kardiometabolické komorbidity obezity) • vyšetrujeme aeróbnu zdatnosť, svalovú silu, stav pohybového aparátu a zohľadňujeme osobné preferencie pacienta vo vzťahu k špecifickému typu pohybovej aktivity a k intenzite plánovanej záťaže • pokiaľ pacient cíti pri cvičení varovné príznaky ako pocity pálenia, tlaku, bolesti na hrudi, slabosť alebo závrate, neprimerane sa zadýcha, lieči sa inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami alebo antihypertenzívami, je potrebná konzultácia/vyšetrenie špecialistom

Tabuľka č. 16

Prvý stupeň pripravenosti a stratégia na zvýšenie motivácie a adherencie k programu pohybovej aktivity
Prvý stupeň pripravenosti nechce sa mi (pohodlná nečinnosť je prirodzená)
• motivačný rozhovor, pri ktorom sa treba zamerať na obmedzenie (prerušovanie) sedavého správania (môže byť kontraproduktívne určovať druh, intenzitu a frekvenciu pohybu, pretože pacient nie je pripravený) • rozobrať s pacientom pozitíva a negatíva spojené so zvýšením pohybovej aktivity (ak pozitíva a prínos prevážia nad negatívami, môžeme vyšetriť pacienta a plánovať vhodný typ, objem a intenzitu pohybovej aktivity) • nechajte pacienta spomínať na iné zmeny v jeho živote, ktoré úspešne zvládol a pokúste sa jeho úspechy preniesť do tejto novej situácie • dobrý je argument založený na kontraste, napr. odpočinok si človek dobre vychutná, keď je unavený po športe/prechádzke • predsunúť novú plánovanú aktivitu tesne pred pravidelnú, príjemnú, ktorú pacient vykonáva (Premackov princíp), napr. ak sa dohodneme s pacientom na 10 minútovom cvičení, zaradí pacient cvičenie do svojho denného plánu vždy pred pravidelnú aktivitu - napríklad čítanie novín, sledovanie správ na internete, stretnutie s priateľmi, pitie kávy...
Stratégia na zvýšenie motivácie a adherencie k programu pohybovej aktivity spúšťač - správanie - dôsledok (spätná väzba)
• návyk sa najlepšie vytvorí, ak sa človek po vykonaní opakujúcej sa aktivity ihneď odmení (pohybovou aktivitou možno podmieniť sledovanie televízneho seriálu, kedy si po zapnutí seriálu človek automaticky sadne na rotoped, môže bicyklovať napríklad po prvú reklamu a potom postupne objem aktivity zvyšuje alebo chôdza pri telefonovaní) • dôležitá je pozitívna spätná väzba v spojení s novým návykom (pochvala od blízkych ľudí, ale aj od lekára, či iného odborníka) (online koučing) • spätná väzba zo zariadení, ktoré merajú pohybovú aktivitu je dobrá na udržiavanie adherencie u pacientov, ktorí sú motivovaní, presvedčení o význame pohybovej aktivity a spontánne k nemu adherujú • výstup z takýchto zariadení je významným údajom, ktorý umožní lekárovi objektívne zhodnotiť pohybovú aktivitu pacienta a motivovať ho k adherencii • dôležité je, aby sa zvýšenie pohybovej aktivity začalo po nejakej dobe úsilia spájať s pozitívnymi emóciami (radosťz pohybu) • ľudia, ktorí nemali pohyb nikdy radi, si môžu pohybovú aktivitu plánovať ako si plánujú iné pracovné povinnosti • na uskutočnenie trvalej zmeny pacient by mal veriť, že zvládne vykonávať predpísanú pohybovú aktivitu • s lekárom/terapeutom si zadefinuje prekážky, ktoré z jeho pohľadu bránia realizácii programu pohybovej aktivity • v prípade, že pacient uvažuje o tom, že cvičenie nezvládne, že sa zosmiešni, alebo že sa hanbí, je potrebné zapojiť psychológa a využiť techniky KBT • je potrebné sa pripraviť na prekážky typu áno, ale (nemám čas, nemám peniaze, som unavený/á, cez deň sa nabehám...)

Liečba pohybovou aktivitou

Aeróbne cvičenie (vytrvalostný tréning) je dôležitý pre zvýšenie kardiorespiračnej aeróbnej fyzickej zdatnosti (VO_2max, maximálna aeróbna kapacita). Vyššia zdatnosť sa spája s nižšou mortalitou na chronické neprenosné ochorenia (Blair SN a kol., 1989). Dôležité je postupné zvyšovanie objemu a intenzity aeróbnej pohybovej aktivity. Začať možno s akumulovanou dennou dávkou 30 minút aktivity s nízkou intenzitou, ktorú možno rozdeliť na dva 15-minútové, alebo tri 10-minutové intervaly. Pri nízkej intenzite záťaže by nemalo dochádzať k respiračnému dyskomfortu. Tepová frekvencia by sa mala pohybovať medzi 40-60% maximálnej individuálnej tepovej frekvencie (HRmax). Objem aeróbnej aktivity by sa mal v priebehu 6 týždňov zvýšiť na 60 minút a postupne je možné zvyšovať aj intenzitu záťaže. Vyššia intenzita pohybovej aktivity má výraznejší adaptačný efekt, výraznejšie zvyšuje

kardiorespiračnú zdatnosť a významnejšie znižuje kardiometabolické riziko (Donnelly JE a kol., 2009). Aeróbne aktivity s vysokou intenzitou (> 60-80% HRmax) sa odporúčajú len pacientom s primeranou zdatnosťou, a to len pod dohľadom skúseného trénera.

Silový tréning - posilňovanie zvyšuje svalovú silu, hmotu i dynamiku/rýchlosť svalovej kontrakcie. Sila a hmota svalu sa spravidla zvyšuje pri aktivite s vyššou záťažou, ktorá by mala už na začiatku tréningového procesu dosahovať aspoň 50% maximálnej sily (jednorazového maxima). Záťaž v tejto fáze by však nemala byť vyššia ako 80% jednorazového maxima. Pri takejto záťaži by mal pacient vykonať v jednej sérii 8 - 12 opakovaní. Minimálne v iniciálnej fáze silového tréningu je dôležitá podpora a vedenie skúseného trénera či fyzioterapeuta. Na úvod možno uskutočniť 1-2 série po 10-12 cvikov so zameraním na správnosť ich vykonania. V úvodných 4 až 6 týždňoch postačuje vykonávať po jednej sérii z každého cviku na veľké svalové skupiny. U začiatočníkov môže aj relatívne malý objem silových cvičení viesť k významným pozitívnym zmenám. V priebehu ďalších 4 až 6 týždňov je možné zvýšiť počet sérií pre každú svalovú skupinu na 2 až 3. Pacienti by mali vykonávať 2 - 3 tréningy do týždňa. Dôležité je pritom progresívne zvyšovanie záťaže (Bayles NP a kol., 2018, Ukropcová B a kol., , 2020 a,b).

Zdravotné cvičenia, dychové cvičenia, špeciálne cvičenia (tai-chi, joga) zmierňujú bolesť, pomáhajú nastaviť duševnú a fyzické rovnováhu, svalovú harmóniu a odstrániť nerovnováhu pri držaní tela. Sú vhodným doplnkom aeróbne-silového pohybového programu, ktorý zlepšuje flexibilitu, avšak nedokáže nahradiť účinky aeróbneho alebo silového tréningu, v zmysle integrovanej adaptačnej odpovede organizmu na fyzickú záťaž, ktorá sa spája so zvýšením kardiorespiračnej zdatnosti, svalovej sily, metabolizmu glukózy či endokrinnej aktivity svalu.

Kognitívno-behaviorálna terapia

Kognitívno-behaviorálna terapia (KBT) v zmysle modifikácie stravovacích a pohybových zvyklostí sa vykonáva buď individuálne alebo častejšie skupinovo, vykonáva ju psychológ v rozsahu troch edení raz do mesiaca, potom jedno sedenie každých šesť mesiacov. Lekár má pacientovi poskytnúť objasnenie princípov tejto liečby.

Farmakologická liečba antiobezitikami

Tabuľka č. 17

Základné princípy liečby antiobezitikami	
indikácie	• pacienti s BMI ≥30 kg/m^2 alebo s BMI 27,0 - 29,9 kg/m^2 so súčasným výskytom ochorení súvisiacich s obezitou (AHT, DM2T, aDLP, OSA) • vždy v kombinácii s modifikáciou životného štýlu a KBT
cieľ	• zlepšenie compliance pacienta s modifikáciou životného štýlu • redukcia hmotnosti • udržanie dosiahnutého poklesu hmotnosti
poznanie	• podrobná anamnéza a vyšetrenie pacienta (rodinná, osobná, lieková, prítomnosť ochorení súvisiacich s obezitou) • použitie liečby v súlade so schválenými indikáciami a obmedzeniami (poznanie kontraindikácií a možných nežiaducich udalostí) • dôsledné poučenie pacienta o možnom výskyte nežiaducich udalostí (zlepšenie compliance)
zhodnotenie	• účinnosť farmakoterapie vyhodnocujeme po prvých troch mesiacoch liečby • odpoveď na liečbu je vysoko variabilná v závislosti od medikácie, ako aj od intervencií zameraných na zmenu životného štýlu • za vyhovujúci úbytok hmotnosti považujeme >5 % pokles hmotnosti u nediabetikov a >3 % pokles hmotnosti u diabetikov • ak nedochádza k poklesu hmotnosti, liečbu ukončujeme a použijeme alternatívnu liečbu (pokiaľ existuje)

Zdroj: Fábryová Ľ., 2019

Tabuľka č. 18
Antiobezitiká schválené na dlhodobý manažment obezity

Účinná látka	Mechanizmus účinku	Schválený	
		USA (FDA)	EÚ (EMA)
orlistat	inhibítor pankreatickej lipázy	1997	1997
phentermín/topiramát ER	sympatikomimetikum/ agonista GABA	2012	
naltrexón SR/bupropión SR*	antagonista opioidných receptorov/ inhibítor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalínu	2014	2015
liraglutid 3.0 mg	GLP-1 RA	2014	2015

*jediné momentálne dostupné antiobezitikum v SR

Zdroj: modifikované podľa Fábryová Ľ., 2015, Pilitsi E. a kol., 2019

Tabuľka č. 19
Antiobezitiká schválené na dlhodobý manažment obezity - dávkovanie, priemerný percentuálny pokles hmotnosti a pravidlá pre ukončenie liečby

Účinná látka	Dávkovanie	Pokles hmotnosti (priemerné %)		Pravidlá pre ukončenie liečby
		placebo	medikament	
orlistat	120 mg perorálne 3x denne pred jedlom	-2.6%*	-6.1%*	nie je uvedené
phentermín/topiramát ER	7.5mg/46mg perorálne alebo 15mg/92mg (iba v indikovaných prípadoch, vyžaduje sa titrácia	-1.2%	-7.8% (stredná dávka) -9.8% (plná dávka)	v 12 týždni liečby zvýšiť na 11.25mg /69mg na 14 dní, potom zvýšiť na 15mg/96mg, ukončiť, ak pokles hmotnosti < 5% po 12 týždňoch na maximálnej dávke
liraglutid 3.0 mg	3.0 mg subkutánne (vyžaduje sa titrácia)	-3.0%	-7.4% (plná dávka)	ak pokles hmotnosti <4% po 16 týždňoch liečby
naltrexón SR/bupropión SR	32mg/360 mg perorálne (vyžaduje sa titrácia)	-1.3%	-5.4%	ak pokles hmotnosti <5% po 12 týždňoch liečby

Zdroj: modifikované podľa Bray, 2016
*údaje pochádzajú z príbalového letáku, neoznačené z preskripčnej informácie FDA

Tabuľka č. 20

Antiobezitiká schválené na dlhodobý manažment obezity – bezpečnosť, kontraindikácie a tolerabilita

Účinná látka	Bezpečnosť/varovania	Kontraindikácie	Tolerabilita
orlistat	↑ expozície cyklosporínom ↓absorpcie vitamínu K (monitorovanie parametrov koagulácie u pacientov na warfaríne) raritné zlyhanie pečene zhoršenie vstrebávania vitamínov rozpustných v tukoch	chronická malabsorpcia ochorenia žlčníka	steatorea
phentermín/topiramát ER	fetálna toxicita akútna myopia kognitívna dysfunkcia metabolická acidóza hypoglykémia	glaukóm hypertyreóza užívanie MAOI, gravidita (negatívny tehotenský test pred začatím liečby a následne kontrola raz mesačne)	parestézie únava sucho v ústach skreslenie chuti
liraglutid 3.0 mg	tumory C buniek štítnej žľazy u potkanov akútna pankreatitída akútne ochorenia žlčníka hypoglykémia ↑ pulzovej frekvencie suicidálne chovanie poškodenie obličiek	rodinná anamnéza medulárneho karcinómu štítnej žľazy alebo syndrómu MEN2 gravidita	uzea racanie stipácia ačky spepsia abdominálne ťažkosti
naltrexón SR/bupropión SR	suicidalita ↑ TK ↑ pulzovej frekvencie ↑ riziko záchvatov glaukóm hepatotoxicita	záchvatové ochorenie, nekontrolovaná AHT, chronické užívanie opioidov, chronický alkoholizmus, užívanie MAOI, gravidita	uzea racanie lesti hlavy ava nespavosť

Zdroj: modifikované podľa Bray, 2016

*údaje pochádzajú z príbalového letáku, neoznačené z preskripčnej informácie FDA

Bariatrická/metabolická chirurgia

Ďalším krokom v manažmente obézneho pacienta je bariatrická/metabolická liečba obezity. Bariatrická/metabolická (B/M) chirurgia sa stáva veľmi účinným spôsobom manipulácie fyziologických mechanizmov, výhodou je, že ju môžeme (aj musíme) kombinovať s ďalšími možnosťami terapie obezity (Fried M a kol., 2014). U vhodne vyselektovaných pacientov s vôľou zmeniť svoj životný štýl táto operácia dáva možnosť návratu do normálneho života s významným dopadom na ich zdravotný stav (Holéczy P, 2013, 2019, Fried M a kol., 2014, de Luca a kol., 2016, Kuno T a kol., 2019, Aminian A a kol., 2019, Michaels AD, 2020).

Chirurgická liečba obezity by sa mala indikovať v centrách pre diagnostiku a liečbu obezity (lekár zaoberajúci sa obezitou, bariatrický chirurg, diétna sestra, psychológ). Nevyhnutým predpokladom úspešnosti chirurgickej liečby je dodržiavania diétneho režimu pacientom a následne dlhodobé sledovanie lekárom zaoberajúcim sa obezitou.

Výsledky na Slovensku realizovaných metabolických operácií sú v zhode s medzinárodnými štúdiami a poukazujú na významné zlepšenie až normalizáciu glykémie, dyslipidémie, ako aj artériovej hypertenzie u väčšiny pacientov, ktorí absolvovali tento chirurgický výkon.

Tabuľka č. 21 Indikácie (kritériá) bariatricko/metabolickej liečby obezity pre pacientov vo veku od 18 – 60 rokov

Bariatrický výkon je indikovaný pre pacientov od 18 do 60 rokov, spĺňajúcich nasledujúce kritériá
BMI ≥ 40 kg/m^2
BMI 35 - 40 kg/m^2 s prítomnosťou komorbidít, u ktorých je predpoklad zlepšenia ochorenia chirurgicky navodenou redukciou hmotnosti, napríklad: metabolické choroby – DM2T, kardiorespiračné choroby, závažné ochorenia kĺbov, závažné psychické problémy vo vzťahu k obezite, syndróm obštrukčného spánovkévho apnoe
kritériom pre BMI môže byť aktuálna hodnota BMI alebo predchádzajúca maximálna dosiahnutá hodnotou BMI: pokles hmotnosti dosiahnutý intenzívnou liečbou predchádzajúcej operácii, ktorá vedie k nižšiemu BMI, než je vyžadované, nie je kontraindikáciou plánovaného B/M výkonu B/M výkon je indikovaný u chorých, ktorí zredukovali pri konzervatívnej liečbe, ale začali znovu priberať, a to aj v prípade, kedy znovu nedosiahli minimálnu požadovanú hmotnosť pre B/M operáciu chirurgický výkon je na zváženie, ak chorý nechudne alebo dlhodobo nie je schopný udržať hmotnostný úbytok pri konzervatívnej liečbe
potvrdenie priaznivého efektu B/M chirurgie na remisiu (zlepšené fungovania beta buniek pankreasu u pacientov s DM2T s BMI> 35 kg/m^2
pacienti s DM2T s BMI medzi 30 - 35 kg/m^2 môžu byť indikovaní k bariatrickému výkonu

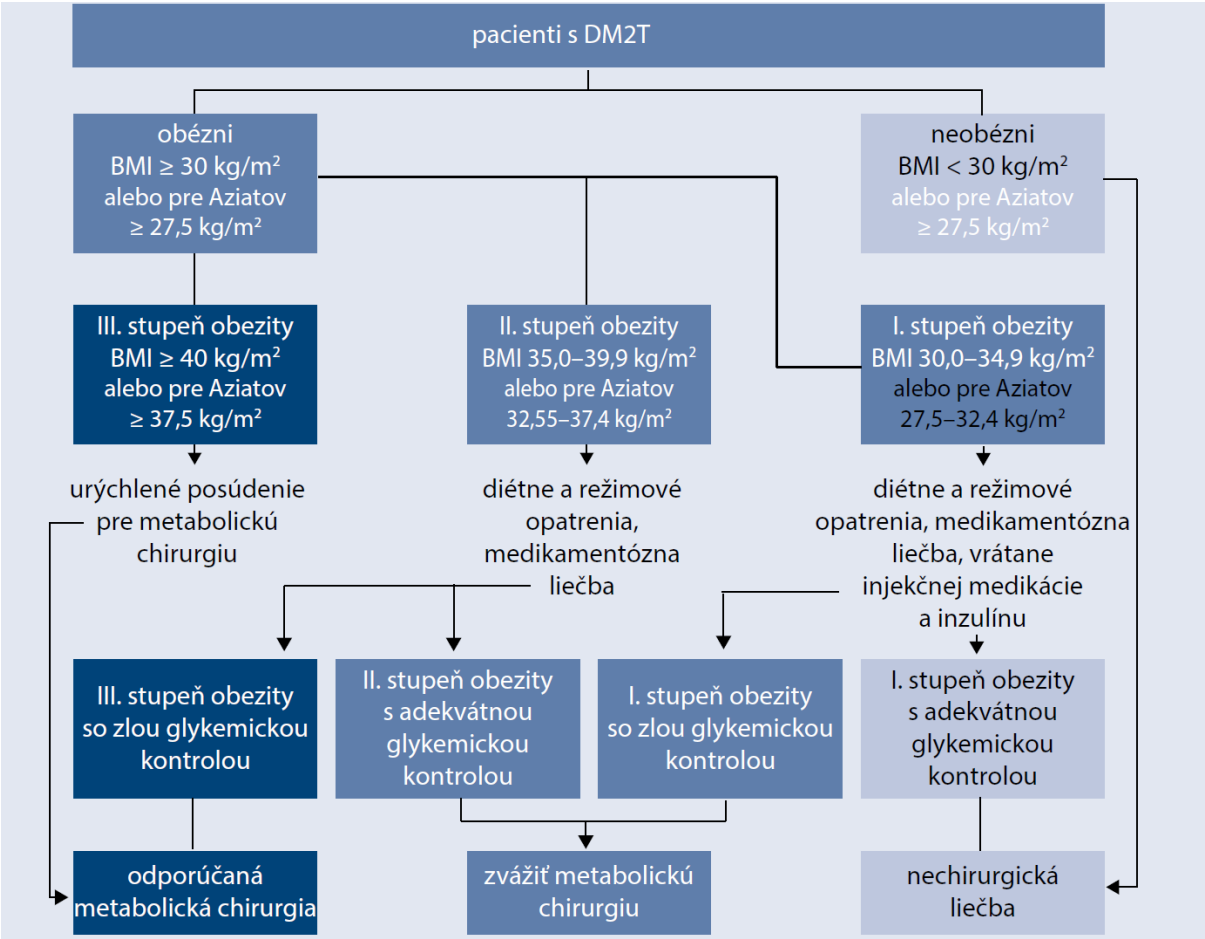
individuálne, keďže existujú dôkazy podporujúce prospech z bariatrickej operácie v zmysle remisie či zlepšenie DM2T
B/M chirurgický výkon po 60. roku života zvažujeme prísne individuálne, musí byť jasný priaznivý pomer rizika a prospechu z operácie, pričom základným cieľom operácie je zvýšenie kvality života
v adolescentnom veku zvažujeme chirurgický zákrok pre obezitu pri BMI > 40 kg/m^2 (alebo 99,5 percentil pre príslušný vek) s najmenej jednou komorbiditou

Tabuľka č. 22 Kontraindikácie (KI) bariatricko/metabolickej liečby obezity

závažné KI ku operáciám zo strany interného / kardiologického vyšetrenia – zhodnotenie pomeru riziko / benefit
anesteziologické KI
nemožnosť doložiť žiadnu doterajšiu obezitologickú starostlivosť
neschopnosť pacienta zúčastniť sa dlhodobého medicínskeho sledovania
dekompenzované psychiatrické (psychotické) ochorenia, závažné depresie a poruchy osobnosti, pokiaľ liečba nie je odporučená psychiatrom so skúsenosťami s manažmentom obéznych jedincov
abúzus alkoholu alebo drogová závislosť
choroby v dohľadnej dobe ohrozujúce život
neschopnosť sebaopatery bez dlhodobého rodinného či sociálneho zázemia, ktoré by zaistilo starostlivosť
znížená inteligencia
veľká hiátová hernia s príznakmi gastrezofageálneho refluxu (GER)
nádorové ochorenia v krátkom čase po onkochirurgii
predchádzajäce operácie žalúdka (relatívna KI)
špecifickými vylučovacími kritériami pre bariatrický výkon v liečbe DM2T sú: sekundárny DM pozitivita protilátok (anti-GAD alebo ICA) alebo nízky C- peptid < 1 ng/ml

Zdroj: RubinoM a kol., 2017

Obrázok č. 2. Rozhodovací algoritmus pre B/M chirurgiu u obéznych diabetikov 2. typu



Zdroj: Fábryová Ľ., 2019

Prognóza

Nárast nadhmotnosti/obezity – ako chronického relapsujúceho ochorenia sa spája s mnohopočetnými komplikáciami (metabolické, štrukturálne, zápalové, neoplastické, degeneratívne), čo významne prispieva k nepriaznivým číslam charakterizujúcim slovenskú populáciu (nízka priemerná dĺžka života, zaostávanie v dosahovaní "zdravej dĺžky života", vysoký podiel preventabilných úmrtí). Očakávaná dĺžka života jedinca s obezitou 3. stupňa (BMI ≥ 40kg/m^2) sa skracuje približne o 8 - 10 rokov, jedinci s BMI 30 – 35 kg/m^2 žijú kratšie približne o 3 roky. Prikaždom náraste BMI o 5 kg/m^2 dochádza k 40% nárastu vaskulárnej mortality pre ischemickú chorobu srdca, cievnu mozgovú príhodu a ostatné cievne ochorenia.

Naopak pri redukcii hmotnosti dochádza k zlepšeniu prognózy ochorení súvisiacich s obezitou, k poklesu morbidity a mortality. Veľké kohortové prospektívne a retrospektívne štúdie potvrdili, že B/M chirurgia vedie k výraznej redukcii mortality. V SOS (The Swedish Obese Subjects) štúdii bola po 15-ich rokoch sledovania celková úmrtnosť v skupinách po B/M chirurgii o 30,7% nižšia v porovnaní s kontrolnými skupinami. Došlo k signifikantne významnému poklesu rakoviny endometria. V retrospektívnej kohortovej štúdii sa priemerná dlhodobá úmrtnosť z akejkoľvek príčiny v skupine pacientov liečených B/M operáciou znížila o 40% v porovnaní s kontrolnou skupinou. Špecifická miera úmrtnosti sa v skupine po B/M chirurgii znížila o 56% pre ochorenia koronárnych

artérií, o 92% pre DM a o 60% pre rakovinu. Aj ďalšie štúdie potvrdili, že redukcia hmotnosti je spojená s redukciou morbidity a mortality.

Tabuľka č. 21

Zlepšenie a prognóza ochorení súvisiacich s obezitou pri redukcii hmotnosti		
Diagnóza	**Cieľ redukcie hmotnosti (%)**	**Očakávaný benefit**
Metabolický syndróm	10	prevencia DM2T
DM2T	5 - 15	redukcia HbA_{1c}, redukcia antidiabetickej medikácie, remisia DM2T pri krátkom trvaní
aDLP	5 - 15	↓TAG, LDL-C, ↑ HDL-C
Artériová hypertenzia	5 - 15	↓TK, redukcia antihypertenzívnej medikácie
NAFLD	10 - 40	redukcia intrahepatálnych lipidov a zápalu
Syndróm polycystických ovárií	5 - 15	ovulácia, redukcia hirzutizmu, ↓ androgénov, zlepšenie inzulínovej senzitivity
Syndróm spánkového apnoe	7 - 11	↓indexu apnoe/hypopnoe
Astma bronchiale	7 - 8	zlepšenie úsilného expiračného objemu v sek 1 (FEV1)
Gastroezofageálny reflux	10 a viac	zlepšenie príznakov

Stanovisko expertov

Posudková činnosť

Z posudkového hľadiska v súlade so zákonom č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, samotná obezita nepodmieňuje uznanie invalidity. Avšak následky a sprievodné postihnutia, najmä srdcovocievneho, pľúcneho systému alebo pohybového a podporného aparátu, alebo iné komplikácie, môžu byť dôvodom uznania invalidity, s mierou poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť podľa závažnosti klinického obrazu.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

V súčasnosti nemáme celoplošne zabezpečenú organizáciu starostlivosti o obéznych jedincov. Lekárom prvého kontaktu je všeobecný lekár pre dospelých/všeobecný lekár pre deti a adolescentov (najmä primárna, ale aj sekundárna prevencia). Ak však všeobecný lekár potrebuje konzultovať obézneho pacienta v ambulancii špecialistu (málo špecialistov sa obéznym pacientom venuje) alebo v obezitologickej ambulancii (tieto neexistujú vôbec), podobne ako neexistuje centrum (regionálne, národné) pre manažment obezity. Súbežne so všeobecnými lekármi by sa mali obezite a ochoreniam, ktoré s ňou súvisia venovať diabetológovia (zabezpečený systém starostlivosti, avšak je potrebné zvýšiť záujem o manažment obezity), endokrinológovia, internisti, kardiológovia, hepatológovia, gastroenterológovia, dietológovia, psychológovia, psychiatri, B/M chirurgovia... (manažment obezity musí byť multidisciplinárny). Chýba nám systém vzdelávania (vzdelávanie

na lekárskych, farmaceutických fakultách, certifikovaný kurz alebo špecializácia v odbore obezitológia). Chýba ohodnotenie časovo náročnej práce s obéznymi pacientami (diagnostika, diferenciálna diagnostika, pomocné vyšetrenia, nefarmakologická liečba). Neexistuje úhrada farmakologickej liečby antiobezitikami (aspoň spoluúčasť verejného zdravotného poistenia). B/M chirurgia – úhrada výkonov je momentálne „skrytá“ v zazmluvnenom objeme financií jednotlivých nemocníc.

Manažment väčšiny pacientov prebieha formou ambulantnej starostlivosti (nedostatočné materiálno-technické vybavenie). V prípade diagnostickej, diferenciálno-diagnostickej potreby, liečby ochorení súvisiacich s obezitou nie je zabezpečená hospitalizačná starostlivosť (najmä pre obéznych pacientov s obezitou 3. stupňa): chýba materiálno-technické vybavenie (lôžka, stoličky, sociálne zariadenia...), personálne obsadenie.

Ďalšie odporúčania

Manažment obezity a ochorení súvisiacich s obezitou musí mať multidisciplinárny a viacúrovňový charakter (všeobecní lekári, špecialisti, obezitológovia, B/M chirurgovia, regionálne centrá a národné centrum pre manažment obezity) s prebratím zodpovednosti za multifaktoriálny prístup v komplexnej liečbe (nefarmakologickej, farmakologickej aj chirurgickej) obéznych pacientov s kontinuálnou motiváciou k úprave životného štýlu s cieľom minimalizácie rozvoja chronických preventabilných ochorení súvisiacich s obezitou.

Čo nám chýba v klinickej praxi – návrhy na riešenie:

Po 1)

Informácie o počte osôb s nadhmotnosťou/obezitou, ako aj ich komorbiditách sú základnými piliermi prevencie chorôb a zdravotného postihnutia, sú dôležité ako pre plánovanie a rozvoj zdravotnej politiky, tak aj celospoločenskú liečebno/preventívnu činnosť. Možnosťou získania relevantných štatistických údajov o prevalencii nadhmotnosti/obezity u dospelých osôb by mohlo byť podanie návrhu na zmenu ročných štatistických zisťovaní cestou Ministerstva zdravotníctva SR. Výsledkom uvedenej zmeny by bolo doplnenie povinnosti všeobecných lekárov pre dospelých podávať NCZI (Národné centrum zdravotníckych informácií) v rámci ročného výkazu o činnosti ambulancie **A (MZ SR) 1-01** všeobecných lekárov pre dospelých údaje o počte dospelých osôb (+ 19 rokov) v kategórii nadhmotnosti (BMI $\geq$ 25 kg/m^2 a < 30 kg/m^2), v kategórii obezity I. stupňa ($\geq$ 30 kg/m^2 a < 35 kg/m^2), v kategórii obezity II. stupňa ($\geq$ 35 kg/m^2 a < 40 kg/m^2) a v kategórii III. stupňa (BMI $\geq$ 40 kg/m^2) podľa pohlavia a vekových kategórií. Kategória obezity III. stupňa by sa mohla ďalej členiť na podkategórie BMI $\geq$ 40 kg/m^2 a < 50 kg/m^2, BMI $\geq$ 50 kg/m^2 a < 60 kg/m^2, BMI $\geq$ 60 kg/m^2.

Tabuľka č. 1a

Návrh modulu do ročného výkazu o činnosti ambulancie A (MZ SR) 1-01 všeobecných lekárov pre dospelých

Osoby podľa veku a pohlavia		Počet evidovaných osôb							
			BMI (kg/m2)						
			<25	≥25 - <30	≥30 - <35	≥35 - <40	≥40		
							≥40 - <50	≥50 - <60	>60
Pohlavie	Veková skupina	Spolu	Normálna hmotnosť	Nad hmotnosť	Obezita I. st.	Obezita II. st.	Obezita III. st.		
Muži	19 - 30								
	31 - 40								
	41 - 50								
	51 - 60								
	61 - 70								
	71 - 80								
	81 - 90								
	>90								
Ženy	19 - 30								
	31 - 40								
	41 - 50								
	51 - 60								
	61 - 70								
	71 - 80								
	81 - 90								
	>90								

Zdroj: Fábryová Ľ., 2020

Po 2)

Zapojenie verejných zdravotníkov do činnosti ambulancií všeobecných lekárov pre dospelých a všeobecných lekárov pre deti a dorast (prípadne aj do činnosti odborných ambulancií, obezitologických ambulancií).

Priradenie ambulancií na manažment obezity k ambulanciám lekárov prvého kontaktu a špecializovaným ambulanciám.

Založenie Centra/centier na manažment obezity v každom krajskom/okresnom meste.

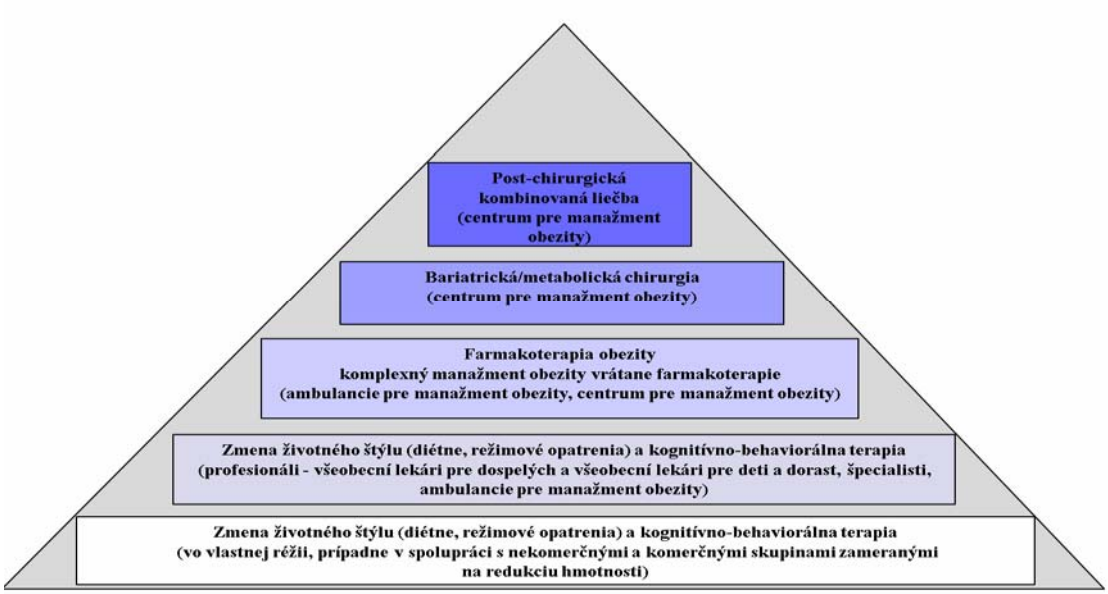
Európska spoločnosť pre štúdium obezity (EASO) publikovala kritériá pre centrá manažmentu obezity (EASO-COMs) (Tsigos C a kol., 2011). Tento súbor kritérií uľahčuje rozvoj celoeurópskej siete spolupracujúcich centier EASO zameraných na manažment obezity (univerzity, verejné a súkromné kliniky), ktoré úzko spolupracujú s cieľom lepšieho manažmentu obéznych pacientov. EASO-COMs musia spĺňať veľmi prísne kritériá (technické, organizačné a personálne), ktoré boli opakovane publikované (Tsigos C a kol., 2011, Fábryová Ľ, 2017).

Tabuľka 2a: Návrh viacúrovňového multidisciplinárneho manažmentu obezity

Národné centrum pre manažment obezity (COM)	Tretia úroveň
Regionálne centrá pre manažment obezity (pri Univerzitných nemocniciach)	
Ambulancie pre manažment obezity špecialisti „obezitológovia“ ⇄ Špecialisti venujúci sa obéznym pacientom (diabetológovia, endokrinológovia, internisti, psychiatri, kardiológovia, chirurgovia...)	Druhá úroveň
Nekomerčné a komerčné skupiny zamerané na manažment hmotnosti (zmena životného štýlu a kognitívno-behaviorálna liečba) → Všeobecní lekári pre dospelých a všeobecní lekári pre deti a dorast	Prvá úroveň

Zdroj: modifikované podľa Fábryová Ľ, 2017

Obrázok 1a: Pyramída nadväznosti krokov vo viacúrovňovom manažmente pacientov s nadhmotnosťou/obezitou, „cestovná mapa obézneho pacienta – tzv. route 66 zdravotníckym systémom“



(modifikované podľa Fábryová Ľ, 2017)

Po 3)

Frekvencia dispenzárnych vyšetrení je určená Vyhláškou 127/2014 Z. z. čiastka 42 Ministerstva zdravotnícva Slovenskej republiky u pacientov s diagnózou obezity E66.01, E66.02 alebo E66.09 raz za 6 mesiacov.

Pacienti, ktorým sa poskytne časovo náročná intervencia v zmysle modifikácie životného štýlu (diétne, režimové opatrenia, KBT), ostávajú dlhú dobu bez možnosti konzultácie lekára. Ak sa podarí týmto pacientom zredukovať hmotnosť, tak maximálnu pozornosť musíme venovať prevencii znovu pribratia na hmotnosti a zacykleniu – tzv. jo-jo efektu.
Podľa najnovších odporúčaní EASO, pokiaľ pacient znovu rýchlo priberá na hmotnosti, nie je možné, aby čakal do ďalšej naplánovanej dispenzárnej kontroly u praktického lekára, špecialistu alebo špecialistu venujúceho sa manažmentu obezity (Schutz a kol., 2019).

Bolo by vhodné kontrolovať pacienta raz do mesiaca počas prvých šiestich mesiacov, následne raz za pol roka, pri prevencii "zacyklenia" mať možnosť vyšetrenia podľa potreby. Vzhľadom k multidisciplinarite problematiky nadhmotnosti/obezity by bolo vhodné rozšíriť aj zoznam odborností, ktoré môžu obézneho pacienta dispenzarizovať.

Tabuľka 3a: Frekvencia vyšetrení u dispenzarizovaných obéznych pacientov podľa Vyhlášky 127/2014 Z. z. čiastka 42 MZ SR, ktorou sa ustanovuje zoznam chorôb, pri ktorých sa poskytuje poistencovi z verejného zdravotného poistenia dispenzarizácia, frekvencia vyšetrení a poskytovatelia zdravotnej starostlivosti vykonávajúci dispenzarizáciu

Zoznam chorôb		Frekvencia vyšetrení	Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti vykonávajúci dispenzarizáciu
Vybrané choroby	**Kód podľa zoznamu chorôb**		
Nutričné problémy	E66.00; E66.01; E66.02; E66.09; E66.10; E66.11; E66.12; E66.19; E66.20; E66.21; E66.22; E66.29; E66.80; E66.81; E66.82; E66.89; E66.90; E66.91; E66.92; E66.99	a) raz za 12 mesiacov b) raz za 6 mesiacov u poistenca s kódom choroby E66.01, E66.02 alebo E66.09	diabetológ, endokrinológ, gastroenterológ, geriater, internista, pediatrický endokrinológ alebo pediatrický gastroenterológ

Zdroj: Vyhláška 127/2014 Z. z. čiastka 42 Ministerstva zdravotnícva Slovenskej republiky

Po 4)
Preplácanie zdravotnej starostlivosti súvisiacej s poskytovaním diagnostiky a liečby obezity, vrátane výživového poradenstva, fyzioterapie, psychologického vyšetrenia, úhrady online výživového poradenstva, online cvičenia, telemedicíny, zhodnotenia pripravenosti na zmenu.

Po 5)
Úhrada/ čiastočná úhrada farmakoterapie.
Úhrada/ čiastočná úhrada kúpeľnej liečby.

Po 6)
Momentálne ZP na Slovensku hradia výkony B/M chirurgie tak, že sú „skryté" v objeme výkonov objednaných zdravotnými poisťovňami v danej nemocnici (čiže výkony nie sú vyčlenené a uhrádzané nad rámec dohodnutého finančného objemu). Zlepšeniu situácie by pomohla úhrada B/M výkonov nad rámec úhrad bežnej zmluvy so zdravotnými poisťovňami (napríklad VšZP – 10 B/M výkonov/mesiac, Dôvera 4 B/M výkony/mesiac, Union 1-2 B/M

výkony za mesiac). Tento návrh by znamenal, že by sa na pracovisku mohlo vykonávať cca 16 B/M výkonov mesačne, čiže pracovisko by spĺňalo kritériá EASO (ročne viac 100 B/M výkonov). Podmienkou poisťovne/poisťovní by mohlo byť zadávanie výkonov, komplikácií a údajov o sledovaní pacientov do registra.

Po 7)
Vytvorenie registra obéznych pacientovs BMI viac ako 35 kg/m^2.
Vytvorenie registra pacientov po B/M chirurgii so zadávaním výsledkov FUP .

Po 8)
Kľúčovým v manažmente obéznych pacientov sa javí pregraduálne (cestou výučby na lekárskych fakultách) a postgraduálne vzdelávanie lekárov (certifikované postgraduálne vzdelávanie v obezitológii), ale aj zavedenie novej subšpecializácie „obezitológia“ s rozšírením edukácie špecialistov „obezitológov“ - expertov v starostlivosti o obéznych pacientov. Vzhľadom na globálny rozmer obezity (globezity), špecifickú pacientsku kohortu, náročnosť liečby (časovo náročná komunikácia s pacientom, časovo náročné diagnostické vyšetrenia) a nevyhnutnosť rozsiahlej prevencie, ale aj intervencie by bolo potrebné urýchlené zavedenie tejto špecializácie do systému poskytovania zdravotnej starostlivosti. Samozrejme si uvedomujeme množstvo administratívnych úkonov, ako aj zdĺhavosť procesu, ktorý predstavuje oslovenie Akreditačnej komisie MZ SR. Jednoduchšie by zrejme bolo v prvom priblížení požiadať o certifikované postgraduálne vzdelávanie v obezitológii, ktoré by bolo určené lekárskym i nelekárskym profesiám venujúcim sa manažmentu obéznych pacientov. Náplňou tohto vzdelávania (máme pripravený návrh obsahu týždňového kurzu) by bolo jednak získanie teoretických vedomostí, ale aj praktických zručností. Po konzultácii s praktickými lekármi, ktorí by preferovali kratšie víkendové kurzy by bolo možné uvažovať aj o rozdelení pripraveného programu na viacej víkendov (Fábryová Ľ, 2020).

Realizácia: Slovenská obezitologická asociácia s Inštitútom pre prevenciu a intervenciu .

Realizácia: Slovenská obezitologická asociácia (SOA) v spolupráci s Centrom pohybovej aktivity Biomedicínskeho centra Slovenskej akadémie vied (CPA BMC SAV)a v spolupráci s Inštitútom pre prevenciu a intervenciu (IPPI).

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Podpora komplexného manažmentu obezity (vyšetrenie, diagnostika, nefarmakologické opatrenia – diétne a režimové opatrenia, KBT, farmakoterapia, B/M chirurgia) musí byť dlhodobá a kontinuálna, čo sa musí odraziť aj v systéme finančných úhrad zo strany zdravotných poisťovní.

Alternatívne odporúčania

Celospoločenská prevencia obezity a s ňou súvisiacich ochorení.

Špeciálny doplnok štandardu

Príloha 1: Dotazník zameraný na pripravenosť na zmenu (A – štyri základné otázky, B – vyhodnotenie fázy pripravenosti na zmenu)

A – štyri základné otázky

1	Snažili ste sa v priebehu posledného mesiaca aktívne schudnúť?	Áno Nie
2	Snažili ste sa v priebehu posledného mesiaca aktívne zabrániť priberaniu na hmotnosti?	Áno Nie
3	Uvažujete vážne o snahe schudnúť tak, aby ste v nasledujúcich šiestich mesiacoch dosiahli svoj cieľ?	Áno Nie
4	Podarilo sa Vám v priebehu posledných šiestich mesiacov si udržať želanú hmotnosť?	Áno Nie

Á – odpoveď na otázku v dotazníku A je áno, N –odpoveď na otázku v dotazníku A je nie
(Prochaska J. a kol., 1992)

B – vyhodnotenie fázy pripravenosti na zmenu

Štádium	Odpoveď na otázku				Komentár
	1	2	3	4	
Pre-kontemplácia	N	N	N		neuvažuje o redukcii hmotnosti v nasledujúcich 6 mesiacoch, pri ďalších stretnutiach treba opakovane zhodnotiť pripravenosť na zmenu
Kontemplácia	N	N	Á		vážne uvažuje o redukcii hmotnosti v nasledujúcich 6 mesiacoch, môžeme ho oboznámiť s postupmi pri redukcii hmotnosti
Pripravenosť na zmenu	Áno na otázku 1 alebo 2			N	aktívne sa snažil schudnúť alebo bol úspešný, ale úspech trval <6 mesiacov, treba ho povzbudiť, posilniť a poskytnúť ďalšiu podporu
Udržiavanie	Áno na otázku 1 alebo 2			Á	udržal si svoj úbytok hmotnosti najmenej 6 mesiacov, treba ho povzbudiť, posilniť všetky zmeny, ktoré dosiahol a dlhodobo udržiava

Príloha 2

Informovaný súhlas pacienta

VZOR

Názov a adresa poskytovateľa zdravotnej starostlivosti:

.....

.....

Poučenie a písomný informovaný súhlas pacienta v zmysle § 6 zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti

Meno, priezvisko a dátum narodenia osoby, ktorej sa má poskytnúť zdravotná starostlivosť:

.....

Na základe vyšetrenia vyššie uvedenej osoby vzhľadom na novovzniknuté ťažkosti, prípadne nové prejavy ochorenia osoby, bola(i) stanovená(é) diagnóza(y) (prípadne sa uvedie aj predoperačná diagnóza) *

.....

.....

.....

Navrhovaný (plánovaný) diagnosticko-liečebný postup, príp. navrhovaný výkon (napr. chirurgický, endoskopický, iný) *

.....

.....

.....

Dolu podpísaný(á) ..... potvrdzujem svojim podpisom, že lekárovi, ktorý ma vyšetril, som pri poskytnutí anamnestických údajov nezatajil(a) žiadne vážnejšie ochorenie, pre ktoré som sa v minulosti liečil(a), prípadne ktoré mi bolo v minulosti diagnostikované (v prípade potreby doplnenie závažných anamnestických údajov):

.....

.....

Zároveň svojim podpisom potvrdzujem, že som bol(a) počas dnešného lekárskeho vyšetrenia informovaný(á) o povahe môjho ochorenia, o dôvode, účele, spôsobe a možnostiach zdravotnej starostlivosti, ktorá mi má byť poskytnutá, vrátane diagnostických alebo liečebných postupov, prípadne potrebných zdravotných výkonov (napr. endoskopický zákrok, operácie a pod.), ako aj o možných následkoch a možných rizikách spojených s navrhovanou zdravotnou starostlivosťou.

Bol(a) som tiež poučený(á) o možnostiach voľby navrhovaných postupov, ako aj o rizikách odmietnutia poskytnutia zdravotnej starostlivosti. Poučenie mi bolo poskytnuté zrozumiteľne, ohľaduplne, bez nátlaku, s možnosťou a dostatočným časom slobodne sa rozhodnúť.

Svojim podpisom potvrdzujem, že s navrhovaným liečebným postupom súhlasím - nesúhlasím**

V ..... dňa ..... čas .....

.....	.....
podpis a pečiatka lekára	podpis osoby, ktorej sa poskytuje zdravotná starostlivosť (prípadne osoby ňou určenej alebo jej zákonného zástupcu)

* vyplní vyšetrujúci lekár v slovenskom jazyku
** nehodiace preškrtnúť

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Štandardné diagnostické a terapeutické postupy pre manažment obezity vychádzajú z oficiálnych odporúčaní Európskej spoločnosti pre štúdium obezity (EASO), Medzinárodnej obezitologickej federácie (WOF), Medzinárodnej federácie pre chirurgiu obezity a metabolických ochorení - Európska časť (IFSO-EC), Akadémie výživy a dietetiky (Academy Of Nutrition and Dietetics), Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD), Americkej diabetologickej spoločnosti (ADA), ktoré sú vypracovávané periodicky 1-5 ročných intervaloch medzinárodnými tímami expertov a zohľadňujú všetky nové aspekty medicíny založenej na dôkazoch za dané obdobie. Národné štandardné postupy by po zohľadnení slovenských špecifík mali využívať tento sumár poznatkov a mali by byť modifikované po každom publikovaní aktualizovaných európskych odporúčaní.

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu má prebehnúť najneskôr po 6 mesiacoch resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom preventívnom alebo intervenčnom prístupe v oblasti obezity a s ňou súvisiacich ochorení. Upravenú váhu dôkazov, klinický audit, zber indikátorov a nástroje bezpečnosti pacienta (vrátane informovaného súhlasu) budú doplnené pri revízii.

Literatúra

1. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. Ann Tansl Med 2017; 5(7):161-173. doi: 10.21037/atm.2017.03.107
2. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE etal. Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. JAMA. 2019;322(13):1271–82. doi: 10.1001/jama.2019.14231. Epub ahead of print. PMID: 31475297; PMCID: PMC6724187.
3. Avdičová M et al. Monitorovanie rizikových faktorov chronických chorôb v SR. RÚVZ so sídlom v Banskej Bystrici za podpory WHO – regionálnej úradovne v Kodani, 2012. ISBN 978-80-971096-0-8
4. Bayles MP, Swank AM, eds. [American College of Sports Medicine]. ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Wolters Kluwer; 2018. ISBN-13: 978-1-4963-3907-2
5. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. JAMA. 1989 Nov 3;262(17):2395-401. doi: 10.1001/jama.262.17.2395.
6. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH et al. Management of obesity. Lancet 2016; 387: 1947-1956.
7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).Diabetes Care 2019; dci190066. https://doi.org/10.2337/dci19-0066
8. De Luca M, Angrisani L, Himpens J et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Obes Surg. 2016;26(8):1659-96. doi: 10.1007/s11695-016-2271-4. PMID: 27412673; PMCID: PMC6037181.
9. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Med Sci Sports Exerc. 2009 Feb;41(2):459-71. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181949333.
10. Durrer SD, Busetto L, Dicker D et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. Obes Facts 2019;12:40-66. doi: 10.1159/000496183

11. Evert AB, Dennison M, Yancy WS et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabets Care 2019, 42:731-754

12. Fábryová Ľ. Weight loss pharmacotherapy of obese non-diabetic and type 2 diabetic patients. J Obes Weight Loss Ther 2015; 5: 277. doi:10.4172/2165-7904.1000277
13. Fábryová Ľ. Súčasná situácia v manažmente obéznych pacientov na Slovensku. Koncept národného komplexného manažmentu obezity v Slovenskej republike. Via Pract 2017, 14(6): 279–285.
14. Fábryová Ľ. Obezita a jej manažment. In Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení (Eds. Martinka E., Tkáč I, Mokáň M.). Forum Diab 2018;7(suppl.1) :117-131. Brno, Facta Medica ISSN 1805-3807
15. Fábryová Ľ. Novinky vo farmakoterapii obezity. Forum Diab 2019; 8(2): 171-179.
16. Fábryová Ľ. Koncept manažmentu prevencie, diagnostiky a liečby obéznych pacientov na Slovensku. Špecializačná práca odborníka na verejné zdravotnictvo (MPH), Bratislava, 2020.
17. Fried M, Yumuk V, Oppert JM et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery on behalf of International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders—European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO). Obes Surg 2014; 24:42–55. DOI: 10.1007/s11695-013-1079-8
18. Holéczy P. Chirurgia. In Klinická obezitológia (Eds: Krahulec B, Fábryová Ľ, Holéczy P, Klimeš I) Facta Medica, Brno, 2013; 51-63.

19. Holéczy P. Bariatrická/metabolická chirurgia u diabetikov 2. typu. In Fábryová Ľ, Holéczy P et al. Diabezita. Diabetes a obezita:nerozlučné dvojičky.FactaMedica Brno 2019.133-152. ISBN 978-80-88056-09.6.
20. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. Lancet. 2011 Oct 22; 378(9801): 1485–1492. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61344-5
21. Kahan, S., Zvenyach, T. Obesity as a Disease: Current Policies and Implications for the Future. Curr Obes Rep 2016, 5, 291–297. https://doi.org/10.1007/s13679-016-0218-7
22. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. Lancet Public Health 2017;2(6):e277-e285. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30074-9.
23. *Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Prevention Program Research Group.Reduction in the Incidence of Tzpe 2 Diabeteswith Lifestyle Intervention or Metformin. N Engl J Med* 2002; 346:393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512
24. Kuno T, Tanimoto E, Morita S et al. Effects of Bariatric Surgery on Cardiovascular Disease: A Concise Update of Recent Advances. Front. Cardiovasc. Med., 2019 | https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00094
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk:* The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal,* Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
26. Michaels AD, Mehaffey JH, Howkins RB et al. Bariatric surgery reduces long-term rates of cardiac events and need for coronary revascularization: a propensity-matched analysis. Surgical Endoscopy 2020: 34:2638–2643 https://doi.org/10.1007/s00464-019-07036-x
27. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894:i-xii, 1-253.
28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
29. Pilitsi E., Farra OM, Polyzos SA et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. Metabolism Clinical and Experimental 2019; 92:170–192.
30. Prochaska, JO, DiClemente, CC, Norcross, JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. Am Psychol. 1992;47(9):1102–1114. doi:10.1037//0003-066x.47.9.1102
31. Rubino, F., Nathan, DM, Eckel, RH. et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. OBES SURG 2017, 27, 2–21. https://doi.org/10.1007/s11695-016-2457-9
32. Standards of Medical Care in Diabetes- 2021. Diabetes Care 2021; 44 (Supplement 1): S1-S2. https://doi.org/10.2337/dc21-Sint
33. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM: Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance J Acad Nutr Diet 2016; 116(3):501-528. doi: 10.1016/j.jand.2015.12.006.
34. Toplak H, Woodward E, Yumuk V. et al. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. Obes Facts 2015; 8:166–174.
35. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A. et al. Criteria for EASO-Collaborating Centers for Obesity Management. Obes Facts 2011;4:329-333. doi: 10.1159/000331236;
36. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801. PMID: 11333990.
37. Ukropcová B, Hamar D, Ukropec J, Odporúčania pohybovej aktivity v manažmente pacienta s obezitou a diabetom 2. typu. Preskripcia pohybovej aktivity: medicína založená na dôkazoch. Via pract., 2020a;17(1):11-16
38. Ukropcová B, Ukropec J, Hamar D, Odporúčania pohybovej aktivity v manažmente pacienta s obezitou a diabetom 2. typu – 2. časť Preskripcia pohybovej aktivity: odporúčania pre prax. Via pract., 2020b;17(2):59-64
39. Vyhláška Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 2. mája 2014, ktorou sa ustanovuje zoznam chorôb, pri ktorých sa poskytuje poistencovi z verejného zdravotného poistenia dispenzarizácia, frekvencia vyšetrení a poskytovatelia zdravotnej starostlivosti vykonávajúci dispenzarizáciu. Zbierka zákonov č. 127/2014 Čiastka 42. 988-989. www.zbierka.sk
40. Zhu W, Owen N. Sedentary Behavior and Health: Concepts, Assessments, and Interventions. Human Kinetics 2017, 456 pages 24-34, ISBN-13: 978-1-4504-7128-2
41. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts 2015;8: 402-424. doi: 10.1159/000442721
42. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM et al. for the Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity: An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. Obes Facts 2014; 7: 96–101

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnosticko-laboratórny postup pre genetickú diagnostiku u myelodysplastického syndrómu (MDS)

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0148	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

Ing. Martin Čermák; RNDr. Imrich Hikkel, PhD.; Dr.med. Veronika Urbán

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

myelodysplastický syndróm, štandardný diagnostický postup, onkogenetika, prognostické markery, diagnostika

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AML akútna myeloidná leukémia

bphs počet prúžkov (bandov) na haploidný stav, z angl. *bands per haploid set*

CMA analýza chromozómov technikou microarray, z angl. Chromosomal Microarray Analysis

DNA deoxyribonukleová kyselina

E.C.A. európska cytogenetická asociácia, z angl. *European Cytogeneticists Association*

EDTA kyselina etyléndiamíntetraoctová - antikoagulant

ELN z angl. *European LeukemiaNet*

FISH fluorescenčná *in situ* hybridizácia

IPSS medzinárodný prognostický skórovací systém, z angl. International Prognostic Scoring System

ISCN medzinárodná cytogenetická nomenklatúra, z angl. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*

KD kostná dreň

MDS myelodysplastický syndróm

PCR polymerázová reťazová reakcia, z angl. *polymerase chain reaction*

PK periférna krv

VAF frekvencia variantnej alely, z angl. *Variant Allele Frequency*

Zhrnutie a odôvodnenie štandardu

Tento diagnosticko–laboratórny štandard slúži ako odborné usmernenie a upravuje základné podmienky genetickej diagnostiky u skupiny ochorení súhrne označovaných ako myelodysplastický syndróm (MDS).

Kompetencie indikácie

Indikovať genetické vyšetrenia uvedených onkologických diagnóz / entít je oprávnený:

- lekár so špecializáciou v odbore hematológia a transfuziológia (031),[1]
- lekár so špecializáciou v odbore pediatrická hematológia a onkológia (329,[1]
- lekár so špecializáciou v odbore klinická onkológia (019).[1]

V rámci diferenciálnej diagnostiky pre potreby overenia genetického nálezu a tým potvrdenia / vylúčenia vrodenej predispozície k nádorovému ochoreniu (*viď. „Doplnkové otázky manažmentu pacienta“*):

- lekár so špecializáciou v odbore lekárska genetika (062)[1]

---

[1]MU č. 1/3/2007 Kódy lekárov a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. In: Vestník úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou číslo1/2008-marec 2008, [online]. [cit. 2019-01-30]. URL: <http://www.udzs-sk.sk/documents/14214/18168/vestnik_01_08.pdf/cd63e016-897b-4d3b-aef6-628c7af517bd>

Kompetencie realizovania testovania

Genetického testovanie MDS môže vykonávať len špecializované diagnostické pracovisko s oprávnením pre diagnostiku v onkologickej genetike – odbornosť Lekárska genetika (062).[2]

Personál pracoviska / laboratória pôsobiaceho v genetickej diagnostike biologických vzoriek príslušnej onkologickej diagnózy / entity zahŕňa nasledovných odborných zdravotných pracovníkov:

- oprávnených vykonávať vyšetrenia a diagnostické testy:
- laboratórny diagnostik špecialista2 = laboratórny diagnostik so špecializáciou v odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike3, alebo rovnocenným uznaným odborným vzdelaním nadobudnutým mimo územia SR,
- laboratórny diagnostik4 v špecializačnej príprave vyššie uvedeného odboru pod dohľadom laboratórneho diagnostika špecialistu,
- zdravotnícky laborant so špecializáciou5 v špecializačnom odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike,6
- zdravotnícky laborant7 bez špecializácie pod dohľadom zdravotníckeho laboranta alebo laboratórneho diagnostika so špecializáciou.
- interpretovať a vydávať výsledky testov:
- laboratórny diagnostik so špecializáciou v odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike,[3]
- lekár so špecializáciou v odbore lekárska genetika (062).[1]

---

[1]MU č. 1/3/2007 Kódy lekárov a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. In: Vestník úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou číslo1/2008-marec 2008, [online]. [cit. 2019-01-30]. URL: <http://www.udzs-sk.sk/documents/14214/18168/vestnik_01_08.pdf/cd63e016-897b-4d3b-aef6-628c7af517bd>

[2]§ 20 nariadenia vlády SR č. 513/2011 Z. z. o používaní profesijných titulov a ich skratiek viažucich sa na odbornú spôsobilosť na výkon zdravotníckeho povolania

[3]§ 65 ods. 2 a Príloha č. 3 časť S písm. a) bod 3 k nariadeniu vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov

[4]§ 65 ods. 1 nariadenia vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov

[5]§ 10 nariadenia vlády SR č. 513/2011 Z. z. o používaní profesijných titulov a ich skratiek viažucich sa na odbornú spôsobilosť na výkon zdravotníckeho povolania

[6]§ 23 ods. 2 a Príloha č. 3 časť H písm. a) bod 5 k nariadeniu vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov

[7]§ 23 ods.1 nariadenia vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov

Úvod

Myelodysplastický syndróm (MDS) predstavuje skupinu ochorení, ktoré sa vyznačujú klonálnou proliferáciou hematopoetických kmeňových buniek s rekurentnými genetickými abnormalitami, myelodyspláziou, neefektívnou krvotvorbou, cytopéniou a vysokým rizikom transformácie do akútnej myeloidnej leukémie (AML) (Cazzola a kol., 2020). MDS postihuje prevažne dospelú populáciu v priemernom veku 70 rokov a celosvetová ročná hrubá incidencia sa odhaduje na 4 - 5 prípadov na 100 000 ľudí (Hasserjian a kol., 2017) a z toho dôvodu je uvádzaný aj ako zriedkavé ochorenie. MDS sa tradične delí na primárny MDS, bez expozície cytotoxickým látkam a rádioterapii v predchorobí, a sekundárny MDS, ktorý vzniká v dôsledku mutagénnych účinkov predchádzajúcej liečby. Myelodysplázia je charakteristická aj pre myelodysplastické – myeloproliferatívne neoplázie (MDS-MPN), ktoré taktiež predstavujú samostatnú kategóriu ochorení podľa WHO. Ochorenia, ktoré sa považujú za prekurzorové vo vzťahu k MDS sú klonálna hematopoéza neurčitého potenciálu (z angl. „clonal hematopoiesis of indeterminate potential“, CHIP) a klonálna cytopénia nejasného významu (z angl. „clonal cytopenia of undetermined significance“, CCUS) (Hasserjian a kol., 2017). Diagnostické kritériá jednotlivých klinických jednotiek sú uvedené v časti „*Špeciálny doplnok štandardu“* – kľúčový je nález perzistujúcej cytopénie vo ≥ 1 bunkovej línii v periférnej krvi so súčasnou morfologickou dyspláziou v ≥ 1 bunkovej línii v kostnej dreni (Cazzola a kol., 2020).

Rast a šírenie patologického klonu hematopoetickej bunky so somatickou mutáciou predstavuje patofyziologický základ MDS. Rekurentné mutácie pri MDS postihujú gény rôznych funkčných skupín, napr. gény asociované s epigenetickou reguláciou (*TET2*, *DNMT3A*), zostrihom RNA (*SF3B1*, *SRSF2*), kontrolou reparácie DNA (TP53), rôznymi signálnymi dráhami (*NRAS, NF1, PTPN11*), reguláciou transkripcie (*RUNX1, ETV6, CEBPA*), a funkciou kohezínového komplexu (*STAG2*). Výskyt a klinický význam mutácií MDS-asociovaných génov je zhrnutý v časti „*Špeciálny doplnok štandardu*“.

Chromozómové abnormality typické pre MDS sú väčšinou sekundárne zmeny nestabilného genómu navodené zakladajúcou (driver) mutáciou. Významnú výnimku predstavuje del(5q32-q33), ktorá predstavuje iniciálnu genetickú zmenu pri MDS-del(5q). Nález rekurentnej chromozómovej abnormality má významnú prognostickú hodnotu – cytogenetické riziko je súčasťou revidovaného medzinárodného skórovacieho systému pre odhad prognózy ochorenia (angl. „International Prognostic Scoring System“, IPSS), ktorý, spoločne s ďalšími faktormi predstavuje agregát pre klinický priebeh ochorenia (Cazzola et al., 2020, Cazzola a kol., 2013).

Rekurentné chromozómové abnormality sú zachytené v približne 50 % prípadov MDS, pričom sekvenčná analýza, ako doplnok cytogenetického vyšetrenia, zvyšuje záchyt klonálnej genetickej lézie na 90 % (Haferlach a kol., 2014, Cazzola a kol., 2020). Molekulárne profilovanie môže preto poskytnúť cenné prídavné informácie pri rozhodovaní o manažmente pacienta.

Z klinického hľadiska je relevantná aj diagnostika hereditárnej predispozície k MDS (resp. ďalším hematologickým malignitám) Prípady familiárneho MDS sú zriedkavé a sú spojené s mutáciami zárodočnej línie, ktoré je možné vyšetriť metódami sekvenovania z tkaniva pacienta, ktoré nie je zasiahnuté MDS (Arber a kol., 2016) - táto problematika je rozvinutá v časti „*Doplnkové otázky manažmentu pacienta*".

Klasifikácia testov

Základným biologickým materiálom pre cytogenetické / FISH vyšetrenie je vzorka kostnej drene po krátkodobej nestimulovanej kultivácií – kultivácia 24 hodín (KD 24h), prípadne 48 hodín (KD 48h). V prípade nedostatku alebo nízkej kvality vzorky KD je pre potreby dodiferencovania zmien aberantného karyotypu možné využiť aj vzorky 24-hodinovej kultivácie periférnej krvi (PK 24h) za predpokladu prítomnosti > 10 % cirkulujúcich blastov (Haferlach a kol., 2007; Döhner a kol., 2017).

Konvenčná cytogenetika – karyotyp (G-prúžkovanie)

Cytogenetickou analýzou sa identifikujú chromozómové markery významné z hľadiska stanovenia prognózy a vývoju ochorenia – viď. *Špeciálny doplnok štandardu*. Diagnostika cytogenetických abnormalít sa vykonáva konvenčnou cytogenetikou - karyotypizáciou pomocou prúžkovacích metód (prúžkovanie), pričom štandardnou technikou pre detekciu chromozómových aberácií je prúžkovanie pomocou Giemsovho roztoku – G-prúžkovanie na úrovni minimálne 300 bphs – podľa E.C.A (Hastings a kol., 2012).

Štandard: analýza 20 metafáz:

- aberantný karyotyp minimálne 10 – 15 metafáz,
  - klon:
    - ≥ 2 bunky s rovnakým chromozómovým ziskom, resp. štrukturálnou zmenou,
    - ≥ 3 bunky s rovnakou chromozómovou stratou (ISCN, 2016).

- normálny karyotyp minimálne 15 metafáz.

Interfázová fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH)

FISH diagnostika sa odporúča vykonávať súčasne s analýzou karyotypu. V prípade zvolenia postupnosti diagnostiky je nevyhnutné previesť FISH vyšetrenie vždy pri negatívnom, alebo nevýpovednom výsledku karyotypu (< 10 zhodnotených metafáz) (*viď. Algoritmus č.1*). Na detekciu príslušných cytogenetických aberácií sa požívajú komerčne dostupné certifikované DNA sondy (resp. kity DNA sond). Druh, konštrukčný typ a postupnosť aplikácie DNA sondy sa volia podľa charakteru aberácie.

štandard: analýza minimálne 100 interfáznych neprekrývajúcich sa jadier hodnotených nezávisle dvoma laboratórnymi diagnostikmi – podľa E.C.A (Hastings a kol., 2012).

Hraničné hodnoty pozitívneho výsledku (cut-off) má každé laboratórium stanovené na základe vlastných postupov a meraní s prihliadnutím na odporúčania výrobcov používaných DNA sond / kitov, prípadne závery a dohovory odborných pracovných skupín.

Molekulová diagnostika

Molekulovo-genetická diagnostika u MDS sa vykonáva ako vstupné vyšetrenie u novo diagnostikovaného ochorenia a je zamerané na detekciu mutácií génu *TP53*. Toto vyšetrenie sa vykonáva z genomickej DNA (gDNA) izolovanej preferenčne zo vzorky kostnej drene odobratej do skúmaviek s EDTA (Hunter and Sallman 2020, Sebaa a kol., 2012, Jadersten a kol., 2011). V súčasnosti ja známe veľké spektrum somatických mutácií špecificky asociovaných z MDS (pozri špeciálny doplnok štandardu). I keď sa analýzy uvedených mutácií štandardne v rámci diagnostiky nevyžadujú, môžu byť v budúcnosti zaujímavé pre ľahšiu konfirmáciu diagnózy u pacientov zo suspektným MDS (Malcovati a kol., 2013).

Sekvenčná analýza génu *TP53* sa vykonáva štandardne metódou „Sangerovho" sekvenovania, respektíve metódou masívne paralelného sekvenovania. Sekvenačná analýza mutácií *TP53* sa riadi pravidlami pracovných skupín „The European LeukemiaNet", „British Society for Genetic Medicine", „American College of Medical Genetics and Genomics", „American Society of Clinical Oncology" a „College of American pathologists" (Strom a kol., 2016; Ellard a kol., 2016; Rehm a kol.,2013 a Marilyn a kol.,2017) pričom sa štandardne dosahuje senzitivita na úrovni minimálne 5 % VAF (frekvencia variantnej alely) pri použití metódy masívne paralelného sekvenovania a maximálne 10 % VAF pri štandardnom „Sangerovom" sekvenovaní.

Proces diagnostiky – odporúčania (minimálny štandard)

Tabuľka č. 1

Proces diagnostiky – odporúčania (minimálny štandard)	
Štádium ochorenia	**Diagnostický panel**
Čas diagnózy / vstupné vyšetrenie	**Karyotyp – identifikácia cytogenetických aberácií[A]** ▪ del(5q)/-5 ▪ del(7q)/-7 ▪ trizómia ch.8 ▪ del(17p13) ▪ del(20q) ▪ strata ch.Y metodika: konvenčná cytogenetika - G-prúžkovanie, FISH. **V prípade pozitívneho nálezu cytogenetickej aberácie:** ▪ stanovenie mutačného statusu TP53[B] metodika: sekvenčná analýza (metódou „Sangerovej“ sekvenácie alebo masívne paralelného sekvenovania). Odporúča sa pre všetky typy MDS
Remisia / sledovanie dynamiky ochorenia	▪ kontrola cytogenetických markerov pomocou FISH
Progresia / relaps / transformácia	▪ viď ako v čase diagnózy / vstupné vyšetrenie ▪ pri transformácii do AML doplnenie diagnostického panelu podľa typu AML, resp. indikácie odosielajúceho lekára [C]

a. Ak je štandardná cytogenetika nevýpovedná (< 15 metafáz) a ani základný panel fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH) neodhalí žiadne cytogenetické zmeny, je možné zvoliť analýzu chromozómov pomocou microarray (CMA), treba si však uvedomiť, že týmto spôsobom budú identifikované nie len somatické, ale aj konštitučné zmeny (zárodočné línie).

b. Pri analýze a interpretácii variantov je možné využiť širokú škálu v súčasnosti dostupných databáz, preferenčne však databázy IARC TP53 (http://p53.iarc.fr/TP53GeneVariantions.aspx, *TP53* website UMD (http://p53.fr/), COSMIC (http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic) a ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/) (Richards et al., 2015; Ellard et al., 2016).

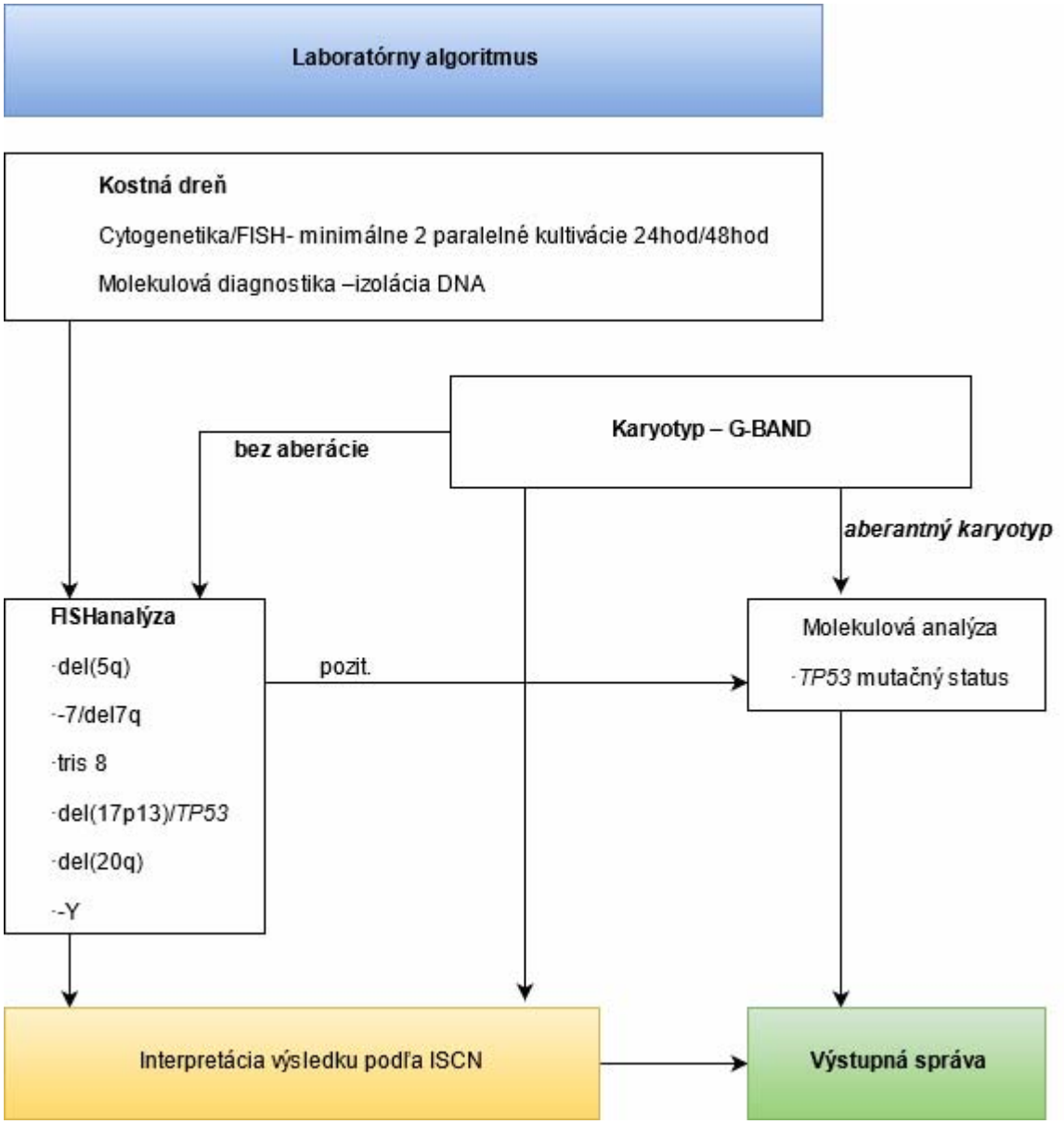
c. Ak sú v karyotype identifikované t(8; 21), t(15; 17) alebo inv(16), tak sa považujú za markery AML, aj keď je počet blastov v kostnej dreni nižší ako 20 %.

Odôvodnenie testovania

Testovanie sa vykonáva za účelom stanovenia prognózy, resp. predpokladu vývoja / transformácie ochorenia – viď. *Špeciálny doplnok štandardu.*

Laboratórny algoritmus

Algoritmus č. 1: Laboratórny algoritmus



Zdroj: autori štandardu.

Dokumentácia a oznamovanie výsledkov

Dokumentačnú agendu pacienta s kompletnou diagnostickou históriou je možné viesť vo fyzickej (papierovej) a/alebo elektronickej forme. Vedie sa v zmysle Zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti. Organizácia musí zabezpečiť, aby pracovníci prichádzajúci do styku s laboratórnou dokumentáciou pacientov boli dostatočne poučení a zaškolení o jej používaní a riadili sa osobitnými predpismi podľa Zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov ako aj Všeobecným nariadením o ochrane osobných údajov – GDPR.

Každý, komu sa poskytnú alebo sprístupnia údaje zo zdravotnej dokumentácie, je povinný zachovávať o nich mlčanlivosť a zabezpečiť ich ochranu tak, aby nedošlo k ich strate alebo zneužitiu.

Minimálne materiálno-technické zabezpečenie

- laminárny box, digestor, PCR box, termostat, centrifúgy,
- mikroskopické zariadenie pre konvenčné karyotypovanie a FISH analýzu s automatickou analýzou obrazu a možnosťou jeho dokumentácie,
- elektroforetická aparatúra a fotodokumentačné zariadenie,
- zariadenie na stanovenie koncentrácie a purity DNA / RNA,
- termocyklér,
- genetický analyzátor.

Minimálne personálne zabezpečenie

Pracovisko vykonávajúce genetickú diagnostiku musí disponovať nasledovným personálnym zabezpečením:

- kvalifikovaný laboratórny diagnostik (viď. Kompetencie realizovania testovania),
- zdravotnícky laborant.

Interpretácia výsledkov

Výsledky genetických analýz sú interpretované v zmysle pravidiel interpretácie výstupov jednotlivých metodík:

a. Konvenčná cytogenetika a FISH – podľa pravidiel aktuálnej verzie medzinárodnej cytogenetickej nomenklatúry ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature).

b. Molekulárna diagnostika:

- Výsledky analýzy variantov génov sekvenčnými metódami sa interpretujú a vyhodnocujú v súlade s odporúčaniami „British Society for Genetic Medicine“, „American College of Medical Genetics and Genomics“, „American Society of Clinical Oncology“ a „College of American pathologists“ (Ellard a kol.,2016; Rehm a kol.,2013; Marilyn a kol.,2017). Nomenklatúr zápisu identifikovaných variantov sa riadi pravidlami „Human Genome Variation Society“ (Dunnen a kol.,2016).

Interpretácia zahŕňa aj slovné hodnotenie nálezu a záverečné zhrnutie s prípadným dopadom pre pacienta.

Obsah výstupnej správy by mal byť v súlade s požiadavkami *STN EN ISO 15189 Medicínske laboratóriá. Požiadavky na kvalitu a kompetentnosť,* prípadne musí obsahovať minimálne:

- identifikačné údaje pacienta (meno, priezvisko, rodné číslo, ID číslo – v prípade hospitalizácie, údaje o zdravotnom poistení, diagnóza – slovne aj kódom MKCH),
- identifikačné údaje o vyšetrovanej vzorke (druh a dátum prijatia biologického materiálu, forma sekundárnej vzorky – napr. DNA, RNA, KD 24...),

- použité metodiky genetického testovania, použité referenčné sekvencie analyzovaných génov, použité genetické databázy a softvérové nástroje,
- výsledky analýz,
- záver genetického vyšetrenia vo forme slovného hodnotenia klinického významu identifikovaných genetických zmien,
- mená a podpisy zodpovedných osôb.

Odhadované náklady

- agregovaný výkon.

Mali by byť zohľadnené náklady na materiálne a prístrojové vybavenie genetického laboratória, diagnostiku a chémiu, výpočtovú techniku, prevádzkové náklady (energie) a mzdy laboratórnych pracovníkov.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti - realizácie diagnostiky

Laboratórne pracovisko, ktoré chce realizovať genetickú diagnostiku u myelodysplastického syndrómu musí spĺňať nasledovné kritériá:

- byť špecializovaným diagnostickým pracoviskom = odbornosť 062. Lekárska genetika,
- disponovať vlastným potrebným prístrojovým a laboratórnym vybavením (*viď. Minimálne materiálno - technické zabezpečenie*),
- kvalifikovaný zdravotný personál = minimálne dvaja laboratórni diagnostici so špecializáciou v odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike, alebo rovnocenným uznaným odborným vzdelaním nadobudnutým mimo územia SR, (*viď. Kompetencie realizovania testovania*),
- laboratórium s dostatočnými skúsenosťami s diagnostikou vzoriek pacientov s MDS / MPN zodpovedajúcimi 100 novo-diagnostikovaných vzoriek ročne a pravidelnou účasťou v rámci externých foriem kontroly kvality.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta

Hereditárna predispozícia k myeloidným malignitám

Myeloidné malignity môžu vzniknúť v kontexte vrodenej predispozície k onkologickým ochoreniam. Spektrum monogénových onkogenetických syndrómov, ktoré zahŕňajú aj hematologické malignity, sa vďaka rapídnemu rozvoju genomických vyšetrovacích metód postupne rozširuje. Včasné rozpoznanie týchto vrodených chýb je klinicky relevantné z viacerých dôvodov:

- pacienti môžu vyžadovať špecifickú observáciu zameranú na závažné, nehematologické komplikácie, resp. ďalšie hematologické malignity, nezriedka reagujú zle na imunosupresívnu liečbu, a v prípade zvažovania transplantácie krvotvorných buniek (TKB) môže byť potrebná redukcia intenzity myeloablatívneho režimu (NCCN MDS v.1.2021),
- v prípade TKB od príbuzného darcu, ktorý je nositeľom nerozpoznanej patogénnej genetickej zmeny hrozia závažné, potenciálne fatálne komplikácie (Babushok a kol., 2016),

- zistenie predispozície k malignitám je významná aj pre pokrvné príbuzenstvo pacienta – umožňuje identifikáciu asymptomatických členov rodiny, ktorí môžu profitovať z preventívnych opatrení, zároveň otvára možnosť predimplantačnej genetickej diagnostiky pri plánovaní gravidity.

Vyšetreniam zameraným na onkogenetické syndrómy musí vždy predchádzať konzultácia s lekárskym genetikom, počas ktorej je pacientovi / príbuzným zrozumiteľne vysvetlený charakter vrodených genetických porúch vrátane základných pojmov, ktoré sa týkajú heritability a taktiež výhody, nevýhody, významu a priebehu testovania. Pacient / zákonný zástupca, resp. príbuzní majú právo tieto vyšetrenia odmietnuť, preto je veľmi dôležitou úlohou klinického genetika dôkladné vysvetlenie možných rizík spojených s takýmto rozhodnutím.

Genetická konzultácia zahŕňa tiež podrobnú osobnú anamnézu a fyzikálne vyšetrenie, genealogickú analýzu (ideálny je aspoň trojgeneračný rodokmeň), podpísanie informovaného súhlasu s vyšetrením a následný odber biologického materiálu. Po ukončení analýzy nasleduje opätovná konzultácia a lekársky genetik vypracuje záverečnú správu s odporúčaniami. Vzhľadom na to, že odporúčaný manažment pri onkogenetických syndrómoch je pravidelne revidovaný, resp. mnohé syndrómy a ich klinický prejav sú predmetom výskumov, je vhodné genetickú konzultáciu s istým časovým odstupom zopakovať (aktualizácia anamnézy, úprava odporúčaní, ak je potrebná).

Syndrómy / zárodočné mutácie predisponujúce k myeloidným malignitám sú veľmi heterogénne v zmysle expresivity, nie vždy je prítomná sugestívna rodinná anamnéza, ani iné, charakteristické sprievodné znaky / ochorenia (faciálna stigmatizácia, skeletálne deformity, kožné prejavy, zlyhanie kostnej drene, trombocytopatie...) – v diagnostike je preto vhodné uprednostniť rozšírený panel relevantných génov pred sekvenčným vyšetrovaním, pokiaľ anamnestické údaje nie sú dostatočne špecifické.

Analýza kostnej drene / periférnej krvi v rámci diagnostiky somatických zmien môže odhaliť zárodočnú (germinálnu) mutáciu – rozlíšenie somatickej zmeny od germinálnej si v tomto prípade vyžaduje analýzu z nehematopoetického tkaniva (napr. ster z bukálnej sliznice, kultivované fibroblasty) (Drazer a kol., 2016).

Hereditárne syndrómy predisponujúce k MDS/AML môžeme rozdeliť do 4 základných kategórii:

1. ochorenia asociované s numerickými chromozomálnymi anomáliami (napr. Downov syndróm),
2. klasické hereditárne syndrómy zlyhania kostnej drene (Fanconiho anémia, Dyskeratosis congenita...),
3. ďalšie syndromické predispozície k malignitám (Li-Fraumeni syndróm, Bloom syndróm...),
4. novo opísané, familiárne formy MDS/AML (GATA2-haploinsuficiencia, RUNX1-asociovaná trombocytopatia...) (Babushok a kol., 2016). Detailný popis týchto ochorení

presahuje rámec tohto štandardu – odkazujeme na aktuálnu smernicu National Comprehensive Cancer Network k MDS (NCCN MDS v.1.2021) a smernice Americkej hematologickej spoločnosti k diagnostike (Drazer a kol., 2016) a manažmente hereditárnych hematologických malignít.

Súhrnné odporúčania – kedy je vhodná genetická konzultácia (upravené podľa NCCN MDS v.1.2021; Babushok a kol., 2016; Drazer a kol.,2016):

- deti a mladí dospelí s nálezom monozómie 7,
- novo-diagnostikovaná aplastická anémia,
- hypocelulárny MDS,
- MDS / AML v mladom veku (< 50 rokov v čase diagnózy),
- rodiny s ≥ 2 príbuznými s MDS / AML / CML / CMML / MPN v jednej príbuzenskej línii (prvo- alebo druhostupňové príbuzenstvo),
- rodiny s výskytom MDS / AML a/alebo cytopéniami / aplastickou anémiou neznámej etiológie,
- rodiny s výskytom nádorov mozgu, premenopauzálnym karcinómom prsníka, sarkómami, adrenokortikálnym karcinómom, karcinómom choroideálneho plexu, hematologickými malignitami vrátane MDS / AML / ALL (Li-Fraumeni syndróm),
- pacienti / rodiny s výskytom MDS / AML s príznakmi/orgánovou dysfunkciou, ktoré môže naznačovať hereditárnu záťaž, napr.:
  - atypické mykobakteriálne infekcie, recidivujúce infekcie HPV / HSV, autoimunitné prejavy, bradavice, senzorineurálna hluchota, primárny lymfedém, pľúcna alveolárna proteinóza (GATA2),
  - predčasné šedivenie vlasov, poruchy pigmentácie kože, dystrofické nechty, fibróza pečene, pľúcna fibróza / emfyzém, karcinóm kože, hlavy, krku a anogenitálnej oblasti v mladom veku (syndrómy poruchy biológie telomér),
  - nízky vzrast, mikrocefália, skeletálne malformácie, poruchy pigmentácie kože, vrodené vývojové chyby obličiek a srdca, karcinóm kože, hlavy, krku a anogenitálnej oblasti v mladom veku, nádory pečene (Fanconiho anémia),
  - insuficiencia pankreasu, skeletálne abnormality (Shwachman-Diamond syndróm),
  - makuly café-au-lait, nádory centrálneho nervového systému, ALL, lymfómy, malignity tráviaceho traktu, mnohopočetné primárne malignity v detskom veku, mikrosatelitová nestabilita v nádorovom tkanive (konštitučný mismatch-repair deficit).
- nález nasledovných genetických zmien pri rutinnej diagnostike hematologickej malignity:
- heterozygotnej alelickej mutácie vo frekvencii 50 %, resp. bialelické mutácie génov asociovaných s hereditárnou predispozíciou, ako napr. *CEBPA, RUNX1, DDX41...,*
- patogénne mutácie *GATA2.*

Špeciálny doplnok štandardu

Tabuľka č. 2

Štandardné postupy	**Diagnostické kritériá pre myeloidné neoplázie s myelodyspláziou a prekurzorové ochorenia pre MDS**
Myeloidné neoplázie s myelodyspláziou	
MDS	Perzistentná cytopénia v ≥1 bunkovej línii v periférnej krvi a morfologická dysplázia (≥10 % dysplastických buniek) v ≥1 bunkovej línii v kostnej dreni; na základe morfologických a cytogenetických abnormalít sa MDS delí do nasledovných podskupín: - MDS s dyspláziou v jednej bunkovej línii - MDS s dyspláziou vo viacerých bunkových líniách - MDS s ring-sideroblastmi* a dyspláziou v jednej alebo viacerých bunkových líniách - MDS s izolovanou del(5q) - MDS s excesom blastov typu 1 alebo 2 - MDS – neklasifikovateľný
MDS-MPN	Myeloidné neoplázie s klinickými, laboratórnymi a morfologickými známkami, v ktorých sa prekrýva MDS a MPN; MDS-MNP sa delia do nasledovných podskupín: - Chronická myelomonocytová leukémia - BCR-ABL1-negatívna atypická chronická myeloidná leukémia - MDS-MPN s ring sideroblastmi - Juvenilná myelomonocytová leukémia
Sekundárny MDS asociovaný s liečbou	MDS, MDS-MPN a akútna myeloidná leukémia, ktorá vzniká ako neskorá komplikácia chemoterapie alebo rádioterapie
Prekurzorové ochorenia	
Klonálna hematopoéza neurčitého potenciálu (CHIP)	Normálny počet buniek v periférnej krvi‡ s prítomnosťou somatickej mutácie ≥1 génu, ktorý je rekurentne mutovaný pri myeloidných neopláziách, pričom frekvencia variantnej alely dosahuje minimálne 2 %
Klonálna cytopénia nejasného významu (CCUS)	Cytopénia v ≥1 bunkovej línii v periférnej krvi neznámej etiológie s prítomnosťou somatickej mutácie ≥1 génu, ktorý je rekurentne mutovaný pri myeloidných neopláziách, pričom frekvencia variantnej alely dosahuje minimálne 20 %; Nie sú splnené WHO-kritériá pre diagnózu MDS - primárne z dôvodu chýbania jasnej dysplázie (<10 % dysplastických buniek v ktorejkoľvek bunkovej línii v kostnej dreni) a neprítomnosti excesu blastov a MDS - definujúcich chromozomálnych abnormalít

Zdroj: podľa Cazzola et al., 2020 a Hasserijan et al., 2017

* u väčšiny pacientov s MDS-RS je prítomná somatická mutácia génu *SF3B1*

‡ u pacientov s CHIP môžu byť prítomné zvýšené hodnoty distribučnej šírky erytrocytov (RDW)

Tabuľka č. 3

Rekurentné somatické mutácie pri MDS[a]		
Mutovaný gén[b]	**Celková incidencia**	**Klinická signifikancia mutácií**
TET2	20-25 %	Asociované s normálnym karyotypom. Častejšie pri CMML (40-60 %). Časté pri klonálnej hematopoéze neurčitého potenciálu (CHIP) a klonálnej cytopénii nejasného významu (CCUP)
DNMT3A	12-18 %	Častejšie pri AML, najmä mutácia R882. Časté pri CHIP a CCUS
ASXL1	15-25 %	Nezávisle asociované so zlou prognózou pri MDS a CMML. Častejšie pri CMML (40-60 %). Časté pri CHIP a CCUS
EZH2	5-10 %	Nezávisle asociované so zlou prognózou pri MDS/MPN. Častejšie pri CMML (12 %)
SF3B1	20-30 %	Silná asociácia s ring sideroblastmi (RS) – časté pri MDS-RS. Nezávisle asociované s priaznivou prognózou
SRSF2	10-15 %	Častejšie pri CMML (40 %), asociované so zlou prognózou
U2AF1	8-12 %	Asociované so zlou prognózou
ZRSR2	5-10 %	Asociované so zlou prognózou
RUNX1	10-15 %	Nezávisle asociované so zlou prognózou pri MDS
TP53	8-12 %	Nezávisle asociované so zlou prognózou. Častejšie v prípade komplexného karyotypu (50 %) a del(5q) (15-20 %). Môže predikovať rezistenciu/relaps ako odpoveď na lenalidomid
STAG2	5-10 %	Asociované so zlou prognózou
NRAS	5-10 %	Asociované so zlou prognózou, najmä u pacientov, u ktorých sa predpokladal MDS s nižším rizikom. Častejší pri CMML a JMML (15 %)
CBL	<5 %	Častejší pri CMML (10-20 %) a JMML (15 %)
NF1	<5 %	Častejší pri CMML (5-10 %) a JMML (30 %) – v tomto prípade ide typicky o zárodočnú mutáciu
JAK2	<5 %	Častejší pri MDS/MPN s ring-sideroblastmi a trombocytózou (50 %); môže byť súčasne prítomná mutácia génu SF3B1
CLR	<5 %	Zaznamenané pri MDS/MPN s ring-sideroblastmi a trombocytózou (50 %); môže byť súčasne prítomná mutácia génu SF3B1
MPL	<5 %	MDS/MPN s ring-sideroblastmi a trombocytózou (50 %); môže byť súčasne prítomná mutácia génu SF3B1

Rekurentné somatické mutácie pri MDS[a] (pokračovanie)		
Mutovaný gén[b]	**Celková incidencia**	**Klinická signifikancia mutácií**
ETV6	<5 %	Nezávisle asociované so zlou prognózou. Môže ísť o zárodočnú mutáciu
GATA2		Asociované so zlou prognózou. Môže ísť o zárodočnú mutáciu
DDX41		Môže ísť o zárodočnú mutáciu
IDH1	<5 %	Častejšie pri AML
IDH2	<5 %	Častejšie pri AML. Asociované so zlou prognózou
SETBP1	<5 %	Asociované s progresiou ochorenia. Častejšie pri CMML (5-10 %) a JMML (7 %)
PHF6	<5 %	Častejšie pri súčasnom excese blastov, nesúvisí s prežívaním
BCOR	<5 %	Asociované so zlou prognózou. Častejšie pri CMML (5-10 %)
FLT3		Asociované so zlou prognózou
WT1		Asociované so zlou prognózou
NPM1		Asociované so zlou prognózou
STAT3	<5 %	Vyskytujú sa pri leukémii veľkých granulovaných lymfocytov (angl. „large granular lymphocyte leukemia“, LGL) asociovanej s MDS; asociované s autoimunitne podmieneným zlyhaním kostnej drene
PPM1D	cca. 5 %	Asociované so sekundárnym MDS, bez súvisu s nepriaznivou prognózou, nezávisle od TP53. Časté pri CHIP a CCUS

Zdroj: podľa NCCN - MDS, 2020.

[a]Mutácie uvedené v tabuľke vo väčšine prípadov predstavujú somatickú mutáciu. Na potvrdenie zárodočného pôvodu je potrebné mutáciu potvrdiť aj v nehematopoetickom tkanive. Známe genetické polymorfizmy často sa vyskytujúce v populácii by nemali byť súčasťou výsledného nálezu, nakoľko ide typicky o zárodočné zmeny a nie o dôkaz klonálnej hematopoézy.

[b]Somatické mutácie v mnohých MDS-asociovaných génoch môžu (*TET2, DNMT3A, TP53*) byť prítomné aj pri absencii ochorenia (môžu vzniknúť aj zvyšujúcim sa vekom), pričom jednotlivé mutácie samostatne nie sú diagnostické pre MDS. Mutácie tiež môžu vzniknúť pri iných onkologických ochoreniach, ako napr. pri lymfoidných malignitách, ako CLL a ALL. Nález mutácie by sa preto nemal považovať za dôkaz MDS bez toho, aby boli splnené diagnostické kritériá MDS.

Tabuľka č. 4

Význam a prognóza cytogenetických markerov

Prognostická skupina	Cytogenetické markery
Veľmi dobrá	-Y, del(11q)
Dobrá	normálny karyotyp, del(5q), del(12q), del(20q)
Stredná	del(7q), +8, +19, i(17q), akékoľvek ďalšie samostatné / resp. dve zmeny
Zlá	-7, aberácie 3q (del,inv,t), dve zmeny vrátane -7/del(7q), komplexné: 3 zmeny
Veľmi zlá	Komplexné zmeny karyotypu (> 3 aberácie)

Zdroj: Greenberg et al., 2012.

Tabuľka č. 5

Revidovaný medzinárodný prognostický skórovací systém – Revised International Prognostic Scoring System: IPSS-R

Prognostická hodnota	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogenetika	veľmi dobrá	-	dobrá	-	stredná	zlá	veľmi zlá
Blasty v dreni (%)	≤2	-	>2 - <5	-	5 - 10	>10	-
Hemoglobín (g/l)	≥10	-	8 - <10	<8	-	-	-
Trombocyty	≥100	50 - <100	<50	-	-	-	-
Absolútny počet neutrofilov (ANC) (x 10^9/l)	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

Kategórie rizika podľa IPSS-R	Celkové skóre	Medián celkového prežívania bez liečby (roky)	Medián 25 % progresie do AML bez liečby (roky)
veľmi nízke	≤1,5	8,8	-
nízke	>1,5 - ≤3,0	5,3	10,8
stredné	>3,0 - ≤4,5	3	3,2
vysoké	>4,5 - ≤6,0	1,6	1,4
veľmi vysoké	>6,0	0,8	0,7

Zdroj: Greenberg et al., 2012.

Tabuľka č. 6

Medzinárodný prognostický skórovací systém - International Prognostic Scoring System: IPSS					
Prognostická hodnota	**Celkové skóre**				
	0	0,5	1	1,5	2
Blasty v dreni (%)	<5	5,10	….	11,20	21 - 30
Cytogenetika	dobrá	stredná	zlá		
Cytopénia	0/1	2,3			

Kategórie rizika podľa IPSS	**Celkové skóre**	**Medián celkového prežívania bez liečby (roky)**		**Medián 25% progresie do AML bez liečby (roky)**	
		Vek pacienta v čase dg.		Vek pacienta v čase dg.	
		≤70 rokov	>70 rokov	≤70 rokov	>70 rokov
Nízke	0	9	3,9	>9,4 (NR)	>5,8 (NR)
Stredné 1	0,5 - 1,0	4,4	2,4	5,5	2,2
Stredné 2	1,5 - 2	1,3	1,2	1	1,4
Vysoké	≥2,5	0,4	0,4	0,2	0,4

Poznámka: *NR - z ang. "not reached" = nedosiahnutá uvedená hodnota

Zdroj: GREENBERG, P. - COX, C. - Le BEAU, M.M. - FENAUX, P. - MOREL, P. - SANZ, G. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89: 2079–2088.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu sa odporúča po roku a následne každé 3 roky, resp. mimoriadne pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky / liečby ochorenia s prihliadnutím na reálny časový horizont možnosti zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Indikátormi revízie a zmeny v Štandardnom diagnosticko–laboratórnom postupe pre genetickú diagnostiku myelodysplastického syndrómu sú:

- nové klinické poznatky a postupy v diagnostike MDS,
- definovania nových genetických markerov s prognostickým / prediktívnym významom,
- nových účinnejších metodík a prístupov genetického testovania.

Literatúra

1. AKSOY, M. - OZERIS, S. - SABUNCU, H. et al. Exposure to benzene in Turkey between 1983 and 1985: a haematological study on 231 workers. Br J Ind Med 1987; 44: 785-787.
2. ARBER, D. A. - ORAZI, A. - HASSERIJAN, R. - THIELE, J. - BOROWITZ, M. J. - Le BEAU, M. M. - BLOOMFIELD, C. D. - CAZZOLA, M., & VARDIMANN, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 127(20), 2391–2405. https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544.
3. BEJAR, R. - STEVENSON, K. - ABDEL-WAHAB, O. et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2011; 364: 2496-2506.
4. BOULTWOOD, J. - WAINSCOAT, J.S. Gene silencing by DNA methylation in haematologicalmalignancies.Br J Haematol 2007; 138: 3-11.
5. CARDIS, E. - VRIJHEID, M. - BLETTNER, M. et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries.BMJ 2005; 331: 77.

6. CAZZOLA, M. - DELLA PORTA, M.G. - MALCOVATI, L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. Blood 2013;122:4021-34
7. CAZZOLA, M. Myelodysplastic Syndromes, The New England Journal of Medicine 2020; 383:1358-74, DOI: 10.1056/NEJMra1904794
8. DUNNEN, J. T. - DALGLEISH, R. - MAGLOTT, D. R. - HART, R. K. - GREENBLATT, M. S. - McGOWAN-JORDAN, J. - ROUX, A. F. - SMITH, T. - ANTONARAKIS, S. E. - TASCHNER, P. E. M. 2016. HGVS Recomendations for the Description of Sequence variants: 2016 Update. In Human Mutation. 37(6): 564-569
9. ELLARD, S., CHARLTON, R. - YAU, S. - GOKHALE, D. - TAYLOR, G.R. - WALLACE, A. - RAMSDEN, S.C. - BERRY, I.R. 2016. Practice guidelines for Sanger Sequencing Analysis and Interpretation. In Association for Clinical Genetic Science (ACGS). URL:<http://www.acgs.uk.com/media/1025065/acgs_sanger_sequencing_bpg_update_2016.pdf>
10. GREENBERG, P. L. - TUECHLER, H. - SCHANZ, J. - SANZ, G. - GARCIA-MANERO, G. - SOLÉ, F. - BENNET, J. M. - BOWEN, D. - Fenaux, P. - Dreyfus, F. - Kantarjian, H. - Kuendgen, A. - Levis, A. - Malcovati, L. - Cazzola, M. - Cermak, J. - Fonatsch, C. - Le Beau, M. M. - Slovak, M. L. - Krieger, O. … Haase, D. (2012). Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood, 120(12), 2454-2465. https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489
11. HAASE, D. - GERMING, U. - SCHANZ, J. et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood 2007;110: 4385-4395.
12. HAFERLACH, C. - RIEDER, H. - LILLINGTON, D.M. - DASTUGUE, N. - HAGEMEIJER, A. - HARBOTT, J. - STILGENBAUER, S. - KNUUTILA, S. - JOHANSSON, B. - FONATSCH, C. 2007. Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. In Genes Chromosomes Cancer. 46(5):494-499. DOI 10.1002/gcc.20433. URL:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/gcc.20433>
13. HAFERLACH, T. - NAGATA, Y. - GROSSMaNN, V. et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2014; 28: 241-7.
14. HASSERJIAN, R.P. - ORAZI, A. - BRUNNING, R. et al. Myelodysplastic syndromes: overview. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017: 98-106.
15. HASTINGS, R. - HOWELL, R. - BRICARELLI, F.D. - KRISTOFFERSSON, U. - CAVANI, S. 2012. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations: General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics. In E.C.A. (European Cytogeneticists Association) Newsletter. 29:7-25.
16. HUNTER, A.M. - SALLMAN, D.A. 2020 Targeting TP53 Mutatations in Myelodysplastic Syndromes. In. Hematol Oncol Clin North Am.34(2): 421-440. doi: 10.1016/j.hoc.2019.11.004.
17. IWANAGA, M. - HSU, WL. - SODA, M. et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. J Clin Oncol 2011; 29: 428-434.
18. JADERSTEN, M. - SAFT, L. - SMITH, A. et al. 2011 TP53 mutations in low-risk myelodisplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. In: J. Clin. Oncol. 29:1971-1979 URL: :<http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519010>
19. JIANG, Y. - DUNBAR, A. - GONDEK, LP. et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanismin MDS progression to AML. Blood2009; 113: 1315-1325.
20. MALCOVATI, L. – HELLSTRÖM-LINDBERG, E. – BOWEN, D et al. 2013 Diagnosis and treatment of primary myelodisplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. In:Blood 122 (17): 2943-2964
21. MARILIN, M.L. - DATTO, M. - DUNCAVAGE, E.J. - KULKARNI, S. - LINDEMAN, N.I. - ROY, S. - TSIMBERIDOU, A.M. - VNENCAK-JONES, C.L. - WOLFF, D.J. - YOUNES, A. - NIKIFOROVA, M.N. 2017. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer. A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, american Society of Clinical Oncology, and College of american Pathologists. In The Journal of Molecular Diagnostics. 19(1): 4-23
22. McGOWAN-JORDAN, J. - SIMONS, A. - SCHMID, M. 2016. ISCN: an international system for human cytogenetic nomenclature (2016). Basel; New York: Karger AG. ISBN 978-3-318-05857-4.
23. MOHAMEDALI, A. - GÄKEN, J. - TWINE, NA. et al. Prevalence and prognostic signi?cance of allelic imbalance by single-nucleotide polymorphism analysis in low-risk myelodysplastic syndromes. Blood2007; 110: 3365-3373.
24. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology - Myelodysplastic Syndrome, Version 1.2021 (September 11, 2020), https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
25. NEUKIRCHEN, J. - SCHOONEN, WM. - STRUPP, C. et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. Leuk Res 2011; 35: 1591-1596.
26. NISSE, C. - HAGUENOER, JM. - GRANDBASTIEN, B. et al. Occupational and environmental risk factors of the myelodysplastic syndromes in the north of France. Br J Haematol 2001; 112: 927-935.
27. REHM, H.L. - BALLE, J.S. - BAYRAK-TOYDEMIR, P. - BERG, J.S. - BROWN, K.K. - DIEGNAN, J.L. - FRIEZ, M.J. - FUNKE, B.H. - HEDGE, M.R. -LYON, E. 2013. ACMG clinical laboratory standards for next-genmeration sequencing. in Genetics in Medicine. 15(4): 733-747
28. RICHARDS, S. - AZIZ, N. - BALE, S. - BICK, D. - DAS, S. - GASTIER-FOSTER, J. - GRODY, W.W. - HEDGE, M. - LYON, E. - SPECTOR, E. - VOELKERDING, K. - REHM, H.L. - ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 2015. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. In Genet Med. 17(5): 405-424. DOI:10.1038/gim.2015.30. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544753/>
29. SEBAA, A. - ADES, L. - BARAN-MARCZAK, F et al. 2012 Incidence of 17p deletions and TP53 mutations in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. In: Genes Chromosomes Cancer 51: 1086-1092 URL: :<http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933333>

30. STEIDL, C. - STEFFENS, R. - GASSMANN, W. et al. Adequate cytogenetic examination in myelodysplastic syndromes: analysis of 529 patients. Leuk Res. 2005;29(9):987-993.
31. STROM, S.P. 2016. Current practices and guidelines for clinical next-generation sequencing oncology testing. In Cancer Biological Medicine. 13(1): 2-11 URL:<http://www.e-c-a.eu/files/downloads/guidelines/e.c.a._general_guidelines_version-2.0.pdf>
32. WILL, B. - ZHOU, L. - VOGLER, - TO. et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-speci?c expansion and harbor genetic and epigeneticalterations. Blood 2012;120: 2076-2086.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Vyšetrenie živého darcu obličky

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0149	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Zuzana Žilinská, PhD., MPH, MHA; MUDr. Tatiana Baltesová, PhD.; doc. MUDr. Ivana Dedinská, PhD.; MUDr. Eva Lacková, PhD.; MUDr. Ľuboslav Beňa, PhD., CETC

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

živý darca obličky, vyšetrenie, spôsobilosť, riziko, zdravotný stav, nefrektómia, komplikácie

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

99mTc-DTPA	kyselina technécium (99mTc) pentetová
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring (ambulantné monitorovanie krvného tlaku)
ACR	albumine / creatinine ratio (pomer albumín/kreatinín)
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease (polycystická choroba obličiek spôsobená autozómovo dominantným prenosom)
ADTKD	autozómovo dominantne podmienená tubulointersticiálna choroba obličiek
aHUS	atypický hemolyticko-uremický syndróm
BMI	body mass index
CDC	na komplemente závislá lymfocytotoxická krížová skúška
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CMV	cytomegalovírus
CNS	centrálny nervový systém
CT	computed tomography (počítačová tomografia)
DNA	kyselina deoxyribonukleová
DSA	donor specific antibody (donoršpecifická protilátka)
EBV	Epstein-Barrovej vírus
FSGS	fokálna segmentová glomeruloskleróza
GFR	glomerulová filtrácia
HbA1c	glykovaný hemoglobín
HBV	vírus hepatitídy B
HCV	vírus hepatitídy C
HDL	high density lipoproteins (lipoproteíny s vysokou hustotou)
HIV	human immunodeficiency virus (vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti)
HLA	human leukocyte antigen (ľudský leukocytový antigén)
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	low density lipoproteins (lipoproteíny s nízkou hustotou)
MDRD	Modification of Diet on Renal Disease
MR	magnetická rezonancia
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej Republiky
oGTT	orálny glukózový tolerančný test
PAP	Papanicolaou test
PCR	polymerázová reťazová reakcia
PRA	panel-reactive antibody (panel-reaktívne protilátky)

PSA	prostatický špecifický antigén
PTH	parathormón
PTLD	postransplantačná lymfoproliferatívna choroba
RNA	kyselina ribonukleová
RPR	rýchly plazmatický reagínový test
TBC	tuberkulóza
TPPA	aglutinačný test s treponémovým antigénom
WHO	World Health Organization (Svetová zdravotnícka organizácia)
Z.z.	Zbierka zákonov

Kompetencie

Lekár so špecializáciou v odbore všeobecné lekárstvo – anamnéza, klinické vyšetrenie potenciálneho darcu obličky, základné vyšetrenia podľa protokolu.

Lekár so špecializáciou v odbore nefrológia (nefrológ) – rozhovor s potenciálnym darcom obličky, anamnéza, klinické vyšetrenie potenciálneho darcu obličky, základné vyšetrenia podľa protokolu, podľa stavu odoslanie na nadstavbové vyšetrenia, odoslanie potenciálneho darcu obličky do nefrologickej ambulancie transplantačného centra, ambulantné sledovanie darcu obličky po nefrektómii.

Lekár so špecializáciou v odbore nefrológia (nefrológ) transplantačného centra pre obličky – klinické vyšetrenie potenciálneho darcu obličky, rozhovor s potenciálnym darcom obličky, poučenie o diagnostickom procese a právach potenciálneho darcu obličky, tvorba diagnostického procesu s prihliadnutím na individuálne charakteristicky potenciálneho darcu obličky (základné, nadstavbové a špeciálne vyšetrenia), zhodnotenie výsledkov vyšetrení, zhodnotenie spôsobilosti darovať obličku, psychoedukácia, odoslanie na hospitalizáciu za účelom darcovskej nefrektómie, príprava potenciálneho darcu obličky na operáciu, kooperácia na pooperačnej zdravotnej starostlivosti po darcovskej nefrektómii, ambulantné sledovanie darcu obličky po nefrektómii podľa protokolu.

Internista alebo nefrológ – predoperačné interné vyšetrenie potenciálneho darcu obličky pred darcovskou nefrektómiou.

Lekár bez špecializácie – klinické vyšetrenie potenciálneho darcu obličky, príjem potenciálneho darcu obličky na transplantačné oddelenie, zdravotná starostlivosť o potenciálneho darcu obličky pod dohľadom lekára so špecializáciou.

Urológ / chirurg transplantačného centra pre obličky – klinické vyšetrenie potenciálneho darcu obličky, zhodnotenie spôsobilosti darovať obličku z chirurgického hľadiska, odber obličky od darcu obličky, kooperácia na pooperačnej starostlivosti o darcu obličky vrátane riešenia chirurgických komplikácií.

Anesteziológ – anesteziologické predoperačné vyšetrenie pred darcovskou nefrektómiou, predoperačná príprava potenciálneho darcu obličky, celková anestézia, analgosedácia po darcovskej nefrektómii.

Sestra – odber biologického materiálu, podávanie farmakoterapie, ošetrovateľské postupy.

Psychológ / psychiater – posúdenie motivácie a psychosociálnej spôsobilosti k darcovstvu obličky.

Sociálny pracovník – súčasť komplexnej zdravotnej starostlivosti.

Zabezpečenie a organizácia zdravotnej starostlivosti

Poskytovatelia ambulantnej starostlivosti – nefrologické ambulancie, ambulancie všeobecných praktických lekárov pre dospelých, odborné ambulancie na vyšetrenia na posúdenie vhodnosti darovania obličky (urologická, chirurgická, kardiologická), špecializované laboratórne a diagnostické zobrazovacie pracoviská (biochémia, hematológia, imunológia, rádiológia, ultrasonografia, CT angiografia, nukleárna medicína, mikrobiológia), ambulantné pracoviská klinickej psychológie.

Nefrologická ambulancia pri transplantačnom centre – komplexný manažment, kompletizácia vyšetrení a definitívne rozhodnutie o vhodnosti darovania obličky, dispenzár pacienta po darovaní obličky.

Poskytovatelia ústavnej starostlivosti – transplantačné centrá univerzitných resp. fakultných nemocníc, určené Ministerstvom zdravotníctva SR (Univerzitná nemocnica Bratislava, Univerzitná nemocnica Košice, Fakultná nemocnica s poliklinikou v Banskej Bystrici, Univerzitná nemocnica Martin).

Algoritmus vyšetrení

Základné vyšetrenia – anamnéza, komplexné fyzikálne vyšetrenie, zhodnotenie krvného tlaku a body mass indexu, vyšetrenie krvnej skupiny, kompletný krvný obraz a hemokoagulácia, krvné testy (glykémia nalačno, urea, kreatinín, hepatálne aminotransferázy, celkové bielkoviny, albumíny, kyselina močová, profil lipidov, elektrolyty), rozbor moču – močový sediment, Addisov sediment / Hamburgerov sediment, kultivácia moču, sonografia brušných orgánov a obličiek.

Nadstavbové vyšetrenia – HLA typizácia, krížová skúška, HbA1c alebo orálny test glukózovej tolerancie, odhad glomerulovej filtrácie (GFR) pomocou klírens kreatinínu z 24 - hodinového zberu moču, vyšetrenie proteinúrie: kvantitatívna proteinúria / 24 hodín alebo albuminúria / 24 hodín alebo pomer albumín / kreatinín, skríning hepatitídy B a C, HIV, syfilis, cytomegalovírus, Epstein-Barrovej vírus, röntgenová snímka hrudníka, elektrokardiogram, echokardiografia, PSA, stolica na okultné krvácanie, mammografia, PAP, záťažový test.

Špeciálne vyšetrenia – meranie GFR izotopovou metódou, renoangio-CT alebo renoangio-MR, kolonoskopia, tehotenský test, skríning: toxoplazmóza, strongyloidóza, trypanozomiáza, West Nile vírus, malária, vírus SARS Cov-2.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Vzhľadom na dynamickosť transplantačnej medicíny a rýchly nárast klinických i vedeckých poznatkov v tomto odbore, bude manažment živého darcu pravidelne revidovaný pracovnou skupinou výboru Slovenskej transplantologickej spoločnosti.

Prvý audit a revízia po roku, následne každých 5 rokov. Audit a revízia v prípade aktualizácie odporučenia KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors (Lentine, 2017), ak dôjde k zásadnej zmene v diagnostických postupoch a kritériách akceptovania alebo odmietnutia potenciálneho darcu obličky. Audit a revízia v prípade zmeny zákonných noriem pojednávajúcich o transplantácii obličky od živého darcu.

Úvod

Predkladaný dokument je určený medicínskym pracovníkom, ktorí sú zahrnutí v procese vyšetrenia potenciálneho živého darcu obličky a poskytujú starostlivosť darcom po odbere obličky. Materiál predkladáme s cieľom zjednotenia diagnostický proces a rozhodovacích kritérií pre posúdenie vhodnosti potenciálneho živého darcu na darovanie obličky za účelom jej transplantácie, s cieľom zharmonizovania jednotného protokolu na celom území Slovenska. Predkladaný materiál vznikol kombináciou metódy adopcie dokumentu KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors (Lentine, 2017) a adaptácie na pomery na Slovensku. Súčasťou dokumentu sú platné právne normy, týkajúce sa legislatívy a vymedzenia pojmov o živých darcoch obličiek a transplantácií obličiek od živých darcov.

Legislatívne predpoklady darcovstva obličky živým darcom určujú nasledovné zákony:

- Zákon č. 317/2016 Z.z. o požiadavkách a postupoch pri odbere a transplantácii ľudského orgánu, ľudského tkaniva a ľudských buniek a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
- Odborné usmernenie MZ o darcovstve, odberoch ľudských orgánov z tiel živých a mŕtvych darcov (MZ SR, 2006).
- Odborné usmernenie MZ, ktorým sa upravuje alokácia odobratých orgánov na transplantačné účely, algoritmus výberu príjemcu orgánu a zaraďovanie pacientov na čakaciu listinu na transplantácie (MZ SR, 2010).

Podľa zákona č. 317/2016 Z.z. živým darcom ľudského orgánu, ľudského tkaniva alebo ľudských buniek môže byť:

- osoba, ktorá má plnú spôsobilosť na právne úkony, ktorá dala na odber ľudského orgánu, ľudského tkaniva alebo ľudských buniek písomný informovaný súhlas podľa osobitného predpisu po predchádzajúcom poučení, alebo
- osoba, ktorá nemá plnú spôsobilosť na právne úkony, ale za ktorú dal informovaný súhlas jej zákonný zástupca, ak:

1. ide o odber regeneratívneho ľudského tkaniva alebo regeneratívnych ľudských buniek, nie je k dispozícii vhodný darca ľudského orgánu, ľudského tkaniva alebo ľudských buniek, ktorý má plnú spôsobilosť na právne úkony podľa písmena a),
2. potenciálnym príjemcom ľudského orgánu, ľudského tkaniva alebo ľudských buniek je biologický súrodenec darcu ľudského orgánu, ľudského tkaniva alebo ľudských buniek a darcovstvo má pre príjemcu ľudského orgánu, ľudského tkaniva alebo ľudských buniek život zachraňujúci význam.

Odber ľudského orgánu na účely transplantácie ľudského orgánu do tela príjemcu ľudského orgánu priamo geneticky príbuzného s darcom ľudského orgánu sa môže vykonať len po schválení konzíliom podľa osobitného predpisu, ktoré posúdi splnenie požiadaviek predpísaných zákonom.

Príjemca ľudského orgánu priamo geneticky príbuzný s darcom ľudského orgánu sa na účely tohto zákona rozumie:
- biologický rodič,
- dieťa v priamom biologickom vzťahu k rodičovi,
- biologický súrodenec, s ktorým má príjemca ľudského orgánu spoločných oboch biologických rodičov.

Odber ľudského orgánu na účely transplantácie do tela príjemcu ľudského orgánu vzdialene geneticky príbuzného s darcom ľudského orgánu alebo príjemcom ľudského orgánu, ktorý nie je geneticky príbuzný s darcom ľudského orgánu sa môže vykonať len po schválení konzíliom, ktoré na tieto účely určí ministerstvo zdravotníctva, a ktoré posúdi splnenie požiadaviek predpísaných zákonom.

Zákon č. 317/2016 Z.z. upravuje darcovstvo aj v prípade osôb, ktoré sú vo výkone trestu odňatia slobody – takáto osoba môže byť živým darcom ľudského orgánu, ľudského tkaniva alebo ľudských buniek, ak príjemcom ľudského orgánu, ľudského tkaniva alebo ľudských buniek je jej blízka osoba a darcovstvo môže tejto blízkej osobe zachrániť život.

Etické princípy darcovstva obličky – medzi základné zásady pri hodnotení spôsobilosti potenciálneho živého darcu k darcovstvu obličky patrí etická zásada autonómie a prospešnosti, dobrovoľnosti a spravodlivosti. Posúdenie akceptovateľnosti potenciálneho živého darcu obličky vyžaduje zhodnotiť potenciálne riziká a očakávané výhody darcovstva, nezávisle od úmyslu potenciálneho darcu darovať obličku.

Darcovstvo musí byť dobrovoľné (autonómne), motivácia altruistická, s cieľom uspokojiť túžbu pomôcť inej osobe. Potenciálny živý darca musí byť neustále chránený pred nenáležitým tlakom alebo donucovaním k darcovstvu, vrátane možnosti dôverne z procesu odstúpiť alebo kedykoľvek odmietnuť darovať s plnou podporou transplantačného centra.

Potenciálny darca musí byť poučený a jeho ochrana jasne deklarovaná. Na druhej strane, potenciálny príjemca má právo na pravdivé informácie, týkajúce sa životného štýlu a osobnej

anamnézy spojenej s rizikom prenosu chorôb. Aj toto je potrebné potenciálnemu darcovi vysvetliť a v prípade, že s poskytnutím informácií kandidátovi na transplantáciu nesúhlasí, umožniť mu diskrétny odchod z procesu. Zachovanie autonómie potenciálneho darcu obličky a minimalizovanie krátkodobého a dlhodobého rizika v dôsledku darcovstva sú najvyššími prioritami v tejto oblasti. Potenciálny darca obličky musí mať dostatočný čas na rozhodnutie o informovanom súhlase.

Transplantačný tím je zodpovedný za poskytnutie informácií o predpokladaných rizikách a prínosoch ako kandidátovi na transplantáciu, tak aj potenciálnemu darcovi obličky. Za úplnosť a pravdivosť informácií poskytnutých potenciálnemu darcovi a vysvetlenie rizík aj výhod darcovstva nesie zodpovednosť transplantačné centrum. Transplantačný tím robí konečné rozhodnutie o akceptovaní potenciálneho darcu pre odber obličky a musí mať jasne definovaný mechanizmus na vyriešenie nezhôd medzi členmi tímu ako aj konfliktu záujmov.

Dôležitou podmienkou dostupnosti transplantácie obličky od živého darcu je informovanosť pacientov a ich blízkych o tejto možnosti liečby. Kompetencie majú najmä nefrológovia na ktorejkoľvek úrovni liečby pacientov s chronickou chorobou obličiek (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1

Standardné postupy	**Poučenie pacienta o možnosti liečby transplantáciou obličky**
Nefrológ (nefrologická ambulancia, dialyzačné stredisko, nefrologická klinika)	• Včas informovať a poučiť pacienta o možnosti liečby transplantáciou, o transplantácii obličky od živého darcu a o preemptívnej transplantácii, • Poučiť pacienta, kto môže byť živý darca obličky
Nefrológ transplantačného centra	• Včas informovať a poučiť pacienta o možnosti liečby transplantáciou, o transplantácii obličky od živého darcu a o preemptívnej transplantácii, • Poučiť pacienta, kto môže byť živý darca obličky, • Poučiť potenciálneho darcu obličky o všetkých fázach procesu darcovstva vrátane vyšetrenia, operácie, následného sledovania, možných rizikách a právach darcu

Medicínske riziká darcovstva obličky

Dôležitým predpokladom k darcovstvu je posúdenie demografických charakteristík ako sú napríklad vek, pohlavie a rasa potenciálneho darcu, ale aj zdravotného stavu (napríklad funkcia obličiek, tlak krvi, obezita atď.) a možný vplyv týchto faktorov na zmenu zdravotného stavu po nefrektómii.

V súvislosti s darcovstvom sa môžu objaviť závažné chirurgické, iné medicínske alebo psychosociálne nežiaduce udalosti. Nastať môžu v súvislosti s operačným výkonom, ale aj neskôr kedykoľvek počas života darcu obličky. Transplantačný program by sa mal usilovať o vytvorenie kvantifikovateľnej prahovej hodnoty tzv. "prijateľného rizika",

založenej na medicínskych dôkazoch a vzájomnej dohode. Prijateľné riziko by sa malo jednotne a transparentne uplatňovať u všetkých potenciálnych živých darcov.

Ak je odhadované riziko vyplývajúce z darcovstva pod hranicou prijateľného rizika, potenciálny darca má byť akceptovaný, a konečné rozhodnutie o darcovstve následne po informovaní a poučení prenechané na potenciálneho darcu. Incidencia perioperačnej úmrtnosti v súvislosti s nefrektómiou je nízka.

Nedávne analýzy dát v USA, do ktorých bolo zahrnutých 80 347 živých darcov obličky, dokumentujú 1 úmrtie na 3000 pacientov (0,03 %) počas prvých 90 dní po nefrektómii (Lentine, 2012). Podobné údaje boli hlásené aj v iných štúdiách. Analýza údajov z národnej databázy darcov v USA, ktorá sa opierala o administratívne záznamy darcov obličky z rokov 2008 až 2012 ukázala, že u 16,8 % darcov sa objavili zdravotné problémy v krátkom období po nefrektómii, najčastejšie gastrointestinálne (4,4 %), krvácavé (3,0 %), respiračné (2,5 %) a komplikácie súvisiace s anestéziou (2,4 %). Vážnejšie komplikácie boli identifikované u 2,5 % darcov. Medzi najrizikovejšie skupiny patrili afroameričania, obézni darcovia, darcovia s poruchami zrážanlivosti krvi, pacienti s psychickou poruchou a darcovia, ktorí podstúpili robotickú nefrektómiu (Lentine, 2016).

Rozhodnutie darovať obličku je pre darcu spojené s celoživotnými dôsledkami, a to najmä s dlhodobým rizikom zlyhania solitárnej obličky po odstránení jednej za účelom darcovstva.

Z uvedeného dôvodu sa odporúča zaviesť kvantitatívne zhodnotenie dlhodobých rizík u potenciálneho darcu vychádzajúc z demografických (vek, pohlavie a rasa) a zdravotných charakteristík (glomerulová filtrácia, albuminúria, body mass index – BMI, tlak krvi, fajčenie, rodinná anamnéza obličkovej choroby a diabetes mellitus, či iné), plus riziko súvisiace so samotným darcovstvom. Riziko zlyhania solitárnej obličky po darcovstve je nelineárne, vyššie sa očakáva po 10 rokoch od darcovstva. Dostupné údaje naznačujú, že u živého darcu je priemerné riziko zlyhania solitárnej obličky približne 27 z 10 000 (0,3 %) počas 15 rokov (Muzaale, 2016). Primárnu zodpovednosť za zhodnotenie potenciálneho darcu, zdravotnú starostlivosť spojenú s darcovstvom a následnú starostlivosť nesú transplantačné centrá.

Avšak do procesu majú byť zapojení aj ďalší účastníci - nefrológovia v ambulancii a v dialyzačnom stredisku (včas informovať a poučiť pacienta o možnosti liečby transplantáciou, o transplantácii od živého darcu a preemptívnej transplantácii, poučiť pacienta, kto môže byť darcom obličky) a zdravotné poisťovne (zabezpečiť adekvátnu úhradu výkonov spojených s darcovstvom, transplantáciou obličky a následnou zdravotnou starostlivosťou). Rozhodnutie darovať obličku by sa malo považovať za spoločnú zodpovednosť potenciálneho darcu a tímu lekárov zapojených do procesu.

Potenciálny darca má dostať plné a pravdivé informácie o výsledkoch, nálezoch a zhodnotení zdravotného stavu ako aj o rizikách darcovstva, na druhej strane sa odporúča rešpektovať autonómiu potenciálneho darcu v prípade hraničných nálezov v rámci prijateľného rizika.

Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, ktorým sa upravuje alokácia odobratých orgánov na transplantačné účely, algoritmus výberu príjemcu orgánu a zaraďovanie pacientov na čakaciu listinu na transplantácie z roku 2010, upravuje zaradenie živého darcu obličky na čakaciu listinu na transplantáciu obličky v prípade, že mu zlyhá solitárna oblička. Podľa odborného usmernenia je zaradenie pacienta na čakaciu listinu na transplantáciu obličky od mŕtveho darcu pred začatím pravidelného dialyzačného programu (tzv. preemptívne poradie) u pacienta s progresívnou deterioráciou obličkových funkcií
a klírensom kreatinínu menším ako 15 ml/min/1,73 m^2 možné, ak ide o živého darcu obličky po zlyhaní solitárnej obličky.

Informovaný súhlas s odberom obličky na transplantačné účely

Informovaný súhlas je dôležitou a neodmysliteľnou súčasťou procesu darcovstva obličky od živého darcu. Zásadnou podmienkou je viesť rozhovor v neprítomnosti potenciálneho príjemcu obličky, rodinných príslušníkov či inej osoby, ktorej prítomnosť by mohla ovplyvniť autonómiu potenciálneho darcu a uistiť potenciálneho darcu o dôvernosti rozhovoru.

Potenciálnemu darcovi je potrebné vytvoriť počas rozhovoru komfort a poskytnúť dostatok času na pochopenie výkladu a na jeho otázky. Rozhovor má viesť lekár, ktorý má s problematikou skúsenosti, je objektívny a osobne nezaujatý. V prvom rade je potrebné uistiť sa, že potenciálny darca je schopný poskytnúť informovaný súhlas, t.j. je schopný porozumieť rizikám, prínosom a dôsledkom darcovstva. Potenciálny darca musí byť primerane informovaný o pravdepodobných rizikách a výhodách darcovstva. Lekár sa musí uistiť, že potenciálny darca chápe zdieľané informácie, a že koná dobrovoľne a nie je pod tlakom pacienta čakajúceho na obličku, prípadne rodiny či inej osoby vo vzťahu k pacientovi.

Vysvetlenie všetkých atribútov si vyžaduje zrozumiteľnú a laickú terminológiu. Súčasťou poučenia sú aj informácie o predpokladanom čase potrebnom pre vyšetrenia, dĺžke hospitalizácie, charaktere operácie, zvoleného chirurgického prístupu, drénoch, dĺžke pracovnej neschopnosti a možných obmedzeniach vo vzťahu k športu alebo pracovnému zaradeniu, či iným aktivitám. Dôležitou informáciou pre potenciálneho darcu je aj podanie kontrastnej látky v súvislosti s CT vyšetrením obličiek. Potenciálny darca tiež musí vedieť, že počas života môže darovať obličku len raz. Toto je dôležité najmä vtedy, ak sa jedná o familiárny výskyt choroby a v rodine sú aj ďalší pacienti, ktorí môžu v budúcnosti dospieť do renálneho zlyhania a budú potrebovať transplantáciu. V prípade, že sú darca a príjemca biologicky inkompatibilní, mal by byť potenciálny darca informovaný o dostupnosti desenzibilizačných protokolov a o výmenných transplantáciách (párové výmeny obličiek).

Podstúpiť vyšetrenie v rámci darcovského programu prináša aj riziká spojené s odhalením zdravotných či iných problémov, ktoré môžu na jednej strane darcovi pomôcť včas problémy riešiť, na druhej strane však môžu mať negatívny dopad na sociálny život darcu či celej rodiny. Napríklad zistenie zdravotných problémov môže ovplyvniť alebo zmeniť podmienky zdravotného či životného poistenia, potvrdenie prenosnej infekčnej choroby sa musí hlásiť orgánom verejného zdravotníctva a pacientovi vyplýva povinnosť urobiť preventívne

opatrenia, aby nedošlo k šíreniu prenosnej choroby, prípadne sa musia podrobiť vyšetreniu intímni partneri. Pri testovaní HLA kompatibility môže dôjsť k zisteniu, že potenciálny darca nie je geneticky príbuzný s príjemcom. Odhaduje sa, že mylne uvádzané otcovstvo sa zistí u 1 – 3 % párov, kde živým darcom je otec a príjemcom obličky dieťa. Aj tieto riziká je potrebné s potenciálnym darcom prebrať a zahrnúť do informovaného súhlasu.

Súčasťou poučenia je vysvetlenie povahy celého procesu, v ktorom bude hodnotený zdravotný stav potenciálneho darcu a jeho spôsobilosť k darovaniu obličky. Poučenie sa týka aj samotnej operácie, spôsobu nefrektómie (otvorená operácia alebo laparoskopická metóda), rizík spojených s nefrektómiou, ktoré zahŕňajú riziko úmrtia, chirurgické komplikácie, zmenu zdravotného stavu a niektoré obmedzenia v životnom štýle, ktoré môžu byť pre pacienta s jednou obličkou rizikové (napríklad vyhnutie sa kontaktným športom).

Potenciálny darca by mal byť informovaný o očakávaných výsledkoch a zmene zdravotného stavu príjemcu po transplantácii obličky (1-ročné, 5-ročné prežívanie štepu / pacienta) a o možnostiach alternatívnej liečby, ako je transplantácia obličky od mŕtveho darcu či rôzne typy dialyzačnej liečby.

Potenciálny darca musí byť informovaný o bezodplatnosti darcovstva. Musí vedieť, že finančná či iná materiálna protihodnota za darcovstvo obličky je trestným činom pre obe strany, darcu aj príjemcu orgánu. Potenciálny darca má vedieť, že môže kedykoľvek z procesu prípravy na darcovstvo vystúpiť a že má plnú podporu transplantačného tímu, ktorý mu poskytne tzv. zdravotné alibi – falošný lekársky dôvod nespôsobilosti na darcovstvo obličky (zvýšený tlak krvi, metabolický syndróm a iné) a je pripravený vysvetliť tieto dôvody potenciálnemu príjemcovi či jeho rodine. Akékoľvek zdravotné či individuálne dôvody, pre ktoré sa potenciálny darca rozhodne obličku nedarovať alebo darovať nemôže z medicínskych dôvodov, zostanú dôverné.

Súčasťou informovaného súhlasu je aj zásada, že ak potenciálny darca nesplní kritériá pre darcovstvo, platí negatívne rozhodnutie transplantačného tímu a odmietnutý darca nemá možnosť podpísať pozitívny reverz. Potenciálny darca obličky má byť informovaný aj o tom, že po nefrektómii ostane v dispenzári transplantačného centra, ktoré je povinné sledovať jeho stav a zabezpečiť liečbu prípadných komplikácií či pridružených chorôb.

Vyšetrenie potenciálneho darcu obličky

Vyšetrenia potenciálneho živého darcu vychádzajú z aktuálneho odporučenia KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2017.

Zhodnotenie perioperačného rizika potenciálneho darcu obličky

Nefrektómia u živého darcu obličky je elektívny výkon, ktorý nie je súčasťou liečby potenciálneho darcu. Nesie však riziko chirurgických komplikácií.

Preto posúdenie zdravotného stavu a rizika operácie musí byť dôsledné a má sa opierať o všeobecné odporúčania súvisiace s prípravou na operáciu (s výnimkou operácie srdca), vrátane anamnézy, kardiovaskulárnych, pľúcnych, krvácavých a s anestéziou súvisiacich komplikácií (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2

Súhrn vyšetrení u potenciálneho živého darcu
Vyšetrenie krvnej skupiny, HLA typizácia, krížová skúška
Anamnéza
Komplexné fyzikálne vyšetrenie, zhodnotenie krvného tlaku a body mass indexu
Sonografia brušných orgánov a obličiek
Kompletný krvný obraz a hemokoagulácia
Elektrolyty a funkčné pečeňové testy
Glykémia nalačno a profil lipidov
HbA1c alebo orálny test glukózovej tolerancie – ak je vysoké riziko pre diabetes mellitus
Tehotenský test – ak je indikované (darkyňa vo fertilnom veku)
Skríning na infekcie: a) hepatitída B a C, HIV, syfilis, cytomegalovírus, Epstein-Barrovej vírus, tuberkulóza b) ak je indikované: toxoplazmóza, strongyloidóza, trypanozomiáza, West Nile vírus, malária, iné
Odhad glomerulovej filtrácie (GFR) pomocou klírens kreatinínu z 24-hodinového zberu moču alebo meranie GFR izotopovou metódou
Rozbor moču – močový sediment, Addisov sediment/Hamburgerov sediment
Kultivácia moču
Vyšetrenie proteinúrie: kvantitatívna proteinúria/24 hodín alebo albuminúria/24 hodín alebo pomer albumín/kreatinín aspoň v dvoch vzorkách moču odobratých v rôznom čase
Röntgenová snímka hrudníka
Elektrokardiogram a echokardiografia
Záťažový test – ak je to potrebné
Vyšetrenie anatómie obličiek: renoangio-CT alebo renoangio-MR
Skríning na malignity: PSA, stolica na okultné krvácanie, kolonoskopia, mamografia, PAP – podľa odporučení pre všeobecnú populáciu

Vysvetlivky: HLA - ľudský leukocytový antigén; HIV - vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti; GFR - glomerulová filtrácia; CT - komputerová tomografia; MR - magnetická rezonancia; PSA - prostatický špecifický antigén; PAP - Papanicolaou test

Fajčiari by nemali fajčiť aspoň 4 týždne pred operáciou a podľa možnosti by mali prestať fajčiť úplne. Ako bolo uvedené vyššie, úmrtnosť v súvislosti s operáciou počas prvých 90 dní sa u darcov obličky udáva 0,03 %. Autori americkej štúdie (Schold, 2013) analyzovali výskyt perioperačných komplikácií u živých darcov obličky v rokoch 1998 až 2010. Incidencia komplikácií zo strany tráviaceho, respiračného a močového systému, krvácavé, infekčné a kardiovaskulárne komplikácie, či komplikácie súvisiace so samotným výkonom bola 7,8 %. Analýza údajov v databáze darcov v USA z rokov 2008 až 2012 (14 964 pacientov) ukázala, že skúsenosť s akoukoľvek perioperačnou komplikáciou malo 16,8 % pacientov. Najčastejšie išlo o gastrointestinálne (4,4 %), krvácavé (3,0 %), respiračné (2,5 %) a chirurgické alebo s anestéziou súvisiace (2,4 %) komplikácie. Analýza nórskeho registra s 1022 živými

darcami, ktorí podstúpili nefrektómiu v rokoch 1997 až 2008 dokumentovala veľké komplikácie u 2,9 % a menšie komplikácie u 18 % darcov.

Vyšetrenie funkcie obličiek u potenciálneho živého darcu

Za fyziologickú funkciu obličiek akceptovanú aj u darcov sa považuje hodnota glomerulovej filtrácie (GFR) ≥ 90 ml/min./1,73 m^2. Funkcia na úrovni 60 – 89 ml/min./1,73 m^2 má byť posudzovaná individuálne na základe demografických údajov (napr. vek) a celkového zdravotného stavu potenciálneho darcu obličky vo vzťahu k transplantačnému programu.

Darcovia s GFR < 60 ml/min./1,73 m^2 majú byť z darcovského procesu vylúčení. V prípade asymetrickej funkcie obličiek, parenchýmových, cievnych alebo urologických abnormalít tieto nemusia znamenať kontraindikáciu k darcovstvu, použitá by však mala byť abnormalitou postihnutá oblička.

Normálna pravá oblička je približne o 5 % menšia ako normálna ľavá oblička. Za asymetriu vo veľkosti obličiek sa považuje rozdiel väčší ako 10 % (napríklad rozdiel v dĺžke obličiek > 1,1 cm). Asymetrická funkcia obličiek je taká, keď je rozdiel medzi funkciou oboch obličiek väčší ako 10 % (> 55 % oproti < 45 %). Pre posúdenie izolovanej funkcie obličiek sa odporúča urobiť dynamickú gamagrafiu obličiek s ^{99m}Tc-DTPA, ktorý sa vylučuje sa prakticky
len glomerulovou filtráciou.

Odporúča sa potenciálneho darcu informovať, že darcovstvo obličky prináša so sebou riziko zlyhania solitárnej obličky a potrebu liečby dialýzou alebo transplantáciu. Na Slovensku darcovi so zlyhaním funkcie solitárnej obličky garantuje právna norma zaradenie na čakaciu listinu na transplantáciu obličky v preemptívnom poradí. Riziko zlyhania solitárnej obličky v horizonte 15 rokov je však veľmi nízke.

Posúdenie funkcie obličiek u potenciálneho darcu sa nemá opierať o koncentráciu kreatinínu v plazme ale o stanovenie glomerulovej filtrácie. Prvé stanovenie GFR možno odhadnúť (vypočítať) z koncentrácie sérového kreatinínu podľa odporúčaných vzorcov ako je CKD-EPI alebo MDRD.

Následne sa odporúča potvrdiť GFR v závislosti od dostupnosti jednou alebo viacerými z nasledujúcich metód:

- Meraný klírens endogénneho kreatinínu z 24 hodín zbieraného moču.
- Klírens ^{99m}Tc-DTPA – u darcov nad 50 rokov veku, pri asymetrii veľkosti obličiek, parenchýmových, cievnych alebo urologických abnormalitách.
- Podľa technických možností je možné použiť aj exogénny klírens inulínu a iotalamátu.

Glomerulová filtrácia po darcovstve obličky klesá. V prípade GFR ≥ 90 ml/min./1,73m^2 možno očakávať, že rok po darovaní obličky GFR klesne na 60 ml/min./1,73 m^2. Všeobecne platí,
že darca po nefrektómii okamžite stráca približne 50 % obličkovej hmoty, ktorá je kompenzovaná hyperfiltráciou, takže skutočný pokles GFR je približne 30 %.

Albuminúria pred darcovstvom obličky

Zvýšená proteinúria je vo všeobecnosti považovaná za marker poškodenia obličiek. Albuminúria je spojená so zvýšenou priepustnosťou glomerulových kapilár (glomerulová proteinúria), kým proteíny s nízkou molekulovou hmotnosťou odrážajú zníženú tubulárnu reabsorpciu (tubulárna proteinúria). Rôzne choroby obličiek môžu byť v závislosti od poškodenia glomerulov alebo tubulov spojené s glomerulovou, alebo tubulárnou proteinúriou, prípadne zmiešanou proteinúriou (glomerulovou aj tubulárnou). Vzostup proteinúrie môže súvisieť so zvýšenou produkciou a následne vylučovaním bielkovín obličkami ako napríklad pri chorobe ľahkých reťazcov pri amyloidóze. Početné štúdie v posledných rokoch ukázali, že nie len znížená funkcia obličiek, ale aj zvýšená albuminúria sú nezávislými rizikovými faktormi progresie do terminálneho zlyhania obličiek, vývoja kardiovaskulárnych komplikácií a úmrtia. Asociácia zvýšenej albuminúrie s vyšším rizikom nežiaducich udalostí sa môže vzťahovať k ďalším komorbiditám ako sú hypertenzia, diabetes mellitus a kardiovaskulárne choroby.

Za skríningové vyšetrenie sa odporúča stanovenie pomeru albumín/kreatinín v moči (ACR = pomer albumín/kreatinín v moči) odobratom kedykoľvek v priebehu dňa. Následne sa odporúča potvrdiť albuminúriu pomocou vyšetrenia odpadu albumínu do moču za 24 hodín (Tabuľka č. 3). Hodnota nižšia ako 30 mg/deň je pre darcovstvo prijateľná. Hodnota medzi 30 až 100 mg/deň má byť posúdená individuálne s prihliadnutím na demografické charakteristiky a zdravotný stav potenciálneho darcu. Albuminúria > 100 mg/deň je kontraindikáciou k darcovstvu obličky. Ak nie je možné vyšetriť albuminúriu v 24 hodinovom zbere moču, odporúča sa zopakovať ACR. Vyšetrenie kvantitatívnej proteinúrie môže byť zaťažené chybou zberu, a preto sa uprednostňuje vyšetrenie albuminúrie. Odporučenia v minulosti akceptovali darcu s kvantitatívnou proteinúriou do 150 až 300 mg/24 hodín, čo zodpovedá albuminúrii do 30 mg/deň.

V individuálnych prípadoch je vhodné doplniť vyšetrenie špecifických bielkovín moču ako sú α1-mikroglobulín, β2-mikroglobulín, monoklonové ťažké alebo ľahké reťaze (známe ako "Bence-Jonesova" bielkovina).

Tabuľka č. 3

Kategórie albuminúrie pri chronickej chorobe obličiek			
Kategória	**Albuminúria (mg/deň)**	**ACR (mg/g)**	**Albuminúria**
A1	< 30	< 30	Normálna až mierne zvýšená
A2	30 – 300	30 – 300	Stredne zvýšená
A3	> 300	> 300	Ťažká

Poznámka: ACR - pomer albumín/kreatinín v moči

Hematúria pred darcovstvom obličky

Potenciálny darca má byť vyšetrený na prítomnosť krvi v moči – hematúrie.

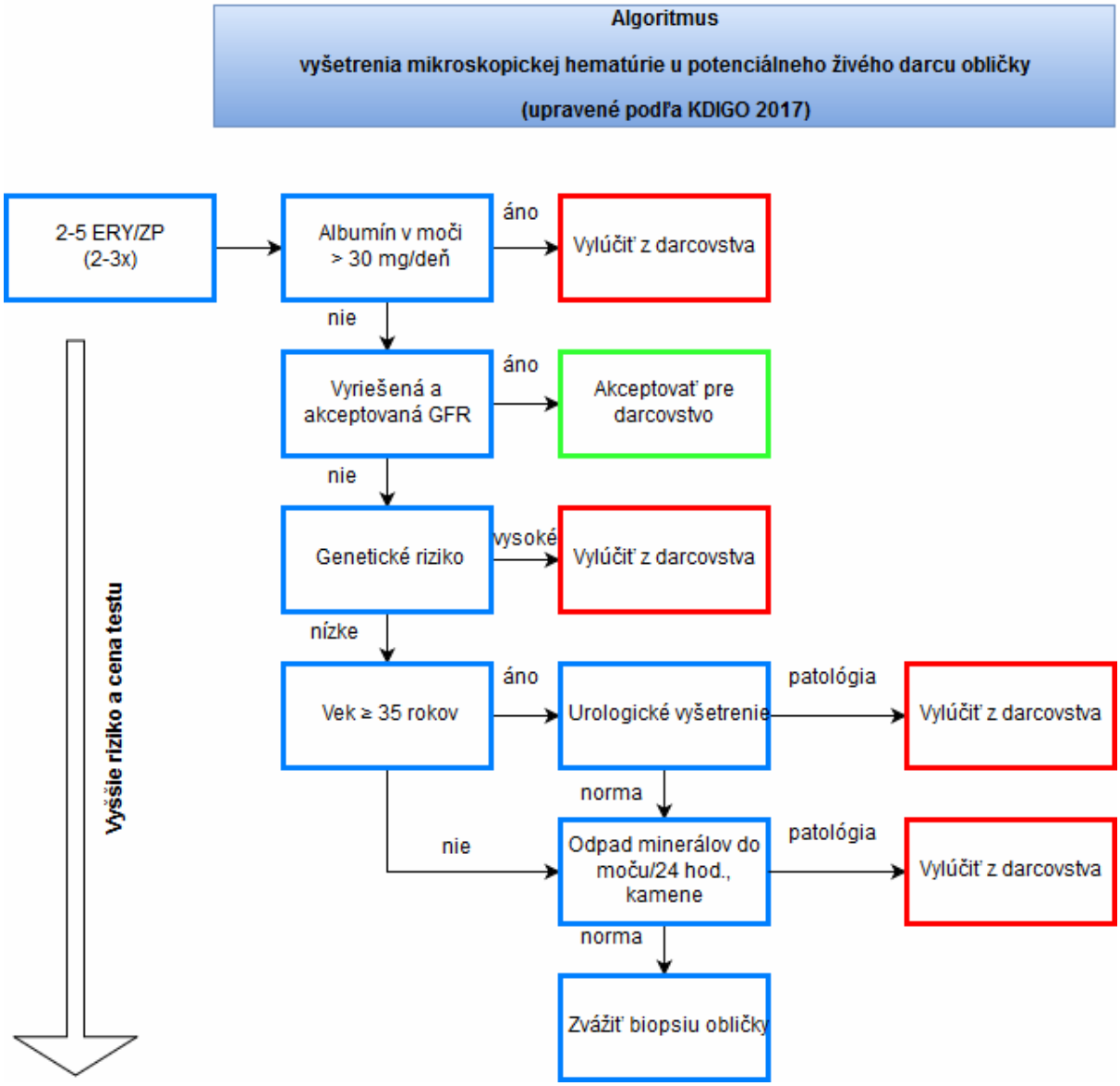
V prípade pretrvávajúcej mikroskopickej hematúrie je potrebné pátrať po jej príčine:

- Analýza močového sedimentu a kultivácia moču na posúdenie infekcie močových ciest.
- Cystoskopia a zobrazenie močových ciest.
- Pátranie po malignite uropoetického traktu (sonografia, počítačová tomografia, magnetická rezonancia, vylučovacia urografia).
- Pátranie po urolitiáze (sonografia, počítačová tomografia, natívna snímka brucha, vylučovacia urografia).
- Metabolické vyšetrenie – vyšetrenie koncentrácie minerálov a kyseliny močovej v krvi a vyšetrenie odpadu minerálov a kyseliny močovej do moču, vyšetrenie koncentrácie intaktného parathormónu a vitamínu D v krvi.
- Biopsia obličky pri podozrení na glomerulonefritídu (napr. choroba tenkých membrán, IgA nefropatia, Alportov syndróm).

Pretrvávajúca mikroskopická hematúria je definovaná viac ako 5 erytrocytmi v zornom poli v močovom sedimente odobratom v čase mimo cvičenia, traumy, sexuálnej aktivity alebo menštruácie. Pri inej metóde kvantifikácie erytrocytov v močovom sedimente je to počet prevyšujúci normu príslušného certifikovaného laboratória. Odhadovaná prevalencia mikroskopickej hematúrie sa udáva 0,18 % až 16 %. Najčastejšou glomerulovou príčinou pretrvávajúcej izolovanej mikroskopickej hematúrie je IgA nefropatia, nefropatia tenkých bazálnych membrán a Alportov syndróm. Pre darcovstvo je akceptovaný nález mikroskopickej hematúrie podmienený odstrániteľnou príčinou, napríklad infekciou močových ciest, solitárnym kameňom bez anamnézy recidívy a metabolickej poruchy podmieňujúcej vznik nefrolitiázy. Histologický nález nefropatie tenkých bazálnych membrán u potenciálneho darcu krvi s normálnym krvným tlakom, fyziologickou proteinúriou a funkciou obličiek nie je kontraindikáciou k darcovstvu obličky. Nález IgA nefropatie alebo a Alportovho syndrómu potenciálneho darcu z darcovstva vylučujú.

Pri hodnotení mikroskopickej hematúrie je racionálne postupovať od menej invazívnych a lacnejších testov k invazívnym a drahším výkonom (Obrázok č. 1, Algoritmus).

Algoritmus vyšetrenia mikroskopickej hematúrie u potenciálneho živého darcu obličky (Upravené podľa KDIGO 2017)



Zdroj: autori štandardu.

Vysvetlivky: ERY - erytrocyty; ZP - zorné pole; GFR - glomerulová filtrácia

Nefrolitiáza u potenciálneho darcu obličky

Nefrolitiáza nie je absolútnou kontraindikáciou k darcovstvu. Dôležité však je vyhodnotiť riziká možnej recidívy v solitárnej obličke po darcovstve. Recidíva nefrolitiázy u darcu obličky je spojená s rizikom obštrukcie močovodu solitárnej obličky, akútnym zlyhaním funkcie obličky s potrebou hospitalizácie a chirurgickej intervencie a rizikom infekcie.

Preto je nesmierne dôležité zhodnotiť:

- Výskyt obličkových kameňov v minulosti.
- Dostupné lekárske nálezy v súvislosti s anamnézou nefrolitiázy, lokalizácie kameňov, metabolické odchýlky predisponujúce k tvorbe kameňov a použitú liečba.
- Zobrazovacie metódy na dôkaz prítomnosti kameňov v obličkách (počítačová tomografia súčasne s posúdením ciev obličiek),

- Vyšetrenia zamerané na pátranie po príčine minulej alebo súčasnej nefrolitiázy.

Riziko vzniku obličkových kameňov sa líši podľa pohlavia, rasy a klimatických podmienok. Výskyt obličkových kameňov u mužov je približne 6 % až 9 %, u žien 3 % až 4 %. Väčšinu kameňov tvorí oxalát vápenatý. Živí darcovia obličky bez anamnézy nefrolitiázy nemajú vyššie riziko vzniku kameňov alebo potreby urologickej intervencie po darcovstve obličky ako zdravotne porovnateľná nedarcovská populácia. V rámci diagnostického protokolu, resp. pri CT angiografii obličiek sa asymptomatická nefrolitiáza náhodne zistí u približne 5 % potenciálnych darcov obličiek. Náhodný nález veľmi malých 1 – 2 mm kalcifikátov na obličkových papilách, nazývaných aj Randallové plaky, nemajú jasný prognostický význam.

Zhodnotenie darcov s nálezom alebo anamnézou obličkových kameňov sa opiera o konsenzus a odporučenie Americkej urologickej asociácie z roku 2014 a Európskej urologickej asociácie z roku 2016 založené na medicíne dôkazu:

- Zhodnotenie anamnézy, životného štýlu vrátane dietetických návykov.
- Chemická analýza krvi, rozbor moču u pacienta s novo diagnostikovanými močovými kameňmi.
- Vyšetrenie koncentrácie intaktného parathormónu (PTH) v krvi.
- Ak je k dispozícii kameň, odporúča sa aspoň raz vykonať jeho chemickú analýzu.
- Zhodnotenie dostupných zobrazovacích vyšetrení.
- U vysokorizikových pacientov urobiť metabolické testy na odhalenie predisponujúcich faktorov rekurujúcej nefrolitiázy.
- Metabolické vyšetrenie: 24 hodinový zber moču pri bežnej strave (urobiť 1 alebo 2-krát) a zhodnotiť celkový objem moču, pH, koncentráciu vápnika, oxalátu, kyseliny močovej, citrátu, sodíka, draslíka a kreatinínu.

Prospektívne štúdie preukázali riziko recidívy obličkových kameňov u 15 % pacientov. Avšak, predvídať riziko rekurencie u pacienta s jedinou epizódou nefrolitiázy je ťažké. V porovnaní so staršími dospelými, mladší dospelí majú z dôvodu predpokladu dlhšieho dožitia vyššiu šancu na recidívu obličkových kameňov.

Charakteristiky spojené s vyšším celoživotným rizikom rekurencie nefrolitiázy:

- mladší vek (< 40 rokov),
- rodinná anamnéza obličkových kameňov,
- opakujúca sa nefrolitiáza.

Charakteristiky spojené s nižším celoživotným rizikom rekurencie nefrolitiázy:

- starší vek (≥ 40 rokov),
- bez predchádzajúcich príznakov obličkových kameňov,
- solitárny jednostranný obličkový kameň menší ako 15 mm.

Akceptovanie potenciálneho darcu obličky s anamnézou nefrolitiázy by sa malo opierať o posúdenie rizika rekurencie choroby a znalosť možných dôsledkov prípadnej rekurencie nefrolitiázy u darcu obličky po nefrektómii. Ak je darca s anamnézou nefrolitiázy napokon akceptovaný, odporúča sa použiť obličku, ktorá bola nefrolitiázou postihnutá.

Za darcu obličky možno akceptovať pacienta s anamnézou jedinej epizódy nefrolitiázy za predpokladu:

- bez hyperkalciúrie, hyperurikémie a metabolickej acidózy,
- bez cystinúrie alebo hyperoxalúrie,
- bez prítomnosti infekcie močových ciest,
- bez viacpočetnej nefrolitiázy alebo nefrokalcinózy viditeľnej na počítačovej tomografii,
- kameň menší ako 1,5 cm alebo potenciálne odstrániteľný kameň počas transplantácie – preferuje sa ex vivo ureteroskopia.

Darcovstvo obličky je nevhodné:

1. Nález nefrokalcinózy alebo obojstranných kameňov.
2. Kamene s vysokým rizikom rekurencie a nespoľahlivou prevenciou ich tvorby:
   - cystínové kamene,
   - struvitové a infekčné kamene.
3. Dedičná alebo iná systémová predispozícia k tvorbe kameňov:
   - primárna hyperoxalúria,
   - distálna renálna tubulárna acidóza,
   - sarkoidóza.
4. Kamene pri zápalových chorobách čriev – po resekcii čreva.
5. Rekurencia nefrolitiázy počas liečby.

Artériová hypertenzia pred darcovstvom obličky

Vysoký krvný tlak nie je kontraindikáciou k darcovstvu obličky. Nevyhnutné je však zhodnotenie ďalších rizikových faktorov, nálezov a liečby potrebnej na udržanie normotenzie.

Odporúča sa (KDIGO 2017):

- Odmerať krvný tlak počas dvoch rozdielnych návštev ambulancie, použiť kalibrovaný prístroj, dodržať správnu metodiku merania krvného tlaku.
- V prípade hraničnej alebo zvýšenej hodnoty tlaku krvi alebo u pacienta so známou artériovou hypertenziou vyhodnotiť tlak krvi použitím ambulantného monitorovania tlaku krvi (ABPM = ambulatory blood pressure monitoring) alebo opakovaním štandardizovaného merania tlaku krvi v ambulancii.
- Akceptovaní môžu byť potenciálni darcovia liečení na artériovú hypertenziu, u ktorých je systolický krvný tlak < 140 mm Hg a diastolický krvný tlak < 90 mm Hg za predpokladu, že pacient užíva maximálne dva antihypertenzívne lieky a nie sú nálezy suponujúce poškodenie cieľových orgánov (zvýšená albuminúria > 30 mg/deň alebo ACR > 30 mg/g, znížená glomerulová filtrácia GFR < 60 ml/min/1,73 m^2, hypertrofia ľavej komory, hypertenzná retinopatia).
- V rozhodovaní je potrebné vziať do úvahy aj ďalšie pridružené choroby, napríklad metabolický syndróm.
- Potenciálni darcovia obličky liečení na vysoký tlak krvi by mali byť poučení o tom, ako môžu zmenou životného štýlu ovplyvniť modifikovateľné rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb: abstinencia fajčenia, zníženie príjmu alkoholu, zníženie

príjmu sodíka v strave, dosiahnutie optimálnej telesnej hmotnosti a pravidelné cvičenie podľa usmernení pre všeobecnú populáciu.
- Potenciálnych darcov obličky liečených na vysoký tlak krvi je potrebné poučiť o tom, že po darcovstve obličky a aj vekom tlak krvi obvykle stúpa.

Obezita pred darcovstvom obličky

Obezita vo všeobecnosti nie je absolútnou kontraindikáciou k darcovstvu, avšak odporúča sa zhodnotiť riziká pre darcu s ňou spojené. Potenciálni darcovia s obezitou a BMI > 30 kg/m^2 majú byť posúdení individuálne na základe demografických a zdravotných charakteristík.

Všetci potenciálni darcovia majú mať určený BMI (BMI = body mass index) a posúdenie spôsobilosti k darcovstvu má zahŕňať aj hodnotenie rizikových faktorov spojených s obezitou (mikroalbuminúria, porucha glukózovej tolerancie, hyperlipidémia, kardiovaskulárne choroby, spánkové apnoe a choroby pečene).

V súvislosti s obezitou sa odporúča (KDIGO 2017):
- Pacientom s BMI > 35 kg/m^2, najmä ak sú prítomné iné pridružené choroby, darcovstvo vyhovoriť.
- Obéznych potenciálnych darcov motivovať k redukcii hmotnosti pred darcovstvom obličky.
- Obézni pacienti by mali byť informovaní o akútnych aj dlhodobých zdravotných rizikách, najmä ak sú prítomné iné pridružené choroby.
- Každému živému darcovi majú byť poskytnuté informácie o zdravom životnom štýle.
- Pacienti, ktorí v minulosti podstúpili bariatrickú liečbu, majú byť detailnejšie vyšetrení s ohľadom na riziko nefrolitiázy.

Porucha glukózovej tolerancie a diabetes mellitus pred darcovstvom obličky

Pacienti s diabetes mellitus alebo poruchou glukózovej tolerancie alebo jedinci s vysokým rizikom rozvoja cukrovky môžu mať vyššie riziko vzniku diabetickej nefropatie a v prípade, že sa stali darcami obličky, nefropatia v solitárnej obličke môže mať rýchlejší priebeh. Preto je znalosť anamnézy cukrovky vrátane jej rodinného výskytu či gestačného diabetes mellitus zásadná. Podľa odporúčania Amsterdamského fóra o starostlivosti o živého darcu obličky z roku 2004 boli potenciálni darcovia s poruchou glukózovej tolerancie alebo diabetes mellitus 1. a 2. typu pre darcovstvo obličky kontraindikovaní. Odporúčania KDIGO z roku 2017 sú menej prísne.

Odporučený postup vyšetrenia poruchy glukózovej tolerancie a diabetes mellitus u potenciálneho živého darcu obličky:
- Glykémia nalačno aspoň dvakrát.
- Pri anamnéze gestačného diabetes mellitus, rodinnej anamnéze cukrovky u prvostupňového príbuzného alebo ak je zvýšená glykémia nalačno, odporúča sa urobiť orálny glukózový tolerančný test (oGTT).
- oGTT sa odporúča urobiť aj u potenciálnych darcov s BMI > 30 kg/m².

- Na stanovenie diagnózy diabetes mellitus sa používajú kritériá platné pre všeobecnú populáciu (Tabuľka č. 4).
- Diabetes mellitus 1. typu je kontraindikáciou k darcovstvu obličky.
- Rozhodnutie o akceptovaní potenciálneho darcu obličky s poruchou glukózovej tolerancie alebo diabetes mellitus 2. typu je prísne individuálne a má brať do úvahy demografické a zdravotné charakteristiky vzťahujúce sa k akceptabilným rizikám transplantačného programu.
- Potenciálni darcovia obličky s poruchou glukózovej tolerancie alebo diabetes mellitus 2. typu majú byť poučení o riziku progresie choroby, ktoré môže viesť k poškodeniu cieľových orgánov.

Tabuľka č. 4

Diagnostika poruchy glukózovej tolerancie a diabetes mellitus – orálny glukózový tolerančný test

Stanovenie glykémie	Normálna glukózová regulácia	Porucha glukózovej tolerancie	Diabetes mellitus
V čase 0 (nalačno)	≤ 6,0 mmol/l	6,1 – 6,9 mmol/l	≥ 7,0 mmol/l
60 min. po podaní 75 g glukózy		7,8 – 11,0 mmol/l	
120 min. po podaní 75 g glukózy	≤ 7,7 mmol/l	< 7,8 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l

Dyslipidémia pred darcovstvom obličky

Vyšetrenie profilu lipidov nalačno (vrátane celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triacylglycerolov) má byť súčasťou hodnotenia kardiovaskulárneho rizika pred darcovstvom obličky. Hodnotenie dyslipidémie vo vzťahu k darcovstvu obličky má brať do úvahy zníženú koncentráciu HDL cholesterolu, prítomnosť poruchy glukózovej tolerancie a ďalších nálezov v rámci metabolického syndrómu a vek potenciálneho darcu pod 50 rokov. Hypertriacylglycerolémia je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárnych chorôb.

Rozhodnutie o akceptovaní potenciálneho darcu obličky s dyslipidémiou má byť individualizované a má sa opierať o demografické a zdravotné charakteristiky vzťahujúce sa k akceptabilným rizikám transplantačného programu. Sama o sebe nie je dyslipidémia kontraindikáciou k darcovstvu obličky.

Fajčenie pred darcovstvom obličky

Fajčenie je silný modifikovateľný rizikový faktor rozvoja kardiovaskulárnych chorôb, respiračných chorôb a rakoviny. Fajčenie môže spôsobiť poruchu funkcie obličiek prostredníctvom mikrovaskulárneho poškodenia a akceleráciou aterosklerózy. Nedávna meta-analýza založená na údajoch od takmer 5 miliónov osôb odhalila, že počas sledovaného obdobia 4 až 16 rokov v porovnaní s nefajčiarmi mali akútni fajčiari riziko terminálneho zlyhania obličiek zvýšené na 76 %, abstinujúci fajčiari 45 %. V 12 ročnom horizonte po

darcovstve obličky bola úmrtnosť darcov, ktorí fajčili približne 5-násobne vyššia v porovnaní s nefajčiarmi.

Odporúča sa potenciálnych darcov obličiek motivovať k abstinencii nikotínu. Neexistujú jednotné názory na to, či fajčiar môže alebo nemôže darovať obličku. Niektoré transplantačné centrá vyžadujú abstinenciu fajčenia pred operáciou s cieľom znížiť perioperačné riziká, neexistuje však konsenzus ako dlho pred operáciou to má byť. Rozhodnutie akceptovať darcu obličky – fajčiara sa má opierať o demografické a zdravotné charakteristiky vzťahujúce sa k akceptabilným rizikám transplantačného programu.

Prevencia prenosu infekčných chorôb od živého darcu

Riziko prenosu infekčnej choroby z darcu na príjemcu možno znížiť dôsledným vyšetrením darcu vrátane klinickej a epidemiologickej anamnézy (behaviorálna, cestovná) a mikrobiologické testovanie. Skríning by mal brať do úvahy dostupné testovacie metódy a diagnostické okná prenosu infekcie pri negatívnom výsledku. V prípade infikovaných darcov musí byť riziko prenosu vyvážené očakávaným prínosom pre príjemcu, vrátane posúdenia možnosti liečby pred darcovstvom a profylaxie príjemcu, ak to bude potrebné. Je tiež potrebné informovať príjemcu o všetkých známych rizikách spojených s prenosom obličky
od infikovaného darcu.

Pred darovaním obličky sa odporúča (KDIGO 2017):

- Posúdiť riziko prenosu vírusu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírusu hepatitídy B (HBV) a vírusu hepatitídy C (HCV).
- U potenciálneho živého darcu sa odporúča posúdiť faktory spojené so zvýšenou pravdepodobnosťou endemických alebo neočakávaných infekcií vrátane geografických, sezónnych a environmentálnych expozícií.
- U potenciálneho darcu obličky sa odporúča testovať HIV, HBV, HCV, cytomegalovírus (CMV), Epstein-Barrovej vírus (EBV) a Treponema pallidum (syfilis).
- V prípade pozitívnej anamnézy alebo z rozhodnutia regionálneho epidemiológia sa odporúča testovanie na Mycobacterium tuberculosis, Strongyloides, Trypanosoma cruzi, West Nile virus, Histoplasmosis, Coccidiomycosis.
- Skríning rizikových faktorov infekcie a mikrobiologické testy by sa mali vykonať alebo aktualizovať v čo najkratšom čase pred darcovstvom. V prípade HIV, HBV a HCV by sa mal skríning urobiť v období nie dlhšom ako 28 dní pred darcovstvom.
- Ak sa u kandidáta na darcovstvo zistí potenciálne prenosná infekčná choroba, všetci zúčastnení, t.j. potenciálny darca, plánovaný príjemca a transplantačný tím, by mali zvážiť riziká a prínosy darcovstva.

Hepatitída B

Každý potenciálny darca obličky by mal podstúpiť testovanie na protilátky proti jadrovému antigénu hepatitídy B (anti-HBcAb) a povrchový antigén hepatitídy B (HBsAg). Testovanie nukleovej kyseliny HBV DNA (HBV = vírus hepatitídy B) metódou PCR (polymerázová reťazová reakcia) môže pomôcť stratifikovať potenciálnych darcov z endemických oblastí,

ktorí sú anti-HBcAb+, pacientov s možnými zmutovanými infekciami HBV, pacientov s abnormálnou funkciou pečene alebo anamnézou choroby pečene neznámej etiológie.

Testovanie na HBV sa má urobiť čo najkratšie pred dátumom nefrektómie, maximálne do 28 dní pred darcovstvom. Transplantácia obličky od HBsAg+ darcu je kontraindikovaná pre HBV negatívneho príjemcu, ale možno ju zvážiť u HBsAg+ príjemcu alebo pacienta s dostatočnou koncentráciou ochranných protilátok proti HBV za predpokladu informovaného súhlasu príjemcu, možnosti antivírusovej liečby a monitorovania príjemcu po transplantácii obličky od infikovaného darcu. Transplantácia obličky od darcu anti-HBcAb+/HBsAg-/HBVDNA- je spojená s malým rizikom prenosu HBV infekcie.

Testovanie HBV DNA sa má vykonať u potenciálnych darcov s izolovaným HBcAb+ nálezom. Ak je darca anti-HBc+/HBV DNA-, riziko prenosu je zanedbateľné, najmä ak je príjemca anti-HBsAb+ alebo bol účinne imunizovaný voči HBV. Aj v tomto prípade však má byť potenciálny príjemca informovaný o síce malom, ale nevylúčenom riziku prenosu infekcie a následnej potrebe monitorovania.

Hepatitída C

Každý potenciálny darca obličky by mal podstúpiť testovanie na infekciu HCV v čo najkratšom čase pred dátumom nefrektómie, maximálne do 28 dní pred darcovstvom. Pred zavedením priamo pôsobiacich antivírusových liečiv proti HCV bola táto infekcia kontraindikáciou k darcovstvu obličky. Dôvodom nebolo len riziko prenosu HCV infekcie na príjemcu,
ale aj riziko vzniku sekundárnej glomerulonefritídy u darcu. Nie je zodpovedaná otázka ako sa postaviť k transplantácii obličky od HCV+ darcu v ére dostupnosti látok s priamym antivírusovým účinkom. Samozrejme, najlepšie je použiť obličku od darcu HCV negatívneho. V ére nedostatku orgánov a s vedomím, že sú k dispozícii účinné antivirotiká proti HCV infekcii, ktoré podľa väčšiny štúdií navodia trvalú antivirotickú odpoveď, môže mať zmysel liečiť infikovaného potenciálneho darcu po dobu najmenej 12 týždňov a následne darcovstvo akceptovať.

Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti

Každý potenciálny darca obličky by mal podstúpiť testovanie na infekciu HIV v čo najkratšom čase pred dátumom nefrektómie, maximálne do 28 dní pred darcovstvom. HIV infekcia
je kontraindikáciou pre darcovstvo orgánov pre HIV negatívnych príjemcov. Testy na detekciu HIV zahŕňajú stanovenie protilátok proti antigénom, priamu detekciu vírusovej nukleovej kyseliny (metódou PCR) alebo stanovenie HIV antigénu p24. V súčasnosti sa v prvej línii bežne používa stanovenie protilátok proti HIV, metóda je však spojená s rizikom diagnostického omylu z dôvodu falošnej negativity, pretože vývoj proti HIV po expozícii vírusom je približne 22 dní až 6 mesiacov. Testovanie RNA PCR môže skrátiť diagnostické okno na 5,6 až 10,2 dňa.

Na Slovensku patrí HIV pozitivita darcu ku kontraindikáciám odberu obličky.

Odporúčania, týkajúce sa mikrobiologického testovania zahŕňajú:

- Všetci potenciálni darcovia orgánov (živí alebo mŕtvi) by mali byť testovaní na protilátky proti HIV (t.j. anti-HIV 1/2). Každý potenciálne HIV rizikový darca má byť testovaný aj na HIV RNA pomocou PCR alebo HIV antigén p24. Výsledky by mali byť dostupné pred transplantáciou.
- Všetci potenciálni darcovia orgánov (živí alebo mŕtvi) by mali byť testovaní na protilátky proti HCV a HCV RNA metódou PCR. Výsledky by mali byť dostupné pred transplantáciou.
- Všetci potenciálni darcovia orgánov (živí alebo mŕtvi) by mali byť testovaní na protilátky proti HBc a na HBsAg. Výsledky by mali byť dostupné pred transplantáciou.
- Ako už bolo uvedené, testy u živých darcov by nemali byť staršie ako 28 dní k termínu operácie.

Epstein-Barrovej vírus (EBV)

Prítomnosť anti-EBV protilátok u potenciálneho darcu znamená v minulosti prekonanú infekciu s rizikom reaktivácie latentného vírusu a rozvojom infekcie u imunosuprimovaného príjemcu.

Zatiaľ čo detekcia EBV u živého darcu vo všeobecnosti darcovstvo nevylučuje, prenos infekcie na príjemcu môže viesť k širokému spektru komplikácií–asymptomatická virémia, infekčná mononukleóza, postransplantačná lymfoproliferatívna choroba (PTLD). Prenos infekcie
je rizikovejší najmä u EBV negatívnych detí. Preto ak je darca EBV+ a detský príjemca je EBV-, vyžaduje sa po transplantácii klinická ostražitosť. Riziko vzniku PTLD je dané najmä náložou EBV a intenzitou imunosupresívnej liečby.

Cytomegalovírus (CMV)

Cytomegalovírusová choroba po transplantácii môže súvisieť s reaktiváciou latentnej infekcie u príjemcu alebo prenosom infekcie obličkou od CMV+ darcu. Laboratórne metódy pre diagnostiku CMV sú sérologické testy, stanovenie antigenémie a stanovenie CMV DNA metódou PCR, ktorá sa využíva najčastejšie. Hlavnou klinickou pomôckou je stratifikácia rizika CMV choroby na základe stavu darcu a príjemcu. Prítomnosť anti-CMV protilátok u potenciálneho darcu poukazuje na v minulosti prekonanú infekciu, darcovstvo obličky nekontraindikuje.

Primárna infekcia u imunokompromitovaného príjemcu je vo všeobecnosti závažnejšia ako reaktivácia. Najvyššie riziko infekcie je u séronegatívnych príjemcov, ktorí dostanú obličku od séropozitívnych darcov. Na základe výsledkov sérologických testov možno po transplantácii obličky u príjemcu zvoliť vhodný monitoring a / alebo antivírusovú profylaxiu.

Syfilis

Prenos syfilisu z darcu na príjemcu je možný. Na vyšetrenie potenciálneho darcu sa používajú dva typy sérologických testov – netreponémový a treponémový. Netreponémový test je namierený proti antigénom uvoľneným z rozpadnutých buniek Treponema pallidum, ktoré predstavujú zmes kardiolipínu, cholesterolu a iných lipidových substancií a môžu cirkulovať v krvi rôzne dlhú dobu po prekonanej infekcii. Reaktivita proti kardiolipínu obvykle vymizne do 1 až 2 rokov po úspešnej liečbe syfilisu. Treponémové testy odhaľujú protilátky proti Treponema pallidum, ktoré majú tendenciu pretrvávať po celý zvyšok života, preto nedokážu rozlišovať medzi dávnou, nedávnou alebo liečenou infekciou.

Potenciálni darcovia sú testovaní netreponémovým, nešpecifickým reagínovým testom odporúčaným na skríningové vyšetrenie na syfilis (RPR – rýchly plazmatický reagínový test), existuje však možnosť falošne pozitívnej reagínovej reakcie (kolagenózy, gravidita, chronické infekcie atď.). Súčasne s RPR testom odporúča WHO urobiť aj TPPA – aglutinačný test s treponémovým antigénom naviazaným na latexové častice. V prípade nejednoznačného výsledku TPPA testu alebo pri prvom pozitívnom náleze TPPA (RPR) sa podľa odporučenia WHO vykonáva špecifický test Imunoblot.

S ohľadom na problémy týkajúce sa testovania na syfilis a menším časovým obmedzeniam u potenciálnych živých darcov obličky v porovnaní s mŕtvymi, odporúča sa, ak je to možné, skríning netreponémovým testom doplniť testom treponémovým.

Pri dôkaze latentnej infekcie u darcu možno po vhodne načasovanej liečbe (napr. penicilínom) pred darcovstvom a za predpokladu informovaného súhlasu príjemcu transplantáciu obličky urobiť. Následne sa však vyžaduje monitorovanie príjemcu obličky.

Tuberkulóza

Incidencia tuberkulózy (TBC) po transplantácii sa výrazne líši v závislosti od lokálnej prevalencie TBC infekcie. Štúdie v Spojených štátoch amerických a v Európe odhadujú, že sa TBC vyvinie u 0,35 % až 6,6 % príjemcov orgánov, a že 4 % prípadov súvisia s prenosom infekcie od darcu.

Odporúčania pre diagnostiku a manažment TBC u darcov orgánov:

1. Stratifikovať riziko TBC u potenciálnych darcov:
   - podľa miesta narodenia, bydliska alebo cestovania do geograficky endemického regiónu, vzostup rizika pri pobyte dlhšom ako 3 mesiace v regióne s vysokou prevalenciou,
   - podľa sociálneho rizika, práce v zdravotníctve, práce vo väzniciach alebo uväznenia, známeho kontaktu s TBC, u bezdomovcov, pri nadmernom užívaní alkoholu alebo iných látok,
   - podľa zdravotných rizikových faktorov vrátane anamnézy neliečenej TBC alebo rádiografického dôkazu prekonanej TBC; so zvýšeným rizikom TBC koreloval aj nízky BMI a diabetes mellitus.
2. Röntgenová snímka hrudníka u všetkých potenciálnych darcov.

3. U darcov zo stredne a vysoko rizikových krajín zvážiť mikroskopické vyšetrenie moču, kultiváciu moču na mykobaktérie a vyšetrenie močovo-pohlavného systému zobrazovacími metódami.
4. Zvážiť imunologické testovanie: tuberkulínový kožný test (TST = tuberculin skin testing) alebo IGRA test pomocou interferónu gama (IGRA = Interferon Gamma Release Assay):
   - diagnostické testy na latentnú TBC infekciu sú obmedzené citlivosťou a majú relatívne nízku prediktívnu hodnotu,
   - imunologické testovanie všetkých potenciálnych darcov alebo selektívne testovanie na základe rizikového profilu,
   - asymptomatické osoby s pozitívnym imunologickým testom bez príznakov aktívnej tuberkulózy sú považované za pacientov s latentnou tuberkulózou.
5. Aktívna tuberkulóza je kontraindikáciou k darcovstvu. Riziko prenosu infekcie od darcu liečeného na tuberkulózu klesá s časom od ukončenia liečby. Transplantáciu možno urobiť za predpokladu informovaného súhlasu darcu, zváženia následnej chemoprofylaxie a náležitého monitorovania pod dohľadom ftizeológa.
6. Potenciálny živý darca obličky s latentnou TBC infekciou má dostať chemoprofylaxiu v súlade s regionálnymi alebo národnými usmerneniami. Za predpokladu informovaného súhlasu darcu, zváženia následnej chemoprofylaxie a náležitého monitorovania pod dohľadom ftizeológa možno zvážiť transplantáciu obličky od darcu s latentnou infekciou. Chýbajú však informácie o optimálnom trvaní liečby pred darcovstvom a načasovaní transplantácie.

Skríning malignity pred darcovstvom obličky

Potenciálny darca obličky by mal podstúpiť skríning malignity v súlade s usmerneniami pre správnu klinickú prax krajiny alebo regiónu, v ktorom žije alebo v ktorom sa má transplantácia urobiť.

Všeobecne platí, že malignita je kontraindikáciou k darcovstvu. V niektorých prípadoch malignity s nízkym rizikom prenosu, jasným liečebným plánom a minimálnym rizikom pre darcu možno darovanie zvážiť.

Výber a odporúčania na základe KDIGO 2017:

- Pri náleze jednoduchej cysty (Bosniak I) za predpokladu, že existujú presvedčivé dôvody použiť na transplantáciu kontralaterálnu obličku, možno obličku s cystou ponechať darcovi.
- Použitiu obličky s cystou Bosniak II by malo predchádzať posúdenie prítomnosti solídnych útvarov, septovania a kalcifikácií na predoperačnej počítačovej tomografii (alebo magnetickej rezonancii), aby sa predišlo transplantácii obličky s cystickým karcinómom z renálnych buniek.
- Potenciálny darca s nálezom cysty Bosniak III – IV, alebo s malým karcinómom z renálnych buniek (T1a) liečiteľným nefrektómiou môže byť pre darcovstvo akceptovaný. V tomto prípade je nutné individuálne posúdenie každého jednotlivého prípadu.

- Potenciálny darca s anamnézou vyliečenej rakoviny s nízkym rizikom prenosu alebo rekurencie môže byť pre darcovstvo akceptovaný. V tomto prípade je nutné individuálne posúdenie každého jednotlivého prípadu.

Kategórie spojené s rizikom rekurencie malignity podľa KDIGO 2017:

- **Bez signifikantného rizika** sú potenciálni darcovia s benígnym nádorom, kde bola vylúčená malignita. V tomto prípade sú potenciálni darcovia považovaní za štandardných vo vzťahu k darcovstvu.
- **Minimálne riziko** je definované nádormi s frekvenciou prenosu z darcu na príjemcu v rozmedzí 0 – 0,1 %. Patria sem nádory ako: nemelanotická rakovina kože, neinvazívny nádor močového mechúra (len pre nerenálne darcovstvo), malý papilárny alebo folikulárny karcinóm štítnej žľazy a solitárny, dobre diferencovaný karcinóm z renálnych buniek veľkosti ≤ 1 cm.
- **Nízke riziko** (0,1 – 1 % prenosných udalostí transplantovaným orgánom od postihnutého darcu) zahŕňa malý karcinóm z renálnych buniek (1 – 2,5 cm), low grade tumory centrálneho nervového systému (CNS), vyzretý teratóm CNS, solitárny papilárny karcinóm štítnej žľazy (0,5 – 2 cm), minimálne invazívny folikulárny karcinóm (1 – 2 cm) a pred minimálne 5 rokmi liečenú malignitu s viac ako 99 % pravdepodobnosťou vyliečenia (okrem nádorov CNS).
- **Stredné riziko** (1 – 10 % prenosných udalostí transplantovaným orgánom od postihnutého darcu) zahŕňa in situ karcinóm prsníka a hrubého čreva, resekovaný, dobre diferencovaný karcinóm z renálnych buniek (4 – 7 cm) a pred minimálne 5 rokmi liečenú malignitu s 90 – 99 % pravdepodobnosťou vyliečenia (okrem nádorov CNS).
- **Vysoké riziko** (> 10 % prenosných udalostí transplantovaným orgánom od postihnutého darcu) zahŕňa dávna anamnéza malígneho melanómu, leukémie, lymfómu alebo neuroendokrinného nádoru, karcinómu prsníka alebo hrubého čreva alebo vyššieho štádia, choriokarcinóm, akýkoľvek CNS nádor s komorovo-peritoneálnym alebo komorovo-artériovým skratom, metastázy alebo high grade tumory (III/IV), sarkóm, karcinóm pľúc I/IV, karcinóm z renálnych buniek > 7 cm. Patria sem aj nádory so zle predpovedateľným biologickým správaním, nekuratívne nádory alebo nádory s pravdepodobnosťou vyliečenia < 90 % a všetky ďalšie aktívne nádory, ktoré neboli spomenuté vyššie.

Autori vyššie uvedenej klasifikácie navrhli, že orgány od darcov s „minimálnym rizikom“ malignity môžu byť použité na transplantáciu po dôslednom klinickom zhodnotení, a za predpokladu informovaného súhlasu príjemcu.

Autori tiež navrhli, že orgány od darcov so „stredným rizikom“ malignity môžu byť použité na transplantáciu u príjemcov, ktorí sú ohrození na živote pri nedostupnosti transplantácie v krátkom časovom horizonte, a za predpokladu informovaného súhlasu príjemcu. Uvedená klasifikácia nerozlišuje živého a mŕtveho darcu.

U potenciálneho živého darcu je skríning malignity zameraný na dva ciele. Prvým cieľom je ochrana zdravia darcu. Darcovstvo obličky a s ním spojený pokles glomerulovej filtrácie

môže ohroziť dlhodobé zdravotné výsledky v prípade rekurencie malignity a potreby liečby s nefrotoxickými alebo kardiotoxickými vedľajšími účinkami (napr. chemoterapia, radiačná liečba). Druhým cieľom je znížiť riziko prenosu malignity cez transplantovaný orgán od darcu príjemcovi.

Zhodnotenie rizika rekurencie rakoviny sa opiera o údaje zo všeobecnej populácie, priemerný čas rekurencie sa líši podľa typu rakoviny. Rozhodnutie o spôsobilosti živého darcu s anamnézou liečenej malignity darovať obličku, by sa malo opierať o vyjadrenie onkológa, ktorý posúdi mieru rizikovosti rekurencie choroby, riziko prenosu malignity na darcu a celoživotné sledovanie darcu s opakovanou potrebou zobrazovacích metód s potenciálne nefrotoxickým účinkom (CT s jódovým kontrastom alebo magnetická rezonancia s gadolíniom).

Predchádzajúce odporučenia na hodnotenie spôsobilosti k darcovstvu obvykle živých darcov s anamnézou malignity kontraindikovali.

Amsterdamské fórum v roku 2004 okrem anamnézy a klinického vyšetrenia odporučilo vyšetrenia zamerané na vylúčenie skrytej malignity pred darcovstvom, a to najmä u osôb starších ako 50 rokov alebo s rizikovými faktormi vrátane pozitívnej rodinnej anamnézy.

Amsterdamské fórum akceptuje za darcu pacienta v minulosti liečeného pre malignitu s nízkym rizikom prenosu, ak:

- predchádzajúce liečenie malignity neznižuje renálnu rezervu alebo nezvyšuje riziko rozvoja terminálneho zlyhania obličiek,
- predchádzajúce liečenie malignity nezvyšuje riziko spojené s nefrektómiou,
- špecifická rakovina je liečiteľná a riziko prenosu rakoviny je nízke (napr. rakovina hrubého čreva pred viac ako 5 rokmi, nemelanómová rakovina kože, in situ karcinóm krčka maternice).

Prístup rôznych krajín k darcovstvu sa však v posledných rokoch líši. V rámci transplantačnej politiky USA je vo vybraných prípadoch možné akceptovať aj darcu s liečiteľným karcinóm z renálnych buniek. Použitiu obličky od živého darcu s anamnézou liečenej malignity musí predchádzať informovanie darcu a príjemcu o tom, že prenos malígnej choroby sa nedá úplne vylúčiť.

Genetické choroby u potenciálneho živého darcu

Súčasťou vyšetrenia potenciálneho darcu obličky je rodinná anamnéza cielene na výskyt geneticky podmienených chorôb so spresnením typu choroby, času objavenia sa príznakov a extrarenálnych prejavov choroby. Ak sú potenciálny darca obličky a príjemca v geneticky blízkom vzťahu, je potrebné, pokiaľ je to možné, určiť príčinu zlyhania obličiek.

KDIGO 2017 odporúčajú:

- V prípade, že ide o geneticky podmienenú chorobu obličiek, ktorá môže spôsobiť ich zlyhanie, darca by nemal byť akceptovaný,

- Potenciálny darca musí poskytnúť informovaný súhlas s genetickým vyšetrením, ak je potrebné pre hodnotenia spôsobilosti k darcovstvu. Potenciálny darca má byť informovaný o možnom dopade výsledku genetického testovania na zdravotné a sociálne poistenie v súvislosti s rizikom diagnostiky genetickej choroby obličiek.
- Ak napriek genetickému vyšetreniu ostane neistota, či potenciálny darca obličky má alebo nemá geneticky podmienenú chorobu obličiek, a či táto choroba môže spôsobiť zlyhanie obličiek, darcovstvo možno uskutočniť len po informovaní potenciálneho darcuo rizikách darcovstva v prípade, že sa choroba prejaví v neskoršej fáze života.

Genetické choroby obličiek zahŕňajú polycystickú chorobu obličiek spôsobenú autozómovo dominantným prenosom (ADPKD), atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS), Alportov syndróm, Fábryho chorobu, familiárnu fokálnu segmentovú glomerulosklerózu (FSGS) a autozómovo dominantne podmienenú tubulointersticiálnu chorobu obličiek (ADTKD). Rodinná anamnéza geneticky determinovanej choroby obličiek s autozómovo recesívnym spôsobom dedičnosti (cystinóza alebo niektoré formy familiárnej FSGS) zvyčajne nie sú kontraindikáciou k darcovstvu obličky od živého darcu.

Autozómovo dominatná polycystická choroba obličiek
Pacienti s autozómovo dominantnou polycystickou chorobou obličiek (ADPKD = Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease) nemôžu byť darcami obličky. Potenciálni darcovia obličiek s rodinnou anamnézou ADPKD u prvostupňových príbuzných môžu byť akceptovaní pre darcovstvo, ak sa u nich špecifickými zobrazovacími metódami vzťahujúcimi sa k veku alebo genetickým vyšetrením vylúči ADPKD.

Choroba obličiek s mutáciou génu pre PKD2 sa prejavuje neskôr ako PKD1. Kým 40 a viac ročný jedinec s normálnym sonografickým nálezom, alebo ojedinelou cystou v jednej obličke pri ultrasonografickom vyšetrení môže byť darcom obličky pre prvostupňového príjemcu s ADPKD, u mladšieho darcu v podobnom vzťahu k príjemcovi len negatívny sonografický nález nestačí a požaduje sa CT alebo MR vyšetrenie.

Až 15 % pacientov s podozrením na ADPKD má negatívny komplexný skríning na genetickú mutáciu. Význam genetického testovania potenciálneho darcu obličky je opodstatnený len vtedy, ak prvostupňový príjemca obličky s ADPKD má potvrdenú genetickú mutáciu PKD1 alebo PKD2.

Alportov syndróm
Alportov syndróm je familiárna glomerulopatia, pri ktorej je postihnutá funkcia glomerulov v dôsledku stenčenia glomerulovej bazálnej membrány z dôvodu porušenej syntézy α-reťazcov kolagénu IV. Najčastejšie ide o mutáciu génu pre α5 reťazec kolagénu IV, menej často
je príčinou mutácia génu pre α_3 alebo α_4 reťazec. Dedičnosť môže byť viazaná na chromozóm X (približne 80 % postihnutých rodín), autozómovo recesívna (15 % rodín) alebo autozómovo dominantná (veľmi zriedkavé). Postihnutie obličiek sa prejavuje nefritickým alebo nefrotickým syndrómom, pri plne vyvinutom Alportovom syndróme sa pridružuje obojstranná

porucha sluchu a zraku. Patrí sem obojstranná strata sluchu vo vysokých frekvenciách, predný lentikonus (patognomický nález u 15 – 20 % prípadov), makulopatia, zadná polymorfná dystrofia rohovky a erózie rohovky.

Nepriaznivá prognóza s rozvojom terminálneho zlyhania obličiek pred štyridsiatym rokom života je typická pre mužov s Alportovým syndrómom a dedičnosťou viazanou na X chromozóm. U väčšiny európskych žien (95 %) s heterozygotnou vlohou viazanou na X chromozóm sa objavuje mikroskopická hematúria bez progresívneho poklesu obličkových funkcií. Sú opísané prípady, keď matka s heterozygotnou vlohou pre Alportov syndróm a mikroskopickou hematúriou darovala obličku svojmu synovi. Staršiu pacientku s Alportovým syndrómom a heterozygotnou vlohou možno akceptovať ako darkyňu obličky, ak sa v čase posúdenia spôsobilosti k darcovstvu zistí dobrá funkcia obličiek, nie je prítomná proteinúria ani artériová hypertenzia. Negatívny nález u mladších žien s Alportovým syndrómom a heterozygotnou vlohou nezaručuje vývoj progresívneho poškodenia obličiek v budúcnosti.

Fábryho choroba

Fábryho choroba alebo sfingolipidóza je metabolická lyzozómová choroba s frekvenciou 1 : 40000. Ide o mutáciu génu na dlhom ramene chromozómu X kódujúceho lyzozomálny enzým α-galaktozidázu (α-GAL). Výsledkom je znížená alebo chýbajúca aktivita alfa-GAL, čo má za následok ukladanie depozitov globotrialosylceramidu (CL-3) v endoteli a viscerálnych tkanivách. Proces vedie k multisystémovému poškodeniu obličiek, srdca a CNS.

Klinické príznaky zahŕňajú neuropatickú bolesť, angiokeratómy, chronickú chorobu obličiek s proteinúriou, hypertrofiu ľavej komory, arytmie a cievne príhody. Príznaky sa obvykle objavujú v detstve, avšak niekedy môžu ostať nepoznané až do dospelosti. Veľká časť postihnutých mužov dospeje vo veku 35 – 45 rokov do terminálneho zlyhania obličiek. U žien s heterozygotnou formou choroby sa môže objaviť mikroskopická hematúria a leukocytúria, zlyhanie obličiek je zriedkavé (u menej ako 1 % postihnutých žien). Existuje veľmi málo informácií o darcovstve obličky od žien s heterozygotnou formou Fábryho choroby. Podobne ako pri Alportovom syndróme, aj tu sa odporúča pri zvažovaní darcovstva brať do úvahy vek potenciálnej darkyne.

Familiárna fokálna segmentová glomeruloskleróza

V posledných rokoch bolo opísaných veľa dedičných foriem familiárnej fokálnej segmentovej glomerulosklerózy (FSGS), spôsobených mutáciami génov pre bielkoviny, ktoré sú dôležité pre funkciu podocytov. Sú opísané prípady rozvoja FSGS, proteinúrie a zlyhania solitárnej obličky u darcov v rôznom čase po nefrektómii, ktorí darovali obličku súrodencom so zlyhaním obličiek na podklade FSGS.

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

Existujú prípady, keď sa u jedincov, ktorí darovali obličku geneticky blízkym príbuzným s anamnézou atypického hemolyticko-uremického syndrómu (aHUS) vyvinul rok po darcovstve aHUS. Genetické testovanie na vylúčenie aHUS u potenciálneho darcu obličky nemusí byť spoľahlivé, hoci je mutácia génu u príjemcu známa. Názory na darcovstvo obličky

sa v týchto prípadoch líšia. Niektoré transplantačné centrá akceptujú darcov s negatívnym genetickým nálezom pre geneticky príbuzných pacientov s anamnézou zlyhania obličiek z dôvodu aHUS.

Tehotenstvo a darcovstvo obličky

Ak je potenciálnou darkyňou obličky žena v plodnom veku, odporúča sa s ňou hovoriť o plánoch na tehotenstvo. U žien, ktoré už boli gravidné, by sa malo pátrať po gestačnej hypertenzii, preeklampsii alebo eklampsii. Pred vykonaním rádiologických testov vrátane CT angiografie by mala byť vylúčená ťarchavosť spoľahlivými testom – kvantitatívne stanovenie koncentrácie ľudského choriogonadotropínu (β-hCG).

Odporúčania podľa KDIGO 2017:

- Darovať obličku počas tehotenstva sa neodporúča.
- Ženy by nemali byť vylúčené z darcovstva len preto, že plánujú tehotenstvo po darcovstve obličky.
- Ženy s anamnézou gestačnej hypertenzie, preeklampsie alebo eklampsie môžu byť akceptované ako darkyne obličky, ak sú dlhodobé riziká vyplývajúce z darcovstva prijateľné. O potenciálnych rizikách však majú byť informované.
- Rozhodnutie darovať obličku v prvom roku po pôrode by malo byť zvážené s ohľadom na psychologické potreby matky a dieťaťa, anestéziu a analgéziu dojčiacej matky.
- Ženy v plodnom veku by mali byť informované o potrebe chrániť sa pred počatím v čase, keď sa zotavujú po darcovskej nefrektómii.
- Tehotenský test so stanovením koncentrácie β-hCG sa má vykonať bezprostredne pred darovaním obličky a má byť negatívny.
- Ženy v plodnom veku, ktoré sa rozhodli darovať obličku, majú byť poučené o tom, ako znížiť riziko komplikácií počas nasledujúcich gravidít. Napríklad prevencia obezity alebo redukcia hmotnosti môžu znížiť riziko rozvoja preeklampsie.

Psychologické vyšetrenie potenciálneho darcu obličky

Individuálne psychosociálne zhodnotenie a podpora potenciálneho darcu obličky je dôležitá súčasť darcovského procesu. Psychosociálne zhodnotenie má vykonať skúsený zdravotnícky pracovník s príslušným vzdelaním, ktorý nie je zapojený do transplantačného programu. Vyšetrenie sa má urobiť v neprítomnosti potenciálneho príjemcu či iných členov rodiny, aby sa predišlo ovplyvneniu slobodnej vôle darovať obličku. Súčasťou procesu je zhodnotenie psychosociálnej pripravenosti k darcovstvu, poskytnutie podpory a zmiernenie možných obáv spojených s darcovstvom.

Odporúčanie KDIGO 2017 navrhujú:

- informovať potenciálnych darcov o zvyčajne dobrej kvalite života po darovaní obličky,
- transplantačné programy by mali poskytnúť potenciálnym darcom aj darcom, ktorí už obličku darovali psychosociálnu podporu, ak je to potrebné.

Psychosociálne kritériá vylučujúce darcovstvo

Psychosociálne kritériá, ktoré buď vylučujú darcovstvo alebo môžu prerušiť proces hodnotenia darcu až do doby, kým sa problém nevyrieši sú zhrnuté v Tabuľke 5. Darcovstvo by sa nemalo uskutočniť, ak existuje podozrenie alebo dôkazy, že je darcovstvo spojené s očakávaním neprimeraného sekundárneho zisku. Istanbulská deklarácia schválila opatrenia na ochranu jednotlivcov pred predajom orgánov.

Tabuľka č. 5

Psychosociálne faktory, ktoré vylučujú darcovstvo alebo darcovstvo pozastavujú až do vyriešenia problému	
Psychosociálne kontraindikácie k darcovstvu	
1.	Želanie nedarovať alebo viditeľné nestotožnenie sa s darcovstvom.
2.	Dôkaz alebo vysoká miera podozrenia z neprimeraného tlaku na potenciálneho darcu.
3.	Dôkaz alebo vysoká miera podozrenia z neprimeraného alebo nezákonného sekundárneho zisku.
4.	Nedodržanie požiadaviek informovaného súhlasu. To sa týka potenciálnych darcov, ktorí majú napriek poradenstvu nereálne očakávania z darcovstva a možných výsledkov darcovstva.
5.	Psychické poruchy, ktoré možno liečiť s cieľom zlepšiť duševný stav potenciálneho darcu pred a po darovaní obličky.
6.	Abúzus návykovej látky v minulosti alebo v súčasnosti.
7.	Psychosociálny profil, ktorý predpokladá riziko presahujúce prijateľnú mieru pre transplantačný program. Takýto profil môže zahŕňať užívanie návykovej látky alebo chýbanie potrebnej psychosociálnej alebo finančnej podpory.

Možnosti alokácie obličky od živého darcu v prípade biologickej inkompatibility darcu a príjemcu

KDIGO 2017 odporúčajú vyšetriť krvnú skupinu u darcu dvakrát, aby sa predišlo omylu a neúmyselnej ABO inkompatibilnej transplantácii. Ak má darca krvnú skupinu A a príjemca má anti-A protilátky, je potrebné zistiť subtyp krvnej skupiny A. U darcu aj príjemcu sa odporúča stanoviť typizácia HLA antigénov I. triedy, vrátane lokusu C (t.j. A, B, C) a II. triedy, vrátane lokusov DP a DQ (t.j. DP, DQ, DR). Okrem lymfocytotoxickej krížovej skúšky a krížovej skúšky s využitím prietokovej cytometrie sa odporúča aj vyšetrenie špecifických anti-HLA protilátok metódami pevnej fázy tzv. solid phase assays (SPA) napr. testom LUMINEX. Pri AB0 alebo HLA inkompatibilite má byť dvojica informovaná o dostupnosti desenzibilizácie, rizikách a prínosoch tejto liečby a o možnosti párovej výmeny obličiek.

Párová výmena je najlacnejším prístupom v prípade biologickej inkompatibility (HLA alebo AB0) medzi darcom a príjemcom, pretože nevyžaduje nadmieru imunosupresie, nezvyšuje riziko komplikácií a akútnych rejekcií.

Výmenné programy sú užitočné vtedy, ak ich výsledkom je dosiahnutie prijateľnej imunologickej zhody medzi novovytvoreným párom. Živým darcom má byť poskytnutá možnosť cestovať do transplantačného centra príjemcu, avšak skúsenosti centier s dobre rozvinutým výmenným programom ukazujú, že transport obličiek od živých darcov v rámci výmenných programov je bezpečný a nezvyšuje riziko oneskoreného nástupu funkcie štepu. Do procesu párových výmen možno zahrnúť aj altruistického živého darcu.

Výmenný program ostáva problémom, respektíve je málo dostupný pre pacientov s krvnou skupinou 0, najmä ak sú hyperimunizovaní.

V prípade, že nie je možné urobiť párovú výmenu a čakacia doba na transplantáciu obličky od mŕtveho darcu je dlhá, je opodstatnené pristúpiť k AB0 inkompatibilnej transplantácii. História AB0 inkompatibilných transplantácií obličiek začala v roku 1987. AB0 inkompatibilná (AB0i) transplantácia obličky má v súčasnosti porovnateľné liečebné výsledky ako AB0 kompatibilná (AB0c) transplantácia s výnimkou vyššieho výskytu infekčných a niektorých perioperačných komplikácií (Morath, 2017).

V multicentrickej štúdii (Collaborative Transplant Study) bolo v skupine AB0i transplantácií obličiek 3 ročné prežívanie štepov 93,6 % a pacientov 95,4 %, a v kontrolnej skupine pacientov (AB0c) 93,6 % resp. 96,8 %. Pacienti po AB0i transplantácii obličky však mali signfikantne vyšší výskyt úmrtia na infekciu (Opelz, 2015).Pri realizácii AB0i transplantácie obličky je potrebné použiť desenzibilizačnú liečbu, ktorá zahŕňa odstránenie protilátok (aglutinínov), depléciu B-lymfocytov, podanie intravenóznych imunoglobulínov, indukčnú liečbu basiliximabom a udržiavaciu kombináciu imunosupresívnych liekov.
Väčšina európskych transplantačných centier používa modifikáciu švédskeho protokolu z pracoviska v Stockholme (Tyden, 2005). Odstránenie protilátok sa robí plazmaferézou alebo imunoadsorpciou, ktorá môže byť selektívna alebo neselektívna. Počet procedúr, ktoré sa vykonávajú pred transplantáciou závisí od titraizohemaglutinínov v sére recipienta. Cieľovým titrom pred transplantáciou je 1:8. V potransplantačnom období je zvyčajne potrebné pokračovať v eliminácii protilátok v závislosti od aktuálneho titraizohemaglutinínov v sére recipienta. Uvedené eliminačné metódy sa líšia najmä spektrom odstránených komponentov krvnej plazmy. Pri výbere modality na odstránenie protilátok zohľadňujeme širšie imunologické riziko pacienta (potreba súčasného odstránenia iných napr. anti-HLA protilátok), redukciu rizika krvácania ako aj dostupnosť v urgentných situáciách (Genberg, 2010). Intravenózne imunoglobulíny modulujú rôzne stupne imunitných reakcií, preto sú súčasťou väčšiny desenzibilizačných protokolov. Ďalšou indikáciou je ich substitúcia pri signifikantnom poklese koncentrácie sérových imunoglobulínov počas eliminačnej liečby.

Preferovaným spôsobom deplécie B-lymfocytov je podanie monoklonovej protilátky proti molekule CD20 na povrchu B-lymfocytov. Indukčná a udržiavacia imunosupresívna liečba pozostáva z kombinácie štandardných antirejekčných liekov. Desenzibilizačná liečba zvyšuje ekonomickú náročnosť AB0i transplantácie obličky. Náklady na túto liečbu sú približne trojnásobné v porovnaní s AB0c transplantáciou obličky. Niektoré analýzy

preukázali aj vyššie náklady na potransplantačnú starostlivosť v prvých troch rokoch (Axelrod, 2016).

Možnosť ukončiť dialýzu a predísť jej dlhodobým následkom je argument, ktorý opodstatňuje náklady na AB0i transplantáciu obličky. Primárnou indikáciou AB0i transplantácie by boli AB0 inkompatibilné páry, ktoré po 6 mesiacoch od zaradenia do registra inkompatibilných párov neuspeli v programe párových výmen. AB0i transplantáciu obličky je možné vykonať aj v prípade príjemcu s nízkym imunologickým rizikom, ktorý má darcu krvnej skupiny A2. AB0i transplantáciu by bolo možné využiť aj na zlepšenie imunologickej zhody alebo zvýšenie počtu úspešných dvojíc v programe párových výmen prioritne u imunologicky rizikových pacientov, ktorí by aj tak podstupovali desenzibilizačnú liečbu. AB0i transplantáciu je možné zrealizovať aj preemptívne.

HLA inkompatibilná transplantácia obličky je spojená s vysokým rizikom rejekcie a vysokými nákladmi na antirejekčnú liečbu, krátkodobé a dlhodobé výsledky sú nepriaznivé. Imunizácia pacienta súvisí najmä s predchádzajúcou transplantáciou, krvnými prevodmi, ťarchavosťou, dĺžkou dialyzačnej liečby. Hyperimunizovaní pacienti dlhšie čakajú na transplantáciu, vhodná oblička sa hľadá ťažko z dôvodu pozitívnej krížovej skúšky. Ak sa predsa len transplantácia podarí, je spojená s vyšším rizikom akútnej a chronickej rejekcie a kratším prežívaním štepov.

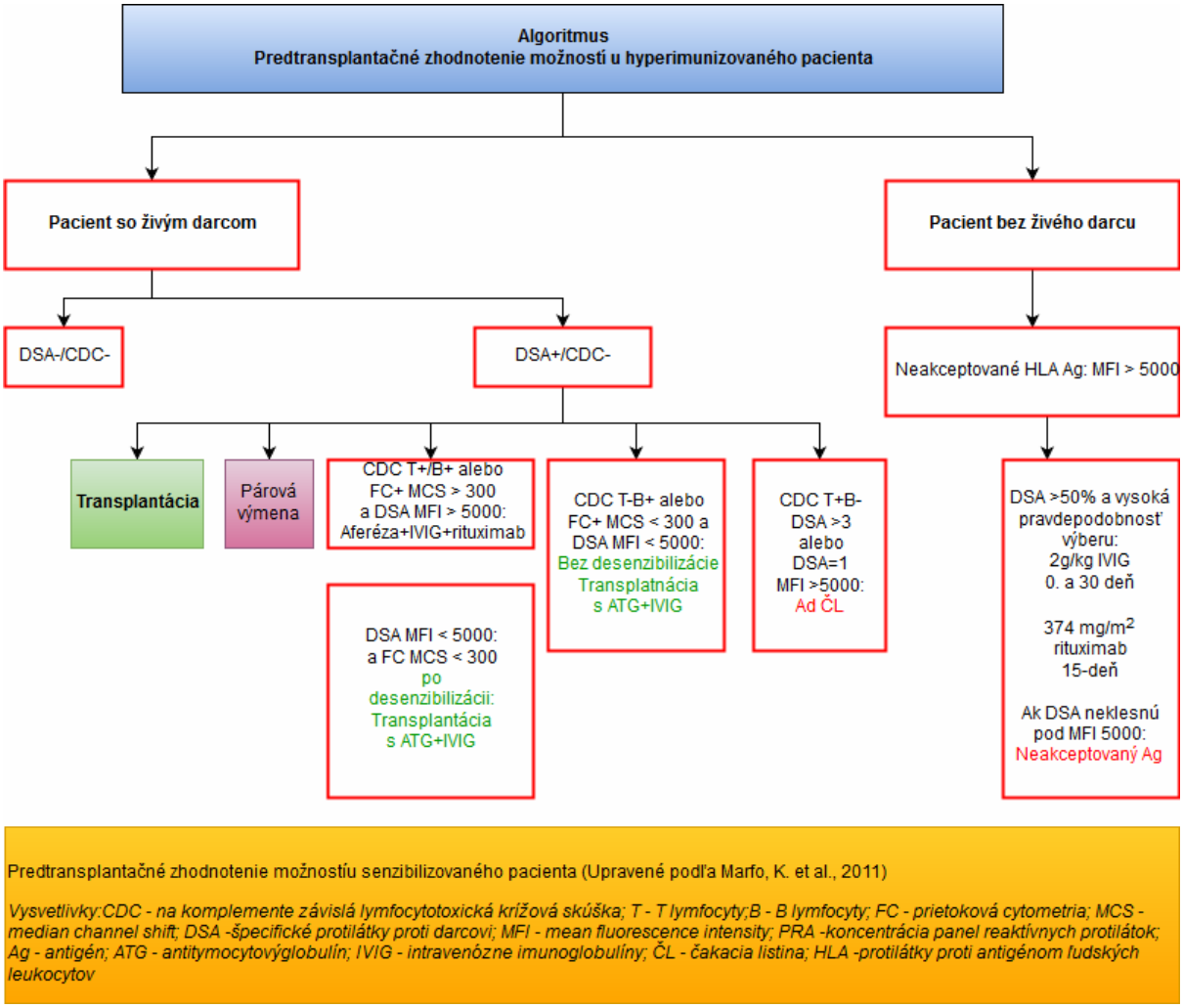
V celosvetovom meradle čaká na obličku 35 % senzibilizovaných pacientov s koncentráciou plazmatických reaktívnych protilátok (PRA) vyššou ako 0 %. Pätnásť percent týchto pacientov je vysoko senzibilizovaných s koncentráciou PRA > 80 %. Situácia na Slovensku je podobná, koncom roku 2018 čakalo na transplantáciu obličky 34 % pacientov s PRA ≥ 20 %, 36 % pacientov čakalo na sekundárnu alebo vyššiu transplantáciu obličky.

Zhodnotenie imunologického rizika kombináciou testov Luminex, prietoková cytometria a na komplemente závislá lymfocytotoxická krížová skúška umožnilo definovať skupinu hyperimunizovaných pacientov, ktorí môžu profitovať z desenzibilizácie a následnej transplantácie obličky od živého darcu, zohľadňujúc dostupnosť transplantácie od mŕtveho darcu a problémy spojené s dlhodobou dialyzačnou liečbou, predovšetkým zdravotné a ekonomické.

V roku 2016 publikovali americkí autori (Orandi, 2016) výsledky HLA inkompatibilných transplantácií u 1025 pacientov z 22 amerických transplantačných centier, kde príjemcovia obličiek podstúpili desenzibilizačnú prípravu z dôvodu DSA zistených pred transplantáciou. Podľa použitej metódy na stanovenie koncentrácie DSA rozdelili pacientov na nízko rizikových (DSA zistené len metódou Luminex), stredne rizikových (pozitívna krížová skúška prietokovou cytometriou) a vysoko rizikových (pozitívna krížová skúška na komplemente závislým cytotoxickým testom). Osem rokov po HLA inkompatibilnej transplantácii prežívalo 76,5 % pacientov v porovnaní so 62,9 % pacientov, ktorí ostali v čakacej listine a dostali obličku od mŕtveho darcu. V skupine čakajúcich pacientov, ktorí obličku neodstali, prežívalo po ôsmich rokoch len 43,9 % pacientov. Hoci sú HLA inkompatibilné transplantácie drahšie

ako HLA kompatibilné, v porovnaní s dialýzou môžu byť medicínsky a nákladovo efektívnejšie. Zhodnotenie dostupnosti transplantácie obličky a možné liečebné alternatívy u hyperimunizovaného pacienta ilustruje Obrázok č. 2 (algoritmus).

Algoritmus: Predtransplantačné zhodnotenie možností u hyperimunizovaného pacienta



Zdroj: autori štandardu. Upravené podľa Marfo, K. a kol., 2011.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, darca obličky má nárok na dočasnú pracovnú neschopnosť v dĺžke trvania podľa jeho klinického stavu v pooperačnom období. Tiež má nárok na dočasnú pracovnú neschopnosť pri zdravotných problémoch v ďalšom priebehu života, v dĺžke podľa závažnosti klinických príznakov. Ak ide o závažné zdravotné problémy podmieňujúce dlhodobo nepriaznivý zdravotný stav v trvaní aspoň jeden kalendárny rok, je možné uvažovať o invalidite.

Literatúra

1. Akalin E. A New Treatment Option for Higly Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. AJKD 2018,71(4):458-60.
2. Anjum S, Muzaale AD, Massie AB, et al. Patterns of end-stage renal disease caused by diabetes, hypertension, and glomerulonephritis in live kidney donors. Am J Transplant. 2016;16:3540-7.
3. Axelrod D.: Economic impacts of AB0 incompatible live donor kidney transplantation: A national study of Medicare-insures recipients. Am J Transplant, 2016, 16(5):1465-73.
4. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. N Engl J Med. 2003;348:2330–8.
5. Davis R, Jones JS, Barocas DA, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol. 2012;188:2473-81.
6. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. KidneyInt. 2006;70:1801-10.
7. Genberg H.: Isoagglutinine adsorption in AB0 incompatible transplantation. Transfusion and Apheresis Science, 2010, 41, 231-5.
8. Hadjianastassiou VG, Johnson RJ, Rudge CJ, et al. 2509 living donor nephrectomies, morbidity and mortality, including the UK introduction of laparoscopic donor surgery. Am J Transplant. 2007;7:2532-7.
9. Chow KM, Kwan BC, Li PK, et al. Asymptomatic isolated microscopic haematuria: long-term follow-up. QJM. 2004;97:739-45.
10. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med. 2009;360:459-69.
11. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni AK, et al. A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up. Am J Kidney Dis. 2015;66:114-24.
12. Kher A, Mandelbrot DA. The living kidney donor evaluation: focus on renal issues. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(2):366-371. doi:10.2215/CJN.10561011.
13. Kovacevic Z, Jovanovic D, Rabrenovic V, et al. Asymptomatic microscopic haematuria in young males. Int J Clin Pract. 2008;62:406-12.
14. Lam NN, Lentine KL, Garg AX, et al. Renal and cardiac assessment of living kidney donor candidates. Nat Rev Nephrol. 2017;13:420-8.
15. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Living Kidney Donor Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation 2017;101(Supl. 8):S7-105.
16. Lentine KL, Lam NN, Axelrod D, et al. Perioperative complications after living kidney donation: a national study. Am J Transplant. 2016;16:1848-57.
17. Lentine KL, Patel A.: Risks and outcomes of living donation. Adv Chronic Kidney Dis. 2012 July ; 19: 220-8.
18. Marfo K. et al. Desensitisation Protocols and Their Outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:922-36.
19. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, et al. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. Am J Transplant. 2003;3:830-4.
20. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. Kidney Int. 2014;86:162-7.
21. Monaco AP, Morris PJ. Care of the Live Kidney Donor: Consensus on the Ultimate Gift. Transplantation 2005;79(S2):S51-S66.
22. Morath C: ABO-Incompatible Kidney Transplantation. Front. Immunol (2017) 8:234
23. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA. 2014;311:579-86.
24. Newsletter Transplant. International figures on donation and transplantation 2018. EDQM 2019; Volume 24.
25. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, ktorým sa upravuje alokácia odobratých orgánov na transplantačné účely, algoritmus výberu príjemcu orgánu a zaraďovanie pacientov na čakaciu listinu na transplantácie. Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, Čiastka 7-11, Dňa 30. apríla 2010, Ročník 58.
26. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o darcovstve, odberoch ľudských orgánov z tiel živých a mŕtvych darcov, o testovaní darcov a o prenose ľudských orgánov na príjemcu číslo 28610/2006 – OZSO, dňa 3.1.2007, Vestník 1-5/2007.
27. Opelz G.: Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. Transplantation (2015) 99(2):400–4.
28. Orandi BJ et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. N Engl J Med.2016;374(10):940-50.
29. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long term survival following live kidney donation. JAMA. 2010;303:959-66.
30. Schold JD, Goldfarb DA, Buccini LD, et al. Comorbidity burden and perioperative complications for living kidney donors in the United States. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(10), 1773-82.
31. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. JAMA. 1990;263:2475-80.
32. The British Transplantation Society and The Renal Association. The United Kingdom guidelines for living donor kidney transplantation. Third Edition, 2011. Dostupné na: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/19_BTS_RA_Living_Donor_Kidney-1.pdf.
33. The Ethics Committee of the Transplantation Society. The Consensus Statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. Transplantation 2004;78(4):491-492.
34. Tool box Living Kidney Donation. Published: March 2016.
35. Tydén G.: AB0 incompatble Kidney Transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J Trasplantation, 2005, 5:145-8.
36. Viklický O. Transplantace ledviny v klinické praxi. Praha: Grada, 2008.380. ISBN 978-80-247-2455-3.
37. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Isreali Adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. JAMA, 2011, 306(7), 729-36.

38. Zákon č. 317/2016 Z.z. o požiadavkách a postupoch pri odbere a transplantácii ľudského orgánu, ľudského tkaniva a ľudských buniek a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Dostupné na: https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2016/317/20170201

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Príloha č. 1 Informovaný súhlas pre živého darcu obličky

Vážená pani, vážený pán,

rozhodli ste sa darovať obličku Vám blízkej osobe, ktorej zlyhala funkcia obličiek a je spôsobilá podstúpiť liečbu transplantáciou obličky. Veľmi si vážime Vaše rozhodnutie. Je však našou povinnosťou informovať Vás o postupe, právach a povinnostiach, ktoré s procesom darcovstva obličky od živého darcu súvisia, o pravdepodobných rizikách a výhodách darcovstva.

Darcovstvo obličky musí byť dobrovoľné. Pokiaľ je na Vás vyvíjaný akýkoľvek tlak zo strany pacienta čakajúceho na obličku alebo inej osoby vo vzťahu k pacientovi (napríklad rodinní príslušníci), máte plnú podporu transplantačného tímu a môžete sa nám kedykoľvek zdôveriť. Z procesu prípravy na darcovstvo môžete kedykoľvek vystúpiť a my Vám poskytneme tzv. zdravotné alibi, zároveň sme pripravení vysvetliť tieto dôvody potenciálnemu príjemcovi či jeho rodine. Akékoľvek zdravotné či individuálne dôvody, pre ktoré sa rozhodnete obličku nedarovať alebo obličku darovať nemôžete zo skutočných medicínskych dôvodov, zostanú dôverné.

Darcovstvo obličky musí byť bezodplatné, finančná či iná materiálna protihodnota za darcovstvo obličky je trestným činom pre obe strany – pre Vás aj pre príjemcu obličky.

Je dôležité vedieť, že počas života môžete darovať obličku len raz. Preto je dôležité zvážiť, či vo Vašej rodine nie je nikto iný, kto môže dospieť z titulu napríklad familiárneho ochorenia do obličkového zlyhania, komu by ste chceli v budúcnosti darovať obličku a budete ľutovať, že ste sa už darcom obličky stali v minulosti.

V prípade, že ste so svojim blízkym, ktorému chcete darovať obličku, biologicky inkompatibilní (čo znamená, že existuje reálne vysoké riziko, že imunitný systém Vášho blízkeho obličku odmietne a zničí), existuje možnosť pokúsiť sa odstrániť / zmierniť biologickú nezhodu (napríklad tzv. desenzibilizáciou) alebo sa pokúsiť nájsť vhodný pár do výmennej transplantácie (tzv. párové výmeny obličiek).

Kto rozhoduje o Vašej spôsobilosti darovať obličku na účel transplantácie?

Po absolvovaní komplexných vyšetrení cielených na posúdenie bezpečnosti a vhodnosti k darcovstvu obličky rozhodne indikačná skupina nášho transplantačného centra, ktorú tvoria lekári transplantačného tímu, či ste zo zdravotného a psychosociálneho hľadiska vhodným živým darcom obličky určenej na transplantáciu pre Vášho geneticky príbuzného alebo emočne spriazneného príjemcu. V prípade, že sa zistia odchýlky od normálneho stavu zdravia, budú Vám odporučené doplňujúce vyšetrenia ako aj príslušná liečba súvisiaca so zmeneným zdravotným stavom. Plánovanie diagnostického programu a priebežné vyhodnocovanie výsledkov a nálezov ako aj ďalšie odporučenia sú v plnej kompetencii nefrológa transplantačného centra. V prípade zistenia odchýlok Vášho zdravotného stavu od normálu je v plnej kompetencii indikačnej skupiny transplantačného centra rozhodnúť o Vašej spôsobilosti darovať obličku a záver tohto konzília je rozhodujúci. Nemáte možnosť trvať na

darcovstve resp. podpísať tzv. pozitívny reverz, pokiaľ indikačná skupina zhodnotí, že nie ste spôsobilý podstúpiť odber obličky za účelom jej darcovstva.

Čo Vás čaká v súvislosti s darcovským programom?

Budete musieť podstúpiť vyšetrenia, ktoré sú nevyhnutné na posúdenie Vášho zdravotného stavu a posúdenie Vašej spôsobilosti darovať obličku. Celý proces možno prirovnať k dôkladnej preventívnej prehliadke so zameraním na celkový zdravotný stav a Vašu kondíciu. Vyšetrenia sú zamerané na funkciu obličiek, pečene, stav srdcovo-cievneho systému, prítomnosť cukrovky alebo stavu, ktorý cukrovke predchádza, vyšetrenia v rámci onkologickej prehliadky, vyšetrenia na odhalenie skrytých infekčných ochorení. V prípade, že trpíte na chronické ochorenie, ktoré primárne nie je kontraindikáciou k darcovstvu obličky, budeme požadovať zhodnotenie zdravotného stavu a rizík v súvislosti s darcovstvom obličky a operáciou v celkovej anestézii od príslušného špecialistu. Testy, ktoré slúžia na posúdenie spôsobilosti darovať obličku na transplantáciu, majú svoju logickú následnosť. Zahŕňajú overenie Vašej krvnej skupiny, genetické testovanie a krížovú skúšku na posúdenie imunologickej vhodnosti a zlučiteľnosti Vašej obličky s imunitným systémom potenciálneho príjemcu, CT vyšetrenie obličiek s podaním kontrastnej látky na posúdenie anatómie obličiek. V prípade, že sa u Vás vyskytla alergia na kontrastnú látku alebo jód, nahradíme CT vyšetrenie magnetickou rezonanciou. Ak si to situácia vyžiada, budeme požadovať vyšetrenie s podaním rádioizotopu s cieľom presného posúdenia funkcie obličiek ako celok ale aj izolovane, t.j. každej zvlášť. V prípade, že ste so svojim darcom vo vzdialenejšom genetickom vzťahu alebo sa jedná o emočnú spriaznenosť (nie ste v genetickom vzťahu), bude potrebné psychologické vyšetrenie cielené na posúdenie Vašej psychosociálnej spôsobilosti a motivácie darovať obličku. Následne posúdi motiváciu a k darcovstvu sa vyjadrí príslušná Etická komisia pri Ministerstve zdravotníctva SR. Rozhodnutie Etickej komisie je záväzné.

Celý proces vyšetrení a posúdenia vhodnosti darovať obličku obvykle trvá 2, maximálne 3 mesiace. Najväčší vplyv na rýchlosť vyšetrení máte Vy sám. Náš tím je pripravený pomôcť Vám naplánovať a dohodnúť potrebné vyšetrenia v rámci našej nemocnice. S vyšetreniami vo Vašom rajóne Vám vedia účinne pomôcť lekári dialyzačného strediska alebo ošetrujúci nefrológ, ktorý sa stará o Vášho blízkeho. Existuje aj možnosť tzv. diagnostickej hospitalizácie v našom transplantačnom centre, kedy je možné absolvovať potrebné vyšetrenia v priebehu niekoľkých dní, obvykle v priebehu jedného týždňa.

V prípade, že indikačná skupina nášho transplantačného centra rozhodla o Vašej spôsobilosti darovať obličku a Vám blízky príjemca obličky je pripravený na transplantáciu, spoločne naplánujeme termín hospitalizácie a operácie v transplantačnom centre. Pred nástupom na hospitalizáciu absolvujete interné predoperačné a anesteziologické predoperačné vyšetrenia, doplnené o ďalšie špecifické vyšetrenia, pokiaľ si to situácia vyžiada.

Podstúpiť vyšetrenie v rámci darcovského programu prináša aj riziká spojené s odhalením zdravotných či iných problémov, ktoré, na jednej strane, Vám môžu pomôcť včas problémy riešiť, na druhej strane však môžu mať negatívny dopad na Váš život. Napríklad zistenie

zdravotných problémov môže ovplyvniť alebo zmeniť Vaše pracovné zaradenie a podmienky zdravotného či životného poistenia. V prípade infekčných prenosných ochorení bude potrebné hlásenie do príslušného registra a vyšetrenie ostatných členov rodiny.

Čo je odber obličky na transplantáciu a akým spôsobom sa realizuje?
Odber obličky od živého darcu na transplantáciu je plánovaný chirurgický výkon, pri ktorom bude Vaša oblička odobratá prístupom, ktorý sa nazýva laparoskopická rukou asistovaná nefrektómia. Ide o výkon v celkovej anestézii, pri ktorom transplantačný chirurg / urológ šetrne odoberie Vašu obličku, prepláchne ju a pripraví na transplantáciu. Výnimočne sa môže stať, že pre anatomické pomery alebo neočakávané komplikácie bude potrebné výkon laparoskopického odberu obličky zmeniť na odber obličky otvoreným prístupom, tzv. lumbotomickým, spojeným s väčším operačným rezom a dlhšou rekonvalescenciou, ako pri laparoskopickom prístupe. Pri výkone odberu obličky (nefrektómia) budete anestéziológom uvedený / á do umelého spánku.

Ako prebieha samotná hospitalizácia pre odber obličky na transplantáciu?
V deň nástupu na hospitalizáciu resp. na druhý deň ráno (deň pred operačným výkonom) Vám budú zrealizované vstupné odbery vrátane kontrolnej krížovej skúšky a zaistenia krvných transfúzií pre prípad krvných strát počas alebo po operácii. Ak operatér rozhodne, že je to potrebné, zavedie počas operácie do lôžka po nefrektómii a prípadne aj do podkožia drénovaciu hadičku, ktorá bude odvádzať z rany po operácii prebytočnú seróznu tekutinu s možnou prímesou krvi. Ak to bude potrebné, môže operatér rozhodnúť aj o zavedení močového katétra. Drény a močový katéter sa ponechávajú obvykle jeden deň, ak si to situácia vyžiada, možno ich ponechať dlhšie.

Prvých 24 hodín po operácii nebudete piť tekutiny ani konzumovať jedlo, hydratácia a prívod energie budú zabezpečené infúziami cez cievku zavedenú do žily. Následne a v závislosti od zdravotného stavu budete môcť prijímať tekutiny a jedlo, budete sa normálne hýbať. Dĺžka hospitalizácie bude závisieť od rýchlosti zotavovania, Vašej kondície, zdravotného stavu a prípadných komplikácií. Obvykle trvá 7 dní, v prípade komplikácií sa môže predĺžiť o čas potrebný na ich vyriešenie.

Aké sú riziká, výhody a predpokladané výsledky / následky odberu obličky z krátkodobého a dlhodobého hľadiska?
Riziko spojené so samotným výkonom odberu obličky na transplantáciu existuje, je však minimálne a je porovnateľné s ktorýmkoľvek iným operačným zákrokom, pri ktorom sa odstraňuje oblička (poranenie, nádor, zápalová alebo iná komplikácia). Z aspektu ranových komplikácií môže byť prítomné krvácanie, dlhšia produkcia seróznej tekutiny z rany alebo podkožia, ranová infekcia alebo bolestivosť v operačnej rane. Uvedené komplikácie sa vyskytujú veľmi zriedkavo, v prípade ich výskytu budú neodkladne medicínsky vyriešené. Veľkú pozornosť venujeme adekvátnemu tlmeniu bolesti v pooperačnom období.

V krátkodobom horizonte niekoľkých dní resp. týždňov môže dôjsť v dôsledku adaptačnej reakcie solitárnej obličky (tej, ktorá Vám ostala) k prechodnému vzostupu koncentrácie

kreatinínu v krvi, uvedený stav budeme prísne monitorovať a medicínsky riešiť. Po adaptačnom období sa obličková funkcia stabilizuje na 70 – 80 % pôvodnej funkcie oboch obličiek, čo je dostačujúce pre normálne fungovanie Vášho organizmu a dlhodobý kvalitný život.

Možné prechodné alebo trvalé zvýšenie tlaku krvi budeme v rámci Vášho ambulantného sledovania rovnako prísne monitorovať a v prípade potreby medikamentózne ovplyvňovať. To isté sa týka aj monitorovania a ovplyvňovania odpadu bielkovín resp. albumínu Vašou solitárnou obličkou.

Život s jednou zdravou obličkou neprináša väčšie obmedzenia. Po prepustení z nemocnice po odbere obličky za účelom darcovstva na transplantáciu odporúčame doliečenie v domácom prostredí po dobu 4 týždne, individuálne až do úplného pocitu zdravia bez obmedzení napríklad bolesťou či únavou. Väčšina darcov obličky za zotaví najneskôr do konca druhého mesiaca po operácii. V krátkodobom meradle neodporúčame väčšiu fyzickú námahu a dvíhanie ťažkých bremien, z dlhodobého hľadiska aktivity spojené s vysokým rizikom poranenia zostávajúcej obličky (napr. kontaktné športy, jazda na koni, adrenalínové športy). V prvom roku po operácii máte nárok na kúpeľnú liečbu.

Ako je zabezpečená starostlivosť o darcu po odbere obličky na transplantáciu?
Počas hospitalizácie v rámci bezprostredného pooperačného obdobia budete monitorovaný laboratórne a klinicky a následne po prepustení z nemocnice budete zaradený do dispenzárnej starostlivosti nefrologickej ambulancie nášho transplantačného centra, kde budete vyšetrený najneskôr dva týždne po prepustení z nemocnice, následné kontroly budú prispôsobené Vášmu zdravotnému stavu a výsledkom vyšetrení. Po nefrektómii ostanete v doživotnom dispenzári nášho transplantačného centra, ktoré je povinné sledovať Váš stav a zabezpečiť liečbu prípadných komplikácií či pridružených chorôb.

V..... dňa..... .....
Podpis pacienta

V..... dňa..... .....
Podpis lekára

Príloha č. 2 Informovaný súhlas pre živého darcu obličky - Hospitalizácia a odber obličky na transplantáciu

Vážená pani, vážený pán,

po absolvovaní komplexných vyšetrení cielených na posúdenie bezpečnosti a vhodnosti k darcovstvu obličky a na základe záverov indikačnej skupiny nášho transplantačného centra ste zo zdravotného aj psychosociálneho hľadiska vhodným živým darcom obličky určenej na transplantáciu pre Vášho geneticky príbuzného resp. emočne spriazneného príjemcu.

Čo je odber obličky na transplantáciu a akým spôsobom sa realizuje?

Odber obličky od živého darcu na transplantáciu je plánovaný chirurgický výkon, pri ktorom bude Vaša oblička odobratá prístupom, ktorý sa nazýva laparoskopická rukou asistovaná nefrektómia. Ide o výkon v celkovej anestézii, pri ktorom transplantačný chirurg/urológ šetrne odoberie Vašu obličku, prepláchne ju a pripraví na transplantáciu. Výnimočne sa môže stať, že pre anatomické pomery alebo neočakávané komplikácie bude potrebné výkon laparoskopického odberu obličky zmeniť na odber obličky otvoreným prístupom, tzv. lumbotomickým, spojeným s väčším operačným rezom a dlhšou rekonvalescenciou, ako pri laparoskopickom prístupe. Pri výkone odberu obličky (nefrektómia) budete anestéziológom uvedený /á do umelého spánku.

Ako prebieha samotná hospitalizácia pre odber obličky na transplantáciu?

V deň nástupu na hospitalizáciu resp. na druhý deň ráno (deň pred operačným výkonom) Vám budú zrealizované vstupné odbery vrátane kontrolnej krížovej skúšky a zaistenia krvných transfúzií pre prípad krvných strát počas alebo po operácii. Ak operatér rozhodne, že je to potrebné, zavedie počas operácie do lôžka po nefrektómii a prípadne aj do podkožia drénovaciu hadičku, ktorá bude odvádzať z rany po operácii prebytočnú seróznu tekutinu s možnou prímesou krvi. Ak to bude potrebné, môže operatér rozhodnúť aj o zavedení močového katétra. Drény a močový katéter sa ponechávajú obvykle jeden deň, ak si to situácia vyžiada, možno ich ponechať dlhšie.

Prvých 24 hodín po operácii nebudete piť tekutiny ani konzumovať jedlo, hydratácia a prívod energie budú zabezpečené infúziami cez cievku zavedenú do žily. Následne a v závislosti od zdravotného stavu budete môcť prijímať tekutiny a jedlo, budete sa normálne hýbať. Dĺžka hospitalizácie bude závisieť od rýchlosti zotavovania, Vašej kondície, zdravotného stavu a prípadných komplikácií. Obvykle trvá 7 dní, v prípade komplikácií sa môže predĺžiť o čas potrebný na ich vyriešenie.

Aké sú riziká, výhody a predpokladané výsledky/následky odberu obličky z krátkodobého a dlhodobého hľadiska?

Riziko spojené so samotným výkonom odberu obličky na transplantáciu existuje, je však minimálne a je porovnateľné s ktorýmkoľvek iným operačným zákrokom, pri ktorom sa odstraňuje oblička (poranenie, nádor, zápalová alebo iná komplikácia). Z aspektu ranových komplikácií môže byť prítomné krvácanie, dlhšia produkcia seróznej tekutiny z rany alebo podkožia, ranová infekcia alebo bolestivosť v operačnej rane. Uvedené komplikácie sa

vyskytujú veľmi zriedkavo, v prípade ich výskytu budú neodkladne medicínsky vyriešené. Veľkú pozornosť venujeme adekvátnemu tlmeniu bolesti v pooperačnom období.

V krátkodobom horizonte niekoľkých dní resp. týždňov môže dôjsť v dôsledku adaptačnej reakcie solitárnej obličky (tej, ktorá Vám ostala) k prechodnému vzostupu koncentrácie kreatinínu v krvi, uvedený stav budeme prísne monitorovať a medicínsky riešiť. Po adaptačnom období sa obličková funkcia stabilizuje na 70 – 80 % pôvodnej funkcie oboch obličiek, čo je dostačujúce pre normálne fungovanie Vášho organizmu a dlhodobý kvalitný život.

Možné prechodné alebo trvalé zvýšenie tlaku krvi budeme v rámci Vášho ambulantného sledovania rovnako prísne monitorovať a v prípade potreby medikamentózne ovplyvňovať. To isté sa týka aj monitorovania a ovplyvňovania odpadu bielkovín resp. albumínu Vašou solitárnou obličkou.

Život s jednou zdravou obličkou neprináša väčšie obmedzenia. Po prepustení z nemocnice po odbere obličky za účelom darcovstva na transplantáciu odporúčame doliečenie v domácom prostredí po dobu 4 týždne, individuálne až do úplného pocitu zdravia bez obmedzení napríklad bolesťou či únavou. Väčšina darcov obličky sa zotaví najneskôr do konca druhého mesiaca po operácii. V krátkodobom meradle neodporúčame väčšiu fyzickú námahu a dvíhanie ťažkých bremien, z dlhodobého hľadiska aktivity spojené s vysokým rizikom poranenia zostávajúcej obličky (napr. kontaktné športy, jazda na koni, adrenalínové športy). V prvom roku po operácii máte nárok na kúpeľnú liečbu.

Ako je zabezpečená starostlivosť o darcu po odbere obličky na transplantáciu?
Počas hospitalizácie v rámci bezprostredného pooperačného obdobia budete monitorovaný laboratórne a klinicky a následne po prepustení z nemocnice budete zaradený do dispenzárnej starostlivosti nefrologickej ambulancie nášho transplantačného centra, kde budete vyšetrený najneskôr dva týždne po prepustení z nemocnice, následné kontroly budú prispôsobené Vášmu zdravotnému stavu a výsledkom vyšetrení. Po nefrektómii ostanete v doživotnom dispenzári nášho transplantačného centra, ktoré je povinné sledovať Váš stav a zabezpečiť liečbu prípadných komplikácií či pridružených chorôb.

V..... dňa..... .....
Podpis pacienta

V..... dňa..... .....
Podpis lekára

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Otoskleróza

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0154	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Zuzana Kabátová, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

Otoskleróza, prevodová porucha sluchu, zmiešaná porucha sluchu, CT spánkovej kosti, stapedotómia, strmienok, piston

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

CT	počítačová tomografia
HRCT	počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
Hz	hertz
ORL	otorinolaryngológia

Kompetencie

Diagnostika – otorinolaryngológ (v spádovej oblasti) zabezpečuje:

- Kompletné ORL vyšetrenie
- Audiologické vyšetrenie
- prahová tónová audiometra
- tympanometrické vyšetrenie
- vyšetrenie prahu strmienkového reflexu
- rečová audiometra
- HRCT spánkových kostí – na diferenciálnu diagnostiku poruchy sluchu za celistvou blankou bubienka

1. Stanovenie liečebného postupu – určuje klinický otorinolaryngológ (otochirurg) na základe anamnézy a výsledkov vyšetrovacích metód.

2. Sledovanie po liečbe
   - Otorinolaryngológ na pracovisku, kde bola vykonaná chirurgická intervencia.
   - Foniater v prípade kompenzácie poruchy sluchu načúvacím aparátom.

Úvod

V otorinolaryngologickej praxi sa stretávame s pacientmi so získanou, pomaly progredujúcou, najčastejšie obojstrannou poruchou sluchu, ktorí do vzniku poruchy sluchu nemali žiadne ťažkosti so sluchovým orgánom. Väčšinou je porucha sluchu sprevádzaná kontinuálnym tinitom rôznej intenzity a charakteru. Porucha sluchu môže byť rôzneho stupňa – od ľahkej až po úplnú hluchotu. Porucha sluchu zhoršuje kvalitu života pacienta, ovplyvňuje jeho vzdelávanie, obmedzuje ho pri výbere zamestnania.
Otoskleróza je choroba, ktorá sa nevyskytuje nikde inde, len v ľudskom organizme a len v oblasti otickej kapsuly.

Kostný labyrint je jedinečná kostná štruktúra v ľudskom tele, obsahuje malé oblasti nezrelej chrupky, ktoré sa nazývajú *globuli interossei*. Za normálnych okolností sa kostný labyrint podrobuje iba veľmi malej prestavbe v porovnaní s inými kosťami v tele [21]. Pri vývoji otosklerózy vznikajú zmeny v oblasti kostného labyrintu, tzv.otosklerotické ložiská, ktorých vznik môže viesť k vzniku poruchy sluchu.

Prvý krát bola fixácia strmienka opísaná už v r.1715 Valsalvom [15], v r.1857 Toynbee referuje o kostnej ankylóze strmienka k oválnemu okienku ako najčastejšej príčine hluchoty [31].Termín otoskleróza do odbornej literatúry a ORL praxe zaviedol Politzer v r.1893 [16].

Chirurgická liečba otosklerózy začala v r. 1876 a za takmer 150- ročnú históriu prešla viacerými etapami, počas ktorých sa operačný postup modifikoval – od fenestrácie labyrintu cez mobilizáciu strmienka po stapedektómiu a stapedotómiu, ktorá sa stal dnes štandardnou metódou [18].

Tento štandardný postup upravuje diagnostické a liečebné opatrenia pri komplexnom manažmente pacienta s otosklerózou v Slovenskej republike.
Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, na základe odporúčania odborného tímu tvoriaceho štandardné diagnostické a štandardné terapeutické postupy, prijíma na podklade dostupných dôkazov, že komplexný manažment pacienta s poruchou sluchu na podklade otosklerózy zlepší kvalitu zdravotnej starostlivosti tejto skupine pacientov v procese diagnostiky a následne v liečbe a po liečbe.

Tento štandardný postup bol vytvorený na základe hierarchie váhy dôkazov, odborných štúdií a poznatkov v problematike rešpektovaných a uznávaných autorít a v praxi klinicky overených skúseností. Metaanalýzy a multicentrické, randomizované kontrolované štúdie sú zriedkavé v tejto problematike.

Hodnotenie váhy dôkazov:
Ia: metaanalýzy alebo systematické prehľady randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií
Ib: aspoň jedna randomizovaná klinická kontrolovaná štúdia
IIa: aspoň jedna kontrolovaná štúdia bez randomizácie
IIb: aspoň jedna štúdia iného typu, napr. kvázi - experimentálna, bez randomizácie
III: deskriptívne štúdie, ako napr. komparatívne, korelačné a kazuistiky
IV: odborné odporúčania, názory a klinické skúsenosti rešpektovaných autorít

Prevencia
Keďže ide o poruchu sluchu s nejasnou etiológiou, prevencia nie je známa.

Epidemiológia
Pri výskyte otosklerózy pozorovať rozdiely medzi rasami. Najčastejšie sa otoskleróza – histologická forma – vyskytuje u kaukazskej populácie (10%), zriedkavejšie u obyvateľov Ázie a najmenej často sa vyskytuje u čiernej rasy. Približne u 1% sa prejaví poruchou sluchu (klinická forma otosklerózy). Prevalencia je 2-krát vyššia u žien ako u mužov [7]. Prvé prejavy ochorenia sú najčastejšie v druhej-tretej dekáde života, oveľa zriedkavejšie sa otoskleróza vyskytuje u detí.

Etiológia a Patofyziológia
Skutočná príčina otosklerózy napriek mnohým výskumom a pozorovaniam dodnes zostáva neznáma. S veľkou pravdepodobnosťou ju môžeme považovať za multifaktoriálne ochorenie.
Už pred mnohými rokmi bol pozorovaný familiárny výskyt otosklerózy, asi 50% postihnutých má príbuzného s otosklerózou [6].

Genetické dôkazy pre vznik otosklerózy:
V roku 1998 Tomek a kol. skúmaním genómu viacerých generácií rodiny s klinickou formou otosklerózy lokalizoval gén zodpovedný za otosklerózu na chromozóme 15q25-q26 [30]. Neskôr sa na chromozóme 7q34-36 našiel druhý zodpovedný gén OTSC2 [32]. Doteraz bolo identifikovaných 9 možných genetických lokusov, gény pre kolagén typu I a gény pre imunoproteíny. Existujú aj zriedkavé monogénne formy otosklerózy, ktoré sú spôsobené mutáciou jedného génu, čo vedie k jasnej rodinnej segregácii choroby [21].
Thysová na základe štúdie genetickej asociácie a analýzy génovej expresie otosklerotickej kosti uvádza, že dráha TGF-beta1 je s najväčšou pravdepodobnosťou dôležitým faktorom v patogenéze otosklerózy [29].

Poruchy hormonálnej rovnováhy:
U mnohých žien sa prvé príznaky otosklerózy objavia počas tehotenstva alebo krátko po pôrode. Pravdepodobnou príčinou môže byť zvýšená hladina estrogénu počas tehotenstva so stimuláciou osteoblastov a následnou osifikáciou otosklerotických ložísk. So zvyšovaním počtu gravidít sa zvyšuje riziko vzniku otosklerózy. Gristwood a Venables odhadujú riziko poškodenia sluchu po šiestich tehotenstvách do 63% [8].

Metabolizmus vápnika:
Abnormálna funkcia prištítnych teliesok s patologickými hladinami vápnika a fosfátov sa diskutuje ako ďalšia potenciálna príčina otosklerózy. Jensen a kol. porovnali hladiny vápnika a fosfátu v sére a obsah minerálov v kosti u 63 pacientov s otosklerózou, u 206 zdravých dospelých a nenašiel žiadne rozdiely v skúmaných parametroch [11]. Podporuje sa tým teória, že otoskleróza postihuje len spánkovú kosť.

Vírusová etiológia
Ďalšou príčinou otosklerózy môže byť imunologická reakcia po infekcii osýpkami.
Arnold a kol. imunochemicky dokázal prítomnosť antigénov rubeoly a osýpok v aktívnych otosklerotických plakoch [2].

Abnormálna prestavba kostí pri otoskleróze prebieha v troch fázach:

1. fáza otospongiózy, počas ktorej sa v určitej oblasti otickej kapsuly zvýši aktivita osteoklastov, zvýši sa mikrovaskularizácia, čo vedie k resorpcii kosti a k vzniku spongióznej kosti.
2. fáza - prechodná fáza, do ložísk otospongióznej kosti sa ukladajú osteoblasty.
3. fáza - otosklerotická fáza charakterizovaná tvorbou sklerotických ložísk a zhoršením mikrocirkulácie v otosklerotických ložiskách [3].

Klasifikácia

Donedávna sa presná diagnóza otosklerózy dala potvrdiť len na základe histologického vyšetrenia. Na základe klinických znakov otosklerózy a operačného nálezu bolo možné hovoriť len o podozrení na otosklerózu. V súčasnosti je možné otosklerotické ložiská zobraziť pomocou HRCT pre jeho vysoké rozlíšenie kostných štruktúr.

Existuje niekoľko CT klasifikácii otosklerózy podľa rôznych autorov.
Shin a kol. rozdelil otosklerózu na fenestrálnu a perikochleárnu. Ďalej perikochleárnu rozdelil so šírením do kochley a bez šírenia do kochley [25].

Symons a Fanning rozdelili otosklerózu na 3 typy:
typ 1 – fenestrálna otoskleróza (zhrubnutá platnička strmienka) a/ alebo dekalcifkované zúžené alebo rozšírené oválne alebo okrúhle okienko.
typ 2 - kochleárna otoskleróza s alebo bez fenestrálnej.
    2a - postihnutie bazálneho závitu kochley
    2b - postihnutie stredného závitu a apexu kochley
    2c - kombinácia predchádzajúcich dvoch podtypov
typ 3 - difúzne postihnutie otickej kapsuly [13].

Najčastejšie používaná je klasifikácia podľa Veillona, ktorý rozdeľuje otosklerózu na šesť stupňov [33]:

- Ia – izolované, nepravidelné zhrubnutie platničky strmienka
- Ib – ložisko < 1mm anteriorne od oválneho okienka (fissula ante fenestram)
- II – ložisko > 1mm anteriorne od oválneho okienka
- III – ložisko > 1mm anteriorne od oválneho okienka v kontakte s kochleou
- IVa – rozsiahle hypodenzné ložiská v celej strednej (enchondrálnej) vrstve otickej kapsuly
- IVb – postihnutie otickej kapsuly včetne semicikulárnych kanálikov.

Bez HRCT vyšetrenia spánkovej kosti nie je možná klasifikácia otosklerózy.
Otosklerózu na MR možno vidieť až v pokročilých štádiách, v IVa a IVb, pri ktorých sa aktívny plak postkontrastne sýti a ložiská sú distribuované perikochleárne, prípadne v okolí semicirkulárnych kanálikov [26].

Klinický obraz

Otoskleróza môže prebiehať asymptomaticky, alebo sa prejavuje pomaly progredujúcou poruchou sluchu a/alebo tinitom. Porucha sluchu je u 70-80% chorých s klinickou formou obojstranná, zriedkavejšie jednostranná [26]. Pacienti s jednostrannou poruchou sluchu majú problémy s lokalizáciou zdroja zvuku najmä v hlučnom prostredí. Asi 2/3 pacientov má ušný šelest (*tinnitus*), ktorý sa môže objaviť ako prvý príznak choroby a porucha sluchu sa pridruží neskôr. Intenzita tinitu nekoreluje so stupňom alebo typom poruchy sluchu. *Tinnitus* je spolu s progresiou senzorineurálnej zložky poruchy sluchu znakom aktívnej fázy otosklerotického ložiska. U niektorých žien sa prvé príznaky zjavia v období tehotenstva alebo krátko po pôrode. Mnohí pacienti udávajú lepšiu zrozumiteľnosť reči v hlučnom prostredí (paracusis Willisi). U pacientov s otosklerózou sa často vyskytuje porucha sluchu u viacerých členov rodiny. Pacienti v anamnéze neudávajú opakované zápaly stredného ucha.
Závraty pred operáciou sú zriedkavé, alebo sa na ich vzniku podieľajú iné choroby. Vertigo uvádza približne 10% pacientov [4].

Diagnostika

Postup určenia diagnózy

V diagnostike otosklerózy je dôležitá anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, audiologické vyšetrenie a HRCT spánkových kostí.

1. Anamnéza
    - kompletná anamnéza so zameraním na všetky symptómy spojené s chorobami sluchového orgánu
        - obdobie vzniku poruchy sluchu, dĺžka trvania poruchy sluchu
        - jednostranná - obojstranná
        - ochorenia, ktoré predchádzali vzniku poruchy sluchu
        - sprievodné príznaky – tinitus, závraty
        - porozumenie reči v hlučnom prostredí
        - absencia zápalov stredného ucha, bolesti a výtoku z postihnutého ucha
    - pracovná anamnéza: práca v hlučnom prostredí
    - osobná anamnéza: úrazy hlavy, viac početné zlomeniny
    - rodinná anamnéza: výskyt porúch u najbližších členov rodiny – rodičia, starí rodičia, súrodenci, deti.

2. Otomikroskopia

Je dôležité vyšetrenie na vylúčenie iných chorôb spôsobujúcich poruchu sluchu. Sleduje sa:

- Vonkajší zvukovod pri otoskleróze je voľný, široký, prítomné je malé množstvo ušného mazu, alebo cerumen úplne chýba.
- Blanka bubienka je bledá, celistvá, dobre sú na nej diferencované všetky štruktúry (Bezoldovo trias), často býva transparentnejšia vplyvom atrofie väzivovej vrstvy, môže byť prítomný Schwartzeho príznak (presvitanie začervenania na blanke bubienka v oblasti nad promontóriom). Schwartzeho príznak nie je konštantný nález u pacientov s otosklerózou a nie je nevyhnutný k stanoveniu diagnózy [3].
- Priechodnosť sluchovej trubice. Sluchová trubica je pri Valsalvovom pokuse priechodná.

3. Audiologické vyšetrenie

Pozostáva z vyšetrenia sluchu ladičkami, prahovej tónovej audiometrie, tympanometrického vyšetrenia a vyšetrenia prahu strmienkového reflexu, prípadne rečovej audiometrie. Týmito vyšetreniami sa najčastejšie zistí prevodová alebo zmiešaná porucha sluchu s rôzne veľkou kostno-vzdušnou diastázou a rôzne veľkým prahom sluchu.

- Vyšetrenie sluchu ladičkami u väčšiny pacientov potvrdí jednostrannú alebo obojstrannú prevodovú poruchu sluchu.
    - Rinného skúška: negatívna na postihnutej strane.
    - Weberova skúška:
        - lateralizuje tón do chorého ucha pri jednostrannej prevodovej alebo zmiešanej poruche sluchu,
        - lateralizuje tón do horšie počujúceho ucha pri asymetrickej prevodovej/ zmiešanej poruche sluchu,
        - nelateralizuje pri symetrickej poruche sluchu,

    - lateralizuje do zdravého ucha pri hluchote na postihnutej strane,
    - lateralizuje tón do lepšie počujúceho ucha pri senzorineurálnej poruche sluchu spôsobenou labyrintizovanou formou otosklerózy.
- Prahová tónová audiometria – najčastejšie sa pri klinickej forme otosklerózy zistí prevodová alebo zmiešaná porucha sluchu, zriedkavo senzorineurálna porucha sluchu a hluchota.
- Prah vzdušného vedenia je najčastejšie zvýšený na úroveň 40-50 dB v hlbokých frekvenciách a zvyšuje sa na vysokých frekvenciách, čo je spôsobené fixáciou platničky strmienka [17]. Pri asymptomatickej forme je prah sluchu v norme.
- Pre prah kostného vedenia je typické zvýšenie prahu na frekvencii 2000 Hz (tzv.Carhartov zárez).
- Pre rozhodovanie sa pre chirurgickú liečbu je okrem prahu kostného a vzdušného vedenia dôležitá tzv. kostno-vzdušná diastáza, t.j. rozdiel medzi prahom vzdušného a kostného vedenia. Zvýšenú pozornosť treba venovať maskovaniu pri jednostrannej poruche sluchu a hluchote.
- Tympanometrické vyšetrenie
- Vrchol tympanometrickej krivky je približne pri 0 daPa (A-typ).
- Hodnoty poddajnosti môžu byť znížené (zvýšená tuhosť prevodového aparátu) aj paradoxne zvýšené spôsobené atrofickou blankou bubienka.
- Prah strmienkového reflexu
- Strmienkový reflex na postihnutej strane chýba, alebo je opačne orientovaný.
- Rečová audiometria
- Krivka porozumenia je posunutá do vyšších hodnôt, pričom prah sluchu koreluje so stratou sluchu pre reč. Vyšetrenie rečovou audiometriou sa využíva pri obojstrannej poruche sluchu s cieľom určiť horšie počujúce ucho a pri ťažkých poruchách sluchu. Nie je povinným vyšetrením.

4. Doplňujúce vyšetrenia

HRCT spánkových kostí sa používa na diferenciálnu diagnostiku prevodových a zmiešaných porúch sluchu za celistvou diferencovanou blankou bubienka.

Nevykonáva sa štandardne, ale je nevyhnutné na potvrdenie diagnózy otoskleróza, stanovenie rozsahu a miesta otosklerotických ložísk (klasifikáciu) a na vylúčenie iných patológií (fixácia tumorom, prerušenie reťaze sluchových kostičiek po úraze, zápale...) vedúcich k prevodovej/zmiešanej poruche sluchu.

Indikované je vždy:

- po úraze hlavy,
- po prekonaní zápalu stredného ucha v minulosti,
- pri znakoch periférnej obrny tvárového nervu,
- pri atypickom prahovom tónovom audiograme,
- pri atypickom tympanometrickom vyšetrení,
- ak je prítomný reflex m. stapedius.

Diferenciálne diagnózy

- osikulárna fixácia alebo diskontinuita reťaze po zápale, úraze alebo z neznámych príčin (medzi kladivkom a nákovkou, medzi nákovkou a strmienkom),
- osteogenesis imperfecta (Van der Hoeve syndróm) – typické sú modré skléry a anamnéza opakovaných fraktúr,
- Pagetova choroba (osteodystrophia deformans), lokalizovaná porucha remodelácie kosti s nadmernou kostnou resorpciou (demineralizácia) a kompenzatórne zvýšenou novotvorbou neplnohodnotnej kosti („plsťovitá kosť“),
- kongenitálna fixácia strmienka – porucha sluchu je od narodenia.

Liečba

Za viac ako 100 rokov prešla liečba otosklerózy prudkým vývojom od prvých operácií strmienka v lokálnej anestézii pri osvetlení z čelového reflektora, hľadaním vhodnej medikamentóznej liečby až k súčasnej mikrochirurgii strmienka najčastejšie v celkovej anestézii. Poruchu sluchu pri otoskleróze je možné kompenzovať aj načúvacím aparátom. Keďže etiológia otosklerózy stále nie je jasná, neexistuje ani jej kazuálna liečba. V súčasnosti sa preferuje mikrochirurgický výkon na strmienku, ktorý zlepšuje sluch tým, že sa obnoví prenos zvukovej energie z blanky bubienka na tekutiny vnútorného ucha. Výnimočne sa liečba (chirurgická alebo kompenzačná načúvacím aparátom) doplní o medikamentózu liečbu. V prípade pokročilej formy otosklerózy pri súčasnom splnení medicínskych a audiologických kritérií je možné poruchu sluchu kompenzovať implantáciou aktívneho stredoušného implantátu, resp. pri ťažkej poruche sluchu až hluchote kochleárnym implantátom.

Medikamentózna liečba otosklerózy

V minulosti sa na konzervatívnu liečbu používal fluorid sodný (denná dávka 6-20 mg), ktorý mal spomaliť rozvoj otosklerózy. Fluoridová terapia sa už dnes neodporúča [28].

Chirurgická liečba otosklerózy

História chirurgickej liečby otosklerózy sa začala písať v r. 1876, keď Kessel ako prvý sa zaoberal možnosťami chirurgickej liečby na zvierati – mobilizáciou strmienka a aj jeho odstránením [12]. Holmgren v r.1923 vykonal prvú operáciu pre otosklerózu metódou fenestrácie laterálneho polkruhovitého kanálika [10]. Tento typ operácií len zriedkavo viedol k zlepšeniu sluchu a bol sprevádzaný častými labyrintídami. Operácie pre otosklerózou sa do klinickej praxe zaviedli až po objavení antibiotík a mikroskopu. Rosen v r.1955 publikuje prácu o zlepšení sluchu po mobilizácii strmienka, čím sa začala éra mikrochirurgie strmienka [20]. Krátko na to Shea referuje o stapedoplastike pomocou protézky [22,24,23].

V súčasnosti sú akceptované 2 základné techniky pre stapedoplastiku - stapedotómia a stapedektómia, ktoré sa líšia len spôsobom vytvárania fenestry na fixovanej platničke strmienka [19].

Indikácie na chirurgický výkon

a) Štandardná indikácia: dá sa očakávať podstatná úprava sluchu. Chirurgický výkon na strmienku s cieľom zlepšenia sluchu je indikovaný, ak rozdiel prahov sluchu vzdušného a kostného vedenia na rečových frekvenciách je 25-40 dB a súčasne prah

kostného vedenia je nižší ako 40-45 dB. V prípade obojstrannej otosklerózy sa ako prvé operuje horšie počujúce ucho.

b) Rozšírené indikácie:
   - V prípade labyrintizovanej formy otosklerózy (senzorineurálna porucha alebo zmiešaná porucha sluchu s prahom kostného vedenia vyššom ako 45 dB) je potrebné pacienta informovať o očakávanom výsledku chirurgickej liečby, otestovať jeho porozumenie reči s načúvacím aparátom. Pre efektívnejšiu kompenzáciu poruchy sluchu je možné kombinovať chirurgický výkon s kompenzáciou načúvacím aparátom alebo zvážiť implantáciu aktívneho stredoušného implantátu. V prípade, že strata sluchu senzorineurálneho typu je ťažká a zodpovedá indikačným kritériám kochleárnej implantácie, je možné pacientovi navrhnúť aj tento variant chirurgickej liečby.
   - Intenzívny tinnitus a akákoľvek porucha sluchu pri otoskleróze potvrdenej pomocou HRCT môže byť indikáciou na chirurgický výkon s cieľom zmiernenia alebo vymiznutia tinitu. Vo všeobecnosti je každý pacient odoslaný na konzultáciu do špeciálnej tinnitologickej ambulancie.

Súčasné možnosti a technika stapedotómie:

a) Anestézia – celková s orotracheálnou intubáciou a/alebo lokálna anestézia 1% mezokaín a adrenalín.
b) Prístrojové vybavenie a inštrumentárium: chirurgický výkon sa realizuje pomocou operačného mikroskopu. Jednou z akceptovateľných techník je použitie laseru (CO2, argón) na vytvorenie fenestry. Používajú sa štandardné ušné mikroinštrumenty, mikrovŕtačka, prípadne aj rigidný ušný endoskop.
c) Operačný postup
   - Otvorenie bubienkovej dutiny cirkulárnym rezom asi 5 mm laterálne od blanky bubienka v rozsahu prednej dolnej steny vonkajšieho zvukovodu po laterálny výbežok kladivka. Na koncoch sa doplní pozdĺžnymi rezmi alebo sa rez priblíži k blanke bubienka. Postupne sa odpreparuje tympanomeatálny lalok. *Anulus fibrocartilagineus* sa nadvihne zo *sulcus tympanicus* tak, že blanka bubienka zostáva neporušená. Ak je vonkajší zvukovod úzky, možno endomeatálny rez doplniť skráteným enduaurálnym rezom.
   - Identifikácia *chorda tympani* – chorda by mala zostať počas celého výkonu neporušená. Pri jej prerušení vzniká porucha chuti.
   - Identifikácia inkudostapediálneho skĺbenia.
   - Odstránenie kostného previsu nad zadným tympanom.
   - Vizualizácia dlhého výbežku nákovky, platničky strmienka, šľachy *m. stapedius*, časti horizontálneho úseku kanála tvárového nervu.
   - Overenie pohyblivosti reťaze sluchových kostičiek palpáciou, identifikácia miesta fixácie.
   - Vytvorenie fenestry 0,6 mm na platničke strmienka v zadnej tretine diamantovou frézou, laserom (CO2, argón), hrotnatým nástrojom [14].
   - Inzercia pistonu o priemere 0,4-0,6 mm do fenestry a fixácia na dlhom výbežku nákovky. Dĺžka protézky je najčastejšie 4,5-4,75 m, ojedinele 4,25 – 5mm [28].

- Prestrihnutie šľachy *m. stapedius*, zadného ramienka strmienka, prerušenie inkudostapediálneho skĺbienia, odstránenie supraštruktúr strmienka. Táto fáza môže pri úzkych anatomických podmienkach predchádzať vytvoreniu fenestry a inzercii pistonu.
- Overenie pohyblivosti celej reťaze.
- Uzáver bubienkovej dutiny priložením tympanomeatálneho laloka na pôvodné miesto.
- Tamponáda, sterilné krytie.

Pri stapedektómii sa chirurgický postup odlišuje len vo fáze vytvárania fenestry. Namiesto vytvorenia presne definovaného otvoru na fixovanej platničke sa po odstránení supraštruktúr strmienka po častiach odstráni celá platnička strmienka alebo je zadná polovica. Do prázdnej jamky oválneho okienka sa rozprestrie fascia alebo kúsok cievnej steny a do takto pripravenej jamky sa inzeruje piston, ktorý sa upevní na dlhý výbežok nákovky [5].

Po stapedektómii je vestibulárna symptomatológia častejšia ako po stapedotómii [27].
V súčasnosti je metódou voľby stapedotómia a od ostatných techník (stapedektómia, mobilizácia strmienka) sa upúšťa, resp. sa urobia za zvláštnych okolností, ak si to situácia vyžaduje.

Komplikácie chirurgickej liečby otosklerózy

Komplikácie chirurgickej liečby otosklerózy sú zriedkavé.

a) Peroperačné – prominujúci val tvárovho nervu, dehiscentný kanál tvárového nervu, zmobilizovanie platničky strmienka pri odstraňovaní supraštruktúr, odlomený, resp.resorbovaný dlhý výbežok nákovky po predchádzajúcej stapedoplastike, perforácia blanky bubienka. Všetky tieto peroperačné komplikácie majú riešenie a skúsený otochirurg sa dokáže týmto podmienkam prispôsobiť a výkon modifikovať.
b) Pooperačné: Vertigo vzniknuté bezprostredne po operácii je spôsobené dráždením utrikula dlhším pistonom, odsatím perilymfy alebo vznikom labyrintitídy. V liečbe vertiga vznikaného bezprostredne po výkone na strmienku sa odporúča pokoj na lôžku, podávanie antiemetík, kortikoidov a antibiotík. Závratmi sa prejaví aj perilymfatická fistula, ktorá si vyžaduje chirurgickú revíziu a uzáver priestoru okolo pistonu spojivovým tkanivom. Chirurgickú revíziu vyžaduje aj závratový stav spôsobený dlhým pistonom, ktorý je potrebné nahradiť pistonom primeranej dĺžky. Najzávažnejšou komplikáciou po stapedotómii/stapadektómii je hluchota. Jej incidencia je približne 1% [9]. V prípade ohluchnutia a aj pri progresii poruchy sluchu a vzniku ťažkej poruchy sluchu je indikovaná kochleárna implantácia [1]. .

Pooperačná starostlivosť

Zahŕňa monitoring vitálnych funkcií na pooperačnej izbe pod kontrolou anesteziológa. V ďalšom pooperačnom období je dôležitý pokojový režim.

Na prvý pooperačný deň sa odporúča kontrola prahu kostného vedenia. Pri jeho zvýšení a/alebo pri rozvoji vertiga je indikovaná liečba dexametazónom alebo hydrokortizónom. Pri podozrení na vznik labyrintitídy je indikovaná aj antibiotická liečba.
Po prepustení je dôležité zachovávať pokojový režim, chrániť operované ucho pred vodou, prachom a nečistotami

Prognóza

Chirurgickým výkonom sa otoskleróza nevylieči. U viac ako 90% prípadov sa zlepší sluch, u 50% tinnitus vymizne alebo sa zmierni. Zriedkavo môže aj po operácii pretrvávať porucha sluchu ako pred operáciou, prípadne vznikne po výkone s rôzne dlhým časovým odstupom. Zhoršenie sluchu môže byť spôsobené dislokáciou pistonu z fenestry alebo z nákovky. Vtedy je indikovaná chirurgická revízia. Avšak rozvoj otosklerózy pomaly so zvyšovaním veku progreduje, zvýrazňuje sa senzorineurálna zložka poruchy sluchu a môže vzniknúť až hluchota.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Primárnu diagnostiku chorých s otosklerózou robí spádový otorinolaryngológ (obvodný ambulantný ORL lekár), ktorý disponuje mikroskopom, ladičkou, audiometrom, tympanometrom. Pacienta s podozrením na otosklerózu odosiela na klinické pracovisko, kde sa vyšetrenia zopakujú, prípadne sa doplní HRCT spánkových kostí. Po konzultácii s pacientom sa zváži chirurgický výkon. Ďalší menežment pacienta závisí od jeho klinického stavu a lokálneho nálezu a je bližšie popísaný v časti Liečba.

Ďalšie odporúčania

Pacienta s otosklerózou trvalo v pravidelných intervaloch sleduje ORL špecialista a/alebo foniater, ak sa porucha sluchu kompenzuje načúvacím aparátom.

Alternatívne odporúčania

V súčasnosti sa preferuje v liečbe otosklerózy chirurgický výkon – stapedotómia s inzerciou pistonu. V prípade, že pacient nesúhlasí s chirurgickou liečbou, odporúča sa kompenzácia poruchy sluchu načúvacím aparátom. V týchto prípadoch je alternatívna liečba tiež efektívna a neprináša žiadne riziko pre vznik závratov alebo akútneho zhoršenia poruchy sluchu.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Literatúra

1. Abdurehim Y, Lehmann A, Zeitouni AG. Stapedotomy vs Cochlear Implantation for Advanced Otosclerosis: Systematic Review and Meta-analysis, Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Nov;155(5):764-770. (váha dôkazov Ia)
2. Arnold W, Friedmann I. Detection of measles and rubella- specific antigens in the endochondral ossification zone in otosclerosis. *Laryngol Rhinol Otol*. 1987; 66: 167-171. (váha dôkazov IIB)
3. Batson L, Rizzolo D. Otosclerosis: An Update on Diagnosis and Treatment. *JAAPA- Journal of the American Academy of Physician Assistants*. [online]. 2017; 30(2):17-22. Cit. dňa 10.5.2020. Dostupné na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28060022/?from_term=otosclerosis&from_pos=3). (váha dôkazov IV)
4. Ealy M, Smith R. Otosclerosis. *Advances in oto-rhino-laryngology*, [online]. 2011; *70*, 122–129. (Cit. dňa 10.5.2020) Dostupné na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358194/?from_term=otosclerosis&from_pos=4. (váha dôkazov IV)
5. Fisch U. Stapedotomy versus stapedectomy. *Otol Neurotol* 2009. Dec;30(8):1166-1167. (váha dôkazov IIB)
6. Fowler EP. Otosclerosis in Identical Twins- A Study of 40 Pairs. *Arch Otolaryngol.* 1966;83(4):324-328. . (váha dôkazov III)
7. Gordon MA. The genetics of otosclerosis. *Am J Otology*. 1989; 10:426-438. (váha dôkazov IV)
8. Gristwood RE, Venables WN. Otosclerotic obliteration of oval window niche; an analysis of the results of surgery. *J Laryngol Otol* 1975 Dec;89(12):1185-217. (váha dôkazov IIA)
9. Häusler R. Advances in stapes surgery. *Laryngorhinotologie*. 2000; S2:95-139. (váha dôkazov IV)
10. Holmgren J. The surgery of otosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1937; 46:3-12. (váha dôkazov IV)
11. Jensen KJ, Nielsen HE, Elbrond O et al. Mineral content of skeletal bones in otosclerosis. *Clin Otolaryngol*. 1979; 4: 339-342. (váha dôkazov IV)
12. Kessel J. Über die Durchschneidung des Steigbügelmuskels beim Menschen und über die Extraction des Steigbügels resp. der Columella bei Thieren. *Arch Ohrenheilkd*. 1876; 11: 199-217. (váha dôkazov IV)
13. Lee TC, Aviv RI, Chen JM, Nedzelski JM, Fox AJ, Symons SP (2009). "CT grading of otosclerosis". *American Journal of Neuroradiology*. 30 (7): 1435–1439. PMID 19321627. (váha dôkazov IB)
14. Lian Fang, Hai Lin, Tian-Yu Zhang, Jun Tan. Laser versus non-laser stapedotomy in otosclerosis: A systematic review and meta-analysis. Auris Nasus Larynx Volume 41, Issue 4, August 2014, Pages 337-342. (váha dôkazov Ia)
15. Meirelles RC, Neves-pinto RM, Potsch AA, Valsalva AM. Biographical Profile of a Pioneer of Otology. *Int.Arch.Otorhinolaryngol*. 2008, 12 (2), 274-279. dostupné 21.7.2020 http://arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo_eng.asp?Id=525. (váha dôkazov IV)
16. Mudry A. Adam Politzer (1835-1920) and the description of otosclerosis. *Otol Neurotol* 2006 Feb;27(2):276-81. (váha dôkazov IV)
17. Nagel D. The Er: YAG laser in ear surgery: first clinical results. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1997; 21: 79-87. . (váha dôkazov IV)
18. Nazarian R, McElveen JT Jr, Eshraghi AA. History of Otosclerosis and Stapes Surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018 Apr;51(2):275-290. (váha dôkazov IV)
19. Plontke SK, Metasch ML, Zirkler J, Zahnert T. Diagnostics and Surgical Therapy of Otosclerosis - Part 2: Indication, Surgical Procedure and Postoperative Treatment. *Laryngorhinootologie*. 2018, Oct;97(10):717-734. (váha dôkazov IV)
20. Rosen S. Restoration of hearing in otosclerosis by mobilization of the fixed stapedial footplate: an analysis of results. *Laryngoscope* 1955;65:224-269. (váha dôkazov III)
21. Schrauwen I, Van Camp G. The Etiology of Otosclerosis: A Combination of Genes and Environment, *Laryngoscope*, 2010 Jun;120(6):1195-202. (váha dôkazov IV)
22. Shea JJ Jr. Fenestration of the oval window. *Ann OtolRhinolLaryngol* 1958; 67: 932-951. (váha dôkazov III)
23. Shea JJ, Sanabria F, Smyth GDL. Teflon piston operation for otosclerosis. *Arch Otolaryngol*. 1962; 76: 516-521. (váha dôkazov III)
24. Shea JJ. The Teflon piston operation for otosclerosis. *Laryngoscope*. 1963; 73: 508-509. (váha dôkazov III)
25. Shin YJ, Fraysse B, Deguine O, et al. Sensorineural hearing loss and otosclerosis: a clinical and radiological survey of 437 cases. *Acta Otolaryngol* 2001;121:200–04. (váha dôkazov IIA)
26. Sláviková K, Lišková Z, Malík M, Kabátová Z, Profant M. Zobrazovacie metódy pri otoskleróze - naše skúsenosti. *Ces Radiol 2013; 67(3):214-220.* (váha dôkazov III)
27. Sakamoto T, Kikuta S, Kikkawa YS, Tsutsumiuchi K, Kanaya K, Fujimaki Y, Ueha R, Saito Y, Yamasoba T. Differences in Postoperative Hearing Outcomes and Vertigo in Patients with Otosclerosis Treated with Laser-Assisted Stapedotomy versus Stapedectomy. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2015;77(5):287-93. (váha dôkazov III)
28. Thomas J.P., Minovi A, Dazert S. Current Aspects of Etiology, Diagnosis and Therapy of Otosclerosis, *Otolaryngol Pol*, May-Jun 2011;65(3):162-70.
29. Thys M, Van Camp G. Genetics of Otosclerosis. *Otol Neurotol*, 2009 Dec;30(8):1021-32. (váha dôkazov IV)
30. Tomek MS, Brown MR, Mani SR et al. Localization of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25-q26. *Hum Molec Gene*. 2001; 7: 285-290.
31. Toynbee J. Pathological and surgical observations of the diseases of the ear. *Trans Med Chir Soc Lond*. 1841;24:190-196. (váha dôkazov III)
32. Van Den Bogaert K, Govaerts P, Schatteman I, Brown MR, Caethoven G, Erwin Offeciers FE, Somers T, Declau F, Coucke P, Van de Heyning P, Smith R JH, Guy Van Camp. A Second Gene for Otosclerosis, *OTSC2*, Maps to Chromosome 7q34-36. *Am J Hum Genet*. 2001 Feb; 68(2): 495–500. (váha dôkazov III)
33. Veillon F, Stierle JL, Dussaix J, Ramos-Taboada L, Riehm S, Otosclerosis imaging: matching clinical and imaging data, *J Radiol*. 2006 Nov;87(11 Pt 2):1756-64. (váha dôkazov IV)

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Diagnosticko-terapeutický štandard pre Lennoxov – Gastautov syndróm

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0156	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Gonzalo Alonso RAMOS RIVERA

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

Lennoxov-Gastautov syndróm, epilepsia, epileptický syndróm

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

CNS	centrálny nervový systém
CSWS	epileptická encefalopatia s kontinuálnymi komplexmi hrotu a vlny v spánku (Continuous Spike – Wave syndrome during Sleep)
EEG	elektroencefalografia
FBLR	fyziatria, balneológia a liečebná rehabilitácia
LGS	Lennoxov – Gastautov syndróm
MR	magnetická rezonancia
REM	rýchle pohyby očí (Rapid Eye Movements)
VVCH	vrodená vývojová chyba

Kompetencie

Lekár so špecializáciou neurológia a detská neurológia zabezpečí neurologickú diagnostiku a liečbu neurologických príznakov pacientov s LGS.

Lekár so špecializáciou psychiatria a detská psychiatria zabezpečuje konziliárne vyšetrenia v prípade výskytu významných porúch správania vrátane podozrenia na poruchu autistického spektra.

Lekár so špecializáciou rádiológia zabezpečuje konziliárne vyšetrenia na posúdenie neurozobrazovacích vyšetrení u pacientov s LGS v rámci etiologickej diagnostiky.

Lekár so špecializáciou lekárska genetika zabezpečuje konziliárne vyšetrenia v rámci etiologickej diagnostiky pacientov s LGS a poradenstvo ohľadom plánovaného rodičovstva u pacientov s LGS a ich príbuzných.

Lekár so špecializáciou FBLR a fyzioterapeut vo vzájomnej spolupráci navrhujú a zabezpečujú fyziatricko-rehabilitačnú terapiu v prípade motorického deficitu u pacientov s LGS.

Psychológ zabezpečuje posúdenie kognitívnych schopností, ako aj osobnostných a behaviorálnych vlastností pacienta. V prípade potreby môže poskytovať psychoterapiu pacientovi event. jeho príbuzným.

Všeobecný lekár zabezpečuje základnú zdravotnú starostlivosť, vrátane indikácie konziliárnych vyšetrení podľa diagnózy a stavu pacienta.

Úvod

Na úvod je potrebné definovať určité pojmy.

Epilepsia je ochorenie mozgu charakterizované predispozíciou na epileptické záchvaty a následnými neurobiologickými, kognitívnymi a psychosociálnymi dôsledkami tohto stavu (Fisher a kol., 2005). Podľa aktuálnej, tzv. praktickej definície epilepsie hovoríme o nej v prípade dvoch neprovokovaných epileptických záchvatov s odstupom aspoň 24 hodín, jedného záchvatu s vysokou (viac ako 60 %) pravdepodobnosťou jeho recidívy a pri stanovení tzv. epileptických syndrómov (Fisher a kol., 2014).

Ako **epileptický syndróm** označujeme súbor spoločných klinických a elektrofyziologických charakteristík (typ záchvatov, nálezy na EEG a neurozobrazovacích vyšetreniach, objektívny neurologický nález, výskyt podľa veku, spúšťacie faktory a niekedy aj prognóza), ktoré spoločne definujú určitú rozpoznateľnú klinickú poruchu (Berg a kol., 2010).
Lennoxov-Gastautov syndróm (LGS) patrí medzi najhôršie epileptické syndrómy vôbec. Vyznačuje sa polymorfnými záchvatmi, neuropsychologickou regresiou a typickým EEG nálezom.

Prevencia

Epilepsia je jedno z mála ochorení, pri ktorom prevencia prakticky neexistuje, a to napriek tomu, že stanovenie rizikových skupín pacientov je viac-menej jednoduché, keďže 40% epileptikov má získanú príčinu epilepsie (v dôsledku kraniocerebrálnych poranení, náhlych ischemických a hemoragických cievnych mozgových príhod, intrakraniálnych infekcií, protrahovaných epileptických záchvatov, komplikovaných febrilných kŕčov, nádorov, ai.)
Proces, ktorý vedie od samotného inzultu mozgu až k stavu so spontánnym výskytom epileptických záchvatov sa nazýva epileptogenéza. Prevencia epilepsie spočíva práve v zasahovaní do tohto procesu, alebo v zmiernení samotného inzultu (napr. primeraná a rýchla liečba *status epilepticus* alebo komplikovaných febrilných kŕčov). Treba poznamenať, že klasická chronická liečba antiepileptikami je v podstate len symptomatická, nie preventívna. Aj keď v súčasnosti prebieha množstvo výskumov ohľadom ovplyvnenia epileptogenézy, žiadna metóda nepresahovala experimentálnu rovinu a nedostala sa do bežnej klinickej praxe. Príkladom je posttraumatická epilepsia – podľa nedávnej Chochrane analýzy, nie sú dostatočné evidencie, ktoré by svedčili pre redukciu rizika skorých (do 7 dní od úrazu) alebo neskorých epileptických záchvatov (po 7 dňoch) po profylaktickom podaní antiepileptík (fenytoín a karbamazepín u skorých záchvatov; fenytoín, levetiracetam a valproát u neskorých).

Epidemiológia

Epilepsia je druhé najčastejšie neurologické ochorenie v detskom veku. Na Slovensku je jej prevalencia v pediatrickej populácii 4,3 na 1 000 detí a dispenzarizovaných je okolo 5 000 detí s touto chorobou (Sýkora, 2004).
Incidencia Lennoxovho-Gastautovho syndrómu je asi 2 : 100 000 detí, čo reprezentuje 5 až 10% detí s epilepsiou. Svojou incidenciou patrí teda LGS medzi tzv. zriedkavé ochorenia, pri ktorých je incidencia podľa definície od Európskej únie menej ako 5 : 10 000 (Rozhodnutie č. 1295/1999/EC Európskeho parlamentu a Európskej rady).

Patofyziológia

LGS býva väčšinou symptomatický – v dôsledku štrukturálnych zmien (VVCH mozgu, tumory, neurokutánne syndrómy, pre- alebo perinatálne noxy, ai.), genetických porúch, metabolických ochorení, imunologicky podmienených stavov (napr. autoimunitné encefalitídy), alebo infekcií CNS (napr. po herpetickej meningoencefalitíde). Asi u 25 – 33 % pacientov s LGS sa nepodarí objasniť jeho príčinu.

Klasifikácia

LGS môže byť rozdelený podľa etiológie na symptomatický a kryptogénny (viď bod Patofyziológia).

Klinický obraz

LGS začína zvyčajne pred 8. rokom života s maximom výskytu medzi 3. a 5. rokom. Záchvaty môžu vzniknúť *de novo* alebo môžu byť pokračovaním závažných infantilných epileptických porúch (napr. Westovho syndrómu). Neskorší začiatok, aj v dospelom veku, nie je vylúčený.

LGS charakterizuje triáda polymorfných záchvatov, typického nálezu na EEG a kognitívno-behaviorálne poruchy.

V rámci **záchvatov** bývajú najčastejšie tonické záchvaty, bez ktorých je diagnóza LGS málo pravdepodobná. Vyskytujú sa tiež atypické absencie, náhle tonické alebo atonické pády (tzv. *"drop attacks"*), nonkonvulzívny status epilepticus, myoklonické záchvaty, ako aj ďalšie typy (fokálne záchvaty s prechodom do bilaterálnych tonicko-klonických kŕčov, generalizované tonicko-klonické záchvaty a unilaterálne záchvaty v neskorších štádiách LGS).

Kognitívno-behaviorálne poruchy sú veľmi markantné pri LGS. Drvivá väčšina pacientov má ťažký kognitívny deficit s postupným poklesom IQ, pričom len 10-20% detí s LGS sú kognitívne v prijateľných medziach normy. Behaviorálne zmeny v zmysle hyperaktivity, agresivity a autistické rysy v správaní sa vyskytujú u asi polovice pacientov s LGS.

EEG nálezy. Typický pri LGS je nález pomalých komplexov hrotu a vlny o frekvencii < 3 Hz v bdení. Tento nález sa nemusí vyskytovať v úvodných štádiách ochorenia, hlavne u pacientov, ktorí mali v minulosti iné epileptické encefalopatie (napr. Westov syndróm). Pre LGS tiež je typická paroxyzmálna rýchla aktivita (10 – 20 Hz) počas non-REM spánku. Ak je tento nález dlhší ako 5 sekúnd býva sprevádzaný tonickým záchvatom.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Neexistujú univerzálne kritériá na stanovenie LGS. Ako bolo viackrát spomenuté, táto diagnóza je založená na klinickom obraze s polymorfnými epileptickými záchvatmi a psychomotorickou retardáciou event. regresom, a na typickom EEG náleze. Cross a kol. (2017) odporúčajú nasledujúce vyšetrenia u pacientov s podozrením na LGS v čase diagnostiky:

- **Spánkové EEG.** Podľa autorov spomínanej práce je až nevyhnutné vyšetrenie, keďže prítomnosť tonických záchvatov a/alebo výskyt rýchlej paroxyzmálnej aktivity v spánku je potrebná na stanovenie LGS. Z tohto dôvodu, pri podozrení na LGS, malo by byť toto vyšetrenie prednostne realizované.
- **MR mozgu** je nevyhnutné na vylúčenie štukturálnych príčin, čo môže mať aj priamy dopad na ďalší manažment pacienta.
- **Genetické vyšetrenie.** Napriek tomu, že LGS nie je monogénne podmienené ochorenie, genetické vyšetrenie je dôležité z hľadiska diagnostiky, prognózy a stanovenia rizika u ďalších detí v rodine. Mutácie génov *DNM1*, *ALG13*, *CDKL5*, *GABRB3*, *SCN1A*, *SCN2A*, *STXBP1, CHD2, CUX2 a MAPK10* patria medzi najčastejšie u pacientov s LGS. Jednotný algoritmus ohľadom genetických vyšetrení pri LGS neexistuje. V tomto zmysle odporúčame doplnenie cielených vyšetrení pri pozitívnej rodinnej anamnéze, jednoznačnom klinickom obraze alebo patognomických nálezoch na pomocných vyšetreniach (napr. pri náleze typickom pre tuberóznu sklerózu na MR mozgu je potrebné doplniť molekulárno-genetické vyšetrenie génov TSC1 a TSC2) a v prípade že sa nejedná o jasnú klinickú jednotku

pokračovať vo vyšetrovaní pomocou arrayCGH, molekulárno-genetického vyšetrenia panélov génov spojených s epileptickými encefalopatiami event. celoexómového vyšetrenia podľa možností daného pracoviska.

V rámci diferenciálnej diagnostiky treba rozlíšiť LGS od epilepsie s myoklonicko-atonickými záchvatmi (tzv. Dooseho syndróm), CSWS a epilepsie zo suplementárnej motorickej arey. V prípade Dooseho syndrómu narozdiel od LGS sa nevyskytujú tonické záchvaty a spánková architektúra na EEG býva v norme. Pri epileptickej encefalopatii s kontinuálnymi komplexmi hrotu a vlny v pomalom spánku (CSWS) môžu byť prítomné atonické záchvaty a na EEG môže byť tiež nález pomalých komplexov hrotu a vlny v bdení. Na druhej strane, tonické záchvaty nebývajú a EEG nález v spánku nemá typický nález rýchlej paroxyzmálnej aktivity. Záchvaty zo suplementárnej motorickej arey môžu imponovať svojím charakterom (asymetrické tonické) ako LGS. Základná aktivita na EEG býva ale v norme.

Liečba

Záchvaty pri LGS bývajú farmakorezistentné a v liečbe spravidla je potrebná polyterapia, event. ďalšie nefarmakologické metódy liečby (resekčná epileptochirurgia, stimulátor vágového nervu – VNS, kalosotómia, ketogénna diéta). Ošetrujúci lekár sa musí snažiť o čo najlepšiu kompenzáciu záchvatov, ktoré najviac obmedzujú alebo ohrozujú pacienta, ale vždy treba brať ohľad na kvalitu života pacienta. Snaha o dosiahnutie bezzáchvatového stavu "za každú cenu" môže byť nakoniec kontraproduktívna pre pacienta. Napr. v niektorých prípadoch sú nežiaduce účinky antiepileptík horšie pre pacienta ako samotné záchvaty.
Doposiaľ robené štúdie k liečbe LGS nepriniesli jednoznačné závery. Nedávna Cochrane analýza ohľadom liečby LGS nedokázala superioritu jedného antiepileptika oproti ostatným (šlo o lamotrigín, rufinamid, topiramár, felbamát, klobazam). V súčasnosti sa preto riadime odporúčaniami neurologických spoločností a expertov v danej problematike. Liečba musí byť "šitá na mieru" pacienta a myslieť treba nielen na pohlavie, vek, komorbidity a konkomitantnú liečbu, ale aj na dominantný typ resp. typy záchvatov.
Cross a kol. (2017) odporúčajú nasledovný postup:

- **Pacienti s LGS *de novo*.** Liekom prvej voľby je valproát. Ak sa nedosiahne zlepšenie po ňom, odporúča sa pridanie lamotrigínu do liečby, pričom treba dávať pozor na jeho pomalšiu titráciu pri valproáte. Ak efekt nie je dostatočný, odporúča sa rufinamid**,** a následne vysadenie valproátu alebo lamotrigínu. Ak zvolíme vysadenie valproátu, dávka lamotrigínu môže byť zvýšená. Ďalšie terapeutické zmeny treba diskutovať s pacientom a jeho zákonnými zástupcami. Do úvahy prichádzajú topiramát, klobazam (hlavne v kritických obdobiach so zhoršením stavu), levetiracetam, zonisamid, perampanel, etosuximid (na liečbu absencií), fenobarbital (na liečbu generalizovaných tonicko-klonických záchvatov). Na druhej strane, karbamazepín, oxkarbazepín, eslikarbazepín, fenytoín a tiagabín môžu zhoršiť myoklonické záchvaty. Pri farmakorezistencii vždy treba zvažovať nefarmakologickú liečbu – vhodnosť resekčnej epileptochirurgie u pacientov s fokálnymi záchvatmi alebo štrukturálnymi léziami; kalosotómiu v prípadoch, keď sú atonické záchvaty v popredí; ketogénna diétu alebo vágový stimulátor. Voľba týchto metód závisí aj od očakavanej spolupráce zo strany rodiny pacienta.

- **Pacienti s LGS, ktorí mali v minulosti inú epileptickú encefalopatiu (napr. Westov syndróm).** Tak, ako u pacientov s LGS *de novo*, odporúča sa nasadenie valproátu, ak ho pacient neužíva. Ak je pacient nastavený na kombináciu liekov, odporúča sa po nasadení valproátu vysadenie jedného z užívaných antiepileptík. Nasledujúce kroky platia ako u pacientov s LGS *de novo* – postupné pridanie lamotrigínu, rufinamidu event. ďalších antiepileptík alebo nefarmakologických metód liečby.
- **Manažment nonkonvulzívneho *status epilepticus*.** Až tri štvrtiny pacientov s LGS môžu mať nonkonvulzívny *status epilepticus*. Klinický obraz môže byť rôzny – od zmätenosti až po kómu. Liečba je menej agresívna ako pri konvulzívnej forme – napr. vyhýbame sa liečbe anestetikami. Odporúča sa skôr klobazam, valproát alebo kortikosteroidy, pričom cieľom je dosiahnutie EEG nálezov ako pred rozvojom nonkonvulzívneho *status epilepticus*.

Tabuľka č. 1

Prehľad odporúčanej liečby podľa kvality a sily dôkazov

	Úroveň dôkazov	Úroveň odporúčania
Valproát je vhodný ako liek prvej voľby	II a III	B
Klobazam, lamotrigín, levetiracetam a topiramat sú efektívne ako prídavná liečba	II a III	B
Ketogénna diéta je účinná pri farmakorezistentnom LGS	III	C
Kalosotómia je účinná pri atonických záchvatoch v rámci LGS	III	C
VNS je účinný pri farmakorezistentnom LGS	III	C

Poznámka: adaptované podľa Reséndiza-Aparicia et al., 2019

Prognóza

LGS má nepriaznivú prognózu – ťažké neurokognitívne poruchy sa vyskytujú prakticky u všetkých pacientov a u vyše troch štvrtín pretrvávajú epileptické záchvaty, hlavne tonické a atonické. Pacienti sú väčšinou odkázaní na trvalú asistenciu ďalších osôb.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení , posudkoví lekári Sociálnej poisťovne posudzujú dlhodobo nepriaznivý zdravotný stav dieťaťa, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť, a to na účely § 15 ods. 1 d zákona o sociálnom poistení, t. j. na účely dôchodkového poistenia osoby, ktorá sa riadne stará o takéto dieťa od dovŕšenia šiestich rokov jeho veku, najdlhšie do 18 rokov veku. Sociálna poisťovňa vydá posudok o zdravotnom stave dieťaťa z vlastného podnetu, na základe dát poskytnutých Ústredím práce, sociálnych vecí a rodiny, alebo aj na základe žiadosti opatrovateľa dieťaťa. Po dovŕšení 18

rokov veku dieťaťa, je možnosť posúdiť jeho zdravotný stav na účely invalidity na základe žiadosti o invalidný dôchodok, doručenej do príslušnej pobočky Sociálnej poisťovne.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Starostlivosť o pacientov s LGS patrí do rúk neurológa resp. detského neurológa, ktorý rozhodne tiež o potrebe ďalších konziliárnych vyšetrení. V prípade farmakorezistencie sa odporúča konzultácia na vyššom pracovisku (viď webovú stránku Slovenskej ligy proti epilepsii https://slae.sk/index.php/pracoviska-a-ambulancie).

Ďalšie odporúčania

V rámci neurologického dispenzáru sa odporúča kontrola aspoň raz ročne, ideálne aspoň dvakrát ročne.

Vzhľadom na možné nežiaduce účinky antiepileptík sa odporúča monitoring laboratórnych vyšetrení aspoň dvakrát ročne, a po nasadení nového antiepileptika do troch mesiacov.

Pri motorickom deficite je potrebná fyziatricko-rehabilitačná terapia pod vedením lekára FBLR a fyzioterapeuta.

Špeciálny doplnok štandardu

Diagnostická otázka č. 1

1. Definujte vašu otázku použitím nástroja PICO
- Populácia: pacienti so susp. Lennoxovym – Gastautovym syndrómom (LGS)
- Intervencia: realizácia spánkového EEG
- Komparácia: natívne EEG
- Výstup: včasné stanovenie diagnózy LGS

2. Napíšte vašu otázku:

Pri pacientoch s podozrením na LGS je spánkové EEG výpovednejšie k definitívnemu stanoveniu diagnózy oproti natívnemu EEG?

Terapeutická otázka č. 1

1. Definujte vašu otázku použitím nástroja PICO
- Populácia: pacienti s farmakorezistentným LGS
- Intervencia: nefarmakologická liečba (resekčná epileptochirugia, stimulátor vágového nervu – VNS, ketogénna diéta, kalosotómia)
- Komparácia: farmakologická liečba
- Výstup: redukcia počtu záchvatov

2. Napíšte vašu otázku:

U pacientov s farmakorezistentným LGS má nefarmakologická liečba (resekčná epileptochirugia, VNS, ketogénna diéta, kalosotómia) oproti farmakologickej lepší účinok v zmysle redukcie počtu záchvatov?

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Odporúčame revidovať tento štandard každých 5 rokov a po zavedení nového manažmentu diagnostiky alebo liečby LGS na Slovensku.

Literatúra

1. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R.: Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. Epilepsia, 2014, 55: 4–9.
2. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A: Expert Opinion on the Management of Lennox–Ga
3. staut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Front Neurol, 2017, 8: 505. doi: 10.3389/fneur.2017.0050
4. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia, 2015, 46(4): 470–472.
5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical definition of epilepsy. Epilepsia, 2014, 55(4): 475–482.
6. Ramos Rivera, GA: Epileptické encefalopatie. Solen, 2018, s. 113.
7. Reséndiz-Aparicio JC, Padilla-Huicab JM, Martínez-Juárez IE, et al. Clinical guideline: antiepileptic drugs of choice for epileptic syndromes and epilepsies in pediatric patients. Rev Mex Neuroci, 2019, 20(2): 89-96.
8. Rozhodnutie č. 1295/1999/EC Európskeho parlamentu a Európskej rady. Adopting a programme of Community action on rare diseases within the frame-work for action in the field of public health (1999 to 2003).
9. Sýkora P. Epidemiológia epilepsie. Lek listy, 2004, 7:11.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný diagnostický a liečebný postup pri kompenzácii poruchy sluchu načúvacími prístrojmi u detí

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0157	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Richard Kulich; MUDr. Lenka Radičová

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II.; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim. prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov, štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

Načúvacie prístroje, audiometria, audioprotetika, štandardy, diagnostika, liečba, porucha sluchu, dieťa so sluchovým postihnutím

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AABR	(Automatic Auditory Brainstem Responses) skríningové vyšetrenie sluchových kmeňových potenciálov
ABR	(Audiotory Brainstem Responses)
ASSR	(Auditory Steady States Responses)
BERA	(Brainstem Evoked Responses Audiometry)
CMV	cytomegalovírus
DPOAE	(Distortion Product Otoacoustic Emissions) produkt skreslenia otoakustických emisií
ISTS	(International Speech Test Signal) - Medzinárodný testovací hlasový signál
JPS	jednostranná porucha sluchu
KI	kochleárny implantát
LTASS	(The Long Term Average Speech Spectrum) – dlhodobé priemerné rečové spektrum
MTU	Medzinárodná komunikačná únia (ITU)
MPO	(Maximal Power Output) – maximálna hladina akustického tlaku
NP	načúvací prístroj
OAE	otoakustické emisie
PPS	prevodové porucha sluchu
RECD	(Real Ear to Couppler Diference) rozdiel medzi kaplerom a skutočným uchom
SZO	Svetová zdravotnícka organizácia
TEOAE	(Transitory Evoked Otoacustic Responses) – tranzientné evokované otoakustické emisie
VRA	(Visually Reinforced Audiometry) – vizuálne posilnená audiometria
ZPS	zmiešaná porucha sluchu

Kompetencie

Komplexný manažment dieťaťa s poruchou sluchu zabezpečujú nasledovní špecialisti:

1. Rozpoznanie ťažkostí dieťaťa:

- Lekár novorodeneckého oddelenia (novorodenecký skríning sluchu)
- Lekár špecialista – otorinolaryngológ/ foniater
- Pediater (v rámci preventívnej prehliadky)

Všeobecne je dieťa následne odoslané ambulantnou formou alebo v rámci konziliárneho vyšetrenia k špecialistovi – otorinolaryngológovi/foniatrovi klinického pracoviska, ktorý sa zaoberá ďalšou podrobnou diagnostikou porúch sluchu detského veku (sluchové centrá) a ktorý disponuje náležitým vybavením (viď v prílohe). Klinické pracovisko musí zabezpečiť stanovenie diagnózy a navrhnúť ďalší liečebný postup. O predbežných i následných zisteniach a ďalšom diagnostickom a liečebnom postupe lekár informuje rodičov. Následne sa odporúča podpísať informovaný súhlas podľa § 6 zákona č. 576/2004 Z. z., čo obe strany zaväzuje k zodpovednosti v rámci starostlivosti o dieťa so sluchovým postihnutím.

2. Diagnostika:

Diagnostický proces poruchy sluchu detského pacienta vykonáva a koordinuje otorinolaryngológ/foniater klinického alebo ambulantného otorinolaryngologického pracoviska. Podľa veku a schopností dieťaťa sa vykonávajú nasledujúce diagnostické vyšetrenia (podrobnejšie opísané v kapitole 12.):

- Otomikroskopické/ otoskopické vyšetrenie: posúdenie anatómie vonkajšieho a stredného ucha, vylúčenie anatomických anomálií a vrodených vývinových chýb, vylúčenie zápalových alebo nezápalových ochorení stredného ucha – vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater).

- Objektívne vyšetrenie sluchu:
  - impedančná audiometria (tympanometria, vyšetrenie stapediálnych reflexov) – vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater) alebo sestra s certifikátom z audiometrie,
  - vyšetrenie otoakustických emisií – vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater) alebo sestra s certifikátom z audiometrie,
  - frekvenčne špecifická BERA *(ak vek alebo schopnosti dieťaťa nedovoľujú realizovať konvenčné audiometrické vyšetrenie)* - vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater), sestra s certifikátom z audiometrie,
  - vyšetrenie ASSR *(ak vek alebo schopnosti dieťaťa nedovoľujú realizovať konvenčné audiometrické vyšetrenie)* - vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater) alebo sestra s certifikátom z audiometrie.

- Semiobjektívne vyšetrenie sluchu:
  - prahová tónová audiometria - vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater) alebo sestra s certifikátom z audiometrie,
  - detská slovná audiometria - vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater) alebo sestra s certifikátom z audiometrie,
  - vizuálne posilnená audiometria VRA - vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater) alebo sestra s certifikátom z audiometrie, alebo v spolupráci,
  - hrou podmienená audiometria - vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater) alebo sestra s certifikátom z audiometrie, alebo v spolupráci,
  - vyšetrenie sluchových reakcií na zvuk (hudobné nástroje, hrkálky, zvukové hračky a pod.) vykonáva lekár (otorinolaryngológ/ foniater) alebo sestra s certifikátom z audiometrie alebo surdopéd. Zistenia zapíšu do dokumentácie dieťaťa.

- V prípade potreby je nutné použiť ďalšie vyšetrovacie metódy:
  - zobrazovacie metódy CT, HR CT, MRI vyšetrenie spánkovej kosti a nervových štruktúr sluchovej dráhy – vykonáva rádiológ na špecializovanom rádiologickom oddelení,
  - ak je to potrebné sú niektoré vyššie uvedené vyšetrenia vykonávané aj v celkovej anestézii – cestou pracoviska špecializovaného na detských pacientov – vykonávajú v koordinácii lekári špecialisti - otorinolaryngológ/ foniater - anestéziológ, rádiológ – anestéziológ, sestra s certifikátom z audiometrie – anestéziológ.

3. Stanovenie následného liečebného, resp. rehabilitačného postupu – určuje foniater klinického alebo periférneho foniatrického pracoviska na základe klinického nálezu dieťaťa a výsledkov vyšetrovacích metód, na podklade ktorých sa stanovila diagnóza . Výber a nastavenie načúvacích prístrojov vykonáva foniater a to samostatne, alebo v spolupráci so sestrou s certifikátom z audiometrie alebo biomedicínsky inžinier[1] na základe odporúčania foniatra. Pri samotnom nastavovaní musia byť k dispozícii všetky potrebné audiometrické výsledky a výsledky ostatných objektívnych audiometrických vyšetrení ako je uvedené nižšie.

4. Sledovanie po zahájení liečby, resp. rehabilitácie – vykonáva foniater klinického pracoviska alebo foniater v spádovej oblasti, ak sa profiluje na detských pacientov. Pracovisko musí disponovať takým technickým vybavením, že je schopné realizovať pravidelné kontrolné vyšetrenia – verifikáciu a validáciu nastavenia načúvacích prístrojov v intervaloch určených podľa stavu a sluchových a rečových schopností dieťaťa, následné vyšetrenie sluchu – prahu sluchu, diskriminácie slov a rozvoj reči. Vyšetrenia sluchu, resp. kontrolné vyšetrenia sluchu sa vykonávajú výlučne podľa potreby dieťaťa - minimálne 2x do roka a ich počet nie je limitovaný zdravotnou poisťovňou. Určuje ich lekár foniater, alebo navrhuje osoba, ktorá sa podieľa na rehabilitácii sluchu. V prípade vrodenej alebo získanej percepčnej poruchy sluchu alebo neoperabilnej prevodovej poruchy sluchu je sledovanie celoživotné.

Diagnostický proces a jeho náročnosť veľmi závisí na veku, etiológii, času zistenia poruchy sluchu a mentálnych schopností dieťaťa. Základnou úlohou pri tomto procese je čo najpresnejšie stanovenia prahu sluchu v snahe o čo najlepšiu možnú rehabilitáciu, resp. korekciu poruchy sluchu a správne nastavenie a výber načúvacích prístrojov. Diagnostický proces si vyžaduje skúsenosti lekára/ audiometrickej sestry s certifikátom z audiometrie a tréningom zameraným na špecifiká detského veku či už pri objektívnych alebo pri semiobjektívnych vyšetrovacích metódach.
Starostlivosť o deti so sluchovým postihnutím s predpísanými načúvacími prístrojmi závisí od mnohých faktorov: vek dieťaťa, stupeň a typ poruchy sluchu, správanie dieťaťa a jeho rodičov, sociálne prostredie dieťaťa a jeho rodiny, čas, kedy porucha sluchu nastala a zo súčasnej prítomnosti iných zdravotných problémov. Kompenzácia poruchy sluchu načúvacími prístrojmi by mala byť zahájená čo najskôr - podľa súčasných poznatkov najneskôr do 6 mesiacov veku pri vrodených poruchách sluchu. Nedostatočná stimulácia senzoricky špecifických nervových dráh a centier môže viesť k ich zbytočnej a nežiaducej deprivácii. Platí to najmä pre vrodené a včasné poruchy sluchu, pretože v prvých šiestich mesiacoch života dôjde k dôležitým procesom dozrievania funkcií sluchu, ktoré majú zásadný význam pre následnú sluchovú a jazykovú spôsobilosť dieťaťa. (EBM 2A)

[1] Je potrebné vykonať konsenzus a dohodu o vzdelávaní medzi rezortmi Ministerstva školstva a Ministerstvom zdravotníctva a vytvorenie nového študijného odboru a jeho presnú koncepciu. Ekvivalentom je akustik/ akustička pre sluch - v nemecky hovoriacich krajinách „Hörakustik/ Hörakustikerin“.

Následná starostlivosť o deti so sluchovým postihnutím s predpísanými načúvacími prístrojmi je multidisciplinárnou záležitosťou z dôvodu mnohých faktorov, ktoré ju ovplyvňujú. Vyžaduje si úzku spoluprácu medzi všetkými zúčastnenými: rodičmi, lekármi špecialistami z foniatrie a otorinolaryngológie, špeciálnymi pedagógmi, logopédmi, psychológmi, biomedicínskymi inžiniermi a sociálnymi pracovníkmi. V záujme úspešného zvládnutia následnej starostlivosti v rodinách je potrebné rodičov dostatočne a v zrozumiteľnej forme inštruovať o diagnóze, možnostiach kompenzácie a ďalšom postupe rehabilitácie v najlepšom záujme dieťaťa. Poučenie vykonáva foniater alebo vyškolená audiometrická zdravotná sestra ústnou formou a pomocou letákov (príklad letáku viď prílohe). Významnú úlohu v poradenstve môžu zohrať združenia rodičov a predajcovia načúvacích prístrojov po vzájomnej dohode s kmeňovým foniatrickým pracoviskom. Významnú úlohu v adaptácii dieťaťa a rodičov na novú zdravotnú situáciu hrajú centrá včasnej intervencie, ktoré pomáhajú zvládať rodičom organizáciu starostlivosti. Všetci odborníci zapojení do starostlivosti o deti so sluchovým postihnutím by mali mať na túto úlohu špeciálne školenia a skúsenosti. Okrem dodatočného teoretického výcviku sú potrebné dostatočné praktické skúsenosti s dojčatami a batoľatami v kontexte diagnostiky, poradenstva a nastavovania načúvacích prístrojov.

Ošetrovateľský proces v priebehu celej diagnostiky a liečby zabezpečuje audiometrická sestra otorinolaryngologického klinického pracoviska alebo ambulancie. Za predpokladu, že sa na diagnostickom procese podieľa sestra, je potrebné, aby absolvovala certifikačnú prípravu v certifikovanej pracovnej činnosti – audiometrie[2] a má aspoň 2 ročnú prax s vyšetrovaním detských pacientov.

Úvod

Včasná a správna diagnostika, kompenzácia a rehabilitácia sluchu je základným predpokladom dieťaťa na správne osvojenie si reči a jazyka, pre dobré sociálne a osobné zaradenie a v neposlednom rade pre vzdelanie a jeho celoživotný spoločenský rozvoj. Je nevyhnutné začať so správnou rehabilitáciou čo najskôr resp. ihneď po stanovení diagnózy a pokračovať s ňou po zvyšok života.

Veľkým pokrokom bolo nepochybne zavedenie novorodeneckého skríningu, vďaka ktorému boli včasne zachytené deti s ťažkou poruchou sluchu a následne úspešne rehabilitované kochleárnymi implantátmi. Program kochleárnych implantácií s následnou starostlivosťou je na Slovensku relatívne dobre etablovaný. Rovnako dobrú starostlivosť je nevyhnutné zabezpečiť v oblasti korekcií detských porúch sluchu načúvacími prístrojmi.

Štandardy zostavujeme za účelom stanovenia kompetencií a dodržania správneho postupu pri starostlivosti o deti so sluchovým postihnutím a nie sú bezprostredne indikované na kochleárnu implantáciu. Určené sú pre špecialistov otorinolaryngológov, foniatrov, ako aj pre širšie odborné kruhy a zástupcov zdravotných poisťovní. Na ich základe je nutné vytvoriť dostatočný a hlavne efektívny systém starostlivosti o deti so sluchovým postihnutím. Je žiaduce, aby takáto starostlivosť bola ľahko dostupná pre všetky regióny Slovenskej republiky. V súčasnosti je určených 6 ORL pracovísk, ktoré disponujú diagnostickými možnosťami na vyšetrenie sluchu u detí – Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku klinika LF

[2] Štúdiom zabezpečuje SZU – Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií vo svojom postgraduálnom programe.

UK a Foniatrické oddelenie UN Bratislava, Detská ORL klinika NÚDCH Bratislava, Foniatrické oddelenie FN Banská Bystrica, Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku ÚVN Ružomberok, Detské ORL oddelenie DFN Košice, Klinika ORL chirurgie hlavy a krku UPJŠ Košice. Tieto pracoviská sa predovšetkým etablujú ako referenčné a kontrolné. Pre dostatočnú dostupnosť foniatrickej starostlivosti je potrebné profilovanie foniatrov i mimo týchto pracovísk na starostlivosť o detských pacientov, resp. na detskú audiológiu (tzv. pedaudiológiu). Detskí pacienti budú v určených intervaloch kontrolovaní, resp. konzultovaní na referenčných klinických pracoviskách.

Tento štandardný postup upravuje diagnostické a liečebne opatrenia pri komplexnom manažmente dieťaťa s poruchou sluchu s indikovanou liečbou, resp. rehabilitáciou pomocou načúvacích prístrojov v Slovenskej republike. Štandardy boli zostavené na základe štandardov Nemeckej spoločnosti pre foniatriu a pedaudiológiu. [1]

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky, na základe odporúčania odborného tímu tvoriaceho štandardné diagnostické a štandardné terapeutické postupy, prijíma na podklade dostupných dôkazov, že komplexný manažment detí s poruchou sluchu zlepší kvalitu zdravotnej starostlivosti tejto skupiny detských pacientov v procese diagnostiky a následnej liečbe, ako aj po liečbe a pri následnom sledovaní.

Oxfordské centrum pre medicínu založenú na dôkazoch; Úrovne medicíny (2009)

OXFORD Centre for Evidence - based Medicine; Levels of Medicien (2009)

Úroveň	Liečba/ prevencia - etiológia, nežiadúce účinky
1a	Systematický (homogénny) literárny prehľad randomizovaných kontrolovaných štúdií
1b	Individuálne randomizované kontrolované štúdie (s intevalom spoľahlivosti)
1c	Všetky alebo žiadna
2a	Systematický (homogénny) literárny prehľad kohortných štúdií
2b	Individuálne kohortné štúdie (zahŕňajúce málo kvalitné randomizované kontrolované štúdie /RCT/, napr. menej ako 80%), následné sledovanie
2c	Výsledky výskumov a ekologických štúdií
3a	Systematický (homogénny) literárny prehľad prípadových štúdií
3b	Individuálne prípadové štúdie
4	Prehľad kazuistík (pri málo priekazných kohortných a prípadových štúdiách)
5	Názory a vyjadrenia expertov bez kritického zhodnotenia alebo založených na základe fyziológie, iniciálnom výskume alebo na prvotných dôkazoch

Klinická otázka, *na ktorú štandardný postup odpovedá znie: Môže mať komplexný a včasný manažment v diagnostike, liečbe a následnej rehabilitácii detských pacientov s poruchou sluchu efekt na zníženie oneskoreného rozvoja reči a jazyka, zvýšenie sociálnych, psychických a edukačných schopností dieťaťa a tým na zvýšenie kvality života, ako manažment bez komplexnej a hlavne včasnej stratégie?*

Prevencia

V prípade vrodenej poruchy sluchu s nejasnou genézou prevencia nie je známa. V prípade familiárneho výskytu vrodených porúch sluchu je možné genetické poradenstvo.

V prípade prevencie získaných porúch sluchu v detskom veku možno preventabilné príčiny rozdeliť (podľa SZO[3]):

- Infekcie ako sú príušnice, osýpky, rubeola, meningitída, cytomegalovírusová infekcia a chronický zápal stredného ucha (31%).
- Prenatálne a perinatálne komplikácie, ako je pôrodná asfyxia, nízka pôrodná hmotnosť, prematurita, novorodenecká žltačka (17%).
- Používanie ototoxických liekov v tehotenstve a v detskom veku.

Možnosti a stratégie na prevenciu straty sluchu zahŕňajú:

- Imunizácia detí proti detským chorobám vrátane osýpok, meningitídy, rubeoly a príušníc;
- Imunizácia dospievajúcich dievčat a žien v reprodukčnom veku proti rubeole pred tehotenstvom;
- Prevencia cytomegalovírusových (CMV) infekcií u nastávajúcich matiek prostredníctvom správnej a dôslednej hygieny; skríning a liečenie syfilisu a iných infekcií u tehotných žien;
- Posilnenie programov zdravia matiek a detí vrátane podpory bezpečného pôrodu;
- Dodržiavaním preventívnych opatrení starostlivosti o sluch: zníženie vystavenia hlasným zvukom ako i zvyšovaním informovanosti o možných rizikách vplyvu hluku na sluch; vývoj a presadzovanie príslušných právnych predpisov; upozornenia na používanie osobných ochranných prostriedkov, ako sú penové ochranné zátky do uší a slúchadlá na potlačenie hluku – hlukové tlmiče, individuálne vyrábané tlmiče hluku do uší.
- Dôsledná liečba zápalu stredného ucha s následnou kontrolou , po ktorom nasledujú príslušné kontrolné vyšetrenia až do úplného zhojenia a prípadné chirurgické zákroky; po ukončení liečby doplniť re-skríning sluchu;
- Vyhýbať sa používaniu určitých liekov, ktoré môžu byť ototoxické. Ak nie je alternatívna liečba musia byť predpísané a monitorované kvalifikovaným lekárom; po ukončení liečby je potrebný re-skríning sluchu;
- Odporúčanie detí s vysokým rizikom, ako sú napríklad deti s poruchou sluchu v rodinnej anamnéze alebo deti s nízkou pôrodnou hmotnosťou, pôrodnou asfyxiou, žltačkou alebo meningitídou, na včasné posúdenie sluchu opakovaných re-skríningom, aby sa v prípade potreby zabezpečila rýchla diagnostika a primeraná liečba; (pozn.

[3] https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss#:~:text=Some%20simple%20strategies%20for%20prevention%20of%20hearing%20loss,women%20of%20reproductive%20age%20against%20rubella%20before%20pregnancy%3B

v súčasnosti je skríningové vyšetrenie sluchu metódou OAE hradené zo zdravotného poistenie iba do 3 mesiacov života!)

- Implementácia globálneho štandardu SZO - MTÚ (Svetová zdravotnícka organizácia – Medzinárodná telekomunikačná únia) pre osobné zvukové systémy a zariadenia. Tieto opatrenia sa môžu zaviesť zákonným nariadením alebo výrobcami smartfónov a hudobných prehrávačov. Za predpokladu dodržiavania tejto normy sa môže zabrániť strate sluchu v dôsledku počúvania nadmerne hlasitej hudby a zvukov, ktoré sú už škodlivé pre sluch;
- Vzdelávanie mladých ľudí a populácie všeobecne o príčinách straty a poškodenia sluchu, ich prevencii a identifikácii.

Epidemiológia

Incidencia porúch sluchu

Porucha sluchu je treťou hlavnou príčinou zdravotného postihnutia na celom svete [2], pričom na celom svete žije približne 466 miliónov s poruchou sluchu [3]. Strata sluchu je spojená so zvýšenou mortalitou a má významné účinky na celkové zdravie, vrátane spojitostí s poklesom kognitívnych schopností, kardiovaskulárnych chorôb, depresií, porúch spánku a zhoršenou socializáciou [4, 5, 6]. Spoločenský dopad poruchy sluchu je vysoký. Odhadované náklady na toto globálne zdravotné zaťaženie presahujú 750 miliárd amerických dolárov ročne a sú do veľkej miery spôsobené vyššou mierou nezamestnanosti a stratou produktivity práce. Tieto odhady však nezohľadňujú podiel dospelých s nediagnostikovanou alebo nekompenzovanou stratou sluchu, ako sú pacienti s jednostrannou poruchou sluchu [7]. Zdravotné postihnutie stratou sluchu je väčšinou spájané s bilaterálnou poruchou a zmenami súvisiacimi s vekom. Ukazuje sa, že zdravotné postihnutie a hendikep u osôb s jednostrannou stratou sluchu sú často podobné ako u jedincov s bilaterálnou poruchou sluchu, a to napriek tomu, že majú jedno normálne fungujúce ucho [8, 9]. (EBV 2B)

Dopad poruchy sluchu na novorodenca alebo na dieťa vo vývoji môže byť ďalekosiahly a zásadný. Postihnutie sluchu nemá vplyv iba na spôsob kvalitu komunikácie, ale podľa výskumov aj na potencionálne problémy s učením a vzdelávaním [2], riziko psychického či mentálneho postihnutia [3] a obmedzené možnosti zamestnania [4]. (EBM 2B) Vzhľadom na to, že žiadne dieťa nežije izolovane, jeho postihnutie ovplyvňuje rodičov a sociálny systém podporujúci rodinu a dieťa. Z praxe vidíme dopad poruchy sluchu ako celok, odvíjajúci sa od narušenej komunikačnej schopnosti, rozvinutého jazyka a často aj v dôsledku nesprávne resp. neskoro poskytnutej kompenzácie sluchu.

Kľúčové fakty: (podľa SZO – Hluchota a poruchy sluchu, 1. marec, 2020)

- Strata sluchu môže byť spôsobená genetickými príčinami, komplikáciami pri narodení, určitými infekčnými chorobami, chronickými infekciami resp. zápalmi uší, používaním určitých liekov, vystavením nadmernému hluku a starnutím,
- 60% porúch sluchu u detí je spôsobených príčinami, ktorým sa dá predísť,
- 1,1 miliardy mladých ľudí (vo veku od 12 do 35 rokov) je vystavených riziku straty sluchu v dôsledku vystavenia hluku v zábavných prostrediach,

- Odhaduje sa, že neriešená porucha sluchu predstavuje ročné globálne náklady vo výške 750 miliárd USD. Zásahy na prevenciu, identifikáciu a riešenie straty sluchu sú nákladovo efektívne a môžu jednotlivcom priniesť veľké výhody,
- Ľudia so stratou sluchu majú prospech z jej včasnej identifikácie; používania načúvacích pomôcok, kochleárnych implantátov a iných pomocných zariadení; ako aj z titulkov a posunkovej rečí; benefit predstavujú i iné formy podpory vzdelávania,
- Súčasné odhady naznačujú 83% medzeru v potrebe a použití načúvacích prístrojov,
- Viac ako 5% svetovej populácie - alebo 466 miliónov ľudí - má poruchu sluchu (432 miliónov dospelých a 34 miliónov detí). Odhaduje sa, že do roku 2050 bude mať viac ako 900 miliónov ľudí - alebo jeden z každých desiatich ľudí - zdravotné postihnutie.

Zdravotne obmedzujúca porucha sluchu znamená stratu sluchu väčšiu ako 40 decibelov (dB) v lepšom uchu u dospelých a stratu sluchu vyššiu ako 30 dB v lepšom uchu u detí.

Strata sluchu a hluchota – definícia SZO

Osoba, ktorá nie je schopná počuť, ako aj niekto s normálnym sluchom - prahy sluchu 25 dB alebo lepšie v oboch ušiach - sa označujú ako porucha sluchu. Strata sluchu môže byť mierna, stredne ťažká, ťažká alebo veľmi ťažká (praktická hluchota). Môže ovplyvniť jedno ucho alebo obe uši a vedie k ťažkostiam pri počúvaní hovorenej reči alebo až hlasných zvukov.

Výraz „nedoslýchavosť“ sa vzťahuje na ľudí so stratami sluchu v rozmedzí od miernych po ťažké. Ľudia, ktorí nepočujú a zvyčajne komunikujú hovoreným jazykom, môžu mať úžitok z načúvacích prístrojov, kochleárnych implantátov a iných pomocných zariadení, ako aj z titulkov. Ľudia s významnejšími stratami sluchu môžu mať prospech z kochleárnych implantátov.

„Nepočujúci“ ľudia majú väčšinou ťažkú stratu sluchu, čo znamená, že nemajú zachovaný žiadny sluch, alebo majú iba zvyšky sluchu. Na komunikáciu väčšinou používajú posunkový jazyk. [5]

Patofyziológia

Rozdelenie porúch sluchu:

- podľa miesta poškodenia: na prevodové, senzorineurálne (percepčné), zmiešané (kombinované) a centrálne poruchy sluchu (sluchová neuropatia);
- podľa stupňa poruchy sluchu: ľahké, stredne ťažké, ťažké, veľmi ťažká (praktická hluchota);
- podľa obdobia vzniku resp. etiológie: na vrodené, získané.

I. Patológia:

Sensorineurálna porucha sluchu: súvisí s chorobou alebo s deformitou vnútorného ucha alebo kochleárneho nervu s kostno-vzdušnou rezervou menej ako 15 dB HL spriemerovanou na frekvenciách 500 1000 a 2000 Hz.

- *Senzorická:* podtyp senzorineurálnej poruchy sluchu v súvislosti s ochorením alebo deformitou slimáka vnútorného ucha

- *Neurálna:* podtyp senzorineurálnej poruchy sluchu súvisiaceho s ochorením alebo deformitou sluchového nervu

Tieto poruchy môžu byť dôsledkom deštrukcie vlasových buniek alebo poškodenia ôsmeho hlavového nervu. Zvuky pri tejto poruche sluchu sú vnímané oslabené a skreslené. Stupeň skreslenia je nezávislý od stupňa straty sluchu. Napríklad je možné, že pacient má iba ľahká stratu sluchu, ale veľmi zlú diskrimináciu reči.

Prevodová porucha sluchu (PPS): Prevodová porucha sluchu sa týka porušenia prenosu zvuku z vonkajšieho zvukovodu alebo zo stredného ucha do slimáka vnútorného ucha. Z hľadiska audiometrie zostáva prah kostného vedenia normálny t.j. =/< 20 dB a kostno-vzdušná rezerva je väčšia ako 15 dB priemerne na frekvenciách 500, 1000 a 2000 Hz. Pri tomto type poruche sluchu sú zvuky vnímané ako zoslabené, ale spravidla nie sú skreslené.

Prevodové poruchy sluchu možno rozdeliť podľa miesta postihnutia alebo podľa charakteru ochorenia:

- *Prechodné* - najčastejšie spôsobené chybnou ventiláciou Eustachovej trubice alebo zápalom stredného ucha. Predstavujú najväčšiu skupinu prevodových porúch sluchu u detí. Ďalšími príčinami prevodovej poruchy sluchu sú cudzie teleso alebo mazová zátka vo zvukovode, nádory zvukovodu, stenóza zvukovodu následkom hyperostózy alebo exostózy. Ochorenia stredného ucha s prítomnosťou tekutiny – katarálne, serózne alebo purulentné zápaly stredného ucha, úrazy spánkovej kosti (krv, liquor), epistaxa (krv) alebo pri potápaní voda. Ďalšie ochorenia stredného ucha, ktoré môžu viesť k prevodovej poruche sluchu sú perforácia blany bubníka (traumatická, následkom akútneho alebo chronického zápalu), prerušenie reťaze kostičiek (chronický zápal, úraz), fixovaná reťaz kostičiek (otoskleróza, tympanoskleróza), nádory, cholesteatóm. Prechodnou poruchou sluchu možno označiť poruchu, ktorá sa vylieči spontánne, medikamentózne alebo operáciou.
- *Trvalé* - prevodové poruchy sluchu sú v detstve pomerne zriedkavá a sú dôsledkom vrodených alebo získaných chorôb prevodového aparátu ucha stredného ucha, ktoré sa nedajú vyliečiť medikamentózne alebo sluch zachraňujúcou operáciou.

Zmiešaná (kombinovaná) porucha sluchu *(ZPS)* vzniká následkom súčasného poškodenia prevodovej aj senzorineurálnej zložky sluchového orgánu. Z audiometrického hľadiska je prah kostného vedenia horší ako 20 dB aspoň na jednej frekvencii a kostno-vzdušná rezerva je rovná alebo väčšia ako 15 dB priemerne na frekvenciách 500, 1000 a 2000 Hz.

Sluchová neuropatia (sluchová dys-synchrónia) je stav, pri ktorom nastáva porucha nervového spracovania sluchových podnetov. Pacienti s touto poruchou sú schopní primerane reagovať na zvuky, je však sťažená ich schopnosť dekódovať reč a jazyk. Táto porucha sa môže objaviť vo všetkých vekových skupinách, od detstva až po dospelosť. Počet pacientov postihnutých sluchovou neuropatiou nie je známy, ale súčasné informácie naznačujú, že sluchová neuropatia pravdepodobne zohráva podstatnú úlohu pri ťažkých poruchách sluchu a hluchote. Na patofyziológii stavu je v literatúre viacero názorov, ale pravdepodobná príčina je spôsobená

poškodením dolnej časti sluchovej dráhy. V literatúre sa uvádzajú tieto abnormality: poškodenie synaptického spojenia medzi vnútornými vlasovými bunkami kochley a dendritmi neurónov ganglion spirale, priame poškodenie dendritov neurónov ganglion spirale poškodenie neurónov ganglion spirale, axonálne poškodenie sluchového nervu, ktoré spôsobuje kaskádu poškodenia dolných sluchových jadier. (EBM 2C)
Vyšetrením prahu sluchu pacientom so sluchovou neuropatiou sa môže zistiť normálny sluch alebo strata sluchu od miernej až po ťažkú. Pacienti majú vždy problém s centrálnym spracovaním zvuku, čo znamená, že majú poruchu porozumenia reči. Ľudia so sluchovou neuropatiou môžu rôzny stupeň poruchy porozumenia reči, ktorý nemusí vôbec súvisieť so závažnosť straty sluchu.

Starostlivosť o pacientov po stanovení diagnózy sluchová neuropatia je v kompetencii logopédov a špeciálnych pedagógov resp. surdopédov v spolupráci s foniatrom alebo otorinolaryngológom.
Centrálna strata sluchu je spôsobená léziou v centrálnej sluchovej dráhe alebo v sluchovej kôre. Sluchová kôra spracováva a interpretuje zvuky prijaté a spracované kochleárnymi vlasovými bunkami. Sluchová kôra sa nachádza v oblasti temporálnych lalokov. Je rozdelená na primárnu sluchovú kôru (Brodmannove oblasti 41 a 42) a sluchovú asociačnú kôru (Brodmannove oblasti 22 a 52). Lézie, ako sú mozgové nádory a ischemické alebo embolické mŕtvice v oblasti spánkového laloka, ovplyvňujú diskrimináciu reči viac ako ovplyvňujú úroveň prahu sluchu, pretože pacienti s centrálnou poruchou sluchu majú často normálne audiogramy. Medzi typy centrálnej straty sluchu patria afázia (Wernickeho afázia), čistá hluchota, sluchová agnózia, kortikálna hluchota a sluchové halucinácie. Ďalšia častejšia forma centrálnej straty sluchu je spojená so stratou sluchu súvisiacou s vekom (presbycusis). U starších ľudí je diskriminácia reči často horšia, ako by sa dalo očakávať na základe ich prahových hodnôt čistého tónu. Predpokladá sa, že to môže byť spôsobené kombináciou straty kochleárnych vláskových buniek, straty neurónov a zmien v oblasti centrálneho sluchového spracovania súvisiacich s vekom. [6]

U detí centrálnu stratu sluchu môžeme pomenovať ako centrálnu poruchu spracovania sluchu. Takto postihnuté deti majú problémy s počúvaním reči v hluku alebo šume, majú problém odlíšiť rušivý signál na pozadí, problémy s učením nových zvukov a slov, ktoré boli určitým spôsobom akusticky rušené. Táto porucha spôsobuje hlavne problém s učením toho čo počujú, porozumením hovoreného slova, zaostáva u nich dobrá komunikačná schopnosť. Liečba resp. rehabilitácia takto postihnutých detí spočíva v špeciálnom výchovnom a edukačnom prístupe, porozumenie a učenie sa môže zlepšiť i v špeciálne upravených akusticky upravených triedach alebo použitím FM systému.

II. Etiológia

Podľa etiológie môžeme poruchy sluchu rozdeliť na 2 skupiny:

1. **Vrodené (dedičné) poruchy sluchu.** Odhaduje sa, že až polovice všetkých trvalých porúch sluchu v rozvinutých krajinách má genetickú príčinu [7]. Vrodená porucha sluchu diagnostikuje po narodení (skríning sluchu) objektívnymi vyšetrovacími metódami (OAE, AABR). Najčastejšie sa vyskytuje autozomálne recesívny prenos (80%),

zriedkavejšie sú prenosy autozomálne dominantný (18%) alebo gonozomálny X (1%) a mitochondriálny (< 1%).

- *Syndrómové poruchy sluchu* predstavujú asi 30% vrodených porúch sluchu . Bolo popísaných viac ako 400 syndrómov, ktoré zahŕňajú poruchu sluchu [7]. Syndrómové poruchy môžu byť perceptívne, prevodové alebo zmiešané. Medzi najčastejšie syndrómy spojené s poruchou sluchu sa radia: Downov syndróm, Turnerov syndróm, Alportov syndróm (nefritída, porucha zraku a sluchu), Usherov syndróm (retinitis pigmentosa, porucha zraku, slepota, porucha sluchu príp. hluchota), Apertov syndróm (mnohopočetné abnormality skeletu, prevodová porucha sluchu) a i.
- *Nesyndrómové poruchy sluchu* predstavuje asi 70% vrodených porúch sluchu a spôsobuje ich mutácia určitých génov. V súčasnosti je identifikovaných viac ako 400 génových mutácií spôsobujúcich trvalú poruchu sluchu. U prelingválne nepočujúcich sa najčastejšie vyskytuje mutácia génu GJB2 pre konexín 26 (Cx26), ktorý leží na chromozóme 13q12 a je dôležitý pri výmene iónov vo vláskových bunkách kochley. Mutácia konexínu 26 sa prejavuje v až 93% ako obojstranná symetrická porucha sluchu rôzneho stupňa (viac ako 80% má ťažkú poruchu sluchu až hluchotu) [8]. Geneticky možno vyšetriť prítomnosť mutácie konexínu 26 z krvi dieťaťa.

2. **Získané poruchy sluchu.** Podľa obdobia vzniku poruchy sluchu sa získané poruchy sluchu ďalej rozdeľujú na: prenatálne, perinatálne, postnatálne.
   - pôrod, nízka pôrodná hmotnosť (< 1 500 g), hyperbilirubinémia, hypoxia, dlhodobá ventilácia pľúc, liečba ototoxickými antibiotikami, poranenie hlavy a ich vzájomná kombinácia. Výskyt porúch sluchu u detí s niektorým z uvedených rizík je oveľa vyšší ako u detí bez rizika poruchy sluchu.
   - *Postnatálne získané poruchy sluchu* môžu vzniknúť v akomkoľvek veku. Príčinou bývajú mnohé ochorenia ako meningitída, infekčné choroby (mumps, chrípka, borelióza, CMV a i.),
   - úrazy *Prenatálne získané poruchy sluchu* vznikajú počas embryonálneho vývoja následkom pôsobenia infekcií (rubeola, CMV, toxoplazmóza, herpes simplex, syfilis) a iných škodlivín (ototoxické lieky, alkohol, nikotín, drogy a i.). Porucha sluchu môže byť rôzneho typu aj stupňa.
   - *Perinatálne získané poruchy sluchu* sú pomerne zriedkavé a vznikajú počas pôrodu alebo v období krátko po pôrode. Príčinou vzniku perinatálne získanej poruchy sluchu môže byť: predčasný hlavy, zápaly ucha, liečba ototoxickými liekmi. Podľa postihnutej časti sluchového orgánu sa manifestujú percepčnou, prevodovou alebo zmiešanou poruchou. Ich vznik môže byť náhly alebo postupný (degeneratívne poruchy sluchu, otoskleróza, chronická akutrauma a i.).

Podľa obdobia vzniku poruchy sluchu ich možno rozdeliť:

1. *prelingválne vzniknutá porucha sluchu* – deti s vrodenou alebo získanou poruchou sluchu v období pred rozvojom reči (0 – 2 roky),
2. *perilingválne vzniknutá porucha sluchu* - hluchota nastala počas vývoja reči resp. medzi 3. a 5. rokom života,

3. *postlingválne vzniknutá porucha sluchu* nastala vo veku od 6 rokov alebo neskôr, keď už mali dobre rozvinutú reč.

Prelingválne, perilingválne a postlingválne nepočujúce deti pri správnej korekcii sluchu, v prípade, že majú správny rečový vzor navštevujú bežné školy, pracujú a komunikujú s počujúcimi [9].

Klasifikácia

I. Stupeň poruchy sluchu (SZO)

Často zanedbávaným faktom je, že akékoľvek (aj minimálne) zníženie kvantity a kvality zvukov, ktoré dieťa vníma, môže spôsobiť oneskorovanie vývinu reči a jazyka a s tým spojené sociálne aj vzdelávacie dôsledky.

Akákoľvek strata sluchu do 40 dB, vrátane jednostrannej poruchy sluchu, vôbec nemusí spôsobovať ťažkosti dospelej osobe, s primeranou slovnou zásobou a verbálnou skúsenosťou. V prípade detí do veku 2 - 3 rokov života, ktorých slovná zásoba a reč sa vyvíja na základe počúvania, však môže spôsobiť vážne zaostávanie. Dieťa, ktoré nemá slovnú zásobu a verbálnu skúsenosť nie je schopné si domyslieť, čo prepočulo. Rizikové sú hlavne predčasne narodené deti, alebo deti s postnatálnymi zdravotnými problémami alebo psychomotorickým oneskorením. Aj ľahká strata sluchu môže týmto deťom vážne sťažiť rozvoj reči. Uznáva sa zásada, že aj deti so stratou sluchu do 40 dB, by sa mali korigovať načúvacím prístrojom, a to predovšetkým vtedy, ak sa dieťa oneskoruje vo vývine reči alebo vo vyššom veku neprospieva dobre v škole. Odborné názory sa však v týchto prípadoch líšia. Na vývoj reči dieťa potrebuje počuť všetky hlásky reči, nielen tie hlasitejšie. Potrebuje počuť v tichom aj hlučnejšom prostredí, počuť, keď je osoba blízko, ale aj keď rozpráva z vedľajšej miestnosti. [10]

Normálny sluch (0 – 15 dB)

U dospelého človeka hovoríme o zdravom sluchu vtedy, ak je schopný vnímať na všetkých rečových frekvenciách zvuky okolo 20 – 25 dB. Aby dieťa mohlo bez problémov vnímať reč v akejkoľvek situácii, potrebuje byť schopné vnímať zvuky už od 15 dB na všetkých frekvenciách a oboch ušiach. Takéto dieťa rozumie dobre nielen v domácom prostredí alebo v tichej miestnosti, kde sa vyšetruje sluch, ale aj v prostredí, kde je hluk väčší (hrajúce rádio alebo televízor na pozadí, oslavy, rušná trieda v škôlke, rozhovor na ulici).

Minimálna strata sluchu (16 – 25 dB)

O tomto type poruchy sluchu sa bežne v literatúre nepíše, pretože sa o nej zvyčajne nevie. Pozornosti odborníkov tieto deti resp. pacienti unikajú, pretože novorodenecký skríning ich väčšinou nezachytí (OAE a AABR nemusí zachytiť poruchy sluchu menšie ako 30 dB). Tieto deti na prvý dojem pôsobia po sluchovej stránke normálne funkčné. Môžu mať ťažkosti s rozlišovaním tichej alebo vzdialenej reči a preto im môže uniknúť aj 10% z vyučovania. Ťažkosti sa objavia napríklad pri rýchlej komunikácii a zachytávaní koncoviek (množné číslo, prídavné mená a i.), čo sa môže prejaviť väčšou únavou na konci dňa. Prípadné ťažkosti s učením, únavou a pozornosťou sa však zvyčajne nepripisujú zhoršenému sluchu.

Ľahká strata sluchu (26 – 40 dB)

V závislosti od hluku na pozadí, vzdialenosti od hovoriaceho a typu poruchy sluchu môže dieťa, ktoré má stratu sluchu okolo 30 dB, prepočuť 25 – 40% reči. Napriek ľahkej strate sluchu týmto deťom často uniká tzv. pasívne učenie jazyka napr. schopnosť počuť konverzáciu rodičov z vedľajšej miestnosti alebo informácie z rádia a televízora, ktoré v danom momente nie sú blízko dieťaťa.

Deti medzi s poruchou na úrovni 35 – 40 dB môže bez načúvacieho prístroja premeškať až 50% diskusií spolužiakov v triede a to hlavne vtedy, ak sú ich hlasy vo väčšej diaľke alebo deti ticho rozprávajú. Tieto deti mávajú „denné snenie“ a často sú inými obviňované, že sa nesnažia a počúvajú iba vtedy, keď chcú. Časté napomínanie v nich môže zanechať zlý pocit zo seba samých. Úsilie, ktoré musia tieto deti vynaložiť na počutie, sa u mnohých môže prejaviť únavou a podráždenosťou voči rovesníkom.

Vzhľadom na to, že táto porucha sluchu je označovaná ako ľahká, sú dôsledky na rozvoj rečových schopností u detí do 2 rokov často podceňované. Potvrdzuje sa, že tieto deti často vykazujú o jeden ročník horšie výsledky ako počujúce deti. Počúvanie je pre nich náročná úloha a zhoršené vnímanie má vplyv na školské výsledky. Deti s ľahkou poruchou sluchu často potrebujú viac pomoci zo strany učiteľa a rodiča, aby prospievali. Správne nastavené načúvacie prístroje alebo FM systém by im významne uľahčili počúvanie pri vyučovacom procese.

Stredná strata sluchu (41 – 55 dB)

Ak dieťa pozná slová, ktoré rodič používa, vie, o čom rozhovor s rodičom bude. Pri rozhovore v tichom domácom prostredí tvárou v tvár rodičovi na vzdialenosť asi 1,5 metra, je dieťa schopné aj bez načúvacích prístrojov porozumieť reči rodiča. Bohužiaľ, rodičia tento fakt často precenia a myslia si, že im dieťa bude rovnako dobre rozumieť aj v akomkoľvek inom prostredí.

Realita je taká, že deti so stratou sluchu okolo 40 – 50 dB nemusia v bežných podmienkach porozumieť až 50 – 75% reči a pri strate 55 dB až 80 – 100% reči. Bez načúvacích prístrojov majú tieto deti často obmedzenú slovnú zásobu, používajú chybne gramatiku a ich výslovnosť je zásadne narušená. Následkom obmedzenej komunikácie a zníženého porozumenia reči horšie nadväzujú priateľstvo s rovesníkmi a zaostávajú v škole. Výsledky detí so strednou stratou sluchu, ktoré nepoužívajú načúvacie prístroje môžu mať až o dva ročníky horšie výsledky ako ich normálne počujúci rovesníci. Tomuto vážnemu oneskorovaniu sa dá predísť používaním načúvacích prístrojov od raného veku. [10]

Stredne ťažká strata sluchu (56 – 70 dB)

Pri stredne ťažkej strata sluchu dieťa nezachytí z bežnej konverzácie v triede takmer nič. Hovorená reč musí byť veľmi blízka a hlasitá, aby jej dieťa aspoň minimálne porozumelo. Tieto deti majú bez načúvacích prístrojov vážne problémy v škole, oneskorený vývin reči aj gramatiky, málo zrozumiteľnú reč a niekedy monotónny hlas. Keďže sociálne interakcie sú bez načúvacích prístrojov náročné, vyhýbajú sa im, následkom čoho im chýbajú priateľstvá. Kvalitné načúvacie prístroje umožňujú týmto deťom vnímať všetky hlásky reči a porozumieť

reči v rôznom prostredí. Ak ich deti nosia od raného veku, majú správny rečový vzor v rodine, dobrú logopedickú a surdopedickú starostlivosť sú schopné bez väčších problémov fungovať v bežnom prostredí.

Ťažká strata sluchu (71 – 90 dB)

S kvalitnými načúvacími prístrojmi a v niektorých prípadoch s kochleárnymi implantátmi sú tieto deti schopné zachytiť reč aj zvuky okolo seba. Ak deti nosia dobre nastavené načúvacie prístroje od raného veku a spolu s rodičmi navštevujú špeciálneho pedagóga (surdopéda) a logopéda, ktorí im pomáhajú s rozvojom sluchu a reči, majú veľkú šancu, že budú úspešne fungovať ako nedoslýchavé deti v počujúcej spoločnosti. Je však možné, že tieto deti budú potrebovať pomoc v hlučnom školskom prostredí. Osvedčilo sa pri nich používanie FM systému, prípadne zabezpečenie asistenta učiteľa. Niektorým deťom s ťažkou stratou sluchu zvykne pomôcť, ak s nimi v ranom veku používajú rodičia okrem hovorenej reči zároveň aj posunky.

Veľmi ťažká strata sluchu – praktická hluchota (viac ako 91 dB)

Aj nepočujúce dieťa je schopné naučiť sa bez väčších problémov hovoriť, ak dostane načúvacie prístroje v ranom veku (do 6. mesiaca) a nastúpi do ranej intervencie. Ak sa po pol roku ukáže, že ani kvalitné načúvacie prístroje nevedia jeho stratu sluchu dostatočne kompenzovať na to, aby bolo schopné vnímať reč, odporučí sa rodičom čo najskôr zvážiť kochleárnu implantáciu. V období, kým nie je jasné, či má dieťa dostatočný úžitok s načúvacími prístrojmi, sa viacerým rodinám odporúča, aby s dieťaťom hovorili a súčasne posunkovali. Nepočujúce deti sú v ranom veku oveľa viac závislé od zrakových podnetov ako všetky predchádzajúce skupiny detí. Posunkový jazyk im preto môže aspoň dočasne napomôcť rozvíjať myslenie v kritickom období pre vývin reči (prvých troch rokoch). Deťom, ktorým načúvacie prístroje nepostačujú a kochleárny implantát nedostali, je často nevyhnutné dopomáhať pri vyvodzovaní hovorenej reči hmatom.

II. Symetria

Jednostranná porucha sluchu: jedno ucho má normálne zachovaný prah sluchu, druhé má poruchu sluchu s priemerným prahom vzdušného vedenia väčším ako 20 dB na 0,5, 1 a 2 kHz alebo jednu frekvenciu vyššiu ako 50 dB

Obojstranná porucha sluchu: prah sluchu je väčší ako 20 dB na 0,5, 1 a 2 kHz alebo jedna frekvencia presahujúca 50 dB na oboch ušiach

Asymetrická porucha sluchu: porucha sluchu je na oboch stranách, ale prahy sluchu majú rôzne hodnoty. Rozdiel prahu sluchu na oboch ušiach je väčší ako 10 dB najmenej v dvoch frekvenciách, pričom priemer prahu sluchu na 0.5, 1 a 2 kHz v lepšom uchu presahuje 20 dB.

Porucha sluchu môže byť jednostranná alebo obojstranná rôzneho stupňa ako uvádzame vyššie. U obojstranných ťažkých porúch sluchu a hluchoty je dôležité vedieť, v akom období vývoja reči porucha sluchu vznikla.

Klinický obraz

Klinický obraz poruchy sluchu závisí od veku dieťaťa a stupňa poruchy. Charakteristiky spojené so stratou sluchu vrátane prejavov dospelých jedincov a starších detí so sluchovým postihnutím zahŕňajú:

- Pocit „tlmeného“ sluchu.
- Problémy s porozumením reči v hlučnom prostredí.
- Častú žiadosť o zopakovanie už povedaného.
- Môžu počuť tinitus.
- Ťažkosti s účasťou na konverzácii.
- Ťažkosti s účasťou na konverzácii, hlavne s viacerými osobami.
- Zvyšovanie hlasitosti reprodukovaného zvuku (televíznom prístroji alebo prehrávači).
- Často označujú ostatných, že nerozprávajú zrozumiteľne, rozprávajú ticho alebo šepkajú.
- Ťažkosti s porozumením reči po telefóne.
- Chybné spodobovanie slov.
- Nezúčastňujú sa na mnohých kolektívnych činnostiach a izolujú sa.
- Hovoria príliš nahlas alebo naopak príliš ticho.
- Pocit únavy alebo stresu z toho, že sa musia pri počúvaní sústrediť.

Medzi príznaky poruchy sluchu detí v školskom a predškolskom veku možno zaradiť:

- Horšie študijné výsledky, zhoršenie prospechu.
- Oneskorený rozvoj jazyka, reči a slovnej zásoby.
- Problémy so správaním.
- Problémy so sluchovým spracovaním informácií.
- Známky straty sluchu u detí.

Prejavy poruchy sluchu u detí od narodenia do predškolského veku sú rovnako rôzne a veľmi závisí v akom prostredí dieťa vyrastá, či dieťa nemá iné pridružené poruchy správania alebo iné zdravotné ťažkosti. Porucha sluchu ľahkého alebo stredného stupňa môže byť často prehliadnutá a zistí sa až v predškolskom období alebo až v období školskej dochádzky kedy má dieťa problém v škole. Dieťa môže mať problém so sluchom, ak:

- Nie je prekvapené hlukom, alebo sa ani nezľakne pri hlasitom zvukovom podnete.
- Od 4 mesiaca sa neobracia za zvukom.
- Nezobudí sa v hluku.
- Nerozpráva do 15 mesiacov života, ani sa neprejavuje zvukom.
- Hlasové prejavy neznejú melodicky.
- Má problémy s rozvojom reči, alebo trpí na rôzny stupeň dyslálie.
- Neodpovedá alebo sa neotočí, pri oslovení.
- Začne rozprávať veľmi nahlas.
- Neprimerane reaguje na otázky.
- Neprimerane zvyšuje hlasitosť televízora.
- Má problémy so správaním.

Nie u všetkých pacientov sa však vyskytnú rovnaké alebo všetky charakteristiky a prejavy poruchy sluchu sú veľmi individuálne. Klinické prejavy tiež veľmi závisia od času vzniku poruchy sluchu, úrovne hovoreného jazyka a reči jedinca a jeho sluchovej skúsenosti.

Niekedy je aj pre dospelého človeka ťažké zistiť resp. uvedomiť si stratu sluch a to hlavne v prípadoch postupnej poruchy sluchu. Často sa stáva, že ľudia z okolia pacienta si poruchu sluchu môžu všimnúť skôr, ako samotný sluchovo postihnutý.

Jednostrannú poruchu sluchu nie je vždy ľahké rozpoznať, hlavne u vrodenej alebo získanej v útlom detstve, lebo dieťa si ju dobre kompenzuje sluchom na dobre počujúcom (zdravom) uchu. Medzi príznaky problému so sluchom na 1 uchu patria:

- Pocit horšieho sluchu , ak zvuk prichádza zo strany horšie počujúceho ucha.
- Všetky zvuky sa môžu zdať spravidla tichšie ako obvykle.
- Porucha priestorového vnímania sluchom t. j. problémy s rozpoznaním, odkiaľ zvuk prichádza.
- Ťažkosti s porozumením reči v šume resp. v hlučnom prostredí.
- Celkové ťažkosti s porozumením reči.
- Ťažkosti s porozumením vo veľkom priestore alebo na väčšie vzdialenosti.

Diagnostika/ Postup určenia diagnózy

Technické a audiometrické predpoklady

Nevyhnutným základom úspešného výberu načúvacích prístrojov je dôkladná a čo možno najpresnejšia diagnóza poruchy sluchu, najmä stanovenie prahu sluchu pre jednotlivé frekvencie (minimálne ale 4 prahy t. j. na frekvenciách 500, 1000, 2000 a 4000 Hz). Údaje o prahu sluchu sa majú dopĺňať hodnotením zostatkového zvukového poľa, následne rečovou audiometriou a doplnením parametrov akustického prenosu vonkajšieho a stredného ucha a sluchového orgánu (pozri dodatok Minimálne požiadavky na vybavenie).
Množstvo údajov, ktoré sa zbierajú a presnosť získaných údajov do veľkej miery závisí od veku, rozvoja alebo schopnosti dieťaťa spolupracovať. Z tohto dôvodu sa v nasledujúcich vekových skupinách sumarizujú údaje, ktoré zbierajú pomocou v súčasnosti dostupnej techniky v snahe o čo najlepšie a správne nastavenie načúvacích prístrojov:

a) Deti vo veku 0 - 6 mesiacov (postupnosť vyšetrení)

Anamnéza, ORL nález vrátane binokulárneho mikroskopického vyšetrenia uší.
Vysokofrekvenčná tympanometria (vyšetrovací tón 1 000 Hz).
Otoakustické emisie (TEOAE a DPOAE).
Frekvenčne špecifická BERA so slúchadlami na posúdenie prahu sluchu na najmenej 2 frekvenčných rozsahoch (napr. 500 Hz a 2000/3 000 Hz):

- BERA s použitím kostného vedenie pri podozrení na prevodovú poruchu sluchu.

Subjektívna audiometria:

- Aj keď údaje o prahu sluchu v tomto veku ešte nie je možné získať s dostatočnou istotou a presnosťou, namerané hodnoty približného prahu sluchu sú nevyhnutné pre kontrolu hodnovernosti výsledkov BERA a ako základ pre nastavenie načúvacích prístrojov. Už vo veku od 6 mesiacov je vhodné začať s pokusmi o vyšetrenie audiometriou vo voľnom poli.
- Na meranie prahu vzdušného vedenia jednostranne sa odporúča používať vložené slúchadlá.

- Vyšetrenie prahu kostného vedenia poskytuje neurčitú odozvu v tejto vekovej skupine v porovnaní s meraním vzdušného vedenia slúchadlami alebo s vyšetrením vo voľnom akustickom poli.

Primárne informácie získané z meraní sú spracované a vyhodnotené na pracovisku, ktoré vykonalo vyšetrenia a stanoví prah sluchu v dB na meraných frekvenciách. Zo záveru vyšetrení musia byť zrejmé informácie o reakciách a musia sa rozlíšiť prahy vs. odozvy dieťaťa (prah reakcie, prah detekcie, možný prah sluchu) a až z toho odvodená odhadovaná prahová hodnota sluchu (uvádzaná v anglosaskej literatúre ako „dB eHL“).

Diagnostické závery o type poruchy sluchu (prevodová porucha sluchu, percepčná porucha sluchu, sluchová synaptopatia resp. neuropatia), stav dozrievania a dynamika spracovania sluchu (recruitment) by sa mali odvodiť z nadprahových parametrov BERA.

b) Deti staršie ako 6 mesiacov (postupnosť vyšetrení)

Anamnéza a ORL vyšetrenie vrátane binokulárneho otomikroskopického vyšetrenia.

Tympanometria.

Vyšetrenie stapediálnych reflexov, ak je to nutné.

Otoakustické emisie (TEOAE a DPOAE).

Subjektívna audiometria:

- Nácvik a následné vyšetrenie vizuálne posilnenou audiometriou (VRA).
- Ak je to možné, na meranie prahu vzdušného vedenia jednostranne, je vhodné použiť vložené slúchadlá.

BERA - frekvenčne špecifická - aspoň na 4 frekvenciách – 500, 1000, 2000 a 4000 Hz.

c) Deti staršie ako 2 roky (postupnosť vyšetrení)

Anamnéza a ORL vyšetrenie vrátane binokulárneho otomikroskopického vyšetrenia.

Tympanometria.

Vyšetrenie stapediálnych reflexov.

Otoakustické emisie (TEOAE a DPOAE).

Subjektívna audiometria:

- Ak je to nutné, na vyšetrenie ešte požiť vizuálne posilnenú audiometriu.
- Nácvik a vyšetrenie hrou podmienenou audiometriou.

Ak je to nutné tak doplniť (nespolupracujúce dieťa): frekvenčne špecifická BERA.

d) Deti od 3 do 6 rokov

Subjektívna audiometria: Hrou podmienená audiometria alebo vizuálne posilnená audiometria (VRA).

Vykonať vyššie uvedené vyšetrenia, podľa veku a rozvoja reči vykonať slovnú audiometriu slúchadlami alebo binaurálne vo voľnom zvukovom poli.

Ak je to nutné tak doplniť (nespolupracujúce dieťa): frekvenčne špecifická BERA.

e) Deti od 7 rokov

Vykonať vyššie uvedené metódy, + vhodné je doplniť vyšetrenie metódou škálovania zvuku vo voľnom zvukovom poli (špeciálne vyšetrenie subjektívneho vnímania tónov – tiché, stredné a hlučné tóny) – overenie či dieťa správne vníma dynamiku zvuku.

Cieľom uvedených diagnostických postupov a vyšetrení je čo najpresnejšia diagnóza poruchy sluchu a prípadné následné nastavenie načúvacích prístrojov. Z toho dôvodu je nevyhnutné čo najpresnejšie zhodnotenie poruchy sluchu resp. čo najpresnejšie stanovenie prahu sluchu a zhodnotenie ďalších individuálnych okolností, ktoré sa majú zohľadniť (napr. viacnásobné postihnutie, malformácie a. i.).
Zistené údaje o prahu sluchu sa musia sprístupniť všetkým, ktorí sa zúčastňujú na nastavovaní načúvacích prístrojov, prípadne s dodatočnými diagnostickými poznámkami.

Ďalším predpokladom úspešného procesu nastavovania načúvacích prístrojov je včasná intervencia v rozvoji reči a jazyka – surdopedická a logopedická starostlivosť. Včasná podpora pre rozvoj sluchu a jazyka zo strany surdpoéda a logopéda tiež poskytuje nepretržité poradenstvo a informácie pre rodičov. Taktiež pozorovania uskutočnené počas hodín starostlivosti o dieťa sú ďalšou cennou pomocou pri posudzovaní sluchu s použitím načúvacích prístrojov a bez nich. Pravidelné stretnutia s dieťaťom a rodičmi poskytujú cenné informácie o spracovaní zvuku a vnímaní dieťaťa. Preto, rovnako ako pri nastavovaní načúvacích pomôcok, by sa mal proces včasného surdopedického zásahu začať ihneď po diagnostikovaní (t. j. najlepšie počas prvých šiestich mesiacov života) - a v prípade logopedického zásahu od 12 mesiacov veku dieťaťa. (EBM 2C)

Liečba

Nastavovanie načúvacích prístrojov

a) Nastavenie načúvacích prístrojom sa vykonáva zadaním všetkých vhodných audiometrických údajov do nastavovacieho programu – softwaru k príslušnému načúvaciemu prístroju. Pri nastavení načúvacieho prístroja sa zohľadňuje hlavne nameraný prahu sluchu, vek dieťaťa a individuálna charakteristika zvukovodu. Jednotlivé údaje o vlastnostiach zvukovodu je vhodné určiť pomocou merania RECD. Najpresnejšie hodnoty sa získajú meraním in situ. V prípade, že toto nie je možné použije sa priemerná hodnota REDC zodpovedajúca veku, ktorú zohľadňuje nastavovací software. Pre čo najpresnejšie meranie prahu sluchu je vhodné použitie vložených slúchadiel alebo pokiaľ je to možné s použitím individuálnych koncoviek. V súčasnosti sú k dispozícii nastavovacie pravidlá – pravidlo DSL verzia 5 a pravidlo NAL-NL2 - ktoré spĺňajú požiadavky pre nastavovanie NP v detskom veku. (Tieto pravidlá sa revidujú v pravidelných intervaloch, t. j. každé 1 - 2 roky a jednotlivé nastavovacie softwary toto zohľadňujú vo svojich aktualizáciách)

b) Načúvacie prístroje sa predpisujú v prípade jednostranných porúch sluchu na jedno t. j. postihnuté ucho a bilaterálne v prípade obojstranných porúch sluchu (ak neexistujú iné klinické kontraindikácie). Pri výbere načúvacích prístrojov sa musia zohľadniť tieto požiadavky:
   - odolnosť – načúvacie prístroje pre deti by mali byť mechanicky odolné voči poškodeniu, dostatočná odolnosť voči vlhkosti, a mali by mať zabezpečený dobrý a rýchly servis výrobcu resp. distributéra,

- dostatočný kanálový rozsah - digitálne načúvacie prístroje pre detského pacienta by mali mať nastaviteľný rozsah v minimálne 8 frekvenčných a kompresných kanáloch,
- eliminácia spätnej väzby – načúvacie prístroje musia byť nastavené tak, že spätná väzba neskresľuje samotné nastavenie (systém manažmentu spätnej väzby nesmie mať vplyv na predpísané zosilnenie!),
- načúvacie prístroje musia mať možnosť pripojenia ďalšieho zvukového vstupu (napr. FM systém, externý mikrofón a pod.),
- načúvacie prístroje majú mať potrebné príslušenstvo určené pre deti: detský hák, možnosť deaktivácie ovládania hlasitosti, detská poistka batérie,
- nastavovací software musí umožňovať zohľadnenie veku dieťaťa,
- načúvacie prístroje pre deti musia umožniť počuteľnosť vysokých tónov – napr. nelineárnou kompresiou vysokých tónov, alebo transpozíciu vysokých frekvencií.

Pri výbere sa vyskúšajú závesné načúvacie prístroje a to minimálne dvoch komerčných značiek s porovnateľným výkonom a vlastnosťami. Pri výbere načúvacieho prístroja musí byť zohľadnené, a to hlavne u dojčiat, že prístroj musí mať rezervu zisku (≥ 10 dB) a musí mať k dispozícii rôzne obmedzovacie resp. bezpečnostné systémy.

c) Do procesu nastavovania načúvacích prístrojov sa musia zapojiť aj rodičia prípadne zákonný zástupca. Musia byť podrobne informovaní lekárom – foniatrom o priebehu nastavovania načúvacích prístrojov a ostatných prídavných pomôcok a ich fungovaní. Prostredníctvom poradenstva musia mať rodičia možnosť aktívne sa podieľať na prispôsobovaní načúvacích prístrojom pozorovaním svojho dieťaťa. Pozorovaním sluchových a komunikačných prejavov dieťaťa je potrebné následne zdieľať so zúčastnenými odborníkmi (foniater, logopéd, surdopéd, psychológ). Ústne rady a informácie pre rodičov, je vhodné doplniť písomnými informačnými materiálmi. Na podporu rodičov a pozorovaní by sa mali používať štruktúrované záznamové listy a dotazníky *(pozrite prílohu)*. Bolo by vhodné rodičom sprostredkovať kontaktnú osobu, ktorá ich oboznámi s diagnózou a možnosťami korekcie poruchy sluchu načúvacími prístrojmi ešte pred ich dodaním. Rodičia by mali byť informovaní aj o svojpomocných spoločenstvách a ďalších zdrojoch informácií (napr. www.nepocujucedieta.sk).

Na začiatku, rodičia musia byť poučení o každodennej údržbe a testovaní načúvacích prístrojov. Na tento účel musia poučení o možnostiach zabezpečenia čistiacimi a ošetrovacími prostriedkami, ako aj testerom batérií a stetoskopom.

Ušné tvarovky

Absolútnym základom dobre fungujúceho NP a správnej korekcie sluchu je správne vyrobená ušná tvarovka. Tvar a veľkosť zvukovodu a ušnice sa v prvých 6 rokoch života môže výrazným spôsobom meniť. (EBM 2C) Aby ušná tvarovka ideálne tesnila a kopírovala tvar ušnice a zvukovodu je potrebné výrobu koncoviek pravidelne opakovať. Opakovaná výroba tvaroviek hlavne z mäkkého (porézneho) materiálu je žiaduca aj z hygienických dôvodov. Pri nevyrovnanej spätnej väzbe NP, ktorá ovplyvňuje celkové nastavenie, je vždy potrebné vyhotoviť nový odtlačok a vyrobiť nové tvarovky a to aj štyri krát za rok.

Pre výrobu dobre priliehajúcej ušnej tvarovky, ktorá čo najlepšie eliminuje spätnú väzby sa vyžaduje:

- odtlačok zvukovodu musí byť spravený až po 2. ohyb zvukovodu s použitím ochrany bubienka (vatový tampónik alebo komerčne dodávaná pomôcka napr. Otoblock),
- odtlačok zvukovodu deťom musí vykonávať lekár po otomikroskopickom alebo otoskopickom vyšetrení,
- odporúča sa osobitná dohoda s výrobcom ušných tvaroviek o dodržiavaní osobitnej kontroly kvality,
- pri výrobe tvaroviek je potrebné, podľa možností, dodržať všetky akustické náležitosti, ktoré si vyžaduje charakter sluchového postihnutia napr. vyvŕtanie ventu, tlmiace prvky, filtre a podobne,
- pred odovzdaním novej ušnej koncovky je dôležité posúdenie utesnenia a jej usadenie vo zvukovode a ušnici. Vždy je potrebné vykonať meranie spätnej väzby pomocou nastavovacieho programu k príslušnému načúvaciemu prístroju. Po zmeraní spätnej väzby musí byť zachované predpísané zosilnenie a výstupný signál nemôže byť skreslený. V prípade netesnosti je nevyhnutná výroba novej tvarovky.

Kontrola správnosti nastavenia načúvacích prístrojov u detí

Kontrola správnosti nastavenia načúvacích prístrojov je hlavná časť liečebno-rehabilitačného procesu pri korekcii poruchy sluchu u detí. Správne nastavenie NP je absolútne zásadné pre správny rozvoj rečových, sociálnych a intelektuálnych schopností dieťaťa. (EBM 2C) Pri nedostatočnej kompenzácii dieťa nemusí jazykovo prospievať a naopak pri nadmernej kompenzácii môže nastať ešte poškodenie zvyškov sluchu alebo dieťa netoleruje resp. odmieta NP čo môže vyústiť až do psychickej frustrácie samotného detského pacienta a jeho rodičov.

Na rozdiel od dospelých pacientov, ktorí aktívne spolupracujú pri nastavovaní NP a lekár má väčšinou okamžitú spätnú väzbu toto možno očakávať u detí až od veku 6 - 7 rokov. Aj v týchto prípadoch však veľmi záleží na tom, akú má dieťa náladu, úroveň reči, či sa cíti u lekára komfortne a aký má s ním vzťah. Treba počítať aj s tým, že veľa detí tiež nemá tendenciu sa sťažovať, aby neupozorňovali na svoj hendikep, často sa hanbia slovne sa prejaviť alebo majú strach sa rozprávať s cudzou osobou. Z toho dôvodu je dôležité overiť nastavenie NP u detí prístrojovo alebo behaviorálnou vyšetrovacou metódou a následne spätnou väzbou od rodičov prípadne opatrovateľov ako aj od logopéda či surdopéda.

So zreteľom na podmienky resp. zaužívané postupy pracovísk v Slovenskej republike a európske štandardy uvádzame dve možnosti postupov pri kontrole nastavenia NP u detí. Odporúčaným postupom je po stanovení prahu sluchu a prvom výbere a nastavení načúvacích prístrojom tieto verifikovať pomocou verifikačného zariadenia „umelého ucha“. Týmto docielime vizualizácia správania NP v tichej a hlasitej situácii, posúdenie zachovania dynamického rozsahu prístroja ako aj jeho maximálny výstupný výkon. (EBM 2C) Až následne sa vykoná validácia nastavenia načúvacích prístrojom na ušiach pacienta. Frekvenciu kontrolných vyšetrení určí lekár podľa výslednej audiometrickej ziskovej krivky. Pri zahájení nastavovania NP sa však odporúča zopakovať vyšetrenia v intervale 1-4 týždňov aj z dôvodu nácviku dobrej spolupráce dieťaťa a na vybudovanie podmieneného reflexu – „zvuk – hračka“. Prvá fáza nastavenia NP, kedy sa na základe verifikácie a validácie stanoví

správne nastavenie by mala byť ukončená do 4 mesiacov. Frekvenciu vyšetrení určí lekár podľa výsledkov možností pracoviska a po dohode s rodičmi.

Správna resp. ideálne hranica ziskovej krivky je však diskutabilná. Každé pracovisko by si malo stanoviť svoje limity pre akceptovateľný resp. správny výsledok. Kalibrácia audiometrie vo akustickom voľnom poli je zaťažená odchýlkami vzhľadom na tlak, teplotu a vlhkosť vzduchu. Treba si uvedomiť že prahová krivka nám dáva informáciu iba o najtichšom tóne, ktoré dieťa percipuje, ale neposkytuje informáciu o dynamických schopnostiach postihnutého sluchu. Z toho dôvodu je potrebná aj pravidelná verifikácia prístrojom alebo testovanie starších detí na vnímanie tichých, príjemných, hlasitých a nepríjemných tónov. Každého pacienta treba posudzovať individuálne a to podľa informácií od rodičov, reakcií v reálnom živote, posudku špeciálneho pedagóga – surdopéda a predstáv a potrieb samotného dieťaťa.

Prístrojové overenie (verifikácia) nastavenia NP

Pozn. Zariadenie na analýzu načúvacích prístrojov in situ – tzv. „umelé ucho“ je nevyhnutným európskym a svetovým štandardom pre pracoviská, ktoré sa venujú nastavovaniu prístrojov pre deti.

Nastavenie načúvacích prístrojov sa po prvom alebo dodatočných nastaveniach kontroluje pomocou technických meraní, pričom sa musí zohľadniť individuálna akustická charakteristika vonkajšieho ucha resp. zvukovodu (priemerná hodnota RECD alebo meranie RECD in situ). Meraním in situ je potrebné skontrolovať ako sa tichá, stredne hlasitá a hlasitá reč prenáša do zvyškovej oblasti sluchu dieťaťa. Týmto spôsobom je možné zdokumentovať resp. verifikovať „počuteľnosť“ reči, ktorá je zosilnená pomocou načúvacieho prístroja do ucha. Predpokladom tohto postupu je čo najpresnejšie stanovenie prahovej krivky sluchu aspoň na 4 frekvenciách – 0.5, 1, 2 a 4 kHz.

Na nastavenie resp. zhodnotenie nastavenia sa používa verifikačný systém NP tzv. „umelé ucho.“ Hlavnou časťou systému je zvukotesný testovací box s couplerom a riadiaci počítač. Nastavovanie NP po zadaní všetkých potrebných údajov do softwaru sa vykonáva signálom ISTS (International Speech Test Signal4 - Medzinárodný testovací hlasový signál) na presnej definovanej úrovni hlasitosti. Výsledkom testu NP je krivka LTASS (dlhodobé priemerné rečové spektrum), ktorá by mala svojim priebehom kopírovať ideálnu hodnotu zosilnenia v konkrétnom prípade. Inak povedané krivka LTASS vzniká spriemerovaním výstupného signálu NP pri jeho testovaní testovacím signálom. [11]

Veľkou výhodou tohto postupu je rýchly výsledok testovania a možnosť okamžitej úpravy v jemnom nastavení NP.

Pri verifikácii nastavenia sa odporúčame použiť nasledujúci postup[5]:

[4] ISTS (International Speech Test Signal) Medzinárodný rečový testovací signál - je medzinárodne uznávaný testovací signál, ktorý sa môže použiť pri technickom zhodnotení načúvacích prístrojov. Bol vytvorený na základe potreby štandardného testovacieho stimulu, ktorý by obsahoval všetky príslušné vlastnosti reči vhodné pre reprodukovateľné podmienky merania. Je zložený z prirodzených záznamov reči, ktoré sú z dôvodu remixovania a segmentácie nezrozumiteľné. Signál odráža ženský hlas v 6 rôznych svetových jazykov (americká angličtina, arabčina, čínština, francúzština, nemčina a španielčina) s textom „Severný vietor a slnko“.

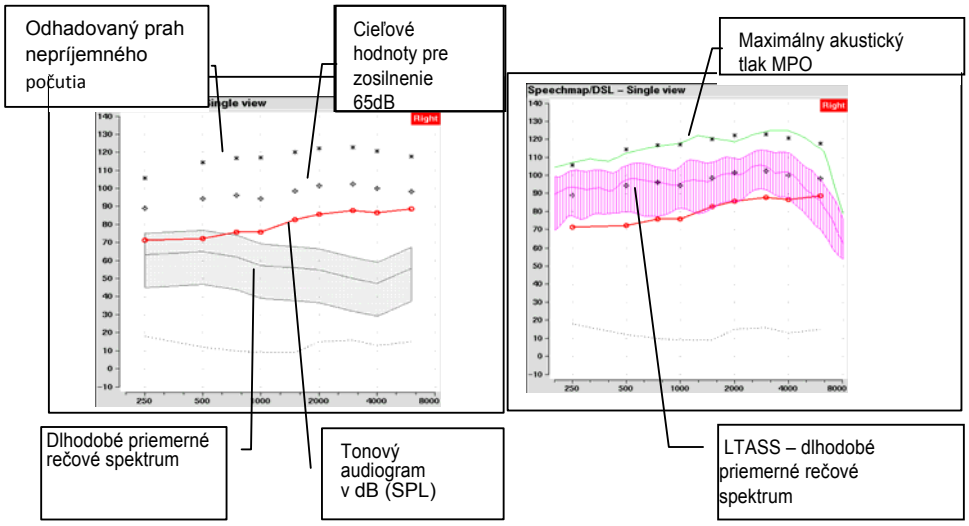
[5] odporúčanie AK „percentily“ (EUHA / AHA) z 10.104. 2013:

http://www.euha.org/assets/Uploads/Leitlinien/Expertenkreis-04-Hoerakustik/EUHA-Leitlinie-04-01-de.pdf

1. Načúvací prístroj sa spojí s couplerom a vykoná sa prvé nastavenie so zohľadnením všetkých akustických vlastností vrátane veku dieťaťa, nastavovacieho pravidla typu audiometrického merania a typ tvarovky. Následne sa v nastavovacom softwari načúvací prístroj prepne do testovacieho módu, ktorý dočasne vypne adaptívne funkcie. Uzatvorí sa testovací box a vykoná sa testovanie. Testovanie správnosti nastavenia NP sa vykonáva na základe zadaných hodnôt veku, prahovej audiometrickej krivky, nastavovacieho pravidla a hodnôt RECD.
2. Základná kontrola zosilnenia: Prezentuje sa 50 dB testovacieho signálu ISTS. Týmto sa získaná krivka LTASS pre vstupný signál 50 dB prispôsobí cieľovej krivke (podľa nastavovacieho pravidla DSL 5 alebo NAL-NL2 a podľa veku dieťaťa).
3. Overenie kompresie: Prezentáciou 65 dB testovacieho signálu ISTS sa získaná LTASS krivka jemným ladením načúvacieho prístroja prispôsobí ku cieľovej krivku pre vstupný signál 65 dB (treba zohľadniť nastavovacie pravidlo DSL 5 alebo NAL-NL2 podľa veku dieťaťa). Okrem toho by 30. percentil mal byť nad prahom sluchu, aspoň vo frekvenčnom rozsahu okolo 1 kHz.
4. Kontrola kompresie a maximálna výstupná hladina akustického tlaku (MPO): Prezentácia 80 dB testovacieho signálu ISTS, pričom LTASS by sa mal prispôsobiť cieľovej krivke pre vstupný signál 80 dB. 99. percentil ďalej nesmie prekročiť prah nepríjemného počutia.

Nedostatočný prenos napr. tichej reči alebo časti reči v oblasti vysokých tónov musia byť opodstatnené. Na meranie resp. verifikáciu, by sa mali používať iba systémy, ktoré používajú reálne hlasové signály t.j. ISTS, pretože technické simulácie spektra reči s použitím signálov vo forme čistých tónov môžu viesť k nedostatočnému a skreslenému zhodnoteniu efektu načúvacích prístrojov ako ostatných prístrojov primárne určených na prenos reči.

Zvlášť jasné znázornenie prenosového správania systému načúvacích prístrojov (na základe percentilovej analýzy) vo vzťahu k prahu sluchu pacienta dochádza v audiograme (SPLograme):



Obrázok č. 1 Ukážka výsledku merania na hladine 65 dB.

Potvrdenie (validácia) nastavenia:
Vzhľadom na možnosti a technické zázemie v Slovenskej republike pre nastavovanie NP v detskom veku sa v súčasnosti akceptuje v rámci ŠDTP postup, kedy sa technické meranie môže vynechať a nahrádza sa audiometrickým meraním vo voľnom akustickom poli. Meranie sa vykonáva v kombinácií vyšetrení s nasadením NP monoaurálne vpravo a následnej vľavo alebo naopak a s použitím bilaterálnej korekcie. Audiometrickým vyšetrením vo voľnom akustickom poli so založenými NP sa získa prahová zisková krivka. Možnosti audiometrického potvrdenia úspešnosti nastavenia načúvacích prístrojov (validácia nastavenia) sú opäť závislé od veku. Validácia nastavenia NP je zdĺhavý a náročný proces, ktorý si vyžaduje vyškolený personál, príslušné technické vybavenie (vid.

Príloha č. *1*) Počet potrebných audiometrických validačných vyšetrení nemôže byť obmedzovaný v rámci úhrady za vyšetrenia zdravotnou poisťovňou. Proces validácie NP je vzhľadom na vek a intelektové schopnosti detí a ich stav často subjektívne obmedzený a je potrebné ho opakovať. V rámci primárnej fázy nastavenia NP sa odporúča tento proces dokončiť maximálne do 3 mesiacov od získania prahovej audiometrickej krivky sluchu. Následné audiometrické vyšetrenia podľa stavu a veku dieťaťa vykonávať minimálne 1x za 4 mesiace resp. 3x ročne.

Za ideálnych okolností nám zisková krivka dáva informáciu ako dieťa percipuje tiché tóny v rámci akustického spektra v ideálnych akustických podmienkach. V literatúre sa neuvádzajú ideálne hodnoty ziskovej krivky, ale mali by sa približovať k normálnemu prahu sluchu pri binaurálnom počúvaní normálne poučujúcich osôb do 18 rokov. Je dôležité, aby si vyšetrujúci personál uvedomil, že kalibrácia voľného akustického poľa závisí od vlhkosti vzduchu, od tlaku vzduchu a od použitej metódy kalibrácie. Po kalibrácii voľného akustického poľa sa odporúča vyšetriť 10 zdravých normálne počujúcich osôb do 18 rokov (s normálnym prahom sluchu, vyšetreným konvenčnou audiometriou). Takto sa dodatočne zhodnotia akustické vlastnosti audiometrického zariadenia, ktoré sa používa na vyšetrenie. Názory na ziskovú krivku a jej výpovednú hodnotu sú rôzne [12]. Treba si uvedomiť, že táto nám nedáva dostatočnú informáciu o celkovom dynamickom zosilnení NP t. j. zisk NP v stredne hlasitých a hlasitých tónov a tiež maximálny akustický výstup NP. (EBM 3a)
V závislosti od vekových skupín sa majú prijať tieto opatrenia pred a v rámci samotného vyšetrenia:

0 - 6 mesiacov:

Otoskopia + vysokofrekvenčná tympanometria.

Subjektívne kontroly hodnovernosti resp. prahu reakcie na zvuk (pozorovacia audiometria vo voľnom zvukovom poli, prípadne aj každé ucho zvlášť s použitím kolísavých čistých kalibrovaných tónov, úzkopásmovým šumom alebo komplexných signálov z bežného života).

„Test tolerancie“ (použitím širokopásmových komplexných signálov, ako aj niektorých impulzných signálov by pri dosiahnutí 90 dB nemali robiť žiadne jasné obranné alebo negatívne reakcie, ktoré idú nad rámec jednoznačného prekvapenia. Tiež by sa nemali objavovať stimulačné synchronizačné mrknutia.)

Deti staršie ako 6 mesiacov:

Otoskopia + tympanometria.

Namiesto prahov kontroly hodnovernosti resp. prahu reakcie na zvuk, by sa v tomto veku mala začať hľadať zisková krivka použitím vizuálne posilnenej audiometrie (VRA), a „test tolerancie“ (pozri vyššie).

Deti staršie ako 2 roky:

Otoskopia + tympanometria.

Vyšetrenie ziskovej krivky pomocou vizuálne posilnenej audiometria (VRA). V tomto veku je vhodné začať s nácvikom hrou posilnenej audiometrie na stanovenie čo najpresnejšej ziskovej krivky, „Test tolerancie“ (pozri vyššie).

Deti staršie ako 3 roky:

Otoskopia + tympanometria.

Hrou podmienená audiometria alebo VRA – podľa zvážení lekára alebo audiometrickej sestry s prihliadnutím na vyspelosť a schopnosti dieťaťa.

„Test tolerancie“ (pozri vyššie).

Je vhodné sa zamerať na nácvik a následnú realizáciu slovnej audiometrie:

a) Vyššie uvedené audiometrické merania a vyšetrenia sú doplnené pozorovaniami z každodenného života (potrebné sú aspoň 4 týždne od vydania zdravotnej pomôcky). Pozorovania lekára alebo pracovníka, ktorý poskytuje zdravotnú starostlivosť by mali byť okrem rozhovoru s rodičmi by mali byť doplnené aj štruktúrovanými dotazníkmi, ktoré bude potrebné vypracovať. Na pravidelné každodenné kontroly správnej korekcie resp. funkčnosti načúvacích prístrojov detí starších ako 2 roky je vhodný test Lingových zvukov, obsahujúci 6 hlások (pozri aj prílohu). V rámci prípravy na predpis a vydanie NP je potrebné dostatočne poučiť zákonných zástupcov dieťaťa (rodičov alebo opatrovateľov a pod.) o údržbe a starostlivosti o prístroje a o tvarovky a to ústne alebo formou letáku (viď.
b) Špeciálny doplnok **štandardu**).

c) Veľmi vhodné je doplnenie spätnej väzby ošetrujúcemu lekárovi od inštitúcií, ktoré vykonávajú dohľad, a podieľajú sa na výchove a edukácii dieťaťa (podpora pri sluchovej podpore, škôlka, škola). Vzhľadom na to, že tento článok starostlivosti o dieťa so sluchovým postihnutím v SR chýba bude potrebný konsenzus v rámci logopedickej a surdopedickej sekcie prípadne aj špeciálnej pedagogiky a MŠ SR.

Prispôsobenie a nastavenie načúvacích prístrojov metódou frekvenčnej kompresie

Technológia frekvenčnej kompresie (FK) môže byť nápomocná pri zosilnení zvukov s vysokou frekvenciou, ktoré sa inak nedajú dostatočne zosilniť tak, aby ich dieťa počulo. To platí najmä pre ťažkú stratu sluchu v oblasti vysokých frekvencií.

Ako už bolo uvedené, v rámci nastavovanie načúvacích prístrojov je nevyhnutné vždy skontrolovať, či sa vo vysokofrekvenčnom rozsahu dosiahne dostatočné zosilnenie

bez vytvárania spätnej väzby. Ak to nie je možné, malo by sa zvážiť použitie frekvenčnej kompresie (*pozn. Phonak - Sound Recover, rozšírenie počuteľnosti – Widex, ReSound – Sound Sharper, Beltone – Sound Shifter a i.)*
Pediatrický nastavovací algoritmus na prednastavenie a doladenie načúvacích prístrojov pomocou na frekvenčnej kompresie bol vyvinutý kanadskými audiologičkami Susan Scollie a Danielle Glista. Táto metóda sa môže použiť pre všetky techniky frekvenčnej kompresie. Prednastavenie načúvacích prístrojov sa vykonáva s vypnutou frekvenčnou kompresiou v súlade s vyššie uvedenými zásadami pediatrického nastavenia načúvacích prístrojov podľa algoritmov DSL 5 alebo NAL-NL2. S vypnutou frekvenčnou kompresiou sa pokúsime nastaviť načúvací prístroj na cieľové hodnoty pre čo najlepšie hodnoty zisku (podľa jedného z uvedených algoritmov). Po určení RECD (zmeraním alebo odhadom) sa následne pomocou percentilovej analýzy (rečová mapa) overí a to použitím ISTS testovacieho signálu v testovacom boxe alebo meraním in situ, či je možné dosiahnuť cieľové hodnoty zosilnenia a teda dostatočnú počuteľnosť vysokofrekvenčných rečových zvukov.

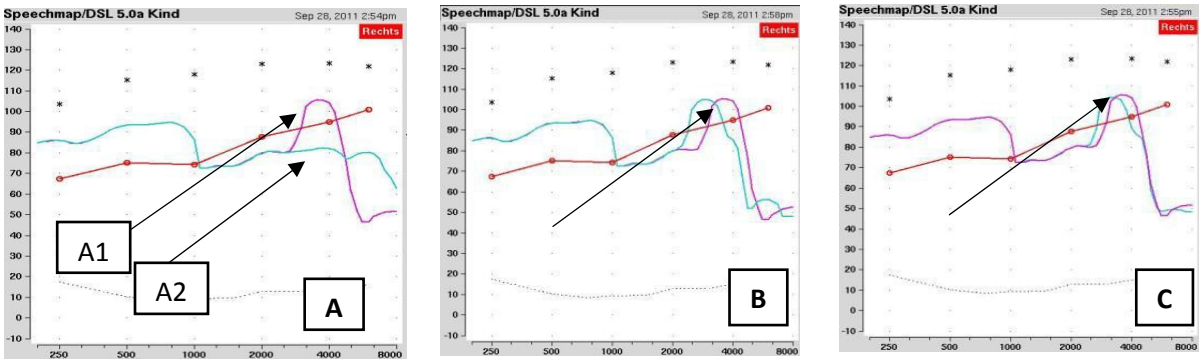
Ak nie je možné dosiahnuť cieľové hodnoty zosilnenia v oblasti vysokých tónov resp. dostatočnú počuteľnosť vysokofrekvenčných rečových zvukov, je potrebné sa najprv zvážiť, či je možné potrebné zosilnenie dosiahnuť načúvacím prístrojom od iného výrobcu. Ak takéto zlepšenie nie je možné očakávať, je v načúvacom prístroji aktivovaná funkcia frekvenčnej kompresie. Po aktivácii frekvenčnej kompresie v načúvacom prístroji sa načúvací prístroj opäť premeria v meracom boxe s použitím s vhodných signálov, napr. zhodnotiť špeciálne filtrovaným hlasovým signálom v znení hlások „sss“ a „šš̌š“, do akej miery je možné pomocou zapnutej funkcie frekvenčnej kompresie počuť zložku reči v oblasti vysokých frekvencií. Je potrebné tiež skontrolovať, či sa rôzne frekvenčné pásma vo vysokofrekvenčnom rozsahu posunú takým spôsobom, aby sa od seba dali odlíšiť. (Obrázok č. **2**)

V niektorých meracích systémoch sa môže použiť priama alebo reprodukovaná reč a na monitore meracieho systému vizuálne skontrolovať, či napríklad zvuky reči sss v porovnaní šš̌š zostanú rozlíšiteľné funkciou frekvenčnej kompresie. Keďže reč nie je presne definovaná z hľadiska objemu alebo frekvencie, mali by byť podľa možnosti použité presne reprodukovateľné signály typu - sss a šš̌š. Ak sa frekvenčné maximá rôznych frekvenčných pásiem („sss“ v porovnaní s „šš̌š“) vo vysokofrekvenčnom pásme po frekvenčnej kompresii príliš prekrývajú, treba sa pokúsiť o zmenu deliacej frekvencie, kompresného pomeru a/alebo zosilnenia vysokofrekvenčného rozsahu, aby sa optimalizovalo správanie zosilnenie týchto frekvencií vo vyššie uvedenom zmysle.

Pokiaľ je to možné, zisk je potrebné kontrolovať resp. potvrdzovať pomocou subjektívneho testovania sluchu slovnou audiometriou a to vyšetrením pri zapnutej a vypnutej funkcii frekvenčnej kompresie. K dispozícii je slovná audiometria pre požitie u väčších detí, ale pre malé deti by sa mali vyvinúť ďalšie špeciálne testy na validáciu správneho nastavenia a efektu frekvenčnej kompresie. Dôležité je si uvedomiť, že kompresiou zvuku nastáva jeho skreslenie čo môže mať za následok zníženie diskriminácie slov a reči. Odporúča sa túto funkciu

aktivovať minimálne a zvážiť aj softwarom odporúčané hodnoty na základe zadanej audiometrickej prahovej krivky a iných parametrov.

Nedá sa vylúčiť, že pacienti, ktorých NP boli upravené funkciou frekvenčnej kompresie, budú touto funkciou ovplyvnení takým spôsobom, že v budúcnosti môže byť prechod na iné načúvacie prístroje problematický. Preto by sa metódy znižovania frekvencie mali používať iba cieleným spôsobom s preukázaným benefitom na zisk a zlepšenie porozumenia reči (algoritmus kompresie frekvencie je spravidla možné zapínať a vypínať v načúvacích zariadeniach, ktoré sú ním vybavené, a preto sa tieto sluchové systémy môžu používať s kompresiou frekvencie ale aj bez nej). [*Literárne zdroje*][6]



Záverečné odporúčania o načúvacích prístrojoch

Obrázok č. 2 Ukážka grafického zobrazenia frekvenčnej kompresie. A: výstupné zosilnenie na F 6300 Hz - A 1: so zapnutou frekvenčnou kompresiou a A2: bez zapnutej frekvenčnej kompresie – zvuk pacient nepočuje; B: správne rozdelenie frekvenčných rozsahov pre hlásku Š a S, pri zapnutej frekvenčnej kompresii; C: nedostatočné rozdelenie frekvencií pre hlásku S a Š.

Glista, D., and Scollie, S. (November, 2009). Modified verification approaches for frequency lowering devices.

Audiology Online. Retrieved from http://www.audiologyonline.com/articles/article_detail.asp?article_id=2301

Glista, D., Scollie, S., Bagatto, M., Seewald, R., Parsa, V., & Johnson, A. (2009). Evaluation of nonlinear frequency compression: Clinical outcomes. International Journal of Audiology, 48(9), 632-644.

Stelmachowicz, P. G., Pittman, A. L., Hoover, B. M., Lewis, D. E., & Moeller, M. P. (2004). The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss.

Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery, 130(5), 556-562.

Wolfe, J., John, A., Schafer, E., Nyffeler, M., Boretzki, M., & Caraway, T. (2010). Evaluation of non-linear frequency compression for school-age children with moderate to moderately-severe hearing loss.

Journal of the American Academy of Audiology, 21(10), 618-628.

Acknowledgement: Diese Empfehlung zur Anpassung von Frequenzerniedrigungstechniken basiert auf dem: “Frequency-Lowering Hearing Aids Protocol Addendum and Support Document“ von Susan Scollie, Danielle Glista, Marlene Bagatto, Sheila Moodie, Ontario Infant Hearing Program, April, 2011;

http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/kommunikation/Dokumente/Protokoll_Hoergeraeteanpassung_mit_Frequenzerniedrigungsverfahren.pdf

Proces úvodného nastavovania načúvacích prístrojov u dieťaťa sa môže ukončiť, ak:

- dieťa toleruje načúvacie prístroje a bez vytvárania spätnej väzby, pokiaľ možno je dosiahnuté celodenné nosenie načúvacích prístrojov,
- meraním by malo byť overené (verifikované), že stredná hlasitosť sa prenáša s dynamickým rozsahom 30dB s do zvyškového sluchového poľa dieťaťa. Je doporučené zdokumentovať stav SPL-o- gramom,
- ak je zabezpečená dostatočná a včasná korekcia sluchu v bežných životných situáciách. Je potrená dokumentácia správneho nastavenia formou dotazníku (proces validácie),
- ak ziskové zosilnenie načúvacích prístrojov (zisková krivka) je audiometricky porovnané a zdokumentované s výsledkami vyšetrenia prahu sluchu bez načúvacích prístrojov. Ak je to možné vzhľadom na vek a schopnosti dieťaťa, je priebežne potrebné doplniť validáciu nastavenia načúvacích prístrojov o porovnanie výsledku slovnej audiometrie s a bez načúvacích prístrojov.

Všetky možné problémy a situácie, ktoré by trvalo zabránili používaniu načúvacích prístrojov, alebo by to neprimerane sťažili, musia byť vyriešené pred samotným predpisom načúvacích prístrojov. Ak sa predpis načúvacích prístrojov vykoná bez dostatočnej audiometrickej dokumentácie s potvrdeným zvukovým ziskom, musí byť táto skutočnosť odôvodnená (informovaný súhlas rodičov a poznámka v zdravotnej dokumentácii).

Vystavenie predpisu načúvacích prístrojov pre detského pacienta neznamená ukončenie procesu nastavovania. Audiometrické vyšetrenia detí sa musia pravidelne kontrolovať (napr. v dojčenskom veku najmenej každé 3 mesiace, po ukončení dojčenského veku najmenej každých 6 mesiacov). Nastavenie načúvacích prístrojov musí byť prispôsobené postupujúcim zmenám sluchovej schopnosti dieťaťa, ako aj meniacim sa anatomickým rozmerom ucha. Zmeny zvukovodu si vyžadujú pravidelnú (napr. polročnú) korekciu in situ/ alebo zmeraním RECD. Zmena v nastavení sa vykoná obyčajne na odporučenie softwaru po pripojení načúvacích prístrojov k počítaču. V tomto prípade za zohľadňuje priemerná veľkosť zvukovodu a jeho akustické vlastnosti podľa veku dieťaťa. Druhou presnejšou možnosťou je vykonanie merania in situ zmeraním RECD. Nové meranie je vhodné vždy po vytvorení nových ušných koncoviek, alebo po vložení a odstránení bubienkovej drenáže alebo po zmene stavu stredného ucha.

Najneskôr pri predpise načúvacích prístrojov, je potrebné rodičov informovať o doplnkových pomôckach a technických systémoch, ktoré sa okrem načúvacích prístrojov používajú (napr. o FM systémov, možnostiach pripojenia rádia, televízie, telefónu atď.).
Najneskôr pri predpise načúvacích prístrojov, by rodičia mali dostať „pas načúvacích prístrojov“, ktorý obsahuje aspoň tieto informácie:

- typ načúvacieho prístroja,
- výrobné číslo načúvacieho prístroja,
- súčasné programovanie načúvacích prístrojov,
- audiogram vo voľnom akustickom poli s načúvacími prístrojmi a bez nich,
- typ ušnej tvarovky s uvedeným rozmerom ventingu,
- typ FM systému ak je pripojený.

Starostlivosť o detských pacientov s ľahkou poruchou sluchu

V dôsledku novorodeneckého skríningu sluchu sa v prvých 6 mesiacoch života čoraz častejšie diagnostikuje strata sluchu ľahkého stupňa. Na druhej strane existujú diagnostické problémy, najmä pokiaľ ide o túto kategóriu poruchy sluchu počas prvých mesiacov života. Tiež vyvstáva otázka, či sa v danom prípade jedná o trvalú stratu sluchu. Procesy dozrievania v sluchovej dráhe a prechodné poruchy ventilácie stredného ucha, ako aj metodologické problémy diagnostiky môžu viesť k uvedeným problémom a neistote pri hodnotení závažnosti a perspektívy poruchy sluchu. V každom prípade by akékoľvek podozrenie na ľahkú poruchu sluchu malo viesť k pravidelným vyšetreniam, aby bolo možné včas zistiť jej progresiu. (EBM 3a)

Spätne sa dokázalo, že u niektorých detí ľahká periférna porucha sluchu (> 20 dB) viedla dokonca k vážnym negatívnym vplyvom na vývoj reči, ako aj na centrálne spracovanie sluchu. [Pozri: Doplnková literatúra k problematike vplyvu ľahkej poruchy sluchu na rozvoj dieťaťa:]. Predpokladá sa, že v porovnaní s dospelými u detí už nízka strata sluchu môže mať negatívny účinok, pretože deti v kontexte vývoja jazyka a sluchu musia najskôr spoznať a diferencovať zvuky okolitého šumu a zvuky reči a až potom uložiť tieto ako neuronálne vzorce. Na druhej strane údaje ukazujú, že nie všetky deti rovnako zaostávajú/ oneskorujú sa vo vývoji, a to aj pri porovnateľnej strate sluchu. Je zrejmé, že ďalšie faktory, ako napr. jazykové znalosti alebo ďalšie postihnutia hrajú významnú úlohu v jazykovom rozvoji dieťaťa. Ďalej neexistujú spoľahlivé údaje o neurofyziologických účinkoch súvisiacich s časom zahájenia liečby pri poruche sluchu ľahkého stupňa. Teda typ a načasovanie starostlivosti pre prípady ľahkej poruchy sluchu je individuálne pre každé dieťa, ktoré je prijaté a dôsledne vyšetrené na príslušnom oddelení alebo ambulancii. Pri zhodnotení stavu sluchu, by sa mali zhodnotiť ciele rehabilitácie a edukácie, ale aj na limity načúvacích prístrojov. V tejto skupine pacientov je dokázanie efektu načúvacích prístrojov a pomôcok problematické aj z dôvodu nízkej motivácie napr. rodičov a ostatných osôb podieľajúcich sa na starostlivosti o dieťa. Je veľmi dôležité zohľadniť presnosť diagnostiky a následne hlavne bezpečnosť pri výbere a rozhodnutí používania načúvacích prístrojov vzhľadom na otázku dozrievania neurónov a na druhej strane aj zaťaženie rodiny spojené s používaním týchto pomôcok.

Osobitnou skupinou sú deti s viacnásobným postihnutím. V prípade detí s viacnásobným postihnutím, musíme vziať do úvahy okrem žiadaného sluchového zisku z načúvacích prístrojov aj situácie, kedy je verbálny kontakt spravidla z menšej vzdialenosti ako je tomu u iných detí. Tiež je potrebné myslieť na často obmedzené schopnosti reakcie viacnásobne postihnutých detí. Hlavne v prípadoch ľahkej poruchy sluchu by sa mala indikácia načúvacích prístrojov dôsledne zvážiť. Je to aj pre často obmedzené možnosti dokázania priaznivého efektu napr. audiometrickým vyšetrením detí s ľahkou poruchou sluchu. (EBM 3A)

Pokiaľ ide o problematiku zabezpečenia načúvacími prístrojmi v prípade ľahkej poruchy sluchu možno deti rozdeliť na 2 typy:

- prah sluchu na oboch stranách >25 dB - 30 dB (minimálny – ľahká strata),
- prah sluchu na oboch stranách >35 dB (stredná strata).

1. prah sluchu na oboch stranách > 25 dB - 30 dB

Prvou prioritou v tejto kategórii je zabezpečenie presného stanovenia prahu sluchu a stanovenie diagnózy. Ak je prah sluchu dostatočne overený, môžeme zvážiť vyskúšanie korekcie sluchu načúvacími prístrojmi. V prípade včasne rozpoznanej poruchy sluchu ľahkého stupňa je možné uvažovať o zahájení korekcie sluchu po ukončení 1. roku života. Pokiaľ je to možné, odporúčame zahájiť včasné opatrenia na podporu rozvoja sluchu a to aj bez toho, aby sa hneď vydávali načúvacie prístroje.

Hneď ako je dieťa schopné spolupracovať pri slovnej audiometrii, je potrebné vykonať vyšetrenie šepotom a následne aj slovnú audiometriu. Odporúča sa vyšetrenie jednoslabičnými slovami na hladine 50 dB. Nepriaznivý výsledok týchto vyšetrení nám môže signalizovať dôvod na zahájenie korekcie sluchu načúvacími prístrojmi už pri prahu sluchu 20-25 dB.

Pri korekcii je nevyhnutné zvoliť načúvacie prístroje s nelineárnym zosilnením a načúvacie prístroje s nízko položeným kolienkom kompresie, aby sa mohli využiť najmä tichšie zvukové komponenty. Spravidla sa požaduje zisk vo vysokofrekvenčnom rozsahu, aby sa zlepšil pomer signálu k šumu, najmä pre spoluhlásky s nízkou intenzitou vo vysokofrekvenčnom rozsahu. Pokiaľ však nie je možné u dieťaťa použiť otvorený systém načúvacieho aparátu (Open Fit) z dôvodu úzkeho zvukovodu, musí byť zabezpečený širokopásmový prenos tak, aby sa vykompenzoval „oklúzny“ efekt koncovky vrátane straty. Pri nastavovaní načúvacích prístrojov, je dôležité presne zadať všetky údaje.

V týchto prípadoch by sa na kontrolu nastavení načúvacích prístrojov, berúc do úvahy individuálne hodnoty RECD, malo použiť meranie SPL-o-gram v testovacom zariadení, aby sa objektívne preukázalo, že dynamické spektrum reči sa primerane zosilňuje aj v pásme tichej reči. Ďalej, sa na správnosť zosilnenia odporúča používať subjektívna kontrola pomocou Lingových zvukov. Pokiaľ ide o predpis načúvacích prístrojov, je okrem priaznivého prijatia zdravotnej pomôcky dieťaťom a rodičmi, dôležité hlavne každodenné pozorovanie sluchových reakcií v bežných situáciách, počas realizácie intervencie, surdopedickej diagnostiky a počas audiometrického vyšetrenia vo voľnom poli. Sluchové reakcie by mali zodpovedať aspoň sluchovým reakciám bez načúvacích prístrojov a v žiadnom prípade by nemali vykazovať zhoršenie. Aj pri stratách sluchu medzi 25 dB a 30 dB je potrebné uvažovať o použití FM systému (aj bez vydania načúvacích prístrojov) u detí s problémami v škole ako napr. porucha pozornosti alebo porozumenia. Podľa audiologických výskumov systémy na prenos zvuku (FM, Buletooth) predstavujú najúčinnejší prostriedok k užitočnému zlepšeniu pomeru šum - signál a tým k zlepšeniu porozumenia reči počas vyučovania.

2. prah sluchu na oboch stranách> 35 dB

V prípade potvrdenej straty sluchu vyššej ako 35 dB by sa malo postupovať rovnako ako pri stredne ťažkej poruche sluchu a proces korekcia sluchu načúvacími prístrojmi by mal začať čo najskôr, t. j. u detí po neúspešnom skríningu sluchu ideálne už v prvej polovici prvého roka života. V prípadoch, že je strata sluchu v rozmedzí 35 – 40 dB a je zároveň

vylúčená ťažšia porucha sluchu, môžu nastať diagnostické pochybnosti (napr. porucha ventilácie stredného ucha) a je potrebné zvážiť vyčkávaciu taktiku. V týchto prípadoch, kedy nenastáva spontánne zlepšenie a ani zhojenie po medikamentóznej liečbe treba zvážiť včasnú tympanocentézu alebo drenáž, aby sa dospelo k presnej diagnóze. Zároveň sa tým predišlo k oneskorenej indikácie načúvacích prístrojov. V prípade, že nastane úprava sluchu v rozsahu 35 - 40 dB, odporúča sa následné pravidelné sledovanie funkcie stredného ucha a jeho správnej ventilácie minimálne každé 4 mesiace.

Starostlivosť pri jednostrannej poruche sluchu

Vďaka novorodeneckému skríningu sluchu sa zlepšila aj diagnostika jednostrannej poruchy (JPS) sluchu v priebehu prvých 6 mesiacov života. JPS bola a je často podceňovaná a neprikladá sa jej zásadný vplyv na rečový a sociálny rozvoj dieťaťa. Jednostranná porucha sluchu však vedie najmä k zhoršenému priestorovému vnímania zvuku resp. priestorovému počutiu a môže následne spôsobiť ťažkosti s porozumením reči v zložitých akustických podmienkach, najmä v hlučnom prostredí prípadne pri ozvene.

Už v staršej literatúre sa uvádza, že až 30% detí má problémy v školskom edukačnom procese. Bess a Tharpe už v roku 1984 [21] ako prví uviedli negatívny dôsledok JPS u detí. Udávajú, že až 35% detí s JPS neuspelo v minimálne jednom ročníku v porovnaní s 3,5% normálne počujúcich detí. O niekoľko rokov neskôr Oyler a kol. [22]tieto zistenia potvrdili a ukazujú, že 24% detí s JPS v sledovaných školách opakovalo ročník, v porovnaní s 2% celkovo. Dôkazy o tom, že JPS negatívne ovplyvňuje vývoj dieťaťa, pribúdali a Brookhouser a kol. v roku 1991 uviedli, že 59% detí s JPS malo v škole nejaký akademický problém alebo problém so správaním [23]. Borg a kol. (2002) uviedli, že deti predškolského veku s JPS mali narušený vývin reči, čo vedie k podrobnejšiemu porozumeniu špecifických deficitov u detí s JPS [24]. Novšie výskumy JPS potvrdili, že u týchto detí je až 4 násobná pravdepodobnosť, že dieťa bude potrebovať individuálny študijný program a 2 násobná pravdepodobnosť že budú potrebovať logopedickú starostlivosť [25]. V literatúre sa objavujú dôkazy, že aj po týchto cielených intervenciách, môžu mať deti s JPS s pribúdajúcim vekom akademické ťažkosti, čo naznačuje, že samotná včasná intervencia nemusí viesť k vyrovnaniu ich schopností a výsledkov s výsledkami a schopnosťami, ktoré majú rovesníci s normálnym sluchom [26]. (EBM 3a)

Skúsenosti však ukazujú, že za roky na nedostatočne stimulovanom alebo podstimulovanom uchu dochádza k príznakom auditívne deprivácie. Preto by mala byť jednostranná porucha sluchu čo najskôr podrobne konzultovaná s rodičmi[7] s ohľad na rodinnú situáciu spojenú so starostlivosťou o načúvacie prístroje. Je potrebné postupovať individuálne a vysvetliť možné dôsledky neskorej korekcie alebo jej úplné vylúčenie. Podľa súčasných skúseností a poznatkov sa odporúča zvážiť prvý pokus o zahájenie jednostrannej korekcie sluchu načúvacími prístrojmi na konci prvého roku života. Je nevyhnutná presne stanovená diagnóza. Subjektívna i objektívna diagnostika, sa musí vykonávať so zreteľom na možné prepočúvanie

[7] Poradenstvo by sa malo zamerať najmä na zamýšľané ciele, ale aj na limity načúvacích prístrojov a je potrebné, že pri jednostrannej poruche sluchu sú veľmi obmedzené možností preukazovania úspechu. Pri rozhodovaní o korekcii jednostrannej poruche sluchu, by sa malo zohľadniť sociálne prostredie a hlavne motivácia rodičov.

zdravým uchom najlepšie vloženými slúchadlami, kedy je minimalizovaná interaurálna interferencia a v indikovaných prípadoch je potrebné použiť i maskovanie.

Pri vyšetrení vo voľnom sluchovom poli pre ziskovú krivku je možné maskovať zdravé ucho pomocou zásuvných slúchadiel.
Pokiaľ ide o starostlivosť o sluchový systém, existujú tri typy jednostrannej poruchy sluchu (každý s normálnym sluchom na opačnej strane):
- Typ A: Jednostranná percepčná 30 až 60 dB.
- Typ B: Jednostranná percepčná > 60 dB.
- Typ C: jednostranná prevodová (atrézia).

Postup pre typ A:

- Indikačný rozsah: jednostranná percepčná porucha sluchu s prahom počutia v rozsahu - 30-60 (70) dB.
- Zisk načúvacích prístrojov v prostredí tichšom ako je ako 30 dB už nemusí byť efektívny.
- Pri strate sluchu > 60 (70) dB zvyčajne už nie je možné korigovať sluchu na horšej strane, bez toho, aby sa zvuk prepočúvaním neprenášal až do oblasti lepšieho ucha. Treba myslieť na túto skutočnosť a postupovať vždy individuálne a v prípadoch straty sluchu s prahom v oblasti 60 a 70 dB je vhodné načúvací prístroj vyskúšať a zapožičať na dlhší čas – napr. 2-3 týždne.
- Odporúča sa závesný načúvací prístroj so vzdušným vedením zvuku.
- Nastavenie a ostatné merania sa realizujú podľa rovnakých zásad ako pri bilaterálnej korekcii sluchu. Ak je to možné, pri kontrole zosilnenia sluchu, je potrebné použiť maskovanie nekorigovaného resp. zdravého ucha. Vydanie predpisu načúvacieho prístroja, by sa malo uskutočniť iba vtedy, ak dieťa a rodičia akceptujú takéto riešenie a ak je doba používania prístroja dostatočne dlhá (priemerná doba 7-8 hodín denne)

Postup pre typ B:

- Indikačný rozsah: jednostranná percepčná porucha sluchu s prahom v rozsahu > 60dB.
- Z dôvodu veľkej stranovej diferencie prahu sluchu nemožno zvyčajne od jednostrannej korekcie načúvacím prístrojom v týchto prípadoch očakávať obnovenie binaurálneho počúvania, napriek tomu sa o to môžeme pokúsiť aj pri strate sluchu s prahom na 70 až 80 dB.
- V problematických prípadoch – pri oneskorenom alebo obmedzenom osvojení reči alebo problémoch pri vzdelávaní v škole možno zvážiť aj FM systém. (legislatívne však tieto prípady nie sú ošetrené a rodičia prípadne škola ho musia uhradiť).
- Použitie systému CROS je opodstatnené iba v osobitných prípadoch u dieťaťa s dobrou spoluprácou, pretože v hlučnom prostredí môže dochádzať k zhoršeniu porozumenia reči. Dostatočne dobrú spätnú väzba zo strany dieťaťa možno očakávať až vo vyššom veku.
- Šancu na vytvorenie podmienok na aspoň čiastočnú obnovu binaurálneho počutia môže poskytnúť v týchto prípadoch jednostranná kochleárna implantácia.

Postup pre typ C:

- Indikačná oblasť: prevodová porucha sluchu, napr. pri atrézii alebo stenóze vonkajšieho zvukovodu alebo po sanačných operáciách stredoušia.
- Odporúča sa vyskúšať systém pre kostné vedenie. V predškolskom veku volíme prístroj, ktorý je zavesený na elastickej čelenke alebo pripevnený na adhezívny adaptér, ktorá zabezpečí dobrý kontakt so spánkovou kosťou. Pri dobrom efekte a adaptácii je možné neskôr systém ukotviť do kosti. V prípade, že je zachovaný zvyškový zvukovod, mal by sa vyskúšať závesný načúvací prístroj so vzdušným vedením zvuku.
- Pri jednostrannej poruche sluchu prevodového typu sa odporúča kostný načúvací prístroj skúšať po dovŕšení 1. roku života vzhľadom na osifikáciu kostí a mechanické problémy pri prenose zvuku.

Prognóza

Prognóza detského pacienta s poruchou sluchu so správnou korekciou je priaznivá vzhľadom na správny rozvoj reči a jazyka. V prípade, že porucha sluchu je stabilizovaná a nenastáva jej progresia je prognóza rovnako priaznivá. Dieťa má v prípade správneho nastavenie načúvacích prístrojov a správneho rečového vzoru od rodičov predpoklad sa dobre verbálne a jazykovo rozvíjať. Podobne za podmienok správneho nastavenia načúvacích prístrojov má dieťa možnosť plnohodnotnej edukácie alebo môže navštevovať špeciálne školy pre sluchovo postihnutých žiakov a venovať vzdelávaciemu programu s ohľadom na jeho alebo jej hendikep. V prípade prehlbovania poruchy sluchu, ak sa korekcia NP stáva nedostatočná, je potrebné po porade s rodičmi a ostatnými zainteresovanými odborníkmi čo najskôr sa rozhodnúť pre kochleárnu implantáciu a tak pokračovať v dostatočnej kompenzácii poruchy sluchu.

V prípade vrodenej alebo získanej prevodovej poruchy sluchu dostatočnej kostno-vzdušnej rezervy treba zvážiť možnosti chirurgickej liečby.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska, posudkoví lekári Sociálnej poisťovne posudzujú dlhodobo nepriaznivý zdravotný stav dieťaťa, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť, a to na účely §15 ods. 1d zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, t. j. na účely dôchodkového poistenia osoby, ktorá sa riadne stará o takéto dieťa od dovŕšenia šiestich rokov veku, najdlhšie do 18 rokov veku. Sociálna poisťovňa vydá posudok o zdravotnom stave dieťaťa z vlastného podnetu, na základe dát poskytnutých Ústredím práce, sociálnych vecí a rodiny , alebo aj na základe žiadosti opatrovateľa dieťaťa. U detí so sluchovým postihnutím osobitná starostlivosť o ne od opatrovateľa zahŕňa pomoc pri komunikácii, pri nácviku reči, sprevádzanie do špecializovaných zdravotníckych zariadení a vyučovanie v špecializovaných školských zariadeniach pre nepočujúcich, prevenciu úrazov, tlmočenie pri posunkovej reči.

Avšak u týchto detí so sluchovým postihnutím sa osobitná starostlivosť vyžaduje do 15. rokov veku dieťaťa.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Starostlivosť o novorodencov po skríningu sluchu

Primárna diagnostika sa v prípade novorodencova vykonáva celoplošným novorodeneckým skríningom, ktorý vykonáva každé novorodenecké oddelenie v Slovenskej republike. Skríning vykonáva vyškolená sestra novorodeneckého oddelenia (podrobne v Štandarde pre novorodenecký skríning sluchu) V prípade, že sa dieťa nenarodí v nemocnici je úlohou detského lekára, ktorý preberá dieťa do starostlivosti odoslať dieťa na skríning sluchu na klinické alebo ambulantné otorinolaryngologické pracovisko, ktoré disponuje skríningovým zariadením na detekciu OAE. Na základe výsledku vyšetrenia lekár zdravotníckeho zariadenia následne odošle hlásenia do registra porúch sluchu Detskej kliniky NÚDCH Bratislava. V prípade nálezu poruchy sluchu a možnosti jej korekcie načúvacím prístrojom dieťa preberá do trvalej alebo dočasnej starostlivosti foniater Sluchového centra, ktorý vykoná na základe diagnostiky poruchy sluchu primárne nastavenia výber a predpis načúvacích prístrojov. Dieťa môže byť následne zverené do starostlivosti spádového foniatra podľa výberu rodičov alebo odporúčania detského klinického pracoviska resp. sluchového centra. Foniatrická ambulancia, preberajúca detského pacienta musí spĺňať požiadavky uvedené v prílohe č. 1. Ak dieťa preberá do starostlivosti spádová foniatrická ambulancia je potrebné, aby bolo sluchové centrum minimálne 2x ročne informované o výsledkoch nastavenia NP, alebo 1 krát ročne dieťa navštívi Sluchové centrum s kompletnou dokumentáciou. Kompetencie k jednotlivým vyšetreniam sú uvedené v kapitole č. 5.

Starostlivosť o deti dojčenského veku a staršie deti

Primárnu diagnostiku detí od dojčenského veku robí spádový otorinolaryngológ alebo foniater, ktorý disponuje ušným binokulárny mikroskopom, audiometrom a tympanometrom alebo detské klinické pracovisko, ak dieťa neprechádza následným skríningom sluchu. Audiometrickú diagnostiku detského pacienta podľa veku vykoná spádová otorinolaryngologická alebo foniatrická ambulancia, alebo detské klinické pracovisko. V prípade, že vybavenie spádovej otorinolaryngologickej/ foniatrickej ambulancie neumožňuje stanovenie presnej diagnózy odosiela pacienta na konziliárne vyšetrenie na detské klinické pracovisko, ktorá musí sekundárne zabezpečiť presné stanovenie diagnózy a navrhnúť terapeutický alebo rehabilitačný proces. Načúvacie prístroje pre deti od 0-2 rokov po dôkladnej diagnostike a zhodnotení stavu predpisuje foniater detského klinického pracoviska resp. Sluchového centra. Načúvacie prístroje pred deti od 3 - 7 rokov po dôkladnej diagnostike a zhodnotení stavu predpisuje foniater detského klinického pracoviska resp. Sluchového centra alebo po odporúčaní aj spádový foniater alebo biomedicínsky inžinier. Načúvacie prístroje pred deti od 7-18 rokov po dôkladnej diagnostike a zhodnotení stavu predpisuje foniater detského klinického pracoviska resp. Sluchového centra alebo foniater, lekár s certifikátom audioprotetika alebo biomedicínsky inžinier.

Detský pacient so sluchovým postihnutím s odporúčaním na korekciu sluchu NP môže byť po diagnostike a stanovení rehabilitačného procesu zverený do starostlivosti spádového foniatra podľa výberu rodičov alebo odporúčania detského klinického pracoviska resp. Sluchového centra. Foniatrická ambulancia, preberajúca detského pacienta musí spĺňať požiadavky uvedené v prílohe č. 1. Ak dieťa preberá do starostlivosti spádová foniatrická ambulancia je potrebné, aby bolo Sluchové centrum minimálne 2x ročne informované

o výsledkoch nastavenia NP a 1 krát ročne dieťa navštívi Sluchové centrum s kompletnou dokumentáciou.

Ďalší manažment pacienta je bližšie popísaný v kapitole Liečba. Kompetencie k jednotlivým vyšetreniam sú uvedené v kapitole č. 5.

Sekundárnu diagnostiku vykonávajú detské klinické pracovisko resp. Sluchové centrum, na základe odporúčania otorinolaryngológa alebo foniatra.

Ďalšie odporúčania

Detského pacienta s poruchou sluchu trvalo a v pravidelných intervaloch sleduje foniater a v období rozvoja reči logopéd. Počet kontrolných vyšetrení stanovuje foniater podľa výsledkov audiometrických meraní ziskovej krivky a zvážení rizika možnej progresie.

Vzhľadom na európske a svetové štandardy odporúčame referenčné klinické ORL pracoviská vybaviť zariadením na vyšetrenie frekvenčne špecifických evokovaných kmeňových potenciálov.

Kontrolné vyšetrenia a úpravy nastavenia načúvacích prístrojov sa vykonávajú i na odporúčania logopéda alebo žiadosti rodičov v prípade podozrenia na zhoršenie stavu sluchu alebo problémov s technickou stránkou načúvacích prístrojov (napr. nevyrovnaná spätná väzba, problémy s tvarovkou a pod.). Počet potrebných vyšetrení a následných úprav nastavenia NP nesmie byť limitovaný zdravotnou poisťovňou. Počet dodatočných nastavení NP treba zohľadniť v prílohe Zákona 776/2004 Z. z. - Katalóg zdravotných výkonov, v ktorom sa uvádza počet vyšetrení obmedzený na 3 bez udania obdobia, za ktoré je kontroly možno vykonať.

Odporúčame do Katalógu zdravotných výkonov zaradiť špecificky proces nastavovanie NP pre detský vek pričom je potrebné zohľadniť náročnosť procesu pre vek 0 – 6 rokov a 6-18 rokov primeraným bodovým ohodnotením. Pri tvorbe zákonných usmernení tiež odporúčame zohľadniť prístrojové overenie nastavenia NP zariadením na analýzu nastavenia NP a jeho pomerne vysokú cenu.

Odporúčame, aby sa do bodového ohodnotenia zdravotných výkonov zaradilo vyšetrenie otoakustických emisií pre vekovú skupinu 4. mesiace – 17. rokov, ktoré v tomto zozname chýba. Toto rýchle a relatívne presné objektívne vyšetrenie funkcie sluchového orgánu je potrebné na vyšetrenie po prekonaní zápalov stredného ucha, po úrazoch, po ukončení podávaní ototoxických liekov a po prekonaní meningitídy. (Na tomto mieste by som si dovolil upozorniť na rozpor s vestníkom MZ SR, kde sa odporúča vyšetrenie OAE po podaní ototoxickej liečby, ale výkon nie je zaradený do bodovníka zdravotných výkonov.)

Odporúčame ďalej zobrať na zreteľ perspektívnu epidemiologickú situáciu v zmysle nárastu počtu porúch sluchu v európskom aj slovenskom prostredí. Vzhľadom na zhoršujúce sa nepriaznivé akustické zaťaženie populácie vzhľadom na dopravu, populárnu hudbu a nevhodné používanie osobných slúchadiel a zosilňovačov hudby vzniká predpoklad nárastu porúch sluchu. Koncept audioprotetickej starostlivosti v Slovenskej republike sa stáva zaťažujúci a neefektívny. Európskym trendom resp. pravidlom je, že lekár –

otorinolaryngológ alebo foniater vykonáva diagnostiku poruchy sluchu a následne odosiela pacienta k akustikovi (biomedicínskemu inžinierovi), ktorý zabezpečí kompletnú audioprotetickú starostlivosť. Táto profesia a služba na Slovensku chýba. Už teraz je tlak na foniatrov nadmerný a následná audioprotetická starostlivosť je pre občanov Slovenskej republiky nedostatočná. Odporúčame sa zaoberať konceptom vytvorenia vysokoškolského študijného odbor a následnú profesiu akustik pre načúvacie prístroje prípadne rozšíriť štúdium biomedicínsky inžinier o špecializáciu audioprotetika – akustika.

Alternatívne odporúčania

Alternatívne riešenie pre kompenzáciu poruchy sluchu pri súčasných vedeckých poznatkoch možno považovať kochleárnu implantáciu v prípade progresívnej poruchy sluchu alebo ťažkej poruchy sluchu s nepriaznivou genetickou prognózou. Ďalším alternatívnym riešením korekcie poruchy sluchu pri stabilných poruchách, v prípadoch detí od 5 rokov, je možné použiť technológiu stredoušných implantátov. Pri vrodených alebo získaných prevodových poruchách sluchu technológiu do kosti ukotvených načúvacích prístrojov. Tieto alternatívne postupy sú hlavne určené pre pacientov s malformáciou vonkajšieho ucha, pri neznášanlivosti materiálu ušných tvaroviek alebo opakovaných zápaloch vonkajšieho zvukovodu a podobných zdravotných komplikáciách, ktoré znemožňujú konvenčné riešenie korekcie poruchy sluchu.

Špeciálny doplnok štandardu

Príloha č. 1

Minimálne požiadavky na vybavenie pracoviska pre nastavovanie a overovanie nastavenia načúvacích prístrojov detským pacientom:

- Akusticky zabezpečená miestnosť veľkosti > 10 m^2, nie je to prechodná miestnosť.
- Hladina hluku resp. šumu v miestnosti je </=40 dB.
- Bezpečnostné opatrenia pre deti (napr. zabezpečiť hrany nábytku, žiadne ostré či rozbitné veci a pod).
- Binokulárny mikroskop.
- Počítač s databázovým softwarom na uchovávanie histórie nastavovania načúvacích prístrojov a výsledkami audiometrických vyšetrení.
- Vybavenie softwarom na nastavenie načúvacích prístrojov a komunikačné zariadenie na spojenie načúvacích prístrojov s počítačom (HiPro, NoahLink, NoahWireles a i.).
- Minimálne audiometer triedy II. [norma IEC 645 (4)]
- Rôzne typy signálov: kolísavý, úzkopásmový šum, filtrovaný zvuky pre deti.
- Vhodná je možnosť vysokofrekvenčnej audiometrie.
- Možnosť signálu vo voľnom poli až do 100 dB (minimálne 90 dB SPL).
- Najmenej 3 reproduktory vo voľnom poli s možnosťou prezentácie reči v šume.
- Zariadenie na vizuálne posilnenú audiometriu – looky box.
- Zariadenie na meranie impedancie vrátane stapediálnych reflexov – tympanometria.
- Vhodné je zariadenie na analýzu načúvacích prístrojov (Real Ear Measurement REM in situ, možnosť merania RECD, testovací box, možnosti zmerania rečovej mapy SPL - o - gram na posúdenie dynamického rozsahu nastavenia s ohľadom na

nastavovacie algoritmy DSL verzia 5 a NAL-NL2 – v západnej Európe povinná výbava pedaudiologického pracoviska).

- Hračky a obrázky s detskými motívmi.
- Detská rečová audiometria s možnosťou testu jednoslabičných slov.
- Otoakustické emisie (DPOAE a TEOAE).
- Klinické pracoviská musia mať vo vybavení BERA alebo ASSR, odporúča sa frekvenčne špecifická BERA.

Príloha č. 2

Test Lingových zvukov

Tento test vám pomôže zistiť, či dieťa vnímať zvuky reči v plnom rozsahu, teda či môže počuť reč.

Lingove zvuky sú hlásky: **A, I, U, M, S, Š.**

Týchto šesť hlások predstavuje zvuky reči od najnižšej frekvencie po najvyššiu. Hláska **M** predstavuje hlásku s najnižšou frekvenciou – okolo 250 Hz, **Š** je hláska s najvyššou frekvenciou: okolo 5 000 Hz.

Princíp tohto krátkeho testu spočíva v tom, že dieťaťu hovoríte Lingove hlásky a súčasne pozorujete jeho reakcie. Ideálne je, ak dieťa dá najavo, že hlásky počuje, prípadne ich zopakuje.

Vhodné je dieťa postupne naučiť asociovať tieto zvuky s obrázkami [13]:

Hláska Í = koník erdží ÍÍÍ.

Hláska U = sova robí UUU.

Hláska A = zívame a robíme AAA.

Hláska M = lížeme zmrzlinu a robíme MMM.

Hláska S = had robí SSS.

Hláska Š = vláčik robí ŠŠŠ.

Tieto zvuky môže vyšetrujúci alebo aj rodič využiť na každodenné testovanie načúvacích prístrojov cez stetoklip na vlastnom uchu - posudzuje sa či jednotlivé hlásky znejú zreteľne a čisto.

Príloha č. 3

Starostlivosť o načúvacie prístroje (pomôcka pre rodičov) (*NÁVRH)*

Ako sa správne starať o filtre v načúvacom prístroji?

Filtre v načúvacom prístroji slúžia na to, aby sa nezanášali prachom a špinou mikrofóny – príjemcovia zvuku, ktorý bude následne v načúvacom prístroji zosilnený. Každý typ načúvacieho prístroja má filtre umiestnené v inej časti prístroja a prekryté iným spôsobom, od toho sa odvíja aj ďalšia starostlivosť o ne. Niektoré typy filtrov sa dajú vymeniť, iné treba nechať skontrolovať priamo vo firme - ich výmenu alebo vyčistenie realizuje technik priamo vo firme, z ktorej načúvacie prístroje máte.

Ukážka filtrov:



Pred každou kontrolou správneho nastavenia načúvacích prístrojov je potrebné mať filtre v dobrom stave – ak by to tak nebolo, pri kontrole sa môžu namerať falošne horšie výsledky. Preto sa je potrebné pred kontrolou nastavenia načúvacích prístrojov uistiť, či nie sú filtre zanesené a prípadne si ich dať vymeniť / vyčistiť. Frekvencia je u každého individuálna, kontrolu odporúčame realizovať 2x ročne, u vymeniteľných filtrov i častejšie.

Ako správne sušiť načúvací prístroj?

Existujú dva spôsoby sušenia načúvacích prístrojov – jedným z nich je sušiaca komôrka so sušiacou tabletou, ďalší elektrická sušička.

Ukážka komôrky s tabletou:



Ukážka elektrickej sušičky:



Načúvací prístroj je drobná elektronika, je potrebné sa o ňu pravidelne starať, aby sa jej životnosť neznížila. Sušiť by ste mali prístroje ideálne každý večer, z prístroja je potrebné odstrániť batériu a skryť ju na bezpečné miesto, aby k nej dieťa nemalo prístup. Do sušičky prakticky vložíte 6 oddelených kúskov – **telá načúvacích prístrojov s otvoreným batériovým puzdrom** bez batérie, **tvarovky** (očistené a prefúknuté balónikom – viď príloha Starostlivosť o tvarovky) a ak sa dá aj odšraubované **háky** (**nie u každej firmy sa dá hák v domácich podmienkach oddeliť od načúvacieho prístroja, treba si to zistiť vo firme,**

aby ste si ho zbytočne neodlomili a prístroj nemusel ísť do opravy). Háky sa takisto majú prefúknuť balónikom, u niektorých firiem je v nich vložený biely filter, ktorý zabraňuje vniknutiu vlhkosti priamo do načúvacieho prístroja. Pri týchto typoch hákov je potrebné ich aspoň raz ročne vymeniť za nové s novým čistým filtrom (háky majú rôzne veľkosti, aby sa prispôsobili rastu ušnice).
Poznámka: pokiaľ sa hák nedá dobre dotiahnuť k telu načúvacieho prístroja, je potrebná jeho výmena.

Do sušiacej komôrky alebo elektronickej sušičky vložíte **4-6 nasledovných kúskov** (podľa druhu hákov):



Následne ráno je potrebné načúvací prístroj zložiť dokopy a vypočuť si, či je zvuk, ktorý vydáva čistý a nezmenený – na to môžete využiť tzv. „**počúvaciu tubu“** a smerom na mikrofóny načúvacieho prístroja vymenovať Lingove zvuky „óóóó, áááá, íííí, šššš, ssss, mmmm“. Pri veľmi ťažkej poruche sluchu odporúčame používať tubu s tzv. brzdičom zvuku (aby bol zvuk tichší) a pri počúvaní Vaše rodičovské uši striedať.



Tester batérií

Často krát sa v praxi stretávame s tým, že batérie v načúvacích prístrojoch pri kontrole nefungujú a rodičia hlásia, že ráno ešte kontrolovali výdrž batérie na testery a tie boli v poriadku. Pokiaľ je na testery už úroveň batérie pod 80% (viď obrázok), je potrebné použiť nové batérie. Na batériu pri skúšaní tlačte len jemne, príliš silné zatlačenie môže zobrazovať

falošne lepšie hodnoty. Odporúčame ráno pred kontrolným vyšetrením sluchu radšej vložiť do prístrojov nové batérie.



Záver

V predajniach načúvacích prístrojov je možnosť zakúpiť jednotlivé pomôcky samostatne alebo v jednom balení. Pomôcky aj príslušenstvo Vám vedia zaslať aj na dobierku domov, objednávať sa dajú aj cez eshopy jednotlivých firiem.

V prípade akýchkoľvek technických problémov s načúvacím prístrojom je potrebné kontaktovať priamo firmu, ktorej načúvacie prístroje máte pridelené.

Raz za polrok je potrebné nechať prekontrolovať a prečistiť načúvacie prístroje priamo vo firme, na takúto kontrolu je potrebné sa vopred objednať, trvá pár minút. Dodržiavaním vyššie uvedených zásad dosiahnete optimálnu životnosť a správne fungovanie načúvacích prístrojov a vyhnete sa ich nákladnej oprave.

Príloha č. 4

Starostlivosť o tvarovky – pomôcka pre rodičov (*NÁVRH)*

Ako sa treba správne starať o hadičku?

Hadička v tvarovke vplyvom potu a ušného mazu tvrdne, scvrkáva sa a žltne, určite ste si to po istej dobe používania načúvacích prístrojov všimli. Stvrdnutá hadička zhoršuje prevod zosilneného zvuku do ucha, preto je potrebné ju sledovať a v prípade potreby vymeniť. Ako vymeniť hadičku Vás naučia v predajniach načúvacích prístrojov, kde si rovno môžete zakúpiť náhradné hadičky na ďalšie výmeny v domácom prostredí (dajú sa objednať v eshopoch). Interval výmeny hadičky je individuálny, niekto sa potí viac, takisto sa potíme viac v lete, kedy treba hadičky meniť častejšie. **Pred každou kontrolou správneho nastavenia načúvacích prístrojov v nemocnici je potrebné mať hadičky v dobrom stave – ak by to tak nebolo, pri kontrole sa môžu namerať falošne horšie výsledky.**

Poznámka: pokiaľ má dieťa veľmi úzke vonkajšie zvukovody a má v tvarovkách tenkú hadičku – táto sa nedá vymeniť, treba vždy pri opotrebovaní hadičky spraviť nové odtlačky na nové tvarovky.

Ukážka mäkkej (vľavo) a stvrdnutej (vpravo) hadičky:



Ako sa správne starať o tvarovku?

Každý večer je potrebné tvarovku prezrieť a skontrolovať, či nie je hadička vyplnená ušným mazom. Ak áno, je potrebné ho opatrne odstrániť použitím mäkkých medzizubných kefiek alebo veľmi opatrne špáradlom. Raz za týždeň alebo pokiaľ je tvarovka veľmi znečistená, je potrebné ju opláchnuť v teplej vode spolu s jemným mydlom alebo jarou. **Každý večer** je potrebné tvarovku dobre vysušiť, aby v hadičke neboli prítomné kvapky potu alebo vody, ktoré by mohli zabraňovať správnemu prevodu zvuku do ucha a podporovať množenie baktérií. Neodporúčame vodu vyfukovať z hadičky ústami, nakoľko vzduch z úst je tiež vlhký, treba použiť na to určený balónik, ktorý si môžete zakúpiť vo výdajniach načúvacích prístrojov:

Balónik:



Ukážka prefúknutia hadičky:



Príloha č. 5

Modul 1/2

Dotazník pre rodičov

Časť 1

(Správne nastavenie načúvacích prístrojov u detí vo veku 3-6 rokov so začiatkom resp. zlepšením jazykových schopností)

(*NÁVRH)*

Vyvinuté v Nemecku:

Thomas Wiesner (Werner-Otto-Institut, Hamburg), Andrea Bohnert (Klinik für Kommunikationsstörungen, Mainz), Anke Strauch (Kind Hörgeräte, Hamburg), Jochen Heinz (Hörgeräte Iffland, Esslingen), Dirk Hornig (Hörgeräte Hornig, Berlin), Manfred Drach (LBZ, Friedberg), Kerstin Bockhorst (Hörgeräte Bruckhoff, Hannover)

Redakcia:
Monika Baumann (Widex micro-technic GmbH, Stuttgart, Nemecko)

Do slovenského jazyka preložené s láskavým dovolením pani Moniky Baumann

Dotazník pre rodičov/ 1. časť

Overenie primeraného nastavenia načúvacích prístrojov u detí
Pre vek 3 - 6 rokov / rozvoj jazykových schopností

Priezvisko: _____Meno: _____ Dátum narodenia: _____
Načúvací prístroj: _____Kto odpovedal na otázky ?: _____

1. Koľko hodín denne nosí Vaše dieťa načúvacie prístroje?

A. Celý deň.
B. 4-8 hodín.
C. 1-4 hodiny.
D. Menej ako 1 hodinu.

2. Pískajú načúvacie prístroje pri nosení?

A. Nikdy.
B. Niekedy.
C. Často.
D. Neustále - predpokladaný dôvod: _____

3. Ako zapadá koncovka do ucha Vášho dieťaťa?

PRAVÁ KONCOVKA:

A. Dobre prispôsobená.
B. Problémy s vložením.
C. Koncovka je nedostatočne prispôsobená:
- Ľahko vykĺzne z ucha.
- Je voľná.
- Častá spätná väzba (pískanie).
- Podráždenie kože ušnice alebo zvukovodu / zápal / bolesť.

D. Nedá sa používať:
- Neustála spätná väzba (načúvacie prístroje pískajú).
- Vôbec sa nezmestí do ucha.
- Alergická reakcia.

ĽAVÁ KONCOVKA:

A. Dobre prispôsobená.
B. Problémy s vložením.
C. Koncovka je nedostatočne prispôsobená:
- Ľahko vykĺzne z ucha.
- Je voľná.
- Častá spätná väzba (pískanie).
- Podráždenie kože ušnice alebo zvukovodu / zápal / bolesť.

D. Nedá sa používať:
- Neustála spätná väzba (načúvacie prístroje pískajú).
- Vôbec sa nezmestí do ucha.

- Alergická reakcia.

4. Sedí načúvací prístroj dobre na uchu vášho dieťaťa?

PRAVÝ NAČÚVACÍ PRÍSTROJ

A. Sedí perfektne.
B. Príležitostne sa uvoľní s pohybom hlavy.
C. Často spadne z ucha alebo vypadne.
D. Na uchu alebo za ním je koža podráždená / zapálená.

ĽAVÝ NAČÚVACÍ PRÍSTROJ

A. Sedí perfektne.
B. Príležitostne sa uvoľní s pohybom hlavy.
C. Často spadne z ucha alebo vypadne.
D. Na uchu alebo za ním je koža podráždená / zapálená.

5. Reaguje Vaše dieťa na hlasné zvuky počas používania načúvacích prístrojov?

5.1. Známe zvuky:

A. Nikdy.
B. Zriedka.
C. Často.
D. Vždy na konkrétny zvuk (prosím, špecifikujte!) : _____

5.2. Neznáme zvuky:

A. Nikdy.
B. Zriedka.
C. Často.
D. Vždy na konkrétny zvuk (prosím, špecifikujte!) : _____

6. Reaguje Vaše dieťa podráždene pri nosení načúvacích prístrojov v určitých situáciách?

A. Nie.
B. Niekedy načúvacie prístroje vytiahne z uší.
C. Áno, najmä v týchto situáciách: _____
- načúvacie prístroje si vytiahne ,
- načúvacie prístroje si vypne .

D. Často, ak je veľký hluk .

7. Toleruje Vaše dieťa načúvacie prístroje v hlučných situáciách? (napr. v aute, na rušnej ulici)

A. Áno.
B. Zatiaľ sme to neskúšali.
C. Často sa sťažuje, že načúvacie prístroje sú príliš hlasné.
D. Načúvacie prístroje v hlučnom prostredí odmieta.

8. Všimli ste si zmenu v správaní vášho dieťaťa od chvíle, kedy začalo nosiť načúvacie prístroje?

A. Áno. Veľa zmien.

B. Niektoré zmeny.

C. Niekoľko zmien, ale nie toľko, ako sa očakávalo.

D. Nie, žiadne zmeny.

Ak ste označili „ A“ alebo „B“, uveďte zmeny:

- Viac verbálne – „viacej rozpráva“.
- Viac ticho.
- Viac pozornejšie .
- Viac vnímavejšie.
- Viac úzkostné / nervózne .
- Plačlivé.
- Viac roztržité .
- Ostatné: _____

9. Reaguje Vaše dieťa, ak na neho zavoláte jeho menom a má nasadené načúvacie prístroje?

A. Áno, do vzdialenosti cca. 4-5 m .

B. Áno, ale iba na veľmi malé vzdialenosti .

C. Vyplaší sa, ak na neho zavolám z blízkej vzdialenosti.

D. Nie, nereaguje a ani nenadviaže očný kontakt.

10. Reaguje Vaše dieťa odlišne na zvuky v pozadí?

A: Áno, dokonca aj na jemné zvuky v pozadí.

B. Áno, ale iba na hlasné zvuky.

C. Áno, na nasledujúce zvuky:_____

D. Nič sa nezmenilo, je ako bez načúvacích prístrojov/ alebo so starými načúvacími prístrojmi.

11. Reaguje Vaše dieťa inak na hudbu?

A: Áno, dokonca aj na tichú hudbu v pozadí.

B. Áno, dokonca spieva si, spieva so známou detskou hudbou pri normálnej hlasitosti.

C. Áno, ale iba na veľmi hlasnú/ rytmickú hudbu (napr. techno hudba).

D. Nie, žiadne výrazné zmeny v reakcii.

12. Žiada Vaše dieťa svoje načúvacie prístroje?

A: Áno, hneď ako ráno vstane.

B. Áno, niekedy.

C. Moje dieťa je príliš malé.

D. Moje dieťa zvyčajne odmieta načúvacie prístroj.

Hodnotiaca tabuľka pre rodičovský dotazník, časť 1

Priezvisko: Krstné meno: Dátum narodenia:

Načúvací prístroj: Kto odpovedal na otázky?:

Dátum: Predbežné / Následné vyšetrenie:

Otázka	A.	B.		C.	D.
1					
2					
3 vpravo					
3 vľavo					
4 vpravo					
4 vľavo					
5.1					
5.2					
6.					
7.					
8.					
9					
10					
11					
12					
13					

Príloha č. 6

Modul 2/ 2

Dotazník pre rodičov

Časť 2

(Správne nastavenie načúvacích prístrojov u detí vo veku 3-6 rokov
so začiatkom resp. zlepšením jazykových schopností)
(*NÁVRH)*

Vyvinuté v Nemecku:

Thomas Wiesner (Werner-Otto-Institut, Hamburg), Andrea Bohnert (Klinika komunikačných porúch, Mainz), Anke Strauch (Kind Hörgeräte, Hamburg), Jochen Heinz (Načúvacie prístroje Iffland, Esslingen), Dirk Hornig (Načúvacie prístroje Hornig, Berlín), Manfred Drach (LBZ, Friedberg), Kerstin Bockhorst (Načúvacie pomôcky Bruckhoff, Hannover)

Redakcia:

Monika Baumann (Widex Micro-Technic GmbH, Stuttgart, NEMECKO)

Do slovenského jazyka preložené s láskavým dovolením Moniky Baumann

Dotazník pre rodičov/ 2. časť

Overenie primeraného nastavenia načúvacích prístrojov u detí
Pre vek 3 - 6 rokov / rozvoj jazykových schopností

Priezvisko: _____Meno: _____ Dátum narodenia: _____
Načúvací prístroj: _____Kto odpovedal na otázky ?: _____
Tri základné otázky:

1. **Koľko hodín denne nosí Vaše dieťa načúvacie prístroje?**

   _____

2. **Pískajú načúvacie prístroje pri nosení často?**
   - Nie
   - Áno, podozrenie na príčinu:_____

3. **Má Vaše dieťa nejaké sťažnosti na nové načúvacie prístroje?**
   - Nie, žiadne
   - Áno,(Zoznam sťažností)

     _____
     _____

Nasledujúce otázky sú zostavené za účelom zistenia, ako úspešne Vaše dieťa používa načúvacie prístroje. Otázky sú založené na správaní a každodenných skúsenostiach. Prosím, pozorne si prečítajte otázky. Ak nie ste schopní odpovedať na otázku alebo ak sa určitá otázka nevzťahuje na Vaše dieťa, nechajte otázku nezodpovedanú. Vaše hodnotenie nám môže výrazne pomôcť zlepšiť kvalitu nastavenia načúvacích prístrojov vášho dieťaťa – Vaša podpora a správnosť odpovedí má veľký význam.

A. **Vnímanie jazyka, hudby a zvukov:**
   1. **Napodobňuje Vaše dieťa nové zvuky, zvuky alebo slová od začiatku používania nových načúvacích prístrojov?**
      - **A.** Áno, rozmanitosť a počet nových zvukov/ slov sa zvýšil.
      - **B.** Áno, moje dieťa teraz ľahšie opakuje nové slová.
      - **C.** Moje dieťa má stále nejaké problémy, ale je častejšie úspešnejšie. Moje dieťa presne produkuje nasledujúce zvuky /slová:

        _____
        _____
      - **D.** Nie, nič sa nezmenilo.

2. **Zmenil sa záujem vášho dieťaťa o čítanie alebo počúvanie rozprávok, či príbehov od začiatku používania načúvacích prístrojov?**
   - **A.** Áno, moje dieťa chápe viac a teší sa na čítanie.
   - **B.** Záujem môjho dieťaťa o príbehy a obrázky v knihách sa zvýšil.
   - **C.** Moje dieťa má rado vysvetlenie obrázkov v knihách, ale nezdá sa, že si čítanie celého príbehu užíva.
   - **D.** Nie, zdá sa, že moje dieťa sa stále neteší z čítania či počúvania rozprávok.

3. **Ako si Vaše dieťa zvyšuje hlasitosť prehrávača/ televízie / rádia, pri počúvaní detskej hudby (napr.: Medvedík Pú, Spievakovo a pod.) alebo detského televízneho alebo rozhlasového programu?**
   - **A.** Normálna / pohodlná hlasitosť.
   - **B.** Nízka hlasitosť, dokonca musím venovať aj ja veľkú pozornosť.
   - **C.** Vysoká hlasitosť.
   - **D.** Veľmi hlasno a často si položí ucho blízko reproduktora.

4. **Počuje Vaše dieťa vždy zvonenie telefónu alebo zvončeka?**
   - **A.** Vždy reaguje na zvonček dverí aj na zvonenie telefónu.
   - **B.** Moje dieťa počuje □ zvonček /□ telefón lepšie, pretože: _____
   - **C.** Moje dieťa začuje zvonenie zvončeka iba vtedy, keď je v jeho blízkosti.
   - **D.** Moje dieťa zvyčajne nepočuje zvonenie zvončeka alebo telefónu.

Vlastný hlas / Výslovnosť:

1. **Zmenila sa výslovnosť vášho dieťaťa s novými načúvacími prístrojmi?**
   - **A.** Áno, výslovnosť môjho dieťaťa je oveľa presnejšia a jasnejšia s novými načúvacími prístrojmi.
   - **B.** Výslovnosť sa zlepšuje pomocou načúvacích prístrojov a logopédie.
   - **C.** Ak moje dieťa venuje veľkú pozornosť a sústredí sa na slová a ja pomáham opraviť niektoré chyby, výslovnosť je lepšia.
   - **D.** Výslovnosť môjho dieťaťa sa zhoršila, odkedy používa nové načúvacie prístroje; slová sú menej jasné ako predtým.

Smerové počutie:

1. **Dokáže Vaše dieťa v tichom prostredí rozpoznať, z akého smeru prichádza zvuk? Otočí sa Vaše dieťa rýchlo v správnom smere alebo musí hľadať zdroj zvuku?**
   - **A.** Áno, moje dieťa rýchlo rozpozná smer zvuku a pozerá sa priamo k nemu.
   - **B.** Moje dieťa rozpozná smer väčšinu času, ale niekedy musí hľadať zdroj zvuku.
   - **C.** Moje dieťa je často neisté, pokiaľ ide o smerové počutie.
   - **D.** Moje dieťa vždy hľadá zdroj zvuku a často sa pri jeho hľadaní točí dookola .

Úsilie pri počúvaní:

1. Koľko úsilia musí vynaložiť Vaše dieťa, aby počúvalo po dlhšiu dobu v pokojnom prostredí? Dokáže sa Vaše dieťa sústrediť na počúvanie dlhšiu dobu, alebo sa ľahko rozptýli?

- **A.** Zdá sa, že moje dieťa vynaloží rovnaké úsilie ako ostatné deti v jeho veku.
- **B.** Pri čítaní či rozprávaní dlhších príbehov môjmu dieťaťu musím často pripomínať, aby venovalo pozornosť.
- **C.** Moje dieťa sa rýchlo unaví a rozptyľuje sa. Zdá sa, že moje dieťa musí na počúvanie vynakladať veľa úsilia.
- **D.** Moje dieťa má veľmi krátku pozornosť a nemá záujem počúvať.

2. Ako namáhavá je pre Vaše dieťa návšteva zariadenia dennej starostlivosti napr. škôlky?

- **A.** Správanie môjho dieťaťa sa nelíši od správania ostatných detí.
- **B.** Potom, čo hral s ostatnými deťmi v interiéri po celý deň moje dieťa je "unavený z počúvania".
- **C.** Po dopoludňajších hodinách v materskej škole je moje dieťa veľmi unavené až vyčerpané.
- **D.** Moje dieťa chodí do integrovanej materskej školy / predškolského zariadenia pre deti so sluchovým postihnutím, kde nie je viac ako 10 detí v jednej skupine.

3. Koľko úsilia musí Vaše dieťa vynaložiť, aby sa naučilo nové slová a ich správnu výslovnosť, odkedy používa nové načúvacie prístroje?

- **A.** Žiadne, moje dieťa sa neustále učí nové slová a má podstatne menej problémov s novými načúvacími prístrojmi.
- **B.** Moje dieťa musí vynaložiť nejaké úsilie, ale v kombinácii s rečovou terapiou – logopédiou vidím významné zlepšenie.
- **C.** Moje dieťa si stále vyžaduje zvýšené úsilie, aby sa naučilo reč a nové slová.
- **D.** Počúvanie si vyžaduje oveľa viac úsilia odkedy má dieťa nové načúvacie prístroje. Učenie slov a ich výslovnosť trvá oveľa dlhšie a je oveľa ťažšie ako predtým.

4. Zmenil sa pocit vášho dieťaťa z rozprávania a účasti na konverzácii od používania nových načúvacích prístrojov?

- **A.** Áno, moje dieťa hovorí a rozpráva podstatne viac a pokúša sa zúčastniť sa konverzácie.
- **B.** Moje dieťa sa zapája trochu viac do konverzácie a zistilo, že je to pre neho jednoduchšie.
- **C.** Nedošlo k žiadnemu zjavnému zlepšeniu.
- **D.** Nezdá sa, že moje dieťa má radosť, že hovorí alebo sa zapája do rozhovoru, a dokonca sa vyhýba situáciám, v ktorých hovorí niekoľko ľudí.

B. Porozumenie reči:

1. Prosím, vyberte odpoveď, ktorá najlepšie opisuje Vaše dieťa a jeho schopnosť porozumenia reči s novými načúvacími prístrojmi.
   - **A Skvelé:** Rozumie všetkému .
   - **B Dobré:** Väčšina z toho, čo sa hovorí, aj pochopí.
   - **C Fajn ale nie je to bez námahy:** Rozumie väčšine slov, ale robí nejaké chyby.
   - **D Mohlo by to byť lepšie:** Má nejaké problémy pochopiť, čo sa hovorí. Moje dieťa si vyžaduje vizuálne podnety a pomalú a jasnú výslovnosť, aby pochopilo, čo sa hovorí.
   - **E Slabo:** Moje dieťa väčšinou nechápe, čo sa hovorí. Moje dieťa rozumie len vizuálnym podnetom.

Porozumenie reči v tichom prostredí:

1. Ste so svojím dieťaťom v pokojnom prostredí. Vaše dieťa sa hrá potichu a nevidí vás. Zavoláte Vaše dieťa jeho menom. *Rozumie Vaše dieťa svoje meno?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

2. Ste so svojím dieťaťom v tichom prostredí. Vaše dieťa sa hrá potichu a nevidí vás. Spýtate sa svojho dieťaťa jednoduchú otázku (napr.: "Ako sa voláš?", "Koľko máš rokov?", "Čo sa hráš?" ...) alebo dáte svojmu jednoduchý príkaz (napr.: "Zober si knižku!", "Nájdi loptu!" ...). *Ako dobre rozumie Vaše dieťa otázke alebo úlohe v tejto situácii?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

3. Sedíte vedľa svojho dieťaťa v tichom prostredí. Vaše dieťa nevidí vašu tvár. Obaja sa pozeráte na obrázkovú knihu, z ktorej čítate nahlas. *Ako dobre rozumie Vaše dieťa vašim slovám a príbehu v tejto situácii?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

4. Starí rodičia vášho dieťaťa alebo iný člen rodiny telefonujú. *Ako dobre vie Vaše dieťa komunikovať po telefóne pomocou nových načúvacích prístrojov?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

5. Hrá obľúbená rozprávka či príbeh z prehrávača (napr. Medvedík Pú a pod.) nastavená na normálnu/ pohodlnú hlasitosť. *Rozumie Vaše dieťa v tichom prostredí príbehu alebo udalostiam, ktoré sa odohrávajú?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

6. Sledujete detský program alebo video (nie kreslený!) spolu so svojím dieťaťom. Opýtajte sa svojho dieťaťa otázky o tom, čo bolo povedané v programe. *Ako dobre rozumie Vaše dieťa tomu, čo bolo povedané v televízii?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

Porozumenie reči v malých skupinách alebo s rozptýlením pri nízkom šume pozadia

7. Obedujete spolu s rodinou (niekoľko osôb!) doma alebo v pokojnej reštaurácii. Konverzácia je neformálna. Vaše dieťa je zapojené v konverzácii alebo sa niečo spýta v tejto situácii. *Ako dobre vie pochopiť, o čom sa hovorí, alebo to, čo sa pýtate?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

8. Vaše dieťa sa hrá doma s 2-3 ďalšími deťmi. *Ako dobre vie Vaše dieťa pochopiť, čo ostatné deti hovoria medzi sebou, alebo Vášmu dieťaťu?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

9. Hrá televízor, rádio alebo prehrávač alebo sa Vaše dieťa hrá s inou hlučnou hračkou. Vaše dieťa je veľmi rozptýlené. Vstúpite do miestnosti a porozprávate sa so svojím dieťaťom bez toho, aby ste si vopred získali jeho pozornosť. *Ako dobre vám Vaše dieťa v tejto situácii porozumie?*

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

Porozumenie reči v materskej škole/ vo veľkých skupinách

10. Vaše dieťa chodí do škôlky alebo do iného detského zariadenia.
Opýtajte sa osoby, ktorá dohliada na Vaše dieťa, ako dobre chápe, čo ostatné deti alebo dospelí hovoria, keď všetci spolu sedia v kruhu.

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

11. Vaše dieťa chodí do škôlky alebo do iného detského zariadenia.
Opýtajte sa osoby, ktorá dohliada na Vaše dieťa, ako dobre chápe, čo ostatné deti alebo dospelí hovoria počas hlasné rekreačné / freeplay obdobie.

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

12. Nachádzate sa v supermarkete alebo nákupnom stredisku a niečo poviete svojmu dieťaťu.
Ako dobre rozumie Vaše dieťa, čo hovoríte?

A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

Pochopenie reči v premávke

13. Jazdíte v aute s dieťaťom na zadnom sedadle. Rozprávate sa so svojím dieťaťom a položte otázku alebo odpovedáte na jednu z otázok vášho dieťaťa bez toho, aby ste sa otočili.
    Ako dobre chápe Vaše dieťa, čo hovoríte v tejto situácii?

    A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

14. Ste vo vlaku alebo autobuse so svojím dieťaťom. Poviete pár krátkych slov svojmu dieťaťu (napr.: "Sadni si!", "Drž sa pevne!").
    Ako dobre chápe Vaše dieťa, čo hovoríte v tejto situácii?

    A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

15. Ste so svojím dieťaťom v prevádzke na rušnej ulici alebo v centre mesta.
    Ako dobre Vaše dieťa chápe, čo hovoríte z krátkej vzdialenosti 2-3 metrov bez vizuálnych podnetov?

    A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

16. Vy a Vaše dieťa jazdíte na bicykloch na rušnej ulici. Chcete varovať svoje dieťa alebo niečo povedať. Vaše dieťa je vzdialené približne 5 až 10 m a nevidí vás.
    Ako dobre rozumie Vaše dieťa, tomu čo hovoríte?

    A □ **B** □ **C** □ **D** □ **E** □

Hodnotiaca tabuľka pre rodičovský dotazník, časť 2

Priezvisko: Krstné meno: Dátum narodenia:

Načúvací prístroj: Kto odpovedal na otázky?:

Dátum: Predbežné / Následné vyšetrenie:

Hodnotenie časti A: **Otázky týkajúce sa vnímania**

Otázku	A	B		C	D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Hodnotenie časti B: **Porozumenie reči**

Pochopenie reči v tichom prostredí					
Otázku	**A**	**B**	**C**	**D**	**A**
1					
2					
3					
4					
5					
6					
Pochopenie reči v malých skupinách / Keď rozptyľovať hluk v pozadí					
Otázku	**A**	**B**	**C**	**D**	**A**
7					
8					
9					
Pochopenie reči v materskej škole / vo veľkých skupinách					
Otázku	**A**	**B**	**C**	**D**	**A**
10					
11					
12					
Pochopenie reči v prevádzke					
Otázku	**A**	**B**	**C**	**D**	**A**
13					
14					
15					
16					

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 4 roky resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Literatúra:

[1] Wiesner, Th., Bohnert, A., Limberger, A., „Konsenspapier der DGPP zur Hörgeräte-Versorgung bei Kindern, Vers. 3.5," Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie, Bonn, 2012.

[2] Andreetta M.D., Adams S.G., Dykstra A.D., Jog M., "Evaluation of Speech Amplification Devices in Parkinson's Disease.," *Am. J. Speech Lang. Pathol.,* Vols. doi: 10.1044/2015_AJSLP-15-0008., pp. 25:29-45, 2016.

[3] WHO, „Global Estimates on Hearing Loss.," 2018. [Online]. Available: http://www.who.int/pbd/deafness/estimates/en/. [Cit. 10 01 2020].

[4] Dalton D.S., Cruickshanks K.J., Klein B.E.K., Klein A.P., Wiley T.L., Nondahl D.M., "The impact of hearing loss on quality of life in older adults.," *Gerontology,* vol. 43, pp. 661-668, 2003.

[5] Mick P., Kawachi I., Lin F.R., „The Association between Hearing Loss and Social Isolation in Older Adults.," *Otolaryngol. Neck Surg.,* zv. 150, pp. 378-384, 2014.

[6] Wie O.B., Pripp A.H., Tvete O., „Unilateral deafness in adults: Effects on communication and social interaction.," *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.,* zv. 119, pp. 772-781, 2010.

[7] Klemm E., Deutscher A., Mosges R., „A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss.," *Laryngorhinootologie,* zv. 88, pp. 524-527, 2009.

[8] Sano H., Okamoto M., Ohhashi K., Iwasaki S., Ogawa K., „uality of Life Reported by Patients With Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss," *Otol. Neurotol.,* zv. 34, pp. 36-40, 2013.

[9] AlHanbali S., Dawes P., Lloyd S., Munro K.J., „Self-Reported Listening-Related Effort and Fatigue in Hearing-Impaired Adults," *Ear Hear,* zv. 38, pp. e39-e48, 2017.

[10] E. Fitzpatrick, Handbook of Clinical Neurology, 2015, pp. 335-356.

[11] Fellinger J., Holzinger D., Pollard R., Mental health of deaf people;, Lancet, 2012 Mar 17, pp. 379(9820):1037-44.

[12] Punch, R., Creed, P.A., Hyde, M., „Predicting career development in hard-of-hearing· adolescents in Australia .," *Journal of Deaf Studies and Deaf Education,* pp. 146-160, 10 2005.

[13] SZO, „Deafness and Hearing Loss," 1 3 2020. [Online]. Available: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss.

[14] Willcox, T.O., Artz, G.J., Neurology and Clinical Neuroscience, Mosby, 2007.

[15] C. C. &. N. W. E. Morton, „Newborn hearing screening - A silent revolutin.," *New England Journal of Medicine,* pp. 2151-2164, 2006.

[16] M. T. G. N. M. M. S. G. V. Mesolella, „Connexin 26 mutations in nonsyndromic autosomal recessive hearing loss: speeach and rehabilitation," *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology,%*1. vyd.68, p. 995–1005, 2004.

[17] H. Cooper, Cochlear implants – a practical guide, London: Whurr Publishers, 1991, p. 382.

[18] Cole, E.,Flexer, C., Children with Hearing Loss: Developing Listening and Talking, Birth to Six, San Diego: Plural Publishing, Inc, 2010.

[19] Holube, I. & EHIMA-ISMADHA Working Group, Short description of the international speech test signal (ISTS)., Oldenburg: Center of Competence HörTech and Institute of Hearing Technology and Audiology., 2006.

[20] Ricketts,T.A., Bentler, R., Mueller, H.G., Esential of Modern Hearing Aids, 1 ed., B. Stach, Ed., San Diego, California: Plural Publishing, 2019, p. 553.

[21] F. T. A. Bess, „Unilateral hearing impairment in children," *Pediatrics,* zv. 74, pp. 206-216, Aug 1984.

[22] Oyler, R.F., Oyler, A.L., Matkin, N.D., „Unilateral hearing loss: demographics and educational impact," *Lang Speech Hear Serv Sch.,* zv. 19, p. 201–210., 1988.

[23] Brookhouser, P.E., Worthington, D.W., Kelly, W.J., „Unilateral hearing loss in children," *Laryngoscope,* zv. 101, pp. 1264-1272, Dec 1991.

[24] Borg E, Risberg, A., McAllister, B., Undemar, B.M., Edquist, G., Reinholdson, A.C., Wiking-Johnsson, A., Willstedt-Svensson, U., „anguage development in hearing-impaired children. Establishment of a reference material for a 'Language test for hearing-impaired children', LATHIC.," *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.,* zv. 65, pp. 15-26, 2002.

[25] Lieu, J.E., Tye-Murray, N., Karzon, R.K., Piccirillo, J.F., „Unilateral hearing loss is associated with worse speech-language scores in children," *Pediatrics,* zv. 125(6), pp. 1348-1355, Jun 2010.

[26] Lieu, J.E., Tye-Murray, N., Fu, Q., „Longitudinal study of children with unilateral hearing loss.," *Laryngoscope,* zv. 122(9), pp. 2088-2095, Sep 2012.

[27] M. R. D. T. Silvia Hovorková, Máme dieťa s poruchou sluchu 2, Bratislava: Nadácia Pontis, Zelinárska 2, Bratislava, 2017.

[28] Hindley, P. A., Hill, P. D., McGuigan, S., & Kitson, N ., "Psychiatric disorder in deaf and hearing impaired children and young people: A prevalen ce study.," *Journal of Child Psychology and Psychiatry,* vol. 35, no. 5, pp. 917-934, 1994.

[29] Z. Kabátová, „Poruchy sluchu v ordinácii praktického lekára," *Via practica,%*1. vyd.1, pp. 38-40, 2007.

[30] Z. K. A. Bargár, Praktická audiometria, Martin: Osveta, 1986.

Doplnková literatúra k problematike vplyvu ľahkej poruchy sluchu na rozvoj dieťaťa:

1. Bess, F. H., The minimally hearing-impaired child. Ear Hear., 1985, 6, 43-47
2. Bess, F. H., School-aged children with minimal sensorineural hearing loss. Hear J , 1999, 52, 10-16
3. Bess, F. H., Dodd-Murphy, J., Parker, R. ., Children with minimal sensorineural hearing
4. oss: prevalence, educational performance and functional status. Ear Hear, 1998, 19, 339-354
5. Burgener, G. W., Mouw, J. T., Minimal hearing loss´ effect on academic/intellectual performance of children Study one. Hear Instr, 1982, 33, 7-8, 17.
6. Burgener, G. W., Mouw, J. T., Minimal hearing loss´ effect on academic/intellectual performance of children Study two. Hear Instr, 1982, 33, 14- 16.
7. Crandell, C. C., Speech recognition in noise by children with minimal degrees of sensorineural hearing loss. Ear Hear, 1993, 14, 210-216
8. Davis, J. M., Elfenbein J, Schum, R, Bentler R. A., Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational and psychosocial behavior of children. J Speech Hear Disord, 1986, 51: 53-62
9. Kaderavek, J. N., Pakulski, L. A., Minimal hearing loss is not minimal. Teaching Exceptional Children, 2002, 34: 14-18
10. Kiese-Himmel, C., Ohlwein, S., Characteristics of children with mild hearing impairment. Folia Phoniatr et Logopaedica, 2003, 55: 70-79.
11. Nozza, R. J., The effects of mild hearing loss on infant auditory function. In. Rossetti L M & Kile JE: Early interevention for special populations of infants and toddlers. San Diego, London: Singular Publishing Group, 1997, str. 77-90.
12. Ramkalawan. T. W., Davis, A. C., The effects of hearing loss and age of intervention on some language metrics in young hearing-impaired children. Br J Audiol, 1992, 26: 97-107

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Hyposaturačné syndrómy asociované so spánkom

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0158	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Imrich Mucska, MUDr. Pavol Pobeha, PhD., MUDr. Ivana Paraničová, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

hyposaturačné syndrómy, apnoe, hypoventilácia, hyperkapnia, neinvazívna pretlaková ventilácia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ALS - amyotrofická laterálna skleróza
BMI - body mass index, index telesnej hmotnosti
BiPAP-– bilevel positive airway pressure, dvojúrovňová ventilácia s pozitívnym tlakom
CCHS - kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm
CHOCHP - chronická obštrukčná chroba pľúc
CPAP-– continuous possitive airway pressure, neinvazívna ventilácia s kontinuálnym tlakom
CSA - centrálne spánkové apnoe
CO_2 – oxid uhličitý
DDOT- dlhodobá domáca oxygenoterapia
DUPV - domáca umelá pľúcna ventilácia
GCS - Glasgow coma scale
kg/m^2 - kilogram/meter štvorcový
mmHg - milimetre ortuťového stĺpca
MPV – mouth piece ventilation
NIPV (NIV) - neinvazívna pretlaková ventilácia
OHS - obesity hypoventilation syndrome, hypoventilačný syndróm pri obezite
OSA - obštrukčné spánkové apnoe
$PaCO_2$ - parciálny tlak oxidu uhlićitého v artériovej krvi
PaO_2 – parciálny tlak kyslíka v artériovej krvi
PF - peak flow, vrcholový prietok
PCF - peak cough flow, vrcholový prietok pri kašli
PFM - peak flow meter, merač vrcholového prietoku
SpO_2- saturácia krvi kyslíkom
T90- čas desaturácie pod 90 % (pri polygrafii, polysomnografii, pulzoxymetrii)
UPV- umelá pľúcna ventilácia

Kompetencie

Diagnostika a liečba hyposaturačných syndrómov je v kompetencii pneumológa, neurológa a anesteziológa vrátane pediatrických odborov. Títo špecialisti indikujú liečbu v akútnych a chronických stavoch a následne monitorujú pacientov v spolupráci s príslušnými odbormi. Skríning ochorení vykonáva všeobecný lekár a pediater, ktorý vykonáva pri podozrení na ochorenie – anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, laboratórne vyšetrenia, zobrazovacie vyšetrenia. Pri podozrení na uvedené diagnózy indikuje odoslanie pacienta k pneumológovi, otorinolaryngológovi, neurológovi. V prípade stavov ovplyvniteľných úpravou životného štýlu, napriklad pri hypoventilačnom syndróme pri obezite (OHS), CHOCHP a iných, navrhuje pacientovi postupy vedúce k zlepšeniu zdravotného stavu (napr. ukončenie fajčenia pri CHOCHP, v spolupráci s obezitológmi redukcia hmotnosti pri OHS, obštrukčnom spánkovom apnoe). V prípade geneticky podmienených porúch konzultovať klinického genetika. Sestra vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivoť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisplinácrneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi. Súčasťou multidisciplonáneho tímu je aj psychoĺóg, fyzioterapeut, asistent výživy, klinický fyzik, sociálny pracovník.

Úvod

Hyposaturačné syndrómy asociované so spánkom zahŕňajú široké spektrum ochorení dýchania v spánku. Na jednej strane je to celá skupina ochorení spadajúcich pod termín spánkové apnoe s rôznymi indikáciami a možnosťami liečby. Významnú a početnú skupinu tvoria hypoventilačné syndrómy a to jednak kongenitálne ale aj spojené s rôznymi chorobnými stavmi ako sú obezita, deformity hrudníka, chronická obštrukčná choroba pľúc, neuromuskulárne ochorenia a iné. U týchto ochorení je pri splnení príslušných kritérií jednoznačne indikovanou liečbou neinvazívna pretlaková ventilácia (NIPV).

Prevencia

U väčšiny ochorení, ktoré vedú k dlhodobému chronickému respiračnému zlyhávaniu s hyposaturáciou počs spánku prevencia nie je možná, lebo sa jedná o vrodené alebo autoimúnne ochorenia. Pri čiastočne preventabilných ochoreniach je nutné vynechať fajčenie a pravidelne realizovať vakcináciu proti chrípke alebo aj prenumokokovej infekcii. Pri OHS je prevenciou správna životospráva zameraná na diétne opatrenia a fyzické aktivity zabraňujúce nárastu hmotnosti.

Epidemiológia

1 Hypoventilačný syndróm pri obezite (OHS- obesity hypoventilation syndrome)

Hypoventilačný syndróm pri obezite (starší názov Pickwickov syndróm) je charakterizovaný súčasnou prítomnosťou obesity (BMI > 30 kg/m_2) a dennej hyperkapnie (pCO_2 > 6,0 kPa resp. 45 mmHg) pri vylúčení iných príčin chronickej alveolárnej hypoventilácie (Hart et al., 2014). Prevalencia OHS vo všeobecnej populácii je odhadovaná na 0,15 – 0,3% (Bulbul et al., 2014), ale u obéznych pacientov môže dosahovať až 19-31% (Kaw et al., 2009, Nowbar et al., 2004). V kohortách pacientov odoslaných na vyšetrenie do spánkového laboratória, t.j. u pacientov s podozrením na obštrukčné spánkové apnoe bol dokumentovaný výskyt približne u 20-30% podľa dizajnu štúdie (Mokhlesi et al., 2007).

2 Kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm (CCHS)

Centrálne hypoventilačné syndrómy predstavujú skupinu zriedkavých ochorení centrálnych štruktúr dýchacieho centra, ktorých prejavom je chronická alveolárna hypoventilácia. Centrálna hypoventilácia môže byť buď primárna alebo sekundárna t.j. vznikajúca v dôsledku iných ochorení spôsobujúcich štrukturálne a funkčné poškodenie mozgového kmeňa alebo dýchacieho centra (Tkáčová, 2006). Kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm (CCHS, historicky známy ako „Ondinova kliatba“) je raritné genetické ochorenie, pri ktorom v dôsledku mutácie homeobox 2B génu (PHOX2B) dochádza zlyhaniu dýchania v dýchacom centre a k poruchám autonómneho nervového systému. Postihnutí pacienti majú chýbajúcu alebo nedostatočnú ventilačnú odpoveď na hypoxémiu a hyperkapniu a nevykazujú známky respiračného distresu pri hypoxii alebo hyperkarpnii. CCHS sa vyskytuje familiárne a rovnako často postihuje mužov aj ženy. Prvý prípad bol opísaný v roku 1970, odvtedy sa udáva celosvetovo asi 1000 prípadov, ale predpokladá sa, že prevalencia je v skutočnosti oveľa vyššia. Napríklad vo Francúzsku je predpoklad výskytu asi 1 prípad na 200 000 pôrodov (Trang et al., 2005).

3 Kyfoskolióza

Kyfoskolióza je ochorením hrudníkovej steny, u ktorého s nárastom deformity chrbtice dochádza k postihnutiu pľúcnych funkcií, rozvoju reštrikčnej ventilačnej poruchy a progresívnej hypoventilácii. Ochorenie sa manifestuje respiračným zlyhaním veľmi neskoro a teda epidemiologické údaje nie sú celkom presné a zohľadňujú len prípady už liečené domácou ventiláciou. Podľa európskej epidemiologickej štúdie Eurovent z roku 2005 ochorenia hrudníkovej steny s rozvojom respiračného zlyhania predstavujú až jednu tretinu indikácií pre dlhodobú domácu mechanickú ventiláciu. Viac ako 80 % týchto pacientov je ventilovaných pomocou nosovej alebo tvárovej masky a iba 5 % pacientov je odkázaných na invazívnu ventiláciu cez tracheostómiu (Lloyd-Owen et al 2005). Údaje zo Spojených štátov amerických (USA) ukazujú, že v roku 2010 predstavoval odhadovaný počet kyfoskoliotikov užívateľov domácej mechanickej ventilácie v tejto krajine asi 11 000 pacientov, z toho však až tri štvrtiny s potrebou invazívnej mechanickej ventilácie (King et al., 2012).

4 CHOCHP

CHOCHP je závažné ochorenie s celosvetovým výskytom postihujúcim viac ako 250 miliónov ľudí. Najnovšie epidemiologické údaje dokumentujú vysokú prevalenciu CHOCHP v Európskom regióne v priemere na úrovni 12 % s nárastom cez 20 percent vo Veľkej Británii a strednej Európe (Blanco et al. 2018). Ochorenie v mnohých prípadoch vedie k rozvoju respiračnej insuficiencie, ktorá podľa typu vyžaduje často liečbu oxygenoterapiou alebo neinvazívnou ventiláciou (NIPV). Liečba NIPV u pacientov s CHOCHP preukázala mnohé priaznivé účinky (zlepšenie tolerancie záťaže, zmiernenie dýchavice, pľúcnej kachexie, zlepšenie kvality spánku, pokles počtu hospitalizácií a nákladov na liečbu) a najnovšie štúdie dokumentujú aj priaznivý vplyv NIPV na prežívanie pacientov (Casannova et al. 2000, Köhnlein et a., 2014). V roku 2005 bol publikovaný rozsiahly prieskum Eurovent, ktorý ukázal, že až 34 % pacientov dlhodobo ventilovaných v domácich podmienkach majú ochorenie pľúc (predovšetkým CHOCHP a bronchiektázie) (Lloyd-Owen et al., 2005).

5 Overlap syndróm: CHOCHP- Obštrukčné spánkové apnoe (OSA)

Obstrukčné spánkové apnoe (OSA) a chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) patria v súčasnosti medzi najčastejšie respiračné ochorenia a nie je preto zriedkavým javom, že niektorí pacienti majú obidve choroby súčasne. Súčasný výskyt týchto nozologických jednotiek bol popísaný už v 80-tych rokoch minulého storočia termínom overlap syndróm (Flenley 1985). Najnovšie epidemiologické údaje uvádzajú výskyt CHOCHP až do 10 % svetovej populácie a podobne je to aj v prípade OSA (Lévy 2015). Overlap syndrómom CHOCHP a OSA trpí podľa odhadov okolo 1 % všeobecnej populácie (McNicholas 2016).

6 Neuromuskulárne ochorenia a ochorenia motoneurónu

Neuromuskulárne ochorenia predstavujú širokú skupinu nozologických jednotiek s rôznou prognózou a vývojom respiračného zlyhávania. Medzi ochorenia s pomalšou progresiou patria diagnózy ako svalové dystrofie (M. Duchenne), myotonické dystrofie, vrodené myopatie, stavy po poliomyelitíde, spinálna muskulárna atrofia, poškodenia miechy a iné. Epidemiologicke údaje ukazujú rôznu prevalenciu ochorení, napríklad Duchennova svalová dystrofia postihuje 1 z 3300 narodených chlapcov (Morton, 1959), v prípade myotonickej dystrofie je incidencia v dospelej populácii 1 na 8000 a u spinálnej muskulárnej atrofie 1 na

10000 (Hung et al. 2004). Medzi ochorenia s rýchlou progresiou patria ochorenia motoneurónu a to predovšetkým amyotrofická laterálna skleróza (ALS), progresívna muskulárna atrofia, bulbárna a pseudobulbárna obrna, primárna laterálna skleróza a iné. Najčastejšou z týchto ochorení je ALS s výskytom 1 na 40-50 tisíc dospelých jedincov (Kiernan et al., 2003). Podľa štúdie Eurovent tvorili v roku 2005 neuromuskulárne ochorenia až 35 % ventilovaných pacientov a 77 % z nich bolo ventilovaných neinvazívne (Lloyd-Owen et al., 2005).

Patofyziológia

1 Hypoventilačný syndróm pri obezite

U OHS pacientov sú znížené exkurzie bránice, najmä pri často centrálnom rozložení tuku (Steier et al., 2014). To vedie k zmenšeniu pľúcnych objemov, ako expiračný rezervný objem, celková kapacita pľúc a funkčná reziduálna kapacita. Aj v pokojových podmienkach dochádza k zvýšeniu dychovej práce, plytkému a rýchlemu dýchaniu a oslabeniu dýchacích svalov. Konečným dôsledkom je zníženie dychového objemu, čo prispieva k retencii CO_2. U týchto pacientov je zároveň znížená ventilačná odpoveď na hypoxiu a hyperkapniu, čo sa prejavuje zníženou kompenzačnou hyperventiláciou po apnoickej epizóde. Na útlme ventilačnej odpovede sa môže podieľať prechodná akumulácia bikarbonátov (Zwillich et al., 1975) a CO_2 počas spánku alebo tiež hyperleptinémia (Phipps et al., 2002) pri leptínovej rezistencii a IGF-1 (Monneret et al., 2010). Na alterácii krvných plynov sa tiež podieľa ventilačno-perfúzny nepomer v bazálne lokalizovaných hypoventilovaných oblastiach pľúc a často konkomitantné spánkové apnoe. Trvalá hypoxémia predlžuje čas do prebúdzacej reakcie, čím sa predlžujú epizódy abnormálneho dýchania a ešte sa zvyšujú výkyvy bikarbonátov a CO2. OHS predstavuje zlyhanie kompenzačných mechanizmov, ktoré by mali byť aktivované pri záťaži respiračného systému nadmernou hmotnosťou.

Liečba OHS spočíva v troch oporných bodoch. Základným predpokladom na zastavenie progresie ochorenia je redukcia hmotnosti. Druhým krokom je použitie vhodného režimu neinvazívnej ventilácie. Neinvazívna ventilácia odstraňuje obštrukciu horných dýchacích ciest, mení pohybovú mechaniku pľúc a hrudnej steny a pravdepodobne zlepšuje aj ventilačnú odpoveď na stimuly. Oxygenoterapia je vhodná, ak napriek úplnej eliminácii obštrukčných ventilačných epizód a hypoventilácii pretrváva hypoxémia. U pacientov s OHS je potrebné uplatniť multidisciplinárny prístup v spolupráci internistom a endrokrinológom za účelom manažmentu diabetu, hypertenzie, hyperlipidémie, srdcového zlyhávania a hypotyreózy.

2 Kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm

V prípade CCHS je znížený tzv. respiračný “drive”, a to v spánku viac ako počas bdenia. Zdá sa, že základným problémom je vstup chemoreceptorov do kontrolných mechanizmov ventilačného centra. Napriek tomu u časti pacientovi dochádza k zvýšeniu ventilačnej odpovede pri motorickej aktivite, avšak menej ako u zdravých ľudí. Hlavnou modalitou liečby CCHS je celoživotná ventilačná podpora, predovšetkým počas spánku. Zahŕňa možnosti neinvazívnej ventilácie, ventilácie cez tracheostómiu a diafragmatickú nervovú stimuláciu. Pre riziko malígnych arytmií do úvahy pripadajú aj kardiostimulátory.

3 Deformity hrudnej steny - kyfoskolióza

Kyfoskolióza vedie k zníženi poddajnosti steny hrudníka s následnou potrebou zvýšeného inspiračného úsilia pri dosahovaní relatívne malých dychových objemov, čím prispieva k zvýšeniu práce dýchacieho svalstva. Zmena konfigurácie hrudníkovej steny vedie k mechanicky nevýhodnej pozícii dýchacieho svalstva a následne k zníženiu svalovej sily. Pacienti v snahe predchádzať svalovej únave prechádzajú na vzor rýchleho a plytkého dýchania, čo vedie k nerovnomernej ventilácii pľúc a k vzniku mikroatelektáz. Uvedený dychový vzor nezabezpečuje efektívnu ventiláciu a dochádza k rozvoju hypoxemicko-hyperkapnickej respiračnej insuficiencie (Laserna et al. 2003). Trvalá hypoxémia a reštrikcia objemu hrudníka vedú u pacientov naviac často k signifikantnej sekundárnej pľúcnej hypertenzii, rozvoju cor pulmonale chronicum a progredujúcej hypoxémii vyžadujúcej pridanie oxygenoterapie k NIPV (Newman J et al, 2003, Janssens et al. 2003). NIPV je dominantnou liečebnou modalitou u pacientov s chronickou respiračnou insuficienciou na podklade ochorení hrudníkovej steny už od 80. tych rokov 20. storočia. Účinnosť NIPV na zlepšenie artériových krvných plynov takmer okamžite po iniciácii dokazujú viaceré štúdie (Tuggey et al, 2005; Buyse et al. 2003). Mechanizmus priaznivého vplyvu NIV je založený na znížení práce dýchacieho svalstva, zmene citlivosti dychového centra na $PaCO_2$ a zvýšení dychového objemu (Duiverman et al. 2015). Okrem toho z dlhodobého hľadiska NIPV znižuje príznaky vyplývajúce z hypoventilácie a dýchavicu, zlepšuje mentálne funkcie, dokázateľne skracuje čas hospitalizácie a zlepšuje kvalitu života. Podľa viacerých štúdií je prežívanie pacientov s ochoreniami steny hrudníka liečených dlhodobou NIV s dokumentovaným 5-ročným prežívaním v rozmedzí u 76 až 90 % pacientov v kombinácii s dlhodobou domácou oxygenoterapiou (Martí et al. 2010).

4 Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP)

Chronické respiračné zlyhanie u pacientov s CHOCHP je závažnou komplikáciou základného ochorenia a je sprevádzané progresiou symptómov dýchavice, zhoršenou kvalitou života a zvýšenou mortalitou (Budweiser et al., 2008). Príčinou jeho vzniku môže byť jednak chronické poškodenie pľúc (deštrukcia pľúcneho parenchýmu, prestavba dýchacích ciest, rozvoj emfyzému a ventilačno-perfúzneho nepomeru) alebo chronické zlyhanie ventilácie. Zatiaľ čo hypoxémia je najčastejšie dôsledkom poškodenia parenchýmu, chronické hypoxemicko-hyperkapnické respiračné zlyhanie je známkou jednak zlyhania ventilácie (Windisch 2011), ktoré je u pacientov s CHOCHP dôsledkom kombinácie zvýšenej dychovej záťaže a zníženej sily inspiračných svalov (hyperinflácia, inspiračné postavenie hrudníka, oploštenie a skrátenie bránice) a jednak narušenia rovnováhy ventilácie a perfúzie. U týchto pacientov nie je chronická hyperkapnia dostatočným stimulom pre zvýšenie ventilácie a inhalácia medicinálneho kyslíka (predovšetkým pri vysokých prietokoch) u nich vedie jednak k čiastočnému poklesu ventilácie, ale hlavne k zhoršeniu ventilačno-perfúzneho nepomeru, čoho následkom je progresia hyperkapnie a ďalšie zhoršenie respiračného zlyhania (Abdo e al., 2012).

Dlhodobá domáca NIPV je dnes štandardom liečby hyperkapnického respiračného zlyhania u pacientov s CHOCHP. Dostupné údaje v súčasnosti dokumentujú potenciál liečby na zlepšenie pľúcnych funkcií, tolerancie záťaže, kvality života ako aj prežívania pacientov s CHOCHP liečených NIPV (Windisch 2015). Existuje niekoľko teórií vysvetľujúcich potenciálne mechanizmy účinku NIV. V prvom rade je to zvýšenie efektívnosti, kvality a času

trvania spánku. NIV užívaná počas noci môže zlepšiť nočnú hypoventiláciu a umožňuje znovunastavenie respiračného centra a tak redukovať dennú hyperkapniu (Elliot et al. 1991). NIV uľahčuje prácu chronicky vyčerpaných dýchacích svalov, čo môže umožniť ich zotavenie (Ambrosino et al. 1990). Existuje predpoklad, že NIV môže znížiť hyperinfláciu pľúc, čo vedie k zlepšeniu mechaniky dýchania a pľúcnych funkcií (Duiverman et al, 2011). NIV zameraná na normalizáciu PaCO2 je taktiež schopná väčšinou zlepšiť oxygenáciu aj bez potreby indikácie dlhodobej domácej oxygenoterapie (DDOT).

5 Overlap syndróm: CHOCHP OSA

Súčasný výskyt CHOCHP a OSA je známy od roku 1985, kedy bol popísaný termínom overlap syndróm (Flenley 1985). Koexistencia obidvoch ochorení vedie u pacientov ku kombinácii kontinuálnej hypoxie (v dôsledku CHOCHP) a intermitentnej hypoxie (počas spánku pri apnoických epizódach v dôsledku OSA). Patofyziologické mechanizmy charakteristické pre overlap syndróm prinášajú pacientom viaceré negatívne dôsledky v podobe rozvoja a zhoršenia respiračnej insuficiencie, kardiovaskulárnych následkov (rozvoj pľúcnej hypertenzie, zlyhania pravej komory srdca) a iných komorbidít a v neposlednom rade zvýšenej mortality oproti pacientom, ktorí majú len jedno z uvedených ochorení (McNicholas 2009).

Liečebné modality zahrňujú zníženie hmotnosti, maximalizácia inhalačnej a ostatnej medikamentóznej liečby CHOCHP, liečbu kontinuálnym pretlakom (continuous positive airway pressure, CPAP) respektíve dvojúrovňovým pretlakom (Bilevel positive airway pressure, BiPAP) a v indikovaných prípadoch dlhodobú domácu oxygenoterapiu (Owens et al. 2010).

6 Neuromuskulárne ochorenia a ochorenia motoneurónu

Neuromuskulárne ochorenia sú širokou skupinou ochorení s rôznou etiológiou. Arbitrárne sú delené na ochorenia s rýchlou progresiou tzv. ochorenia motoneurónu a ostatné s pomalou progresiou. Majú spoločný patofyziologický dôsledok a to vývoj hyperkapnického respiračného zlyhávania v dôsledku progresívnej svalovej slabosti. Ochorenie u týchto pacientov totiž okrem kostrových svalov končatín postihuje aj dýchacie svaly, vedie k postupnej zmene dychového vzoru, plytšiemu a častejšiemu dýchaniu, ktoré vedie k neefektívnej ventilácii nezabezpeščujúcej výmenu krvných plynov a postupnému rozvoju respiračného distresu. Rozvoj respiračnej insuficiencie je u každého z týchto ochorení v inom veku a časovom priebehu, napríklad pri Duchennovej svalovej dystrofii sa objavuje v neskorom období adolescencie až skorej dospelosti (Eagle et al. 2002). Na druhej strane ochorenia mononeurónu ako napríklad ALS sú sprevádzané rýchlou progresiou, zhoršovaním stavu, rozvojom respiračného zlyhávania a prežívanie je v priemere 2-3 roky od stanovenia diagnózy, 25 % pacientov prežíva viac ako 5 rokov (Piper et al. 2012).

Klasifikácia

Podľa poslednej revízie klasifikácie ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders (3. vydanie) sú tzv. Hyposaturačné syndrómy asociované so spánkom rozdelené nasledovne:

- Centrálne spánkové apnoe (CSA) s Cheyne–Stokesovým dýchaním
- CSA v dôsledku ochorenia bez Cheyne–Stokesovho dýchania

- CSA v dôsledku periodického dýchania vo vysokej nadmorskej výške
- CSA v dôsledku užívania liečby alebo látok
- Primárne CSA
- Primárne CSA v detstve
- Primárne CSA u predčasne narodených detí
- CSA navodené liečbou
- Hypoventilačný syndróm pri obezite (Obesity hypoventilation syndrome)
- Kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm
- Neskorá centrálna hypoventilácia pri hypotalamickej dysfunkcii
- Idiopatická centrálna alveolárna hypoventilácia
- Hypoventilácia v dôsledku užívania liečby alebo látok asociovaná so spánkom
- Hypoventilácia v dôsledku ochorení asociovaná so spánkom (napríklad pri deformitách hrudníka, CHOCHP, overlap syndróme, neuromuskulárnych ochoreniach a iných)
- Hypoxémia asociovaná so spánkom

Uvedené ochorenia spadajú podľa 10. revízie Medzinárodnej klasifikácie chorôb pod diagnózy:
J 96.19 - Respiračná insuficiencia
G 47.32 - Hypoventilačný syndróm súvisiaci so spánkom
G 47.36 – Hypoxia asociovaná so spánkom

Klinický obraz

Klinická manifestácia hyposaturačných syndrómov asociovaných so spánkom je rôznorodá, čo súvisí s rozdielnou patofyziológiou jednotlivých nozologických jednotiek. Centrálne spánkové apnoe je široká skupina ochorení s rôznou etiológiou, vývojom a závažnosťou. Klinický obraz u týchto ochorení je kombináciou prejavov základného ochorenia (napr. srdcového zlyhávania) a samotného spánkového apnoe, ktoré sa prejavuje fragmentáciou spánku, nespavosťou a zvýraznenou dennou ospalosťou, ktorá však nebýva taká závažná ako u OSA (Muza et al. 2015).
U pacientov s CHOCHP je často hlavným príznakom progredujúce dyspnoe, často je prítomný aj kašeľ a tlak na hrudníku (Rozborilová 2005). V prípade hypoventilácie a respiračného zlyhania dochádza k progresii dyspnoe, zvýšeniu únavy, bolestí hlavy, zhoršeniu tolerancie záťaže, kvality života ako aj prežívanie pacientov. Často dochádza k manifestácii cor pulmonale chronicum s opuchovým stavom. U pacientov s overlap syndrómom (CHOCHP-OSA) je oproti pacientom so samotnou CHOCHP vyššie riziko rozvoja pľúcnej hypertenzie, zlyhania pravej komory srdca i exacerbácií CHOCHP, ako i riziko hospitalizácie a smrti (McNicholas 2009). Kyfoskolióza sa vzhľadom na reštrikčný typ postihnutia ventilácie prejavuje dýchavicou a tachypnoe. Respiračný distres je potencovaný častým rozvojom obrazu chronického pľúcneho srdca tzv. cor kyfoskolioticum. Hypoventilácia je hlavnou poruchou dýchania v spánku u tohto ochorenia, zriedkavo je prítomné OSA (Ferris et al., 2000). Prítomnosť pľúcnej hypertenzie významne zhoršuje hypoxémiu pacientov a zdôvodňuje nutnosť pridania domácej oxygenoterapie k NIPV (Buyse et al., 2003; Senajová et al., 2017).

Symptomatológia OHS súvisí s tým, že sa klinicky často prekrýva so syndrómom OSA. Typickými príznakmi sú denné ospalosť, neurokognitívne poruchy, zlá kvalita spánku, ranné bolesti hlavy. Pri častej konkomitantnej pľúcnej hypertenzii a pravostrannom srdcovom zlyhávaní pacienti často udávajú námahovú dušnosť a opuchy dolných končatín. Pľúcna hypertenzia pri OHS býva častejšia a závažnejšieho stupňa ako u eukapnických pacientov s OSA. Pacienti majú často mylne diagnostikovanú bronchiálnu astmu alebo CHOCHP, čo oddiaľuje začiatok adekvátnej liečby. Subklinicky je morbídna obezita spojená so systémovým zápalom, endotelovou dysfunkciou a inzulínovou rezistenciou. Samotné príznaky nestačia na klinické odlíšenie OHS a OSA, aj keď u pacientov s OHS nebýva dominancia mužského pohlavia.

CCHS je charakterizovaný globálnou respiračnou insfucienciou s hypoxémiou a hyperkapniou aj v bdelom stave, avšak pacienti dokážu vôlovo ovplyvniť hodnoty krvných plynov (Weese-Mayer et al., 2010). Prejavy sa môžu objaviť v detskom aj dospelom veku. U novorodencov sa typicky vyskytuje apnoe, hypoxémia hyperkapniu bez klinických prejavov, a to hlavne počas spánku. Býva prítomná intermitentná cyanóza, hyperkapnia, najmä počas NREM spánku. U starších detí sa môže vyskytnúť apnoe pri zaspávaní. Postihnuté deti nevykazujú prejavy respiračného distresu ako úzkosť, tachypnoe, alárne pohyby alebo vťahovanie jugula. U dospelých sa môže CCHS manifestovať až zhoršením respiračnej insuficiencie pri opakujúcich sa respiračných infektoch, počas ktorých sa prejaví porušená schopnosť dýchacieho centra zvýšiť minútovú ventiláciu. Chronická hypoxémia zvykne viesť k rozvoju polycytémie, pľúcnej hypertenzie a chronického cor pulmonale. Keďže však chýbajú klasické prejavy respiračného distresu, často je diagnóza stanovená až keď je prítomná závažná cyanóza. Typickým javom je práve diskrepancia medzi závažnosťou respiračnej insuficienie a subjektívnymi príznakmi. CCHS postihuje aj autonómny nervový systém, preto k ďalším prejavom patrí bradykardia, prechodná asystólia, pokles variability srdcovej frekvencie. Boli opísané aj prípade náhlych úmrtí v dôsledku malígnej arytmie. Iné prejavy dysfunkcie autonómneho nervového systému zahŕňajú poruchu glukózového metabolizmu, poruchy motility pažeráka, zníženie telesnej teploty, neuro-oftalmologické anomálie, zmeny v dýchaní a zmenenú percepcia úzkosti. Podozrenie na CCHS vzniká na základe prítomnosti hypoventilácie zhoršenej v spánku, pri absencii iného ochorenia pľúc, slabostli respiračných svalov alebo zjavných neurologických ochorení. Diagnóza CCHS by mala byť potvrdená genetickým vyšetrením s nálezom mutácie v géne PHOX2B.

Neuromuskulárne ochorenia sú širokou skupinou chorôb so zriedkavým výskytom a rozdielnou etiológiou. Symptomatológia zahŕňa poruchy mobility a slabosť svalov a jej rozvoj je závislý od konkrétneho ochorenia. Najdôležitejšou poruchou dýchania v spánku je pri týchto ochoreniach hypoventilácia, u niektorých (miechové lézie, svalové dystrofie) je časté aj obštrukčné spánkové apnoe (menej závažné ako u OHS). Hyperkapnické respiračné zlyhanie je neskorým prejavom hypoventilácie, ktorá sa často manifestuje oveľa skôr a ventilácia je indikovaná už pri respiračnom distresse, tachypnoe nad 24 dychov za minútu a zapájaním pomocných dychacích svalov (Mucska et al., 2015). Symptómy nočnej hypoventilácie sú často prehliadané. Medzi včasné môžeme zahrnúť zhoršenú kvalitu spánku, prebudenia v noci pre dyspnoe, nočné mory, rannú alebo stálu bolesť hlavy. Neskoré symptómy sú dýchavica, tachypnoe a rýchla unaviteľnosť pri jedení alebo rozprávaní (Jackson et al., 2001).

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Základným predpokladom úspešnej liečby je komplexná diagnostika príslušnými odborníkmi v respiračnej a v spánkovej medicíne. V prípade hypoventilačných syndrómov v dôsledku ochorení je nutné potvrdenie základnej diagnózy vedúcej k hypoventilácii (napríklad CHOCHP, OHS, neuromuskulárneho ochorenia alebo inej) a podľa možnosti vyťaženie základnej liečby v realizáci prevencie rozvoja respiračného zlyhávania. V prípade vývoja respiračnej insuficiencie je indikovaná neinvazívna ventilačná liečba. Pre indikáciu liečby NIPV ani pre overenie jej účinnosti sa s výnimkou syndrómu spánkového apnoe/hypopnoe nevyžaduje polysomnografické vyšetrenie. Samotná nokturálna pulzoxymetria nepostačuje na diagnostiku nočnej hypoventilácie a indikáciu domácej NIPV.

V prípade indikácie pred nastavením na dlhodobú NIPV je odporúčané realizovať u pacientov nasledovné vyšetrenia:

1. Anamnéza, fyzikálne vyšetrenie a základné laboratórne vyšetrenia
2. Vyšetrenie krvných plynov z artériovej alebo arterializovanej kapilárnej krvi. Pri podozrení na hyperkapniu v spánku je nutné realizovať vyšetrenie bezprostredne po prebudení
3. Funkčné vyšetrenie pľúc (spirometria, bodypletyzmografia, bronchodilatačný test)
4. Meranie peak flow (PF) a peak cough flow (PCF) pomocou peak flow metra (PFM)
5. Otorinolaryngologické (ORL) vyšetrenie za účelom zhodnotenie nosovej priechodnosti(a možnosti použiť nazálnu masku
6. Skiagram hrudníka v zadoprednej a bočnej projekcii
7. Nokturnálna pulzoxymetria, limitovaná polygrafia alebo polysomnografia pri podozrení na komorbidný syndróm spánkového apnoe, pokiaľ je možné v kombinácii s kapnometriou
8. Echokardiografické vyšetrenie a EKG pri podozrení na kardiálnu komorbiditu alebo pľúcnu hyperteniu

Liečba

Základom liečby je liečba základnej choroby a v prípade vývoja hyposaturačných stavov asociovaných so spánkom je indikovaná v prípade vývoja respiračnej insuficienie neinvazívna pretlaková ventilačná liečba - **neinvazívna pretlaková ventilácia (NIPV, NIV).**

1 Definícia a vymedzenie pojmov:

Pod NIPV sa rozumie aplikácia ventilačnej podpory formou kontinuálneho pozitívneho pretlaku o dvoch rôznych úrovniach (BiPAP – bilevel positive airway pressure). Osobitnou formou neinvazívnej ventilačnej liečby je asistovaná tlaková podpora (aPCV – assisted presure suport ventilation) a BiPAP liečba s objemovým zabezpečením (cielením) (napríklad AVAPS – average volume assured pressure suportTM – (Phillips Respironics), Target volume (Löwenstein), Vt Target (ResMed). V súčasnosti je možné využiť BiPAP liečbu s ventilačnou podporou na poskytnutie neinvazívnej aj invazívnej ventilačnej podpory pri liečbe dospelých a pediatrických pacientov.

Cestou aplikácie je nosová, ústna, kombinovaná ústno-nosová alebo celotvárová maska. V prípade indikácie dlhodobej domácej ventilácie sa u pacientov predtým

tracheostomovaných môžu v prípade intolerancie masky alebo nemožnosti zrušenia tracheostómie použiť uvedené indikačné kritériá aj pre aplikáciu NIPV (prístrojom BiPAP) cez tracheostomickú kanylu. V takomto prípade je vzhľadom na potrebnú starostlivosť o tracheostómiu vhodnejšie indikovať liečbu formou domácej umelej ventilácie pľúc (DUPV). Táto forma liečby umožňuje indikovať na domácu ventiláciu aj pacientov iniciálne ventilovaných neinvazívne maskou, respektíve dennou náustkovou ventiláciou (MPV mouth-piece ventilation), u ktorých je predpoklad neskoršieho zhoršovania stavu s nutnosťou prechodu na ventiláciu cez tracheostómiu.

Pri akútnych indikáciách sa vychádza z aktuálnych hodnôt krvných plynov a acidobázickej rovnováhy, ktoré sú k dispozícii. Všetky hodnoty krvných plynov a acidobázickej rovnováhy sú merané v zmysle platného metodického odporúčania v kapilárnej krvi náležito arterializovanej teplom, alebo v arteriálnej krvi. Vzorka krvi sa odoberá v prípade chronickej respiračnej insuficiencie v spánku, alebo najvhodnejšie po prebudení v kľude. Odber krvi počas dennej doby a po predošlej manipulácii s pacientov môže viesť k falošne negatívnym výsledkom.

Pre indikáciu liečby ani pre overenie jej účinnosti sa s výnimkou syndrómu spánkového apnoe/hypopnoe nevyžaduje polysomnografické vyšetrenie.

2 Indikačné oprávnenie

Liečbu NIPV môže indikovať a k preskripcii prístroja na aplikáciu tejto liečby je oprávnený lekár nasledovných odborností (Mucska I., Hájková M., Jakubička J a kol. Metodické odporúčanie hlavného odborníka pre odbor PaF a hlavného odborníka MZ SR pre odbor pediatrická PaF, 2019):

1. anesteziológia a intenzívna medicína (AIM), pediatrická a anesteziológia a intenzívna medicína,
2. pneumológia a ftizeológia (PaF) a pediatrická pneumológia a ftizeológia,
3. neurológia (NEU) a pediatrická neurológia.

3 Spôsob indikácie

Liečba NIPV sa indikuje na základe splnenia nižšie uvedených indikačných kritérií, ktoré sú diferencované podľa indikačných skupín. Na indikáciu liečby je nevyhnutné overenie jej efektívnosti. Indikácia a overenie efektívnosti liečby prebehne formou hospitalizácie na lôžkovom oddelení odboru PaF, NEU alebo AIM, alebo v spánkovom laboratóriu (Špecializované pracovisko pre diagnostiku a liečbu porúch spánku a bdenia) . Pri preskripcii prístroja pre dlhodobé domáce použitie indikujúci lekár vypíše „Žiadosť o poskytnutie dlhodobej domácej NIPV“ a “Lekársky poukaz” na zdravotnícku pomôcku. Žiadosť po odsúhlasení hlavným odborníkom MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia a lekársky poukaz sa zašlú príslušnej zdravotnej poisťovni pacienta spolu s prepúšťacou správou z hospitalizácie, alebo lekárskym nálezom z akreditovaného spánkového laboratória obsahujúce údaje o splnení indikačných kritérií a o absencii kontraindikácií. Zdravotná poisťovňa pacienta oznámi svoje rozhodnutie o poskytnutí liečby NIPV indikujúcemu lekárovi aj pacientovi.

4 Indikácie NIPV pre akútne použitie v zdravotníckych zariadeniach

A/ Akútne respiračné zlyhanie alebo akútne zhoršenie chronickej hyperkapnicko-hypoxemickej respiračnej insuficiencie:

Indikácie:

1. Akútna exacerbácia CHOCHP
2. Akútny kardiogénny edém plúc
3. Pneumónia
4. Akútne zhoršenie respiračnej insuficiencie u stavov spojených s nokturálnou hypoventiláciou a reštrikčnou ventilačnou poruchou ako sú: neuromuskulárne choroby (myastenia gravis a myastenia-like syndrómy, m. Duchene, m. Charcot-Marie-Tooth, amyotrofická laterálna skleróza, stav po poliomyelitíde, vysoké lézie miechy a iné neuromuskulárne choroby), deformity hrudníka (kyfoskolióza, st. po torakoplastike a pod.) a hypoventilačný syndróm pri obezite
5. Akútne respiračné zlyhanie u imunokompromitovaných pacientov (AIDS, pacienti po transplantácii orgánov a tkanív, onkohematologickí pacienti)

V indikačných kritériách zo skupina A musia byť splnené všetky nasledovné podmienky:

1. $PaCO2 \geq 6$ kPa.
2. Respiračná acidóza $7,1 < pH < 7,35$. Pri závažnej respiračnej acidóze ($pH < 7,1$) je vysoké riziko zlyhania NIV a v takom prípade je nutná konzultácia anesteziológa a zváženie potreby intubácie a umelej pľúcnej ventilácie (UPV). NIV však v indikovaných prípadoch aj pri závažnejšej acidóze (pri nemožnosti indikácie UPV alebo do času intubácie) má byť aplikované neodkladne.
3. Respiračný distress (tieseň) - nárast dýchavice (tachypnoe $\geq$24/ min., zvýšené dychové úsilie s používanim auxiliárneho svalstva alebo paradoxný pohyb brušnej steny.

B/ Weaning - odvykanie od umelej pľúcnej ventilácie hyperkapnických pacientov (predovšetkým u pacientov s CHOCHP)

C/ Prevencia respiračného zlyhania po extubácii pacientov s vysokým rizikom vzniku hyperkapnickej respiračnej insuficiencie

D/ Tupé poranenia hrudníka (kontúzia, sériové fraktúry rebier) vedúce k hypoventilácii a následnej respiračnej insuficiencii

E/ Stavy po operácii hrudníka (vrátane resekcie pľúc) alebo brušnej dutiny vedúce k narušeniu bráničného dýchania, hypoventilácii a následnej respiračnej insuficiencii

Indikácie, pri ktorých je možné zvážiť NIPV

1. **Asthma bronchiale - akútna exacerbácia -** nie sú stanovené odporúčania o vhodnosti NIPV pre nedostatok dôkazov o účinnosti liečby.

2. **Paliatívna NIPV** v indikácii liečby dyspnoe v terminálnych štádiách nevyliečiteľných ochorení v kombinácii s opiodmi a benzodiazepínmi

Indikácie, pri ktorých nie je NIPV odporúčaná:

1. ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) s orgánovým zlyhávaním
2. Prevencia rozvoja hyperkapnie u normokapnických pacientov s akútnou exacerbáciou CHOCHP
3. Hypoxemické respiračné zlyhanie so vznikom po extubácii pacientov po umelej pľúcnej ventilácii
4. Cystická fibróza (terminálne štádiá) - výnimkou je paliatívne použitie

5 Indikácie NIPV pre dlhodobé domáce použitie

A/ Chronická hyperkapnicko-hypoxemická respiračná insuficiencia:

1. Pri stabilizovanej CHOCHP ťažkého stupňa, ak sú pri štandardnej farmakologickej liečbe splnené nasledovné indikačné kritériá:
    1. PaCO2 >7,3 kPa
    2. PaCO2 ≤7,3 kPa, ak:
    - dve a viac hospitalizácií do roka pre hyperkapnické respiračné zlyhanie,
    - ak pri kyslíkovom teste pri prešetrovaní indikácie DDOT dochádza k progresívnemu nárastu $PaCO_2$ s rizikom vývoja respiračnej acidózy, ak nie je možné ani pri zníženom prietoku kyslíka indikovať DDOT, tak je možné odskúšať efekt NIPV,
    - pacienti s CHOCHP, u ktorých pre hypoxemickú respiračnú insuficienciu bolo v minulosti indikované DDOT a u ktorých pri uvedenej liečbe a progresii ochorenia došlo k rozvoju symptomatickej hyperkapnickej respiračnej insuficiencie.,
    - je u pacienta súčasne prítomný syndróm spánkového apnoe indikovaný na liečbu CPAP a súčasne došlo k zlyhaniu liečby CPAP (nebola dosiahnutá redukcia AHI pod 10/hod. pri adekvátnych únikoch vzduchu masky, a/alebo nedošlo k nárastu nokturálnych saturácií nad 90%, a/alebo došlo k progresívnemu nárastu $PaCO_2$ po CPAP liečbe).
2. Pri nasledovných neuromuskuloskeletárnych chorobách alebo pri chorobách spojených s reštrikčnou ventilačnou poruchou:
    1. Neuromuskulárne choroby (myastenia gravis a myastenia-like syndrómy, m. Duchene, m. Charcot-Marie-Tooth, amyotrofická laterálna skleróza, stav po poliomyelitíde a iné neuromuskulárne choroby vedúce k hypoventilácii a následnej respiračnej insuficiencii)
    2. Ochorenia hrudnej steny (kyfoskolióza, st. po torakoplastike, neskoré následky tuberkulózy a pod.) a iné poruchy a choroby vedúce k závažnej reštrikčnej ventilačnej poruche.
    3. Vysoké lézie miechy spojené s reštrikčnou ventilačnou poruchou, nočnou hypoventiláciou (a prípadne súčasne prítomnou poruchou dýchania v spánku – napr. obštrukčným spánkovým apnoe) vedúcimi k respiračnej insuficiencii
3. Centrálna hypoventilácia
4. Idiopatická alveolárna hypoventilácia
5. Hypoventilačný syndróm pri obezite (OHS - Obesity hypoventilation syndrome) pri splnení nasledovných indikačných kritérií:
    - PaCO2 ≥ 6 kPa alebo

- pulzoxymetricky sú zistené nočné desaturácie SaO2 <90%,
- alebo hypoventilácia potvrdená nočnou kapnometriou.

Výnimku predstavujú neuromuskulárne ochorenia (napr. amyotrofická laterálna skleróza), pri ktorých je možné NIPV indikovať aj pri $PaCO_2$ < 6 kPa, v prípade, že sú splnené všetky nasledovné podmienky:

1. dýchavica v pokoji,
2. tachypnoe s dychovou frekvenciou v pokoji > 24/min.,
3. zapájanie auxiliárneho svalstva pri dýchaní v pokoji.

B/ Syndróm spánkového apnoe/hypopnoe obštrukčného, centrálneho alebo komplexného typu, ak sú splnené kritériá pre liečbu CPAP podľa metodického odporúčania hlavného odborníka MZ SR pre pneumológiu a ftizeológiu (Respiro, 2020) a súčasne:

1. ak nie je dostatočný efekt CPAP (nebola dosiahnutá redukcia AHI pod 10/hod. pri adekvátnych únikoch vzduchu masky), alebo pri dostatočnej redukcii AHI a zároveň nedostatočnom náraste saturácie pulzoxymetricky (pri absencii inej komorbidity vysvetľujúcej hyposaturáciu)
2. ak pacient nie je schopný adaptovať sa na CPAP, alebo
3. ak je liečba CPAP pre daného pacienta nevhodná (závažná forma hyperinflácie pľúc), alebo
4. ak sa jedná o výskyt centrálnych apnoických epizód alebo periodického dýchania pri liečbe obštrukčného typu syndrómu spánkového apnoe CPAP prístrojom, **CSA navodeného CPAP liečbou, tzv. komplexný typu syndrómu spánkového apnoe**, kedy indikáciou je adaptívna servoventilácia, alebo
5. ak je súčasne splnená iná indikácia NIPV.

C/ Periodické dýchanie v prípade, že vedie k hyposaturácii <90% počas celkovo viac ako 5 minút spánku napriek suplementácii kyslíka prietokom ≥2 l/min., je indikáciou pre adaptívnu servoventiláciu, alebo periodické dýchanie, ktoré nevymizlo pri používaníCPAP liečby počas viac ako 6-8 týždňov pri používaní tlaku, ktorý efektívne odstraňuje obštrukčné epizódy.

6 Kontraindikácie liečby NIPPV

(spoločné pre všetky indikačné skupiny)

1. Výpadok spontánneho dýchania, ktorý nie je spôsobený apnoickou udalosťou
2. Šokový stav
3. Akútny infarkt myokardu
4. Nekontrolované závažné dysrytmie
5. Závažné krvácanie z GIT-u
6. Výrazná produkcia spúta
7. Nemožnosť optimalizovať masku
8. Neschopnosť pacienta adaptovať sa
9. Nespolupráca pacienta
10. Bulbárny a pseudobulbárny syndróm s rizikom aspirácie (relatívna kontraindikácia - nutné vyskúšať toleranciu a efektivitu)

11. Pneumotorax- neliečený (drenážou)
12. Obštrukcia horných dýchacích ciest (fixovaná) (inej príčiny ako obštrukčné spánkové apnoe)
13. Závažná porucha vedomia (GCS < 10) (výnimkou môže byť hyperkapnická encefalopatia až kóma)

7 Overenie efektívnosti liečby NIPPV

V prípade akútnych stavov žiadať o poskytnutie NIPPV je možné bez predchádzajúceho overenia jej efektívnosti. Pri zahájení dlhdobej domácej NIPV liečby je však nevyhnutné overiť jej efektívnosť počas krátkej hospitalizácie s overením splnenia nasledovných kritérií:

1. redukcia symptómov (spavosť, dyspnoe – nočné, denné, zlepšenie kvality spánku),
2. nárast nočných saturácií pulzoxymetricky a denných saturácií bed-side pulzným oxymetrom,
3. signifikantné ovplyvnenie hyperkapnie (pokles PaCO2 o 1,3 kPa), alebo
4. zlepšenie hyperkapnie až o 1,3 kPa nemusí byť dosiahnuté už počas hospitalizácie, je možná indikácia NIPV liečby bez splnenia tejto podmienky v bode c/, ak sú dosiahnuté body a), b), ale je nutné overenie poklesu CO_2 pri včasnej ambulantnej kontrole o 2-3 mesiace.

V prípade, že uvedené kritériá nebudú splnené, indikujúci lekár neodovzdá pacientovi prístroj pre dlhodobé domáce použitie, oznámi túto skutočnosť bezodkladne zdravotnej poisťovni a zváži alternatívne spôsoby liečby.

8 Oxygenoterapia a NIPV

Pridanie oxymetrie k NIPV je možné zvážiť, pokiaľ napriek adekvátnej ventilácii s dosahovaním adekvátnych dychových objemov a exkurzií hrudníka, efektívnej redukcii PaCO2 a absencii apnoických aj hypopnoických páuz (skontrolovanej polygraficky, polysomnograficky, prípadne analýzou ventilácie prístroja BiPAP s pulzoximetrickou kontrolu) je splnená niektorá podmienka:

1. Pri kontrole limitovanou polygrafiou, polysomnografiou alebo nočnou pulzoxymetriou je T90 > 30%.
2. Pri manuálnej titrácii a kontrole limitovanou polygrafiou, polysomnografiou alebo nočnou pulzoxymetriou je SpO22 ≤ 88% po dobu 5a viac minút.

Podmienkou indikácie oxygenoterapie je zároveň splnenie indikačných kritérií k DDOT na základe metodického pokynu hlavného odborníka MZSR pre poskytovanie dlhodobej domácej oxygenoterapie z r. 2007 NIPV (Metodický odporúčanie hlavného odborníka MZ SR pre odbor PaF pre DDOT, 2007).

- Kyslík je vhodné do okruhu ventilácie zapojiť cez T konektor (kyslíkovú spojku) zapojený medzi prístroj a hadicu, čím sa dosiahne lepšieho premiešania so vzduchom a stabilnejšej koncentrácie kyslíku vo vdychovanom vzduchu, než v prípade zapojenia priamo do masky. Prietok kyslíka titrujeme s cieľom dosiahnutia SpO_2 90-94 %

Prognóza

Neinvazívna ventilácia je významnou život podporujúcou liečebnou modalitou zlepšujúcou symptómy, kvalitu života a spánku, ale aj prežívanie pacientov. Veľmi významné rozdiely vidno napríklad u reštrikčných ochorení, u pacientov s hypoventilaciou pri obezite alebo s

ochoreniami steny hrudníka. Podľa viacerých štúdií je 5-ročné prežívanie pacientov s kyfoskoliózou na NIPV v rozmedzí 76 až 90 % v kombinácii s dlhodobou domácou oxygenoterapiou a je omnoho lepšie v porovnaní s neliečenými pacientmi alebo liečenými samotnou oxygenoterapiou formou DDOT (Martí et al., 2010; Gustafson et al., 2006).
V prípade chorôb spojených s obštrukciou dolných dýchacích ciest a postihnutím parenchýmu pľúc ako je CHOCHP je NIPV iba jednou s potrebných liečebných modalít v menežmente ochorenia. Dostupné údaje však v súčasnosti dokumentujú potenciál liečby na zlepšenie pľúcnych funkcií, tolerancie záťaže, kvality života ako aj prežívania pacientov s CHOCHP liečených NIPV (Windisch 2015).
Neuromuskulárne ochorenia sú závažnou skupinou ochorení s rozdielnou prognózou a prežívaním v závislosti od typu choroby. Existujú však silné dôkazy o vhodnosti včasne iniciovanej dlhodobej ventilácie formou NIPV, ktorá pre pacientov prináša benefit v podobe zlepšenia symptómov, kvality života a spánku, dennej únavy. U väčšiny týchto ochorení je dokázaný vplyv na prežívanie s výnimou ťažších foriem bulbárnej paralýzy, avšak takíto pacienti sú už indikovaní na ventiláciu formou domácej umelej ventilácie (DUPV) cez tracheostómiu (Bourke et al, 2006).

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Pri posudzovaní spôsobilosti na prácu ako aj pri posudzovaní zdravotného stavu na účely invalidného dôchodku vzhľadom na širokú paletu diagnóz je nutné vychádzať z aktuálneho zdravotného stavu, diagnózy a liečby pacienta. Častá je dlhodobá práceneschopnosť a u závažných stavov je indikovaná invalidita.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Kontrola efektívnosti liečby NIPPV

Pacienti liečení dlhodobo NIPPV v domácom prostredí musia byt ambulantne kontrolovaní lekárom oprávneným na indikáciu tejto liečby. Tohto lekára si pacient môže vybrať tak, aby vyhovoval miestu jeho pobytu či iným potrebám.
Pacient je povinný sa dostaviť na uvedenú ambulantnú kontrolu aspoň 1-krát za 6 mesiacov. Pri nestabilných ochoreniach môže lekár zodpovedný za ambulantné kontroly nariadiť kratšie intervaly kontroly podľa potreby.
V prípade, že sa pacient bezdôvodne nedostaví na kontrolné vyšetrenie v stanovenom termíne, je poskytovateľ liečby (príslušná zdravotná poisťovňa pacienta) oprávnená prístroj pacientovi odňať. Pacienti imobilní z dôvodu postihnutia lokomócie alebo z dôvodu ťažkej respiračnej insuficiencie majú právo žiadať návštevu technika a v indikovaných prípadoch aj lekára zodpovedného za ambulantné kontroly v domácom prostredí.

Neoddeliteľnou súčasťou ambulantnej kontroly sú:

a. odobratie anamnézy so zameraním na kvalitu spánku, rannú bolesť hlavy, dennú ospalosť a únavu, dýchavicu, sekréciu hlienov, príznaky možnej respiračnej infekcie a možné ťažkosti súvisiace s používaním NIPPV (tesnosť masky, tlak masky, tolerancia tlaku, nafúknutie brucha po použití NIPPV, kongescia nosovej sliznice, vysušenie sliznice dutiny ústnej a/alebo nosa),
b. fyzikálne vyšetrenie a zhodnotenie pokožky tváre v oblasti naliehania masky,

c. vyšetrenie krvných plynov a acidobázickej rovnováhy v arterializovanej kapilárnej, resp. v arteriálnej krvi, odobranej za pokojových podmienok v zmysle platného metodického odporúčania (s výnimkou pacientov, u ktorých bola liečba indikovaná pre syndróm spánkového apnoe/hypopnoe) – nevzťahuje sa na kontroly vykonané v domácom prostredí,
d. kontrola stavu filtrov prístroja,
e. kontrola stavu hodín prístroja s výpočtom priemerného denného používania prístroja, u prístrojov so záznamom činnosti na pamäťovom médiu stiahnutie údajov do počítača a ich prehliadnutie,
f. vyhotovenie lekárskej správy - nálezu, obsahujúcej údaje o všetkých vyššie uvedených skutočnostiach.

Neefektívnoť liečby

Podozrenie z neefektívnosti liečby vzniká ak:

a. priemerné denné použitie prístroja klesne pod 4 hod./deň a pod 70% v sledovanom období
b. pretrvávajú denné alebo nočné symptómy choroby
c. hodnoty krvných plynov sú naďalej v pásme indikovanom pre liečbu NIPV.

Pri podozrení z neefektívnosti liečby alebo z výskytu jej komplikácií kontrolujúci lekár vykoná podľa možnosti opatrenia na nápravu (úprava režimu liečby a pod.) a môže indikovať kontrolnú hospitalizáciu s preverením splnenia indikačných kritérií.

V prípade poklesu priemerného denného použitia prístroja pod 4 hod./deň a pod 70% v sledovanom období, pri potvrdení neefektívnosti liečby na základe vyšetrení vykonaných počas kontrolnej hospitalizácie, alebo pri zistení zámerného nesprávneho používania prístroja je kontrolujúci lekár povinný upovedomiť bezodkladne zdravotnú poisťovňu pacienta o zistených skutočnostiach. Rozhodnutie o odňatí prístroja a jeho realizácia je v kompetencii zdravotnej poisťovne.

Pri objavení sa kontraindikácií liečby (pozri vyššie) je kontrolujúci lekár oprávnený indikovať ukončenie liečby, pričom postupuje rovnako ako pri potvrdení neefektívnosti liečby.

Literatúra

ABDO, W. et al. 2012. Oxygen- induced hypercapnia in COPD: myths and facts. Critical Care.16 (323). ISSN 1364-8535.

AMBROSINO, N. et al. 1990. Short term effect of intermittent negative pressure ventilation in COPD patients with respiratory failure. The European Respiratory Journal. 3, 502-508. ISSN 0903-1936.

INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS – Third Edition (ICSD-American Academy of Sleep Medicine. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2014.

BLANCO, I. et al.2018. Geographical distribution of COPD prevalence in europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. International Journal of COPD, 13, I SSN 1178-2005

BOURKE, S. et al., 2006. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. The Lancet Neurology. 5, 140 – 147. ISSN 1474-4422.

BUDWEISER, S. et al. 2008. Treatment of respiratory failure in COPD. International Journal of COPD. 3 (4), 605-618. ISSN 1178-2005.

BULBUL, Y., et al. 2014. Frequency and predictors of obesity hypoventilation in hospitalized patients at a tertiary health care institution. Annals of Thoracic Medicine. 9 (2), 87-91. ISSN 1817-1737.

BUYSE, B., et al. 2003. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation? The European Respiratory Journal. 22 (3), 525-528. ISSN 0903-1936.

CASANOVA, C., CELLI, B., TOST, L. et al. 2000. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive- pressure ventilation in patients with severe COPD. Chest. 118, 1582-90. ISSN 0012-3692.

DUIVERMAN, M et al. 2011. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomised controleld trial. Respiratory Research. 12 (112). ISNN 1662-3932-
DUIVERMAN, ML., WIJKSTRA, PJ. 2015. Chronic NIV in chest wall disorders. In: Simonds AK, et al., eds. ERS Handbook of Noninvasive Ventilation. 2015; 182-189. ISBN 978-1849840750.
EAGLE, M.et al. 2002. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. Neuromuscular Disorders. 12 (10), 926-929. ISSN 1537-1611.
ELLIOT, M. et al. 1991. Domiciary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. The European Respiratory Journal. 4, 1044-52.ISSN 0903-1936.
FERRIS, G., SERVERA-PIERAS, E,, VERGARA, P., et al. 2000. Kyphoscoliosis ventilatory insufficiency: noninvasive management outcomes. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 79, 24–29. ISSN 1537-7385.
FLENLEY, DC. 1985. Sleep in chronic obstructive lung disease. Clinics in Chest Medicine. 6 (4), 651–661.ISSN 0272-5231.
GUSTAFSON, T., et al. 2006. Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home. Chest. 130 (6), 1828-1833. ISSN 0012-3692.
HART, N., MANDAL, S., MANUEL, A.,MOKHLESI, B., PÉPIN, JL., PIPER, A., STRADLING, JR. 2014.Obesity hypoventilation syndrome: does the current definition need revisiting? Thorax. 69 (1), 83-4. ISSN 1468-3296.
HUNG, BHY., WONG, VCN., IP, P. 2004. Spinal Muscular Atrophy: Survival pattern and functional status. Pediatrics. 114 (5). ISSN 1098-4275.
JACKSON C et al. 2001. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. The Journal of the Neurological Sciences. 1 (1-2), 75-8. ISSN 1878-5883.
JANSSENS, JP., et al. 2003. Changing pattern in long-term noninvasive ventilation: a 7-yearprospective study in the Geneva Lake area. Chest. 123 (1), 67-79. ISSN 0012-3692.
KAW, R., et al. 2009. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. Chest. 136 (3), 787–96. ISSN 0012-3692.
KIERNAN, MC. 2003. Motor neurone disease: a Pandora's box. Medical Journal of Australia. 178 (7), 311-312. ISSN 1326-5377.
KING, AC. 2012. Long-term home mechanical ventilation in the United States. Respiratory Care. 57(6), 921-930. ISSN 1943-3654-
KÖHNLEIN, T., WINDISCH, W., KÖHLER. D. et al. 2014. Noninvasive positive-pressure ventilation for the treatment of severe stabe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicenter, randomised, controlled clinical trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2, 698-705. ISSN 2213-2600.
LASERNA, E, et al. 2003. Non-invasive ventilation in kyphoscoliosis.A comparison of a volumetric ventilator and a BIPAP support pressure device. Archivos de Bronconeumología. 39 (1), 13-18. ISSN 0300-2896.
LÉVY, P., KOHLER, M., MCNICHOLAS, WT., et al. 2015.Obstructive sleep apnoea syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 1, 1-20. ISSN 2058-8437.
LLOYD-OWEN, S. et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. The European Respiratory. 25, 1025-1031. ISSN 09031936.
MARTÍ, S., et al. 2010. Predictors of mortality in chest wall disease treated with noninvasive home mechanical ventilation. Respirstory Medicine. 104 (12), 1843-1849. ISSN 1176-3450.
MCNICHOLAS, WT. 2009. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 180, 692-700. ISSN 1535-4970.
MCNICHOLAS WT. 2016. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea- the overlap syndrome. The Journal of Thoracic Disease. 8 (2), 236-242. ISSN 2077-6624.

Metodické usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 1/2013 na poskytovanie dlhodobej domácej oxygenoterapie Dostupné na internete http://www.ehealth.sk/files/spfs/pokyn_ddot.doc
MOKHLESI, B., et al. 2007. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. Sleep and Breathing. 11(2), 117–24. ISSN 1522-1709.
MONNERET, D., BOREL, JC., PEPIN, JL., TAMISIER, R., ARNOL, N., LEVY, P., FAURE, P. Pleiotropic role of IGF-I in obesity hypoventilation syndrome. Growth Hormone & IGF Research. 20 (2), 127-33. ISSN 1532-2238.
MORTON, NE., CHUNG, CS. 1959. Formal genetics of muscular dystrophy. American Journal of Human Genetics. 11 (4), 360-379. ISSN 0002 9297.

MUCSKA I., POBEHA P.,VYŠEHRADSKÝ R. a kol. 2019. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia a hlavného odborníka MZ SR pre odbor pediatrická pneumológia a ftizeológia. Indikácie neinvazívnej pretlakovej ventilácie (NIPV). Respiro. 1, 1-7. ISSN 1335 – 3985.
MUCSKA I., R.VYŠEHRADSKÝ. HÁJKOVÁ, M., a kol. 2020. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia. Indikácie použitia CPAP v dlhodobej domácej liečbe, Respiro 2020, v tlači ISSN 1335 – 3985.
MUZA, R. et al., 2015. Central sleep apnoea—a clinical review. The Journal of Thoracic Disease. 7 (5), 930- 937. ISSN 2077-6624.
NEWMAN, J. et al., 2005. Pulmonary Hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 172. 1072–1077. ISSN 1073-449X.
NOWBAR, S. et al. 2004. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. The American Journal of Medicine. 116 (1), 1–7. ISSN 1555-716.
OWENS, R., MALHOTRA, A. 2010. Sleep-Disordered Breathing and COPD: The Overlap Syndrome. Respiratory Care, 55 (10), 1333–1346. ISSN 1943-3654.
PATON, JY., SWAMINATHAN, S., SARGENT, CW., HAWKSWORTH, A., KEENS, TG. Ventilatory response to exercise in children with congenital central hypoventilation syndrome. The American review of respiratory disease. 147 (5), 1185-1191. ISSN 0003-0805.
PHIPPS, PR., STARRITT, E., CATERSON, I., et al. 2002. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. Thorax. 57, 75-76. ISSN 1468-3296.

PIPER, A., FLUNT D EDS., ACI- DOMICILIARY. 2012. Non-Invasive Ventilation in Adult Patients a Consensus Statement. Chatswood: Agency for Clinical Innovation Respiratory Network. ISBN: 978-1-74187-752-6.
RANDERATH, W. et al 2017. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central
breathing disturbances during sleep.ERS task force report. The European Respiratory Journal. 49. ISSN 2312-0541.
ROZBORILOVÁ, E. 2005. Chronická obštrukčná choroba pľúc. Via practica. 2 (2), 89–93. ISSN 1336-4790.
SENAJOVÁ et al., Neinvazívna ventilácia pri chronickej respiračnej insuficiencii u pacientov s kyfoskoliózou. Interná medicína.17 (7-8). ISSN 1339-5106.
STEIER, J., LUNT, A., HART, N., et al. 2014. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. Thorax. 69, 752-759. ISSN 1468-3296.
TKÁČOVÁ, R. 2006. Centrálne spánkového apnoe a ochorenia kardiovaskulárneho systému. Spánkové apnoe a ochorenia kardiovaskulárneho systému.Galén: Praha, 141 s. ISBN 80-7262-412-1.
TRANG, H., DEHAN, M., BEAUFILS, F., ZACCARIA, I., AMIEL, J., GAULTIER, C., FRENCH CCHS WORKING. GROUP.The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype, and genotype. Chest. 127 (1), 72-9. ISSN 0012-3692.
TUGGEY, JM., ELLIOTT, MW. 2005. Randomised crossover study of pressure and volume non- invasive ventilation in chest wall deformity. Thorax. 60 (10), 859-864. ISSN 1468-3296.
WEESE-MAYER, DE., BERRY-KRAVIS, EM., CECCHERINI, I., KEENS, TG., LOGHMANEE, DA., TRANG, H., ATS 2010. Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. American Journal of Respiratory and Critical Care. 181 (6), 626-44. ISSN 1535-4970.
WINDISCH, W. 2011. Noninvasive positive pressure ventilation in COPD. Breathe. 8, 114-123. ISSN 1810-6838WINDISCH, W. et al. 2015. Chronic NIV in COPD. In: Simonds K et al. Eds. Noninvasive ventilation handbok. European respiratory society, Sheffield. 190-196. ISBN 9781849840750.
ZWILLICH, CW., SUTTON, FD., PIERSON, DJ., GREAGH, EM., WEIL, JV. 1975. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. The American Journal of Medicine. 59 (3), 343-348. ISSN 1555-7162.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Idiopatická pľúcna fibróza

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0159	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Bohumil Matula

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

idiopatická pľúcna fibróza, difúzne parenchýmové ochorenia pľúc, interstícium, HRCT, diagnostika, liečba

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AIP	Akútna intersticiálna pneumónia
ALAT	Latin American Thoracic Association
ANA	antinukleárne protilátky
Anti-CCP	protilátky proti citrulinovaným peptidom
ATP	adenozín trifosfát
ATS	American Thoracic Society
BAL	broncho – alevolárna laváž
CA 19-9	Carcinoma antigen 19-9
CA-125	Carcinoma antigen 125
COP	Kryptogénna organizujúca pneumónia
CRP	C- reaktívny proteín
DAD	difúzne alveolárne poškodenie
DDOT	dlhodobá domáca oxygenoterapia
DIP	Deskvamatívna intersticiálna pneumonia
DKC1	dyskerin pseudouridine synthase 1
DLCO	difúzna kapacita pľúc (transfer faktor)
DPLD	difúzne parenchýmové ochorenie pľúc
EAA	exogénna alergická alveolitída (= hypersenzitívna pneumonitída HP)
ERS	European Respiratory Society
FGFR	receptor fibroblastového rastového faktora
FVC	forsírovaná vitálna kapacita pľúc
GGO	gorund glass opacity („mliečne sklo“)
HP	hypersenzitívna pneumonitída (= exogénna alergická alveolitída)
HRCT	počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
CHP	Chronická hypersenzitívna pneumonitída
IIP	idiopatická intersticiálna pneumonia
IPF	idiopatická pľúcna fibróza
JRS	Japanese Respiratory Society
LAM	lymfangioleiomyomatóza
LIP	Idiopatická lymfoidná intersticiálna pneumónia
MUC5B	mucín 5B
NAC	N-acetylcysteín
NSIP	Idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumonia
PARN	poly(A)-specific ribonuclease
PDGFR	receptor rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek

PPFE	Idiopatická pleuro - parenchýmová fibroelastóza
RBILD	Respiračná bronchiolitída-intersticiálne pľúcne ochorenie
RF	reumatoidný faktor
SFTPA1 a 2	surfactant protein A 1 a 2
SFTPC	surfactant protein C
SNP	Single nucleotide polymorphism
TBB	transbronchiálna biopsia
TERC	telomerase RNA component
TERT	telomerase reverse transcriptase
TGF-β	transformujúci rastový faktor beta
TINF2 - TERF1	(telomeric repeat binding factor 1) interacting nuclear factor 2
TOLLIP	toll interacting protein
UIP	obvyklá (usual) intersticiálna pneumonia
VATS	video-asistovaná torakoskopia
VEGFR	receptor vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora

Kompetencie

Diagnostikovať a liečiť idiopatickú pľúcnu fibrózu je v kompetencii lekára (špecialistu) - pneumoftizeológa. V diagnostickom procese úzko spolupracuje s inými lekármi - rádiológom a patológom. Starostlivosť o pacienta s IPF je komplexná a vyžaduje spoluprácu pneumológa, všeobecného lekára, lekára so špecializáciou v paliatívnej medicíne, sestry, psychológa, fyzioterapeuta aj sociálneho pracovníka.

Úvod

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) je progresívna fibrotizujúca intersticiálna pneumónia neznámej etiológie, vyskytujúca sa u dospelých jedincov, limitovaná na pľúca a asociovaná s histopatologickým a/alebo rádiologickým obrazom obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP) (1,2).

Podľa súčasnej klasifikácie patrí IPF do skupiny tzv. veľkých idiopatických intersticiálnych pneumónií (IIP) (viď Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1

Klasifikácia idiopatických intersticiálnych pneumónií v kontexte všetkých difúznych parenchýmových ochorení pľúc (ATS/ERS statement, 2013)

Difúzne parenchýmové ochorenie pľúc (DPLD)			
DPLD so známou príčinou	Idiopatické intersticiálne pneumónie (IIP)	Granulomatózy	Iné DPLD
• Systémové ochorenia • Liekové poškodenia • Pracovná expozícia • Iné	**Veľké IIP:** • Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) • Idiopatická nešpecifická IP (NSIP) • Respiračná bronchiolitída-intersticiálne pľúcne ochorenie (RBILD) • Deskvamatívna IP (DIP) • Kryptogénna organizujúca pneumónia (COP) • Akútna intersticiálna pneumónia (AIP)	• Sarkoidóza • Hypersenzitívna pneumonitída • Iné	• Histiocytóza z Langerhansových buniek • Lymfangio – leiomyomatóza • Iné
	Zriedkavé IIP: • Idiopatická lymfoidná IP (LIP) • Idiopatická pleuroparenchýmová fibroelastóza (PPFE)		
	Neklasifikovateľné IIP		

Prevencia

Vzhľadom k tomu, že etiológia IPF nie je známa, nie je možné identifikovať ciele pre preventívne opatrenia. Vzhľadom k tomu, že pre vznik ochorenia je predpokladaná opakovaná inhalačná noxa s abnormálnou reparáciou poškodenia u vnímavého jedinca, tak je možné uplatňovať všeobecné preventívne opatrenia na minimalizovanie expozície inhalačným škodlivinám – predovšetkým fajčeniu, pracovnému aj domácemu znečisteniu ovzdušia.

Epidemiológia

Incidencia idiopatickej pľúcnej fibrózy v Európe a Severnej Amerike je odhadovaná na 3-9 prípadov na 100 000 obyvateľov a postupne stúpa (3). Vzhľadom k zmene terminológie a diagnostických kritérií v roku 2002 je ťažké porovnávať údaje z predchádzajúceho obdobia. Rovnako je to aj s údajmi o prevalencii, ktorá je odhadovaná v USA na 14 - 42,7 prípadov na 100 000 obyvateľov (1).

Patofyziológia

Etiopatogenéza a patofyziológia idiopatickej pľúcnej fibrózy

Aj keď je podľa definície etiológia IPF neznáma, popísané sú niektoré potenciálne rizikové faktory, ako fajčenie, faktory životného a pracovného prostredia (ako kovový prach, drevný prach a inhalačné chemikálie), gastroezofágový reflux a mikroorganizmy, predovšetkým

vírusy, ktoré vedú k opakovanému poškodzovaniu alveolárnych epiteliálnych buniek (1). Predpokladom abnormálnej reparácie opakovaného poškodenia pľúc je vnímavý jedinec s genetickými abnormalitami, ktoré sú viacpočetné. Rodinný výskyt u dvoch alebo viacerých priamych príbuzných (familiálna fibróza) sa vyskytuje cca v 5 % všetkých prípadov IPF a ochorenie sa prejaví v mladšom veku (1).

V minulosti bol považovaný za základný mechanizmus zápal s následným poškodením a fibrózou, ale široko používaná protizápalová a imunosupresívna liečba nepriniesla žiadne výsledky v ovplyvnení priebehu ochorenia. V súčasnosti panuje konsenzus o viacerých interakciách genetických a environmentálnych rizikových faktorov, s opakovaným poškodením a predčasným starnutím alveolárnych epiteliálnych buniek. Dôležitú úlohu zohráva transformujúci rastový faktor beta (TGF-β) a fenotyp fibroblastov s akumuláciou extracelulárnej matrix (4). V patogenéze IPF sa uplatňuje aj predčasné starnutie a skrátenie telomér pozorované v alveolárnych epiteliálnych bunkách, nie však v kolagén produkujúcich bunkách (4). Dysreguláciu reparačných procesov podporuje aj „vyčerpanie“ a dysfunkcia kmeňových buniek v pľúcach. Na cyklickom opakovaní poškodzovania a abnormálnej reparácie sa následne podieľajú aj mechanické sily v tuhšom pľúcnom tkanive (4).

IPF je komplexné genetické ochorenie s 11 identifikovanými miestami, ktoré prispievajú k vzniku ochorenia. „Single nucleotide polymorphism“ (SNP) génu MUC5B (rs35705950) je silne asociovaný s familiálnou aj sporadickou formou IPF. S familiálnou IPF sú asociované mutácie viacerých génov kódujúcich surfaktantové proteíny (SFTPC, SFTA1 a 2), ktoré ovplyvňujú stabilitu alveolov, ako aj gény ovplyvňujúce dĺžku telomér (TERT, TERC, DKC1, TINF2, PARN) (1,5). U niektorých mutácií génov je známy vplyv na prognózu ochorenia (mutácie génov MUC5B, TOLLIP) a odpoveď na liečbu (TOLLIP – nositelia genotypu TT, na rozdiel od genotypu CC, profitovali z liečby N-acetylcysteínom) (5). Na klinické využitie genetického testovania v diagnostike IPF a terapeutickom rozhodovaní sú však potrebné ďalšie prospektívne štúdie.

Klasifikácia

Idiopatická pľúcna fibróza patrí do skupiny difúznych parenchýmových ochorení pľúc (difúzne intersticiálne ochorenia pľúc), ktorá zahŕňa veľké množstvo ochorení s rozličnou etiológiou, klinickým a histologickým obrazom. Klasifikácia týchto ochorení je komplikovaná skutočnosťou, že rovnaký histopatologický obraz môžu mať viaceré ochorenia a niektoré ochorenia sa môžu prezentovať viacerými histopatologickými obrazmi, preto nie je možné deliť ochorenia iba podľa etiológie, resp. iba podľa histologického obrazu. Podľa konsenzu ERS/ ATS z roku 2013 (6) sa difúzne parenchýmové ochorenia pľúc (DPLD) rámcovo delia na (viď Tabuľka č. 1):

- DPLD so známou príčinou – napr. spôsobené liekmi, alebo pri systémových ochoreniach,
- spojiva, pneumokonióze a pod.,
- idiopatické intersticiálne pneumónie,
- granulomatózne DPLD – napr. sarkoidóza, hypersenzitívna pneumonitída (HP, inak označovaná ako exogénna alergická alveolitída - EAA),
- iné formy DPLD – napr. lymfangioleiomyomatóza (LAM), histiocytóza z Langerhansových buniek (staršie označenie histiocytóza X).

IPF patrí do skupiny Idiopatických intersticiálnych pneumonií (IIP), ktoré sú charakterizované izolovaným pľúcnym postihnutím neznámej etiológie s rôznym klinickým patologickým a rádiologickým obrazom. IIP sa delia na:

A. Veľké IIP:

- Idiopatická pľúcna fibróza (IPF),
- Idiopatická nešpecifická IP (NSIP),
- Respiračná bronchiolitída-intersticiálne pľúcne ochorenie (RBILD),
- Deskvamatívna IP (DIP),
- Kryptogénna organizujúca pneumónia (COP),
- Akútna intersticiálna pneumónia (AIP).

B. Zriedkavé IIP:

- Idiopatická lymfoidná IP (LIP),
- Idiopatická pleuro - parenchýmová fibroelastóza (PPFE).

C. Neklasifikovateľné IIP

Idiopatická pľúcna fibróza má obvyklú (sporadickú) formu, ktorá sa vyskytuje u starších dospelých spravidla nad 55 rokov a zriedkavú vrodenú „familiálnu“ formu (cca 5 % všetkých IPF), ktorá sa prejavuje už v mladom veku a vyskytuje sa minimálne u dvoch priamych príbuzných (1).

Klinický obraz

Pre IPF je charakteristická zhoršujúca sa dýchavica v priebehu mesiacov často spojená so suchým, dráždivým kašľom. Pri fyzikálnom vyšetrení je typický auskultačný nález „suchého“ krepitu na bázach pľúc, ktorý pripomína šušťanie celofánu alebo rozpájanie suchého zipsu, často bývajú „paličkovité“ prsty (nechty tvaru hodinového sklíčka) (1,2). V pokročilejších štádiách býva cyanóza pri respiračnej insuficiencii, ktorá sa spočiatku môže objavovať iba pri fyzickej námahe, a rýchle plytké dýchanie pri redukcii pľúcnych objemov s redukciou pľúcnej poddajnosti.

S rozvojom pľúcnej hypertenzie sa môžu prejaviť známky pravostrannej srdcovej dekompenzácie s opuchmi dolných končatín.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

V procese stanovenia diagnózy je obvykle nevyhnutná multidisciplinárna diskusia minimálne medzi pneumológom a rádiológom, a v prípade histologizácie aj patológom, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou IPF (1,2,7).

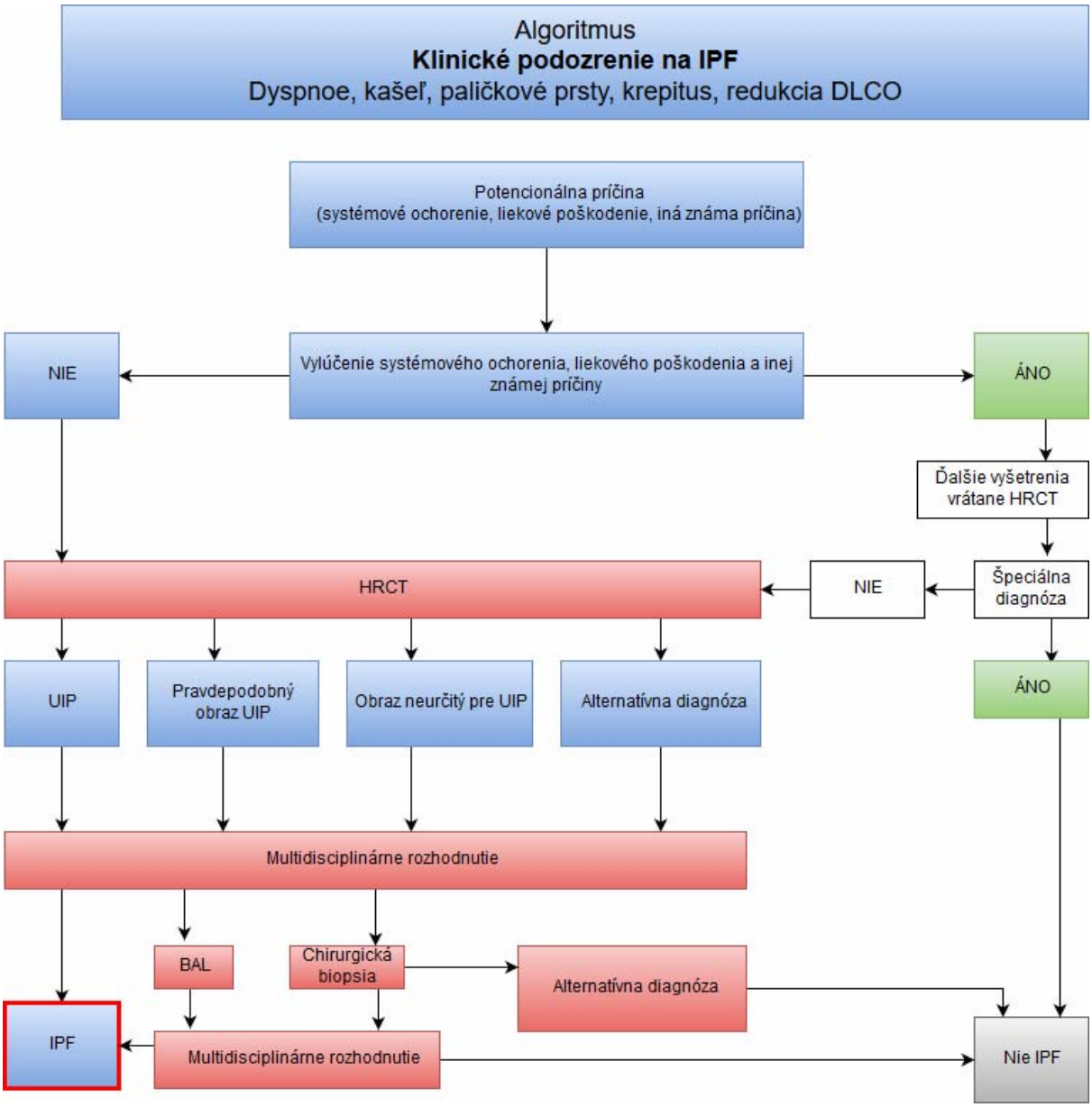
Stanovenie diagnózy IPF vyžaduje (1,2,7) (viď Obrázok č. 1):

- Vylúčenie inej známej príčiny difúzneho postihnutia pľúc (ako napríklad domáca alebo pracovná environmentálna expozícia, difúzne ochorenia spojiva, lieková toxicita),
- Klinický kontext IPF a prítomnosť UIP alebo pravdepodobného obrazu UIP na CT s vysokým rozlíšením (HRCT) u pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú biopsiu pľúc,

- Ak klinický kontext nie je typický pre IPF a/alebo HRCT obraz nie je definitívny alebo pravdepodobný obraz UIP a nesvedčí pre alternatívnu diagnózu, tak je v prípade akceptovateľného rizika výkonu potrebná chirurgická biopsia pľúc,
- Ak nie je k dispozícii bioptická vzorka pľúc, tak je možné stanoviť „pracovnú diagnózu IPF“ na základe starostlivého multidisciplinárneho zhodnotenia.

U všetkých pacientov s IPF, zvlášť s „pracovnou diagnózou IPF“ má byť v pravidelných intervaloch prehodnocovaná diagnóza IPF.

Obrázok č. 1: Diagnostický postup pri podozrení na idiopatickú pľúcnu fibrózu (upravené podľa ref. 2, skratky viď text)



Zdroj: autori štandardu

Klinický obraz

Najčastejším subjektívnym príznakom pri IPF je dýchavica zhoršujúca sa v priebehu mesiacov, často býva aj suchý dráždivý kašeľ. Pri fyzikálnom vyšetrení je typický auskultačný nález „suchého“ krepitu na bázach pľúc, ktorý pripomína šušťanie celofánu alebo rozpájanie suchého zipsu, často bývajú „paličkovité“ prsty (nechty tvaru hodinového sklíčka). Klinickému kontextu IPF zodpovedá: Vek > 60 rokov, absencia klinicky signifikantnej pracovnej alebo environmentálnej expozície a absencia známok systémového ochorenia spojiva. Klinickému kontextu IPF naopak nezodpovedá: mladší vek, potenciálna klinicky signifikantná pracovná alebo environmentálna expozícia a známky systémového ochorenia spojiva (7).

Funkčné testy pľúc

Z funkčných testov pľúc je typický nález reštrikčnej ventilačnej poruchy a redukcia difúznej kapacity pľúc (transfer faktora DLCO). Redukcia transfer faktora obvykle predchádza redukciu pľúcnych objemov. Funkčné testy pľúc je nevyhnutné indikovať u každého pacienta s nevysvetlenou dýchavicou a chýbanie obštrukčnej ventilačnej poruchy by malo byť v takomto prípade dôvodom na vyšetrenie difúznej kapacity pľúc.

RTG snímka hrudníka

Prehľadná RTG snímka hrudníka nie je pre diagnostiku IPF dôležitá a často môže byť nález úplne normálny, čo však nevylučuje diagnózu IPF. Môžu byť prítomné retikulácie, neskôr aj obraz pokročilých fibróznych zmien (obraz medového plástu – honeycombing) obojstranne bazálne a periférne. RTG snímka hrudníka môže mať význam aj v odhalení prípadnej inej príčiny ťažkostí pacienta. Pri podozrení na difúzne parenchýmové postihnutie pľúc, vrátane IPF, je aj pri normálnej RTG snímke hrudníka vždy indikované CT vyšetrenie s vysokým rozlíšením (HRCT).

Počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT)

Pri podozrení na IPF je kľúčovým vyšetrením počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT), ktorá môže byť pri typickom a pravdepodobnom obraze UIP a zodpovedajúcom klinickom kontexte postačujúca v stanovení definitívnej diagnózy IPF (1,2,7). Hodnotenie HRCT nálezov z hľadiska pravdepodobnosti obrazu kompatibilného s UIP/IPF ukazuje Tabuľka č. 2. Pri nejednoznačnom náleze je na potvrdenie diagnózy potrebná chirurgická biopsia z viacerých miest pľúc s histopatologickým vyšetrením (1,2,7). CT nález, ktorý nie je konzistentný s diagnózou IPF ešte nevylučuje možnosť IPF, ak je typický klinický kontext a histopatologický nález zodpovedajúci UIP (7). Familiálna forma IPF môže mať odlišný HRCT obraz, predovšetkým výraznejšie postihnutie aj horných pľúcnych polí, histopatologický nález môže byť častejšie s obrazom neurčitej fibrózy pľúc (7).

Tabuľka č. 2

HRCT kritériá obrazu obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP)

Obraz UIP	Pravdepodobný obraz UIP
Distribúcia: Bazálna predominancia (ojedinele difúzna) Periférna predominancia Distribúcia je často heterogénna	**Distribúcia:** Bazálna a subpleurálna predominancia Distribúcia je často heterogénna
Obraz: 1. Honeycombing 2. Retikulárny vzor s perifémymi trakčnými bronchiektáziami a bronchioloektáziami 3. Absencia nálezov svedčiacich o alternatívnej diagnóze	**Obraz:** 1. Retikulárny vzor s perifémymi trakčnými bronchiektáziami a bronchioloektáziami 2. Honeycombing nie je prítomný 3. Absencia nálezov svedčiacich o alternatívnej diagnóze
Obraz neurčitý pre UIP	**Obraz konzistentný skôr s non-IPF diagnózou**
Distribúcia: Variabilná alebo difúzna	**Distribúcia:** Fibróza s predominanciou v horných alebo stredných poliach Peribronchiálna predominancia s ušetrením subpleurálnych priestorov
Obraz: Známky fibrózy s nevýraznými znakmi svedčiacimi pre non-UIP obraz	**Obraz:** Niektorý z nasledujúcich znakov: Predominantne konsolidácie Extenzívne, jasné ground glass opacity (bez akútnej exacerbácie) Extenzívny mozaikový obraz s ostro definovaným lobulárnym air trappingom vo výdychu Difúzne noduly alebo cysty

Poznámka: Lynch, 2017

Biopsia pľúc a histopatologické vyšetrenie (viď Tabuľka č. 3)

Pri rozhodovaní o potrebe bioptického overenia diagnózy je nevyhnutné zohľadňovať hľadisko indikácie antifibróznej liečby a riziko výkonu. Chirurgická biopsia u pacientov s IPF predstavuje značné riziko komplikácií vrátane akútnej exacerbácie ochorenia, hlavne u jedincov s horšími pľúcnymi funkciami (Transfer faktor < 40 % referenčnej hodnoty). Pri jednoznačnom HRCT morfologickom náleze fibrotizujúceho pľúcneho procesu (t.j. retikulácie a periférne bronchioloektázie a/alebo obraz medového plástu a strata objemu pľúc) a zodpovedajúcom klinickom kontexte je možné spoľahlivo stanoviť diagnózu IPF a indikovať antifibróznu liečbu aj bez biopsie (1,2,7). Predpokladom diagnózy IPF aj pri histopatologicky potvrdenom obraze UIP je vylúčenie známej príčiny pľúcneho postihnutia (liekové poškodenie, systémové ochorenie, chronické štádium hypersenzitívnej pneumonitídy a pod.) (1,2,7). Pre získanie adekvátnej vzorky pľúc na bioptické vyšetrenie je potrebná chirurgická biopsia pľúc cestou video-asistovanej torakoskopie (VATS), ktorá prakticky nahradila v minulosti často využívanú torakotómiu (1,2). Pre úspešnosť diagnózy je nevyhnuté odobrať viac vzoriek pľúcneho tkaniva z rôznych častí pľúc. Vzorka tkaniva

z najviac postihnutej časti pľúc už nemusí byť diagnostická, pretože je prítomný nález pokročilej fibrózy charakteristickej pre „end stage“ štádiá viacerých fibrotizujúcich pľúcnych procesov (1,2).

Tabuľka č. 3

Histopatologické kritériá obrazu obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP)

	Všeobecné pravidlá	Špecifické kritériá
Definitívny obraz UIP	Prítomné všetky štyri kritériá a nie sú kritériá, ktoré môžu poukazovať na alternatívnu (non-UIP) diagnózu	Denzná fibróza spôsobujúca remodeláciu architektúry s častým honeycombingom; subpleurálna alebo paraseptálna distribúcia alebo oboje; fibroblastické uzlíky (“foci”) blízko denzných jaziev
Pravdepodobný obraz UIP	Prítomný iba honeycombing, alebo ťažký fibrózny proces, avšak nie sú prítomné všetky štyri kritériá pre UIP a zároveň nie sú kritériá, ktoré môžu poukazovať na alternatívnu (non-UIP) diagnózu	Iba honeycombing alebo denzná fibróza spôsobujúca remodeláciu architektúry s častým honeycombingom; škvrnité (“patchy”) postihnutie pľúc fibrózou; subpleurálna alebo paraseptálna distribúcia alebo oboje; fibroblastické uzlíky (“foci”) blízko jaziev môžu alebo nemusia byť prítomné
Neurčitý obraz pre UIP	Prítomnosť fibrotizujúceho procesu, ale s obrazom skôr non-UIP charakteru, alebo UIP charakteru, ale v inom kontexte ako IPF	Menej presvedčivé histologické zmeny ako tie, ktoré sú v nasledujúcej kategórii (ako ojedinelé fokusy centrilobulárneho poškodenia alebo jazvovatenia, zriedkavé granulómy alebo obrovské bunky, iba menší stupeň lymfoidnej hyperplázie alebo difúzneho zápalu alebo difúzna homogénna fibróza favorizujúca NSIP); tieto obrazy a diferenciálne diagnózy, ktoré prichádzajú do úvahy, sú súčasťou multidisciplinárnej diskusie a rozhodnutia týkajúceho sa multidisciplinárnej diagnózy IPF, alebo nie

Histopatologické kritériá obrazu obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP) (pokračovanie)

	Všeobecné pravidlá	Špecifické kritériá
Obraz konzistentný skôr s non-IPF diagnózou	Prítomný je buď vzor UIP s ďalšími obrazmi silno poukazujúcimi na alternatívnu diagnózu, alebo vzor non-UIP	Non-UIP vzor: Obraz iného fibrotizujúceho procesu - napr. fibrotizujúcej hypersenzitívnej pneumonitídy, fibrotizujúcej NSIP, OP, pleuroparenchýmovej fibroelastózy, histiocytózy z Langerhansových buniek alebo intersticiálnej fibrózy asociovanej s fajčením; UIP vzor s pridruženými nálezmi silno poukazujúcimi na alternatívnu diagnózu: napr. prominentné difúzne alveolárne poškodenie alebo organizujúca sa pneumónia (zvážiť akútnu exacerbáciu), granulómy (zvážiť hypersenzitívnu pneumonitídu, sarkoidózu, infekcie), výrazné infiltráty intersticiálnych zápalových buniek mimo oblastí UIP (zvážiť hypersenzitívnu pneumonitídu)

Poznámka: Lynch, 2017

Bronchoskopia

U časti pacientov, hlavne tých, ktorí nie sú vhodní na chirurgickú biopsiu pľúc (odmietanie, vysoké riziko) môže byť pre diagnostiku IPF postačujúca aj endoskopická kryobiopsia pľúc, ktorá umožňuje v porovnaní s klasickou transbronchiálnou biopsiou odobrať väčšie vzorky tkaniva (2,7). Potrebná je však dostatočná skúsenosť pracoviska odoberajúceho a analyzujúceho vzorku tkaniva s týmto výkonom a metodikou.

Klasická „kliešťová“ transbronchiálna biopsia pľúc (TBB) obvykle nie je diagnostická pre UIP pre nedostatočnú veľkosť vzorky, preto vo väčšine prípadov nie je indikovaná, okrem diferenciálne diagnostických požiadaviek na potvrdenie alternatívnej diagnózy podobne ako bronchoalveolárna laváž (1,2).

Celulárna analýza broncho-alveolárnej lavážnej tekutiny (BAL) nie je pre samotné stanovenie diagnózy IPF nevyhnutná, ale je plne opodstatnená ako súčasť širšej diferenciálnej diagnostiky difúznych parenchýmových ochorení pľúc na potvrdenie alebo vylúčenie inej alternatívnej diagnózy (1,2,7). Tak napríklad lymfocytóza v BAL tekutine signalizuje možnosť chronickej hypersenzitívnej pneumonitídy aj pri rádiologickom obraze UIP (8).

Ďalšie vyšetrenia

U každého pacienta s podozrením na IPF majú byť v čase diagnózy urobené základné vyšetrenia: diferenciálny krvný obraz, C-reaktívny proteín (CRP), sérový kreatinín, transaminázy, GMT, ALP a skríningová serologická diagnostika na prítomnosť systémového ochorenia (vyšetrenie reumatoidného faktora (RF), antinukleárnych protilátok (ANA) a protilátok proti citrulinovaným peptidom (anti-CCP) (1,2). V prípade, že sa v ďalšom priebehu ochorenia objavia prejavy možného systémového ochorenia, je potrebné tieto vyšetrenia opakovať, pretože postihnutie pľúc môže niekedy predchádzať systémovým prejavom (1,2). Ďalšie serologické vyšetrenia sú indikované pri cielenom podozrení na

niektoré systémové ochorenie. Systémové ochorenia môžu spôsobiť pľúcne zmeny s obrazom UIP, preto ich vylúčenie je podmienkou diagnózy IPF, ktorá je podľa definície limitovaná iba na pľúca (1,2).

Diferenciálna diagnostika IPF

Obraz UIP môže byť prítomný aj u systémových ochorení, predovšetkým reumatoidnej artritídy. Preto je nevyhnutné vždy aktívne pátrať po prejavoch systémového ochorenia spojiva, a to aj opakovane s prihliadnutím na ďalší vývoj ochorenia, pretože pľúcne zmeny môžu niekedy predchádzať systémové prejavy ochorenia. Pri systémových ochoreniach spojiva s typickým rádiologickým obrazom UIP v histologickom náleze často koexistujú aj iné obrazy, ako organizujúca sa pneumonia, výraznejšia chronická zápalová infiltrácia interstícia a lymfoidná hyperplázia vrátane folikulárnej bronchiolitídy (7).

Chronická hypersenzitívna pneumonia (exogénna alergická alveolitída) môže mať veľmi podobný rádiologický aj histopatologický obraz ako IPF. Dôležitá je identifikácia vyvolávateľa, t.j. podrobná pracovná a sociálna anamnéza vrátane analýzy domáceho prostredia a koníčkov pacienta. Napriek podrobnému pátraniu môže zostať vyvolávateľ neznámy, hlavne u chronickej formy, trvajúcej dlhší čas, vtedy môže pomôcť laboratórne vyšetrenie špecifických IgG. Na možnosť chronickej hypersenzitívnej pneumonie (CHP) upozorňuje aj nález lymfocytózy v bronchoalveolárnej lavážnej tekutine, ktorá je pri IPF neobvyklá. V HRCT obraze je pre CHP charakteristická predominancia fibrózy v horných a stredných pľúcnych lalokoch, peribronchovaskulárna fibróza, honeycombing, ale aj mozaikovitý obraz a známky „air trappingu“, ktorý je možné zachytiť hlavne na expiračných scanoch. Môžu byť prítomné centrilobulárne noduly a obvykle sú v porovnaní s IPF viac uchránené bazálne časti pľúc. Aj v histopatologickom obraze sa fibrózne zmeny výraznejšie zobrazujú v okolí dýchacích ciest, ktoré bývajú vždy postihnuté patologickým procesom, na rozdiel od IPF, kde sú dýchacie cesty ušetrené a diagnosticky dostatočnú vzorku môže priniesť transbronchiálna kryobiopsia. (7,8)

Fibrotizujúca nešpecifická pneumonia (NSIP) má podobný obraz hlavne s počiatočnými štádiami UIP, kedy ešte nie je rozvinutý obraz „honey combingu“, rozsah ktorého je najdôležitejším rozlišovacím kritériom v prospech UIP. Pri NSIP bývajú tiež relatívne ušetrené subpleurálne oblasti, čo je netypické pre UIP. V histologickom obraze je pre NSIP charakteristické uniformné zhrubnutie albveolárnych stien v dôsledku fibrózy, a zápalových zmien, bez známok honeycombingu. Fibroblastické uzlíky („foci“) obvykle nie sú prítomné, alebo len veľmi nenápadné (7).

Pleuro-parenchymálna fibroelastóza je veľmi zriedkavé ochorenie s predominantným postihnutím horných lalokov a v histologickom obraze s intra-alveolárnou fibrózou a s prominentnou elastózou v alveolárnom interstíciu, avšak môže koexistovať aj s UIP, alebo iným obrazom intersticiálnej fibrózy (7).

Liečba

V súčasnosti je z hľadiska medicíny založenej na dôkazoch opodstatnená liečba IPF iba pirfenidónom (štandardné dávkovanie 3x3 tbl á 267mg/denne) alebo nintedanibom (štandardné dávkovanie 2x1 cps á 150mg/denne), ktoré sú registrované na liečbu IPF (9). Tradičná liečba kortikosteroidmi a imunosupresívami, ktorá môže byť účinná pri iných typoch idiopatických intersticiálnych pneumónií neprináša pacientom s IPF signifikantný

benefit, naopak pri dlhodobej aplikácii spôsobuje nezanedbateľné vedľajšie účinky. Štúdia PANTHER (10) ukázala v porovnaní s placebom zvýšené riziko hospitalizácií a mortality pri liečbe IPF trojkombináciou kortikosteroidy, azathioprin a N-acetylcysteín. Ďalšie pokračovanie štúdie s monoterapiou N-acetylcysteínom pacientom v porovnaní s placebom tiež nepreukázalo žiadny benefit (11). Klinicky významný úspech nepriniesli ani štúdie s ďalšími potenciálne účinnými liekmi ako interferón gamma, bosentan, sildenafil, colchicín, cyclosporín A, etanercept, antikoagulanciá, imatinib a iné (1,9).

Pirfenidón je perorálna antifibrotická látka, ktorá inhibuje TGF-beta - mediátor, ktorý kontroluje viaceré bunkové funkcie vrátanie proliferácie a diferenciácie a má kľúčovú úlohu pri fibróze. Inhibuje tiež syntézu TNF-alfa, cytokínu s aktívnou úlohou pri zápale (12).
V štúdii ASCEND, do ktorej boli zaradení paciennti s IPF s hodnotami FVC 50-90% referenčnej hodnoty a hodnotami DLCO 30-90% referenčnej hodnoty, pirfenidón splnil primárny cieľ štúdie so 47,9 % redukciou počtu pacientov, ktorí zaznamenali zhoršenie FVC ≥ 10 % referenčnej hodnoty alebo zomreli a zároveň 132,5 % nárast počtu pacientov, u ktorých nedošlo k zhoršeniu FVC. Pirfenidón signifikantne (p = 0,04) redukoval zhoršenie tolerancie námahy vyjadrenej prejdenou vzdialenosťou pri 6-minútovom teste chôdzou a predĺžil čas do progresie ochorenia (p < 0,001) (13). Poolovaná analýza štúdií ASCEND a CAPACITY ukázala v porovnaní s placebom redukciou rizika smrti po roku liečby o 48 % (p = 0,01) a riziko úmrtia v dôsledku IPF o 68 % (p = 0,006) (13). Z hľadiska výskytu nežiadúcich účinkov prevládali gastrointestinálne a kožné príznaky (fotosenzitivita), ktoré však iba zriedka viedli k ukončeniu liečby (13). Pirfenidón môže spôsobiť aj závažné poškodenie pečene. (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/esbriet-pirfenidone-important-safety-update-new-recommendations-prevent-drug-induced-liver-injury)

Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy, zahŕňajúci receptory rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGFR) α a β, receptory fibroblastového rastového faktora (FGFR 1-3) a receptory vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora VEGFR 1-3. Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzbové miesto adenozíntrifosfátu (ATP) týchto receptorov a blokuje intracelulárnu signalizáciu. Nintedanib inhibuje aktiváciu signalizačných kaskád FGFR a PDGFR, ktoré sa kriticky zapájajú do proliferácie, migrácie a diferenciácie fibroblastov/myofibroblastov pľúc, typických buniek v patológii idiopatickej pľúcnej fibrózy (14).
Štúdie s nintedanibom (15) ukázali spomalenie poklesu FVC pri liečbe nintedanibom v porovnaní s placebom o 125,3 ml/rok (p<0,001) v štúdii INPULSIS-1 a o 93,7 ml/rok (p< 0,001) v štúdii INPULSIS-2. Do uvedených štúdií boli zaradení pacienti s hodnotami FVC ≥ 50% referenčnej hodnoty a hodnotami DLCO 30-79% referenčnej hodnoty. Nintedanib zároveň signifikantne redukoval aj počet akútnych exacerbácií IPF. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami boli tiež gastrointestinálne ťažkosti, vracanie, nauzea a hlavne hnačka, ktorá viedla k ukončeniu liečby u menej ako 5 % pacientov (15).
So zahájením liečby u pacientov so spoľahlivou diagnózou IPF podľa vyššie uvedených diagnostických kritérií sa nemá otáľať a nie je opodstatnené odkladanie liečby až po overení progredujúceho priebehu, pretože IPF má variabilný priebeh s rizikom akútnych zhoršení a včasná diagnóza so skorším zahájením liečby spomaľuje progresiu ochoreniu už vo včasných štádiách. Je preukázaný efekt liečby aj u pacientov s ešte dobrými pľúcnymi

objemami (16) aj u pacientov s obrazom „možného UIP“ obrazu na HRCT (17) podľa diagnostických kritérií ATS/ERS/ALAT z roku 2011 (1). Preto nové diagnostické kritériá ATS/ERS/ALAT z roku 2018 (2) zohľadnili dáta zo sledovania pacientov s „možným obrazom UIP“, upresnili diagnostické HRCT kritériá a posunuli možnosť stanovenia diagnózy IPF u každého pacienta so zodpovedajúcim klinickým kontextom a jasnými známkami fibrózy na HRCT (subpleurálne retikulácie a periférne bronchioloektázie s honeycombingom alebo bez honeycombingu) aj bez chirurgickej biopsie (2,7). V súčasnosti nie sú ešte dostatočne spoľahlivé dáta o efekte liečby v pokročilom štádiu ochorenia (FVC < 50 % RH a/alebo DLCO < 30-35 %RH), ale post hoc analýzy štúdií s nintedanibom aj pifrenidonom ukazujú na porovnateľný efekt na spomalenie progresie ochorenia aj v tejto skupine pacientov (18). Nevyhnutná je komplexná starostlivosť o týchto pacientov s paliatívnymi intervenciami už od stanovenia diagnózy, cez pravidelné kontroly stavu s včasnou indikáciou dlhodobej domácej oxygenoterapie, liečbou komorbidít a psychologickou podporou aj prostredníctvom pacientskych organizácií (18).

Monoterapia kortikosteroidmi, imunosupresívami ani N – acetylcysteínom (NAC), ako aj ich kombinácie, nie sú pre väčšinu pacientov s IPF prospešné, a preto ich nemožno odporúčať (8). Liečba NAC sa ukázala prospešná u nositeľov TT polymorfizmu génu TOLLIP (rs3750920), ale škodlivá pre nositeľov polymorfizmu CC tohto génu (5). Systémové kortikosteroidy je opodstatnené aplikovať pri akútnej exacerbácii IPF, a to až do dávky 1g/denne metylprednisolonu intravenózne, aj keď benefit tohto postupu nie je jednoznačne dokázaný (1,9). Odporúčaná je aj liečba gastro - ezofágového refluxu (aj asymptomatického), ktorý je veľmi častým nálezom u pacientov s IPF (asi v polovici prípadov je asymptomatický) a môže zhoršovať priebeh ochorenia (1,9). Z nefarmakologických intervencií môže byť prospešná pľúcna rehabilitácia, v prípade hypoxémie a splnení kritérií je indikovaná dlhodobá domáca oxygenoterapia (DDOT) a u pacientov, ktorí spĺňajú kritériá, aj zaradenie do transplantačného programu a transplantácia pľúc (1,9). V prípade „end stage“ ochorenia je indikovaná iba maximálna paliatívna starostlivosť, umelá pľúcna ventilácia pre prakticky beznádejnú prognózu u väčšiny pacientov s IPF nie je indikovaná (1,9).

Prognóza

IPF je spojená s progresívnym poklesom pľúcnych funkcií, zhoršovaním klinického stavu a spravidla vedie k fatálnemu koncu. Priemerné prežívanie je uvádzané v rozsahu 2-3 rokov od stanovenia diagnózy (1). Prognóza pacientov s IPF je často horšia ako u pacientov s malígnymi ochoreniami ako sú karcinóm prostaty, prsníka, štítnej žľazy aj hrubého čreva. Priebeh ochorenia však môže mať niekoľko scenárov: 1. postupné pomalé, ale kontinuálne zhoršovanie pľúcnych funkcií a klinického stavu, 2. rýchla progresia ochorenia, 3. prechodná stabilizácia stavu, 4. akútne zhoršenie ochorenia. Vzhľadom k značnej variabilite priebehu ochorenia a rozsahu zmien v čase stanovenia diagnózy je hodnotenie stavu pacienta komplexné s posúdením nálezov v čase stanovenia diagnózy (funkčné testy a rozsah a charakter zmien na HRCT) a hodnotenie dynamiky zmien (hlavne funkčné testy pľúc) pri pravidelnom monitorovaní (1). V súčasnosti nie je dosiahnutá dohoda na najvhodnejšom multifaktoriálnom hodnotení (skóre) závažnosti IPF. Z prognostického hľadiska je potrebné identifikovať pacientov s rizikom úmrtia do 2 rokov a podľa možnosti ich indikovať

k transplantácii pľúc. Faktory, ktoré signalizujú zvýšenú mortalitu u pacientov s IPF ukazuje Tabuľka č. 4.

Tabuľka č. 4

Faktory signalizujúce zvýšené riziko mortality u pacientov s IPF	
Prediktory zvýšenej mortality pri IPF	
Východiskové faktory	Longitudinálne faktory
Stupeň dyspnoe	Zhoršenie stupňa dyspnoe
DLCO < 40 % RH	Zhoršenie FVC ≥ 10 % absolútnej hodnoty
Desaturácia ≤ 88 % pri 6MWT	Zhoršenie DLCO ≥ 15 % absolútnej hodnoty
Rozsah honeycombingu na HRCT	Zhoršenie fibrózy na HRCT
Pľúcna hypertenzia	

Poznámka: DLCO - difúzna kapacita pľúc, 6MWT – 6 minútový test chôdzou, FVC – úsilná výdychová vitálna kapacita pľúc (Raghu, 2011)

Akútne zhoršenie IPF

U niektorých pacientov s IPF (5-10 % všetkých pacientov s IPF) sa môžu vyskytnúť nepredvídateľné akútne zhoršenia klinického stavu vyvolané sekundárnymi komplikáciami ako napr. infekcie, mikroaspirácia, srdcové zlyhávanie, pľúcna embólia, pneumotorax a pod., alebo v dôsledku nerozpoznanej príčiny (1). Tieto akútne udalosti môžu byť fatálne alebo môžu spôsobiť podstatné a ireverzibilné zhoršenie stavu pacienta. Frekvencia týchto udalostí nie je známa a nedá sa predpovedať. Ako akútnu exacerbáciu IPF označujeme akútne zhoršenie respiračných ťažkosti so známkami difúzneho alveolárneho poškodenia (DAD) (19). Exacerbáciu IPF môžu vyvolať identifikovateľné príčiny - napríklad infekcie, mikroaspirácia, environmentálne faktory, BAL aj chirurgická biopsia pľúc (1,19). Ak nie je známa príčina, označuje sa ako akútna exacerbácia neznámej príčiny. Zhoršenie sa prejavuje zvýraznením dýchavice, kašľa, často aj s expektoráciou v priebehu posledného mesiaca, zhoršujú sa pľúcne funkcie a oxygenácia. Histologicky a v HRCT obraze sa obvykle manifestuje ako obraz difúzneho alveolárneho poškodenia (DAD) s konsolidáciami (OP) alebo bez nich na pozadí obrazu UIP (19).

Diagnostické kritériá akútnej exacerbácie IPF (19):

- Predchádzajúca alebo paralelná diagnóza IPF,
- Akútne zhoršenie alebo rozvoj dýchavice v poslednom mesiaci v dôsledku postihnutia pľúcneho parenchýmu,
- HRCT s novými bilaterálnymi ground glass opacitami (GGO) s konsolidáciami alebo bez konsolidácií,
- Klinický obraz konzistentný s difúznym alveolárnym poškodením (DAD).

Pri akútnom zhoršení IPF je nevyhnutné pátrať po sekundárnej príčine zhoršenia (infekčná komplikácia, pneumotorax, lieková toxicita, malignita, srdcové zlyhávanie, pľúcna embólia a pod.) s následnou terapeutickou intervenciou zameranou na vyvolávajúcu príčinu. V prípade nerozpoznateľnej príčiny je potrebné rozhodnúť o ďalšom postupe, čo môže byť pri „end stage“ zhoršení ochorenia paliatívna starostlivosť, pri menej pokročilom ochorení maximálna

podporná starostlivosť s korekciou hypoxémie a zvážením pulzu kortikoterapie, alebo urýchlenie procesu transplantácie ak je pacient zaradený v transplantačnom programe (1,9,19).

Posudková činnosť

Z posudkového hľadiska, podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení , v znení neskorších predpisov, idiopatická pľúcna fibróza spravidla podmieňuje dočasnú pracovnú neschopnosť maximálne 52 týždňov a takmer vo všetkých prípadoch po skončení tejto doby podmieňuje invaliditu s mierou poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť až do 90% v závislosti od závažnosti funkčného postihnutia pľúc.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Zásady komplexnej liečebnej starostlivosti

Komplexná liečebná starostlivosť u každého pacienta s IPF má zahrňovať:

- Edukáciu pacienta,
- Preventívne opatrenia a liečbu komorbidít,
- Liečbu a monitorovanie ochorenia,
- Paliatívnu starostlivosť.

Najlepší spôsob objektívneho monitorovania priebehu ochorenia je pomocou funkčných testov pľúc. Nevyhnutné je vyšetrovať najmä FVC a DLCO, ktoré by sa mali vykonávať každé 3 mesiace, v jednotlivých prípadoch aj častejšie podľa stavu pacienta a priebehu ochorenia (1). Pokles FVC o ≥ 10 % a/alebo DLCO ≥ 15 % svedčí o progresii ochorenia. Jednotlivý pokles FVC < 5 % a/alebo DLCO < 10 % ešte nemusí znamenať progresiu, ale systematický pokles aj o tieto menšie hodnoty je známkou progresie (1) (kumulovaný pokles za rok v konečnom dôsledku prekročí zmenu FVC o 10 % a/alebo DLCO o 15 %). U neliečených pacientov s IPF je priemerný pokles FVC v absolútnych hodnotách podľa klinických štúdií cca 200ml/rok (13,15). Pravidelné rutinné HRCT kontroly nie sú v nekomplikovaných prípadoch nevyhnutné, pretože zhoršovanie symptómov a funkčných parametrov dostatočne odráža progresiu ochorenia (1). Potrebné je aj pravidelné sledovanie oxygenácie (saturácia krvi kyslíkom a podľa potreby aj krvné plyny) a včasná indikácia dlhodobej domácej oxygenoterapie (DDOT)(1). Echokardiografia je indikovaná na posúdenie možnosti pľúcnej hypertenzie hlavne v prípade výraznejšie redukovanej difúznej kapacity pľúc (DLCO < 40 % RH), čo má význam z prognostického hľadiska a pre potrebu včasnej indikácie DDOT (1). Pľúcne zmeny môžu predchádzať nástup iných prejavov systémového ochorenia, preto je v opodstatnených prípadoch potrebné opakovane využiť serologické vyšetrenia na ich odhalenie, hlavne ak sa v priebehu času stupňuje podozrenie na takéto ochorenie (1). Perspektívne je možné očakávať aj klinické využitie niektorých biomarkerov (surfactant protein D, matrix metalloproteináza 7, CA19-9, CA-125) (20). Hodnoty surfaktantového proteínu D a CA 19-9 korelujú s progresiou ochorenia a marker CA-125 s mortalitou pacientov s IPF (20).

Literatúra

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788–824.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: e44–e68.
3. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbart R et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Eur Respir J 2015; 46: 604–606
4. Lim R, Ricardo SD and Sievert W. Cell-Based Therapies for Tissue Fibrosis. Front. Pharmacol. 2017; 8: 633.doi: 10.3389/fphar.2017.00633
5. Kaur A, Mathai SK and Schwartz DA . Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment. Front. Med. 2017; 4:154. doi: 10.3389/fmed.2017.00154
6. An official ATS/ERS statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733–748.
7. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. Lancet Respir Med 2017; published online Nov 15. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
8. Vasakova M, Morell F, Walsh S et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 680–689.
9. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline:treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192(2): e3–19.
10. Raghu G, Anstrom KJ, King TE et al. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2012;366:1968-77.
11. Martinez FJ, Anstrom KJ, King TE et al. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370: 2093-2101.
12. Hisatomi K, Mukae H, Sakamoto N et al.: Pirfenidone inhibits TGF-β1-induced over-expression of collagen type I and heat shock protein 47 in A549 cells. BMC Pulmonary Medicine 2012;12:24.
13. King TE , Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370:2083-2092.
14. Wollin L, Wex E, Pautsch A et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2015; 45: 1434–1445.
15. Riceldi L, Du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370: 2071-2082.
16. Kolb M, Richeldi L, Behr J et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. Thorax 2017;72:340–346.
17. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 78–85.
18. Caminati A, Cassandro R, Torre O et al. Severe idiopathic pulmonary fibrosis: what can be done? Eur Resp Rev 2017; 26:170047(https.//doi.org/10.1183/16000617.0047-2017).
19. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. Eur Respir J 2015; 46: 512–520.
20. Maher TM, Oballa E, Simpson JK et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. Lancet Respir Med 2017; 5: 946–55

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu u dospelých

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0160	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Imrich Mucska

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

spánkové poruchy dýchania, syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu, polysomnografia, videopolysomnografia, pulzoxymetria, polygrafia, CPAP liečba

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	apnoicko-hypopnoický index
AI	apnoický index
AIM	anesteziológia a intenzívna medicína
AutoBiPAP	automatic Bilevel Posstive Airway Pressure, dvojúrovňová neinvazívna ventilácia s automatickou úpravou tlaku
AutoCPAP	automatic Continuous Positive Airway Pressure, neinvazívna ventilácia s Automatickou úpravou tlaku
AutoSV BiPAP	dvojúrovňová neinvazívna ventilácia s automatickou tlakovou podporou
AVAPS BiPAP	dvojúrovňová neinvazívna ventilácia BiPAP s objemovou podporou – Bilevel Possitive Airway Pressure, dvojúrovňová pretlaková neinvazívna ventilácia
BMI	Body Mass Index, index telesnej hmotnosti
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure, neinvazívna ventilácia s kontinuálnym tlakom
EAS	electric auricular sitmulation, aurikulárna elektrostimulácia
EEG	elektroencefalogram
EKG	elektrokardiogram
EMG	elektormyogram
EOG	elektrookulogram
ESS	Epworth Sleep Scale, Epwortská škála ospalosti
HDC	horné dýchacie cesty
CHOCHP	chronická obštrukčná choroba pľúc
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
KVS	kardiovaskulárny systém
LAUP	Laser-assisted uvulopalatoplasty, laserová uvulopalatopalastika
MKCH	Medzinárodná klasifikácia chorôb
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCMP	náhla cievna mozgová príhoda
NIPV	Nonivasive Possitive Pressure Ventilation, neinvazívna pretlaková ventilácia
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu
PaF	pneumológia a ftizeológia
PG	polygrafia
PSG	polysomnografia
RDI	Respiratory Disturbance Index, index respiračných zmien
REI	index respiračných zmien
RERA	respiratory effort-related arousal, dychové úsilie s prebúdzacou reakciou
RFITT	radio-frequency induced thermotherapy, radiofrekvenčná termoplastika
SLS	Slovenská lekárska spoločnosť

TST	Total Sleep Time, celková doba spánku
UPPP	Uvulopalatopharyngoplasty, uvulopalatofaryngoplastika
videoPSG	videopolysomnografia

Kompetencie

Všeobecný lekár alebo lekár akejkoľvek špecializácie, ktorý sa zaoberá diagnostikou a liečbou ochorení, ktoré môžu byť spôsobené syndrómom spánkového apnoe, alebo priebeh daných ochorení môže syndróm spánkového apnoe zhoršovať, na podklade zhodnotenia spánkovej anamnézy, po vyhodnotení spánkových dotazníkov a fyzikálnom vyšetrení odošle pacienta k špecialistom, ktorí sa venujú problematike spánkovej medicíny: pneumoftizeológ, neurológ, anestéziológ a intenzivista, otorinolaryngológ, internista, psychiater, pediater.

Odbornú spôsobilosť na vyhodnotenie polysomnografického vyšetrenia má lekár, ktorý má špecializáciu aspoň v jednom zo špecializačných odborov: pneumológa a ftizeológia, vnútorné lekárstvo, neurológia, anestéziológia a intenzívna medicína, pediatria, otorinolaryngológia, psychiatria, a zároveň má úspešne absolvovaný kurz v polysomnografii pre lekárov organizovaný Slovenskou spoločnosťou spánkovej medicíny na akreditovanom pracovisku alebo úspešne ukončenú certifikovanú pracovnú činnosť „Somnológia“. Multidisciplinárny tím okrem lekára a sestry môžu tvoriť klinický fyzik, psychológ, fyzioterapeut, asistent výživy, sociálny pracovník. Sestra vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi.

Úvod

Syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu (OSAS) je porucha dýchania počas spánku s prestávkami v dýchaní (apnoe) a/alebo plytkým dýchaním (hypopnoe). Termínom apnoe označujeme nedýchanie počas spánku trvajúce 10 sekúnd a viac. Termínom hypopnoe označujeme stav, pri ktorom sa dýchanie nepreruší, ale dychový objem sa redukuje na viac ako 50 % východzej hodnoty.

Závažnosť ochorenia vyjadrujeme indexami. Apnoický index (AI) určuje počet prestávok v dýchaní za hodinu spánku. Aj hypopnoické zmeny v dýchaní majú závažné kardiovaskulárne dôsledky. V súčasnosti sa používa termín apnoicko-hypopnoický index (AHI), t. j. počet apnoických a hypopnoických epizód za hodinu spánku. Index respiračných porúch (RDI – respiratory disturbance index) hodnotí všetky respiračné udalosti za hodinu spánku vrátane tzv. RERA (respiratory-effort related arousal). V diagnostike OSAS sa prednostne využíva index AHI.
Apnoe zvyčajne trvá 10 - 40 sekúnd, môže však niekedy trvať minútu až dve minúty a u pacientov počas spánku sa apnoe a hypopnoe môže vyskytnúť 100 – 700 krát za noc.

OSAS patrí medzi najčastejšie spánkové poruchy dýchania. Má závažné kardiovaskulárne, metabolické, neuropsychiatrické a onkologické následky, ktoré môžu viesť k závažným komplikáciám a život ohrozujúcim stavom. Zmeny v dýchaní vedú k nekvalitnému spánku

s častými podvedomými a niekedy i vedomými prebudeniami s následnou nadmernou dennou spavosťou s rizikom mikrospánkov.

Prevencia

Prevencia OSAS spočíva v pozitívnom ovplyvňovaní, resp. eliminácii rizikových faktorov, ktoré sa podieľajú na vzniku OSAS, čím môžeme predchádzať vzniku kardiovaskulárnych, metabolických a neuropsychiatrických komplikácií, t. j. predovšetkým zahájením včasnej liečby OSAS s klinickými prejavmi obštrukčného spánkového apnoe s poklesmi saturácie a s prebúdzajúcimi reakciami.

Epidemiológia

OSAS je najčastejšou spánkovou poruchou dýchania (75 – 80 %), ktorá sa vyšetruje v spánkových laboratóriách (Vishesh, Kapur a kol., 2017). Známou skutočnosťou je i fakt, že OSAS je v celosvetovom meradle poddiagnostikovanou nozologickou jednotkou, pričom 80 – 90 % pacientov nie je diagnostikovaných (Kapur, 1999).

Výskyt OSAS v bežnej populácii sa udáva u 14 % mužov a 5 % žien pri definovaných kritériách indexu AHI ≥ 5/hodinu spánku a pri desturáciách ≥ 4 % vrátane hypopnoických epizód (Franklin, Lindberg, 2015). Pomer výskytu OSAS u mužov a žien je 3-5:1, pričom výskyt OSAS u žien sa významne zvyšuje po menopauze (Peppard a kol., 2013). Muži predisponujú viac k OSAS pre androgénny typ ukladania tuku do oblasti krku a abdomenu. Najvýraznejší výskyt OSAS je u mužov medzi 25. - 55. rokom života (Peppard a kol., 2013).

V súčasnosti sú známe viaceré rizikové faktory, ktoré môžu viesť k vývoju OSAS. Najzávažnejšími rizikovými faktormi pri OSAS sú obezita a mužské pohlavie. Ďalšími významnými rizikovými faktormi sú vek, genetika, kraniofaciálne deformity, fyzická inaktivita, fajčenie, konzumácia alkoholu, hypotyreóza, zníženie funkcie svalov horných dýchacích ciest, cerebrovaskulárne ochorenia a neuromuskulárne poruchy.

Obezita predstavuje hlavný predispozičný rizikový faktor vzniku OSAS a zvyšuje výskyt tohto ochorenia 10 - 14 násobne (Kryger a kol., 2014). Obezita centrálneho typu je charakterizovaná ukladaním tuku najmä v oblasti krku a faryngu, čím nepriamo predisponuje ku kolapsu dýchacích ciest v danej oblasti, ale i nepriamo ukladaním do oblasti brucha s následnou zmenou dychového cyklu s hypoventiláciou počas spánku.

Ďalším významným neovplyvniteľným rizikovým faktorom pre rozvoj OSAS je mužské pohlavie. Muži majú v porovnaní so ženami 3 až 5 násobne vyššie riziko vzniku OSAS a najvýraznejšia prevaha mužov je medzi 25. – 55. rokom života (Peppard a kol., 2013). Dôvody pohlavnej odlišnosti nie sú celkom jasné. Vysvetlením môže byť rozdielna anatómia a fyziológia horných dýchacích ciest. Svoju úlohu môžu u mužov zohrávať i androgény, ktoré inhibujú svalovinu horných dýchacích ciest, pričom u žien estrogén a progestéron môžu stimulovať napätie svalstva horných dýchacích ciest. Úlohu môže zohrávať u mužov i centrálna obezita v porovnaní s periférnou u žien.

Patofyziológia

Príčinou OSAS je uzatvorenie priechodnosti hltana, čo je spôsobené kolapsom horných dýchacích ciest v uvedenej oblasti v dôsledku zapadnutia koreňa jazyka a mäkkého podnebia k zadnej stene hltana. Napriek nadmernému dychovému úsiliu sú horné dýchacie cesty počas spánku epizodicky nepriechodné. Výsledkom prestávky v dýchaní (apnoe) je prehlbujúci sa nedostatok vzduchu s asfyxiou až kým nenastane krátke prerušenie spánku, tzv. prebúdzajúcou reakciou (arousal), a obnovením prietoku vzduchu a tým dýchania. Po prerušení asfyxie sa obnoví dýchanie s možným hlasitým chrápaním a pacient sa rýchlo vracia do spánku. Tieto zmeny sa cyklicky opakujú, u niektorých pacientov 50 - 70 krát počas hodiny spánku. Kolaps v orofaryngeálnej oblasti vznikne, keď tlak v oblasti hltana klesne po jeho kritickú hodnotu (Kryger a kol., 2014).

Patofyziologické následky neliečeného OSAS rezultujú z fragmentovaného spánku, intermitentnej hypoxie a hyperkapnie, ďalej zo zmien intratorakálneho tlaku a z nárastu sympatikovej aktivity. Pacienti s neliečeným OSAS trpia nadmernou únavnosťou a nadmernou dennou spavosťou. Zhoršuje sa ich vigilita, koncentrácia, kognitívne funkcie, sociálne väzby a celkovo kvalita ich života. V dôsledku mikrospánkov sú ohrození zvýšeným rizikom dopravných nehôd a pracovných úrazov. Neliečení pacienti majú zvýšené riziko vývoja kardiovaskulárnych ochorení – artériovej a pľúcnej hypertenzie, ischemickej choroby srdca, kongestívneho srdcového zlyhávania, arytmií a cievnych mozgových príhod.

OSAS je tiež asociované s metabolickou dysreguláciou s vývojom glukózovej intolerancie a diabetu melitu ako aj s rizikom negatívneho vplyvu na niektoré onkologické ochorenia, napr. karcinóm prsníka (Martiney-Garcia, a kol., 2012). Nediagnostikované a neliečené OSAS zaťažuje rozpočet z ekonomického hľadiska pre finančne nákladnú liečbu najmä kardiovaskulárnych a metabolických komplikácií.

Klasifikácia

Syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu (OSAS) patrí do skupiny porúch spánku (Tabuľka č. 1) a podskupiny spánkových porúch dýchania (Tabuľka č. 2). Rozdeľuje sa na OSAS u dospelých a OSAS u detí (ICSD-3, 2014).

Tabuľka č. 1

Rozdelenie porúch spánku podľa ICSD-3	
1.	Nespavosť - Insomnia - G 47.0
2.	Spánkové poruchy dýchania - G 47.39
3.	Centrálne poruchy s hypersomniou - G 47.30
4.	Poruchy cirkadiánneho rytmu spánku a bdenia - G 47.1
5.	Parasomnie - G 47.8
6.	Poruchy pohybu spojené zo spánkom - G 47.8
7.	Somatické a neurologické choroby spojené so spánkom
8.	Kódovanie porúch spánku navodených návykovými látkami podľa MKCH 10

Zdroj: MKCH, 2014

Tabuľka č. 2

Rozdelenie spánkových porúch dýchania podľa ICSD-3	
1.	Syndróm obštrukčného spánkového apnoe/hypopnoe - G 47.31
2.	Syndrómy s centrálnym spánkovým apnoe - G 47.30
3.	Choroby s hypoventiláciou asociované so spánkom - G 47.32
4.	Choroby s hypoxémiou asociované so spánkom - G 47.32
5.	Samostatné syndrómy a varianty normy spánkových porúch dýchania - chrápanie R 06.88

Zdroj: MKCH, 2014

Závažnosť syndrómu obštrukčného spánkového apnoe/hypopnoe u dospelých klasifikujeme podľa indexu AHI (index apnoicko-hypopnoických respiračných epizód za hodinu spánku):

1. Nezávažný stupeň OSAS: AHI 5,0 – 14,9/hod. spánku.
2. Stredne závažný stupeň OSAS: AHI 15,0 – 29,9/hod. spánku.
3. Závažný stupeň OSAS: AHI ≥ 30,0/hod. spánku.

Klinický obraz

Hlavnými dennými prejavmi OSAS je nadmerná denná spavosť, ktorá je prítomná u 70 - 90 % pacientov s OSAS a akustický nočný prejav - intenzívne hlasité chrápanie prerušované apnoickými pauzami (Šonka, Nevšímalová a kol., 2007). Chrápanie je prítomné niekoľko rokov pred ostatnými prejavmi. Po určitom čase nadobudne iný charakter, kedy sa z kontinuálneho habituálneho chrápania stane chrápanie prerušované periodickými epizódami ticha, ktoré korešpondujú s apnoickými pauzami pri oklúzii HDC. Následne po apnoe je vždy charakteristické veľmi hlasité chrápanie, ktoré je závislé aj od polohy tela. Pacient nemusí

o apnoických epizódach vedieť, môže sa sťažovať na prerušovaný spánok a pocit nedostatku vzduchu. Väčšina pacientov udáva rannú únavnosť i po dostatočne dlhom spánku, suchosť v ústach po zobudení a môžu sa vyskytnúť i ranné bolesti hlavy.

Nadmerná denná spavosť je spôsobená fragmentáciou spánku s narušením jeho fyziologickej architektúry pri opakujúcich sa apnoických epizódach. Stupeň dennej spavosti je priamo úmerný redukcii spánku v noci. V počiatočných štádiách ochorenia sa spavosť prejavuje pri pasívnej činnosti – pacienti zaspávajú pri sledovaní televízie, pri čítaní. Pri progresii ochorenia sa hypersomnia rozširuje i na všetky denné aktivity - napr. aj počas vedenia motorového vozidla s rizikom mikrospánku. U pacientov s OSAS je až 7x vyšší výskyt dopravných nehôd v dôsledku mikrospánku (Tregear, 2009).

Obštrukcia HDC, hypoventilácia, prebúdzanie sa zo spánku, ktoré sú charakteristické pre OSAS, majú dôležitú úlohu v patogenéze kardiovaskulárnych (KVS) ochorení. V súčasnosti sa OSAS považuje za rizikový faktor KVS ochorení najmä v prítomnosti obezity a vyššieho veku. U pacientov s OSAS a KVS komplikáciami je zaznamenaná vyššia morbidita ako aj mortalita (Punjabi a kol., 2009). Medzi KVS komplikácie OSAS patrí artériová hypertenzia, arytmie, akcelerácia aterosklerózy, ischemická choroba srdca, pľúcna hypertenzia, chronické ľavokomorové zlyhávanie srdca, cerebrovaskulárne ochorenia, náhla smrť v spánku – fatálna dysrytmia, akútny infarkt myokardu, náhla cievna mozgová príhoda. U pacientov s OSAS je artériová hypertenzia veľmi častá. Spočiatku ide o prechodný vzostup krvného tlaku počas spánku (nokturálna hypertenzia, non-dipper). V neskoršej fáze môže dôjsť k progresii a fixácii hypertenzie aj počas dňa. Artériová hypertenzia sa vyskytuje u 55 - 80 % pacientov s OSAS a naopak u hypertonikov je výskyt OSAS až v 45 - 83 % (Budhirajaal, 2010).

Typickým pacientom s OSAS je muž vo vekovej skupine 25 - 55 rokov s obezitou (BMI ≥ 30 kg/m2), širším krkom (obvod krku ≥ 40cm), fajčiar, s prítomnou dennou spavosťou, s hlasitým prerušovaným chrápaním, so sedavým zamestnaním a s nárastom telesnej hmotnosti v posledných 5 - 10 rokoch.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Anamnéza a spánkové dotazníky

Pri podozrení na diagnózu OSAS je dôležitá dôkladná spánková anamnéza predovšetkým nepriama od partnerky alebo partnera, ktorí nám poskytnú presnejšie informácie o povahe chrápania a nočných prejavoch OSAS.

V skríningu OSAS sa používajú spánkové dotazníky: Dotazník na skrínovanie OSAS validovaný Slovenskou spoločnosťou spánkovej medicíny a dotazník zameraný na dennú ospalosť - Epwortská škála spavosti (ESS) (v prílohe).

Fyzikálne vyšetrenie

Fyzikálne vyšetrenie je zamerané na zhodnotenie lokálneho nálezu v oblasti orofaryngu a obezity. Závažnosť obezity sa stanovuje výpočtom indexu BMI (Body Mass Index),

ale i so zmeraním obvodu krku a brucha. Obvod krku je signifikantne väčší u pacientov s OSAS, pričom vzťah obvodu krku a závažnosťou OSAS je lineárny (Davies a kol., 1992).

Skríningové vyšetrenia

Ambulantne je možné využiť skríningové vyšetrenia OSAS jednoduchšími prenosnými monitorovacími prístrojmi - pulzoxymetria alebo polygrafia (PG). V prípade nokturálneho pulzoxymetrického vyšetrenia sa transkutánne monitoruje pulzová frekvencie a sýtenie hemoglobínu kyslíkom. Ak je index desaturačných zmien nad 5/hod. a je pozitívna spánková anamnéza, pacient je indikovaný na vyšetrenie do spánkového laboratória (Collop a kol., 2007). Polygrafia zaznamenáva minimálne štyri základné parametre: transkutánne pulzoxymetriu, polohu tela, oronazálnu ventiláciu a chrápanie.

Vyšetrenie v spánkovom laboratóriu

Základným vyšetrením v spánkovom laboratóriu je celonočná polysomnografia (PSG), ktorá zahŕňa najmenej 6 hodín trvajúce nočné kontinuálne zaznamenávanie a následné hodnotenie podľa nižšie uvedených biologických signálov: elektroencefalogram (EEG) minimálne z dvoch štandardných zvodov (C4A1, C3A2), elektrookulogram (EOG) oboch očí, elektromyogram (EMG) svalov brady, elektrokardiogram (EKG) minimálne jedného modifikovaného bipolárneho zvodu, oronazálne snímanie prietoku vzduchu v dýchacích cestách, dýchacie úsilie (pohyby hrudníka a brucha, aktivita dýchacích svalov alebo pleurálny tlak), zvuk chrápania, poloha tela vyšetrovaného subjektu, sýtenie hemoglobínu kyslíkom – oxymetria, pohyby dolných končatín. Vyšetrenie, ktoré neobsahuje všetky uvedené modality, nie je možné označiť ako polysomnografické.

Celonočná videopolysomnografia (videoPSG) je celonočné polysomnografické vyšetrenie rozšírené o celonočný videozáznam pri infračervenom svetle.

Odbornú spôsobilosť na realizovanie nočného polysomnografického záznamu (príprava pacienta, záznam, kontinuálna kontrola jeho kvality a vedenie písomného záznamu o priebehu vyšetrenia) je oprávnená vykonávať osoba s ukončeným stredoškolským vzdelaním s maturitou na Strednej zdravotníckej škole, resp. sestra s ukončeným vysokoškolským vzdelaním prvého a/alebo druhého stupňa v študijnom odbore ošetrovateľstvo a zároveň úspešne absolvovala kurz v polysomnografii na akreditovanom pracovisku, alebo osoba, ktorá úspešne absolvovala kurz v polysomnografii pre sestry a laborantov organizovaný Slovenskou spoločnosťou spánkovej medicíny na akreditovanom pracovisku. Odbornú spôsobilosť na vyhodnotenie polysomnografického vyšetrenia má lekár, ktorý má špecializáciu aspoň v jednom zo špecializačných odborov: pneumológia a ftizeológia, vnútorné lekárstvo, neurológia, anesteziológia a intenzívna medicína, pediatria, otorinolaryngológia, psychiatria, a zároveň má úspešne absolvovaný kurz v polysomnografii pre lekárov organizovaný Slovenskou spoločnosťou spánkovej medicíny na akreditovanom pracovisku alebo úspešne ukončenú certifikovanú pracovnú činnosť „Somnológia“.

Minimálne personálne zabezpečenie pracoviska je jedna osoba oprávnená na vykonávanie vyšetrenia a jedna osoba oprávnená na hodnotenie vyšetrenia. Za kontrolu kvality vyšetrení zodpovedá osoba s oprávnením na hodnotenie vyšetrenia.

Technické zabezpečenie, metodika PSG vyšetrenia, postup priebežnej kontroly kvality a vyhodnotenia záznamu je uvedené v Metodickom odporúčaní hlavného odborníka MZ SR z r. 2009 o realizácii Celonočného polysomnografického a videopolysomnografického vyšetrenia (Rozborilová E. a kol., 2009). Základnými respiračnými indexmi snímaných parametrov PSG / videoPSG vyšetrenia sú: RDI – index respiračných zmien, AHI - index apnoicko-hypopnoických respiračných zmien, ODI – index desaturačných zmien (pokles saturácie ≥ 4%). Desaturačný index a respiračné indexy (RDI, AHI), index prebúdzacích reakcií (AI) sa prepočítavajú na hodinu spánku.

Diagnóza OSAS je definovaná respiračným indexom RDI alebo AHI ≥ 5/hodinu spánku, pričom index respiračných zmien sumarizuje výskyt obštrukčných a zmiešaných apnoických epizód a obštrukčných hypopnoických epizód (Vishesh, Kapur a kol., 2017).

Diagnostické kritéria OSAS podľa Medzinárodnej klasifikácie porúch spánku (ICSD 3) z r. 2014:

A. Prítomnosť jedného alebo viacerých symptómov:
   1. Nadmerná spavosť, neosviežujúci spánok, denná únavnosť alebo nespavosť.
   2. Pacient sa budí na prestávky v dýchaní, dusenie alebo lapavé dýchanie.
   3. Partner / partnerka pozoruje habituálne chrápanie, prestávky v dýchaní alebo obe počas spánku partnera / partnerky.
   4. Pacient má v anamnéze diagnostikovanú artériovú hypertenziu, ischemickú chorobu srdca, fibriláciu predsiení alebo diabetes mellitus 2. typu, má nadmernú dennú spavosť a/alebo poruchu kognitívnych funkcií.

B. Polysomnograficky alebo polygraficky potvrdených päť alebo viac predominantne obštrukčných respiračných epizód (obštrukčné a zmiešané apnoe, hypopnoe, alebo RERA – respiratory effort related arousals) za hodinu spánku alebo za hodinu monitorovania pri polygrafickom vyšetrení.

Alebo:

C. PSG alebo PG vyšetrením potvrdených pätnásť alebo viac predominantne obštrukčných respiračných epizód (obštrukčné a zmiešané apnoe, hypopnoe, alebo RERA za hodinu spánku alebo za hodinu monitorovania pri polygrafickom vyšetrení (ICSD, 2014).

Počet obštrukčných respiračných epizód je podhodnotený PG vyšetrením v porovnaní s PSG vyšetrením, preto na diagnostiku OSAS je najvhodnejšia polysomnografia alebo videopolysomnografia, ktoré zostávajú zlatým štandardom v diagnostike spánkových porúch dýchania (ICSD-3, 2014).

Pri PG vyšetrení sa hodnotí index respiračných zmien (REI – respiratoty event index). Respiračné epizódy sú skórované podľa poslednej verzie AASM (Manual Scoring for the Scoring Sleep and Associated Events). RERA a hypopnoe na podklade prebúdzajúcej reakcie nie je možné vyhodnotiť pri PG vyšetrení (ICSD, 2014).

Liečba

Liečba OSAS je založená na zvýšení tonusu svalstva HDC počas spánku, alebo na zväčšení orofaryngeálneho priestoru. Využíva sa najmä podporná ventilačná liečba počas spánku, ktorá bráni kolapsu HDC.

Terapia je individuálna a závisí od závažnosti polysomnografického nálezu, kardio-metabolických komplikácií a nadmernej dennej spavosti. Liečba OSAS pozostáva z nasledovných liečebných modalít:

1. **Konzervatívna liečba** zahŕňa redukciu hmotnosti u pacientov s BMI≥ 30,0 kg/m2, dodržiavanie zásad spánkovej hygieny, neužívať hypnotiká, sedatíva, centrálne myorelaxanciá, nefajčiť, nekonzumovať alkoholické nápoje pred spaním.
2. **Medikamentózna liečba** využíva stimulačný efekt teofylínov a acetazolamidu u OSAS s prevahou centrálnych respiračných epizód.
3. **Liečba orálnymi protetickými pomôckami** OSAS a chrápania spočíva v aplikácii orálnych ortodontických pomôcok počas spánku, ktoré sa nasadzujú na jazyk alebo na dolné a/alebo horné zuboradie. S posunom jazyka a mandibuly sa rozširuje retrolinguálny a retropalatinálny priestor. Indikované sú u pacientov s habituálnym chrápaním a OSAS nezávažného stupňa. Liečbu je možné indikovať aj u OSAS stredne závažného a závažného typu pri intolerancii neinvazívnej ventilačnej liečby.
4. **Neinvazívna podporná ventilačná liečba CPAP** (CPAP – continuous positive airway pressure) prístrojmi je najúčinnejšou a najefektívnejšou liečbou OSAS. Pod termínom CPAP sa rozumie aplikácia ventilačnej podpory formou kontinuálneho pozitívneho tlaku generovaného prístrojom. Aplikuje sa počas spánku nosovou alebo ústno-nosovou maskou. Liečbu CPAP môžu indikovať a k preskripcii prístroja na aplikáciu tejto liečby sú oprávnení lekári pracujúci v spánkovom laboratóriu (Špecializované pracovisko pre diagnostiku a liečbu porúch spánku a bdenia) vybavenom a používajúcom kompletnú polysomnografiu / videopolysomnografiu, lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore:
   a. pneumológia a ftizeológia,
   b. neurológia,
   c. anesteziológia a intenzívna medicína
   d. pediatria,
   e. otorinolaryngológia,
   f.psychiatria,
   g. vnútorné lekárstvo s certifikátom certifikovanej pracovnej činnosti Somnológia (Vestník MZ SR, 27.12.2019, s. 61-62) alebo so skúškou zo spánkovej medicíny pod gesciou národnej odbornej spánkovej spoločnosti.

4.1. Indikácie na liečbu pomocou CPAP prístroja, nastavenie tlaku – titráciu terapeutického tlaku, poučenie pacienta o podpornej ventilácii a kontroly pacienta je nutné realizovať po komplexnom zhodnotení anamnézy, klinického nálezu a závažnosti spánkovej poruchy dýchania na špecializovaných pracoviskách pre diagnostiku a liečbu porúch spánku a bdenia (spánkové laboratóriá) a/alebo v špecializovaných ambulanciách.

Základným diagnostickým vyšetrením je kompletná polysomnografia alebo videopolysomnografia.

V prípade, ak je vysoká pravdepodobnosť prítomnosti syndrómu spánkového apnoe obštrukčného typu (pozitívna spánková anamnéza alebo pozitívny spánkový dotazník, somatický lokálny nález potvrdzujúci zúženie HDC – Mallampati st. II-IV, BMI nad 30,0 kg/m^2) je možné indikovať CPAP liečbu u dospelých na špecializovanom pracovisku pre diagnostiku a liečbu porúch spánku a bdenia (spánkové laboratórium) na podklade celonočného polygrafického vyšetrenia pacientov. Ak je výsledok polygrafického vyšetrenia nejednoznačný alebo jeho kvalita znemožňuje jednoznačnú interpretáciu, odporúčané je doplniť kompletné polysomnografické vyšetrenie. Polysomnografiu alebo videopolysomnografiu je odporúčané použiť preferovane u pacientov s komorbiditami - so závažným kardiorespiračným alebo neurologickým ochorením, slabosťou dýchacích svalov pri neuromuskulárnych ochoreniach, pri podozrení na hypoventilačný syndróm, u pacientov s chronickým užívaním opioidov alebo anamnézou insomnie.

Pod celonočnou polysomnografiou sa rozumie súčasné kontinuálne snímanie a následné hodnotenie minimálne nasledovných biologických signálov počas celonočného spánku (minimálne 4 hodiny): EEG (minimálne 2 zvody), EOG, EMG, zvuku chrápania, oronazálnej ventilácie, respiračných pohybov hrudníka a brucha, polohy tela, sýtenia hemoglobínu kyslíkom a pohybu dolných končatín (Príloha č. 1: Metodické odporúčanie hl. odborníka MZ SR pre odbor PaF "Polysomnografia a videopolysomnografia").

Pod polygrafiou sa rozumie súčasné snímanie minimálne nasledovných biologických signálov počas celonočného spánku (minimálne 4 hodiny): respiračných pohybov hrudníka, oronazálnej ventilácie, pulzovej frekvencie, saturácie hemoglobínu kyslíkom a polohy tela s následným vyhodnotením odborným personálom.

Realizácia a vyhodnotenie polygrafického vyšetrenia je v kompetencii lekára špecialistu v špecializovanom pracovisku pre diagnostiku a liečbu porúch spánku a bdenia. Nutné je manuálne skórovanie polygrafického záznamu.

K indikácii CPAP liečby je nutné zo strany pacienta splnenie nasledovných podmienok: dobrá spolupráca, adekvátne sociálne zázemie, deklarovanie ochoty a schopnosti dlhodobo používať predmetnú liečbu.

Liečba CPAP sa indikuje na základe splnenia nižšie uvedených indikačných kritérií. Na indikáciu liečby je nevyhnutné vykonať manuálne alebo automatické nastavenie (titráciu) jej optimálneho tlaku. Ďalším predpokladom indikácie je overenie efektívnosti liečby počas minimálne jednej noci pomocou kompletnej celonočnej polysomnografie alebo polygrafie, prípadne pulznej oxymetrie. Titrácia tlaku a overenie efektívnosti liečby môžu byť realizované počas pobytu v spánkovom laboratóriu, je možné ich realizovať aj v domácom prostredí. Overenie efektívnosti spočíva v kontrolnom spánkovom polysomnografickom, polygrafickom, pulzoxymetrickom monitorovaní, alebo vyhodnotení efektivity liečby

z pamäťového média (SD karty), resp. telemetricky (Mucska, 2015), pričom musia byt splnené nasledovné kritériá:

A. Pri polysomnografickom alebo polygrafickom vyšetrení:
    1. došlo k poklesu indexu respiračných udalostí (AHI) pod 14/hod a súčasne,
    2. vymizli nočné desaturácie pod 90 % a súčasne,
    3. došlo k subjektívnemu zlepšeniu kvality spánku a k zníženiu prípadne až k eliminácii dennej spavosti.

V prípade polysomnografickej kontroly efektívnosti liečby sa vyžaduje aj objektívna úprava hypnogramu.

B. V prípade pulzoxymetrickej kontroly efektívnosti:
    1. vymizli nočné desaturácie pod 90 % a súčasne,
    2. došlo k subjektívnemu zlepšeniu kvality spánku a k zníženiu prípadne až k eliminácii dennej spavosti.

C. V prípade vyhodnotenia z pamäťového média:
    1. efektivita liečby, t. j. používanie nad 4h/noc za sledované obdobie je nad 70 %,
    2. došlo k poklesu indexu respiračných nepravidelností (AHI) pod 14/hod a súčasne,
    3. došlo k subjektívnemu zlepšeniu kvality spánku a k zníženiu prípadne až k eliminácii dennej spavosti.

4.2. Podozrenie z neefektívnosti liečby vzniká ak:

1. priemerné denné použitie prístroja klesne pod 4 hod/deň a pod 70 % z celkovej sledovanej doby,
2. pretrvávajú denné alebo nočné symptómy choroby.

Pri podozrení z neefektívnosti liečby alebo z výskytu jej komplikácií kontrolujúci lekár vykoná podľa možnosti opatrenia na nápravu (úprava režimu liečby a pod.) a môže indikovať kontrolnú hospitalizáciu s preverením splnenia indikačných kritérií.

V prípade poklesu priemerného denného používania prístroja pod 4 hodiny spánku, pri potvrdení neefektívnosti liečby na základe vykonaných vyšetrení, alebo pri zistení zámerného nesprávneho používania prístroja je kontrolujúci lekár povinný upovedomiť bezodkladne zdravotnú poisťovňu pacienta o zistených skutočnostiach. Rozhodnutie o odňatí prístroja a jeho realizácia je v kompetencii zdravotnej poisťovne so súhlasom lekára SL, kde je pacient sledovaný.

Pri objavení sa kontraindikácií liečby (uvedené nižšie) je kontrolujúci lekár oprávnený indikovať ukončenie liečby, pričom postupuje rovnako ako pri potvrdení neefektívnosti liečby.

4.3. Pacient s OSAS indikovaný na liečbu nCPAP musí spĺňať nasledovné kritériá:

1. apnoicko-hypopnoický index (AHI) ≥ 15/h TST, je objektívne porušená architektonika spánku, desaturačný index (ODI) ≥ 10/h alebo,
2. 5 < AHI < 15/h TST, je objektívne porušená architektonika spánku, sú prítomné desaturácie pod 85 % s ODI ≥ 10/h, alebo,

3. 5 < AHI < 15/h TST, je objektívne porušená architektonika spánku a je prítomná výrazná denná spavosť overená pomocou MSLT alebo MWT, ohrozujúca pacienta alebo jeho okolie zvýšeným rizikom úrazu, alebo dopravnej nehody,
4. apnoicko-hypopnoický index 5 < AHI < 15/h TST, je objektívne porušená architektonika spánku a je koincidencia niektorého s nasledovných ochorení, zvyšujúcich riziko komplikácií či smrti: CHOCHP, bronchiálna astma, artériová hypertenzia WHO II-III, ICHS, choroby a poruchy činnosti srdca s príznakmi srdcovej nedostatočnosti, nokturálna arytmia, stav po náhlej cievnej príhode mozgovej, nokturálna (Mucska, 2015).

4.4. Kontroly efektívnosti liečby sa vykonáva obvykle ambulantným spôsobom v nasledovných intervaloch:
1. do 4 - 12 mesiacov od zahájenia liečby,
2. v prípade stabilizovaného stavu pacienta, absencie nežiadúcich účinkov a komplikácií a súčasne pri dobrej účinnosti liečby je možné realizovať ambulantnú kontrolu s prístrojom alebo s SD kartou u špecialistu s odbornosťou pneumológ alebo neurológ v ročných až trojročných intervaloch, v prípade vodičov profesionálov v ročných intervaloch, inak skôr podľa potreby pacienta.

Je v kompetencii kontrolujúceho lekára skrátiť interval kontrol, či realizovať objektivizáciu efektívnosti liečby polysomnografiou / videopolysomnografiou alebo respiračnou polygrafiou či pulznou oxymetriou.

4.5. Kontraindikácie CPAP liečby u OSAS pacientov (Rochweg B., 2017):
1. akútny infarkt myokardu,
2. závažná ľavokomorová kardiálna dekompenzácia,
3. závažné dysrytmie (komorová tachykardia, komorová fibrilácia),
4. bulbárny a pseudobulbárny syndróm,
5. neschopnosť pacienta adaptovať sa na CPAP liečbu,
6. nespolupráca pacienta,
7. psychiatrické ochorenia negatívne ovplyvňujúce spoluprácu.

Ak nie je dostatočný efekt CPAP liečby (nebola dosiahnutá redukcia AHI pod 10/hod. pri adekvátnych únikoch vzduchu masky) a nedošlo k subjektívnemu zlepšeniu kvality spánku a k zníženiu prípadne až k eliminácii je indikovaná liečba CPAP s automatickou reguláciou tlaku počas spánku v závislosti od výskytu respiračných udalostí (Kuschida, Chediak a kol., 2008).

4.6. Kontrolné polysomnografické / videopolysomnografické vyšetrenie u pacientov liečených CPAP je indikované ošetrujúcim lekárom v nasledovných prípadoch:
- ak pretrváva dlhodobejšie vyššie reziduálne AHI (≥ 10/h),
- ak pretrváva denná spavosť pri CPAP liečbe,
- ak perzistujú centrálne respiračné epizódy s vývojom CSA navodeného CPAP liečbou,
- ak je nutná retitrácia na autoSV BiPAP / AVAPS BiPAP liečbu,
- ak je nutné overiť efekt neventilačnej liečby OSA,

- pre posúdenie zdravotnej spôsobilosti na riadenie motorových vozidiel.

5. Indikácia neinvazívnej ventilačnej liečby BiPAP prístrojom u OSAS pacientov.

Pacient s OSAS je indikovaný na neinvazívnu ventilačnú liečbu bifázickým tlakom (BiPAP), ak sú splnené kritériá pre liečbu CPAP podľa metodického odporúčania hlavného odborníka MZ SR pre pneumológiu a ftizeológiu a súčasne:

1. ak nie je dostatočný efekt CPAP (nebola dosiahnutá redukcia AHI pod 10/hod. pri adekvátnych únikoch vzduchu masky), alebo pri nedostatočnej redukcii AHI a zároveň nedostatočnom náraste saturácie pulzoxymetricky (pri absencii inej komorbidity vysvetľujúcej hyposaturáciu),
2. ak pacient nie je schopný adaptovať sa na CPAP, alebo,
3. ak je liečba CPAP pre daného pacienta nevhodná (závažná forma hyperinflácie pľúc), alebo,
4. ak sa jedná o výskyt centrálnych apnoických epizód alebo periodického dýchania pri liečbe obštrukčného typu syndrómu spánkového apnoe CPAP prístrojom, t. j. pri liečbe CSA navodeného liečbou, kedy indikáciou je adaptívna servoventilácia, alebo,
5. ak je súčasne splnená iná indikácia NIPV.

6. Otorinolaryngologické chirurgické postupy

Z chirurgických zákrokov dominujú ORL zákroky v oblasti nosovej dutiny a nosohltanu – septoplastika, tonzilektómia a adenotómia najmä u detí a mladistvých alebo operačné zákroky zamerané na redukciu tkaniva mäkkého podnebia - uvulopalatofaryngoplastika (UPPP), laserová uvuloplastika (LAUP), rádiofrekvenčná termoterapia (RFITT) laserová glosotómia.

ORL chirurgické zákroky sú indikované u habituálneho chrápania a OSAS nezávažného stupňa, u OSAS stredne závažného stupňa a závažného stupňa pri intolerancii neinvazívnej ventilačnej liečby u pacientov s BMI < 35,0 kg/m2. U pacientov s OSAS s indexom AHI < 30/hod spánku a obezitou s indexom BMI ≥ 35,0 kg/m2 je ORL operačné riešenie nutné zvážiť individuálne, pričom je nevyhnutná je redukcia telesnej hmotnosti. V prípade indikácie ORL lekárom na ORL chirurgický zákrok je potrebné pred operačným zákrokom realizovať polysomnografické alebo polygrafické alebo spánkové pulzoximetrické vyšetrenie za účelom stanovenia stupňa závažnosti OSA.

7. **Stomatochirurgické maxilomandibulárne zákroky** patria k najúspešnejším zákrokom liečbe OSAS, vyznačujú sa však vysokou morbiditou a väčšinou sú indikované v súvislosti s riešením existujúcich maxilofaciálnych anomálií alebo posttraumatických stavov.

8. **Tracheotómia** je indikovaná u závažného OSAS pacienta so závažným stupňom obezity, ktorý netoleruje neinvazívnu ventiláciu a má závažné kardiovaskulárne komorbidity.

9. **Elektrostimulačné metódy** stimulujú implantovaným generátorom n. XII (n. hypoglossus) alebo externým zdrojom aurikulárnu oblasť (EAS) pre detekcii apnoickej pauzy, sú v štádiu klinického výskumu a skúšania.

Prognóza

Včasné zahájenie efektívnej liečby OSAS ešte pred vznikom systémových komplikácií OSAS nezhoršuje prognózu ochorenia.

Častou závažnou komplikáciou OSAS je vývoj artériovej hypertenzie, pravostranné kardiálne zlyhávanie so zhoršením prognózy ochorenia. OSAS je potenciálne život ohrozujúce ochorenie aj pre riziko mikrospánkov pri riadení motorového vozidla. Neliečení pacienti so stredne závažným a závažným stupňom OSAS majú štatisticky významnejšiu morbiditu a mortalitu.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Pri kontrole posudzovania spôsobilosti na prácu ako aj pri posudzovaní zdravotného stavu na účely invalidného dôchodku je zistený zvýšený výskyt uvedenej diagnózy najmä u mužov s obezitou u vekovej skupiny od 30 – 60 rokov. Diferenciálna diagnostika, dlhá čakacia doba na špeciálne odborné vyšetrenia, realizácia indikovaných chirurgických zákrokov s následným hojením vyžaduje dlhodobú práceneschopnosť a v ťažkých formách vznik invalidity. Pri posúdení zdravotného stavu na účely invalidného dôchodku sa postupuje prísne individuálne berúc do úvahy pracovnú anamnézu, prípadný mikrospánok spôsobuje ohrozenie života a zohľadňuje sa celkový stav, výsledok polysomnografického vyšetrenia v spánkovom laboratóriu, efektivita neinvazívnej ventilačnej liečby a komorbidity najmä zo strany kardiovaskulárnych a metabolických chorôb.

Posudkové kritériá:

OSAS závažného stupňa bez adekvátnej liečby je ochorenie s vysokou invaliditou. Na syndróm spánkového apnoe treba myslieť u profesií, ktoré vyžadujú dlhodobé sústredenie pri monotónnej činnosti obzvlášť tam, kde by mohol mikrospánok spôsobiť ohrozenie života (napr. vodiči). U týchto profesií a u rizikových skupín (obézni muži stredného veku, fajčiari, hypertonici) je vhodné zaradiť skríningové spánkové vyšetrenia v rámci vstupných lekárskych vyšetrení.

Liečený syndróm spánkového apnoe obštrukčného typu bez systémových komplikácií, ktoré by pacienta invalidizovali, neobmedzuje chorého v pracovnom zaradení s výnimkou práce na smeny (nutné dodržanie spánkového režimu).

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Pacienti s OSAS sú dispenzarizovaní v akreditovaných spánkových laboratóriách a po nastavení na adekvátnu liečbu v ambulanciách špecialistov – pneumoftizeológov a neurológov. Dispenzárne kontroly sa realizujú lx ročne s vyhodnotením efektivity liečby u CPAP / BiPAP prístrojov z pamäťového média alebo telemetricky.

Ďalšie odporúčania

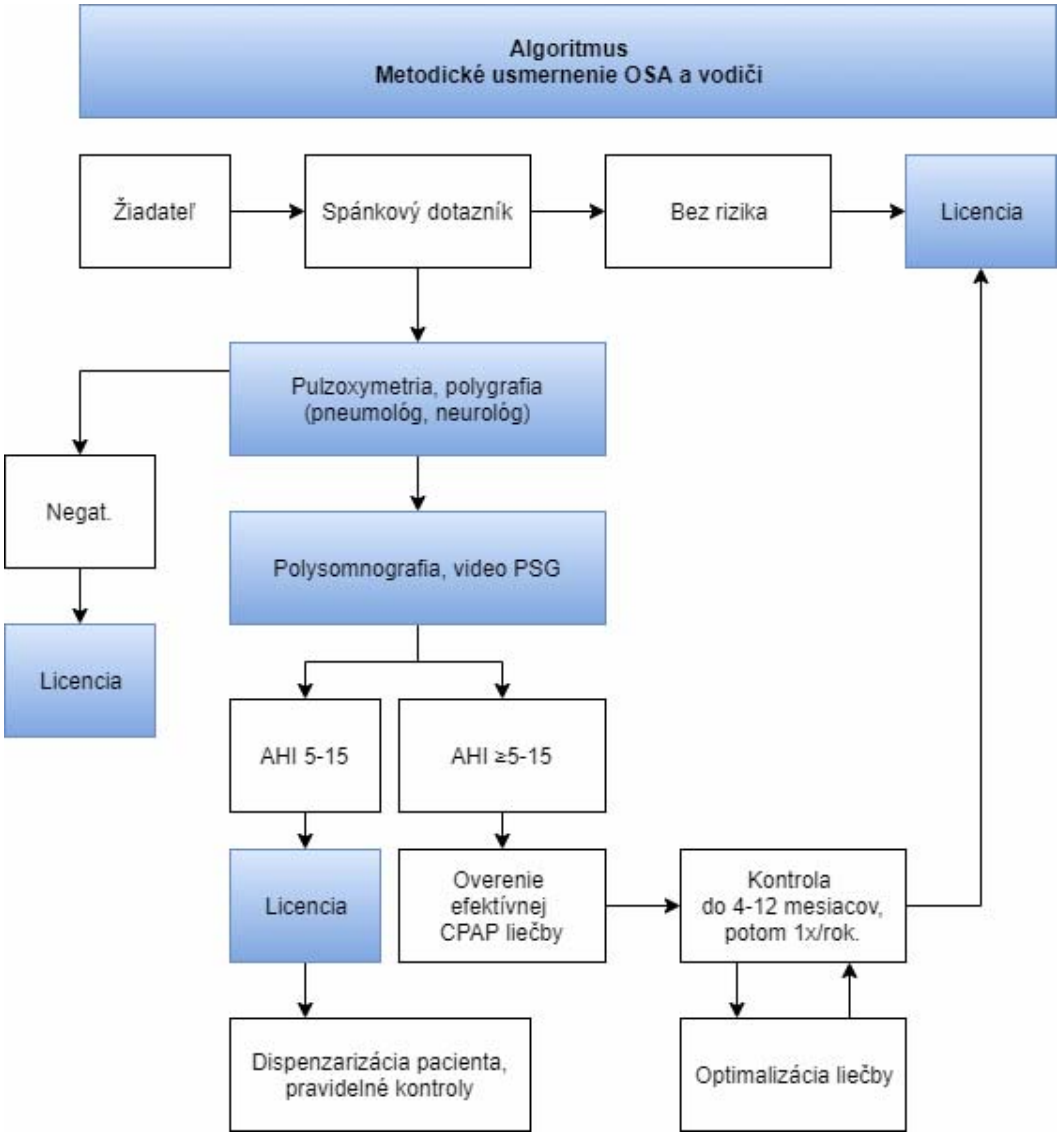
Legislatíva vo vzťahu k OSAS

Nové legislatívne zmeny transponované zo smernice Komisie 2014/85/EÚ z 1. júla 2014 týkajúce sa OSAS a zdravotnej spôsobilosti na vedenie motorových vozidiel boli uverejnené vo vyhláške Ministerstva vnútra SR č. 20/2015 Z. z., ktorou sa mení a dopĺňa vyhláška

Ministerstva vnútra SR č. 9/2009 Z. z.: „Zdravotná spôsobilosť a choroby alebo stavy nervovej sústavy a syndróm obštrukčného spánkového apnoe v prílohe č. 5 s platnosťou od 01.01.2016. Vzhľadom na uvedenú vyhlášku Slovenská spoločnosť spánkovej medicíny odporučila postup pri posudzovaní zdravotnej spôsobilosti na vedenie motorových vozidiel vo vzťahu k OSAS (Schéma č.1) (Mucska, 2015):

1. Zhodnotenie stavu a možnosti rizika diagnózy OSAS u všeobecného lekára vyplnením dotazníka validizovaného Slovenskou spoločnosťou spánkovej medicíny: „Dotazník na skrínovanie OSAS“ a vyplnením „Dotazníka dennej spavosti“ (ESS – Epwortská škála ospalosti).
2. V prípade pozitivity jedného alebo oboch dotazníkov má byť pacient odoslaný na ďalšie vyšetrenie špecialistovi za účelom realizácie skríningového vyšetrenia - pulznej oxymetrie alebo polygrafie.
3. V prípade pozitívneho skríningového vyšetrenia je pacient odoslaný na vyšetrenie do akreditovaného spánkového laboratória za účelom stanovenia diagnózy OSAS a stupňa závažnosti OSAS.
4. Pacient s OSAS stredne závažného a závažného stupňa s dennou ospalosťou má následne odborníkom v spánkovom laboratóriu indikovanú liečbu.
5. Pacient s OSAS stredne závažného a závažného stupňa môže dostať potvrdenie o zdravotnej spôsobilosti na vedenie motorových vozidiel až po začatí liečby a potvrdení jej efektivity.
6. Vodič s diagnózou OSAS, ktorý je liečený, má stanovené kontroly u vodičov 1. skupiny v intervale každé 3 roky a u vodičov 2. skupiny v intervale 1 rok.
7. Neliečený pacient s OSAS stredne závažného a závažného stupňa so súčasne prítomnou nadmernou dennou spavosťou je zdravotne nespôsobilý na vedenie motorových vozidiel pre riziko vzniku mikrospánkov.
8. Skríning pulzným oxymetrom je možné realizovať v zaškolených skríningových centrách v pneumologických ambulanciách a diagnózu OSAS a jej závažnosť stanoviť v akreditovaných spánkových laboratóriách – špecializovaných pracoviskách pre diagnostiku a liečbu porúch spánku a bdenia.
9. Spánkové dotazníky, Zoznam skríningových centier a Zoznam akreditovaných spánkových laboratórií Slovenskou spoločnosťou spánkovej medicíny sú uvedené na web stránkach odborných spoločností – Slovenská spoločnosť spánkovej medicíny SLS a Slovenská pneumoftizeologická spoločnosť SLS.

Algoritmus č. 1: Postup pri posudzovaní zdravotnej spôsobilosti na vedenie motorových vozidiel vo vzťahu k OSAS



Zdroj: autori algoritmu

Špeciálny doplnok štandardu

Príloha:

Dotazník na skrínovanie OSAS

Dotazník na skrínovanie OSAS

Správnu odpoveď zakrúžkujte, doplňte alebo zaškrtnite					Skóre (nevyplňujte)	
1.	Pohlavie	Muž	Žena			Q. 1: Žena = 1; Muž = 2
2.	Vek					Q. 2: Vek do 30 rokov = 2; 30 a viac rokov = 1
3.	Váha					Q. 3-4: BMI do 30 kg/m^2 = 1; 31 - 35 kg/m^2 = 2; 36 kg/m^2 a viac = 3
4.	Výška					
		Áno	Nie	Neviem		
5.	Stalo sa Vám už, že ste si zdriemli počas riadenia motorového vozidla?					Q. 5: Áno = 3; Nie = 0; Neviem = 2
6.	Mali ste za posledné tri roky vážnu autonehodu (so zranením osôb či poškodením majetku) pre ospalosť za volantom?					Q. 6: Áno = 4; Nie = 0; Neviem = 3
7.	Chrápete hlasno skoro každú noc?					Q. 7: Áno = 2; Nie = 0; Neviem = 1
8.	Povedal Vám už niekto, že sa Vám počas spánku zastavuje dych?					Q. 8: Áno = 1; Nie = 0; Neviem = 0
9.	Prebúdzate sa po celonočnom spánku zvyčajne svieži/svieža?					Q. 9: Áno = 2; Nie = 0; Neviem = 1
				Q-OSAS spolu:		Pozitívny, ak 8 a viac bodov
10.	Prosím vyplňte dotazník ohľadom dennej ospalosti na nasledujúcej strane (Epworthská škála spavosti)			ESS spolu:		Pozitívny, ak 11 a viac bodov

Vyhodnotenie: Dotazník na skrínovanie OSA je pozitívny, ak je jeden z dotazníkov alebo oba pozitívne.

© Slovenská spoločnosť spánkovej medicíny, org. zložka Slovenskej lekárskej spoločnosti, pripravené podľa http://ec.europa.eu/transport/road_safety/pdf/behavior/sleep_apnoea.pdf

EPWORTHSKÁ SPÁNKOVÁ ŠKÁLA
/Dotazník zameraný na dennú spavosť/

Aká je pravdepodobnosť, že budete driemať alebo zaspíte pri nasledovných bežných denných aktivitách?

	Epworthská spánková škála				
Pravdepodobnosť, že zaspím...					
	Situácia	nikdy nezaspím, nie som ospalý/á	malá	stredne vysoká	vysoká
1	Sedenie a čítanie	0	1	2	3
2	Pozeranie televízie	0	1	2	3
3	Sedenie v kľude na verejnom mieste (napr. v parku, v divadle, na stretnutí)	0	1	2	3
4	Cesta autom viac ako hodinu bez prestávky ako spolujazdec	0	1	2	3
5	Poobedňajší odpočinok v ľahu	0	1	2	3
6	Počas rozhovoru s niekým, pokiaľ sedíte	0	1	2	3
7	Sedenie v kľude po obede, bez konzumácie alkoholu	0	1	2	3
8	V aute počas niekoľkominútovej prestávky v doprave (napr. čakanie na semafóre)	0	1	2	3
	Súčet bodov.....				

Vyhodnotenie: Pozitívny – počet bodov ≥ 11 bodov.

Literatúra

1. BUDHIRAJA R., BUDHIRAJA P., QUAN SF. 2010. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. Respiratory Care, 55 (10), 1322–1332. ISSN 1943-3654.
2. COLLOP NA., ANDERSON WM., BOEHLECKE B., et al. 2007. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Journal of Clinical Sleep Medicine. 3 (7), 737–747. ISSN 1550-9389.
3. DAVIES RJ., ALI NJ., STRADLING JR. 1992. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. Thorax. Feb; 47(2): 101–105. ISSN: 0040-6376.
4. FRANKLIN KA, LINDBERG E. 2015. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. Journal of Thoracic Disease. 7 (8), 1311–1322. ISSN 2077-6624.
5. INTERNATIONAL CLASIFICATION OF SLEEP DISORDERS (ISCD-3). SATEIA, MJ., 2014. Highlights and modification. 3rd edition. Chest. 146 (5), 1387-1394. ISSN 1931-3543.
6. KAPUR V., BLOUGH DK., SANDBLOM RE., et al. 1999. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. Sleep. 2 2(6), 749–755. ISSN 1550-9109.
7. KRYGER M.H., AVIDAN A.Y., BERRZ B.B. 2014. Atlas of Clinical Sleep Medicine, 497 s. ISBN 978-0-323-18727-5.
8. KUSHIDA CA., CHEDIAK A. 2008. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Journal of Clinical Sleep Medicine. 4(2)
9. LAM JC., MAK JC., IP MS. 2012. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. Respirology. 17 (2), 223–236. ISSN 1440-1843.
10. MARTINEZ-GARCIA MA, et all, 2012 Sleep apnoea and cancer: current insights and future perspectives. European Respiratory Journal. 40, 1315-1317;
11. MUCSKA I., HÁJKOVÁ, M., R.VYŠEHRADSKÝ. a kol. 2020. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia. Indikácie použitia CPAP v dlhodobej domácej liečbe, Respiro 2020, v tlači ISSN 1335 – 3985.
12. PEPPARD PE., YOUNG T., BARNET JH., PALTA M., HAGEN EW., HLA KM. 2013. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. American Journal of Epidemiology.177 (9), 1006–1014. ISSN 1476-6256.
13. PUNJABI NM., CAFFO BS., GOODWIN JL., et al. 2009. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. PLOS Medicine. 6 (8). ISSN 1549-1676.
14. ROCHWEG V., BROCHARD L., ELIOTT M.W. a kol: Oficial ERS/ATS Clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acuta respiratory failure. Eur resúir J 2017, 50.
15. ROZBORILOVÁ E. a kol. Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR o realizácii a hodnotení celonočného polysomnografického a videopolysomnografického vyšetrenia. Martin, 2009.

16. ŠONKA K., NEVŠÍMALOVÁ S. a kol. 2007. Poruchy spánku a bdění, 345s. AASM (Maunal scoring for the Scoring Sleep and Associated Events). ISBN 80-85800-37-3.
17. TREGEAR S., RESTON J., SCHOELLES K, et al. 2009. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Sleep Medicine. 5 (6), 573–581. ISSN 1476-6256.
18. VESTNÍK MZ SR, osobitné vydanie 27.12.2019, ročník 67, s. 61-62.
19. VISHESH, KAPUR et al, 2017. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An Anerican Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guidliene, Journal of Clinical Sleep Medicine. 13 (3), 479-501. ISSN 1550-9389.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.
Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandard kontroly účinku čistenia a dezinfekcie zdravotníckej pomôcky

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0161	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

PhDr. Yveta Béressová; MUDr. Erika Böhmová; PharmDr. Janka Kubíková, PhD.; Mgr. Marian Petríček

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

automatický proces čistenia a dezinfekcie, čistá zdravotnícka pomôcka, dezinfikovaná zdravotnícka pomôcka, manuálny proces čistenia a dezinfekcie, systém na kontrolu kvality čistenia (indikátor), test termickej dezinfekcie, test zvyškov krvi a bielkovín

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

Ao	hodnota úroveň termickej dezinfekcie (časový údaj pri danej teplote)
DUP	dezinfekčný umývací prístroj
CHDL	chemická dezinfekčná látka
SC	sestra s certifikátom
TZP	technik pre zdravotnícke pomôcky
UZČ	ultrazvuková čistička
VŠ	farmaceut, lekár
ZP	zdravotnícka pomôcka
ZS	zdravotná starostlivosť

Základné pojmy

Automatický proces čistenia a dezinfekcie je čistenie a dezinfekcia v dezinfekčnom umývacom prístroji (DUP).

Čistenie je proces odstránenia kontaminujúcich látok na zdravotníckej pomôcke vrátane mechanických nečistôt.

Detergent je chemická povrchovo aktívna látka majúca čistiaci účinok. Má schopnosť previesť nečistoty z pevného povrchu do roztoku.

Dutá zdravotnícka pomôcka (ZP) je ZP, ktorá má v dôsledku svojej konštrukcie (dizajnu) vnútorné plochy, ktoré nie sú zvonka celkom viditeľné.

Expozičný čas je čas potrebný na dosiahnutie dezinfekčného účinku.

Hrubé znečistenie je voľným okom viditeľné znečistenie na ZP, ktoré môže byť odstránené jednoduchými opatreniami ihneď po ukončení používania ZP. Za hrubé znečistenie považujeme okrem iného tiež zvyšky tkaniva, úlomky kostí a zubný cement.

Chemická dezinfekčná látka (CHDL) je chemická látka alebo zmes chemických látok, je ktorá má antimikróbnu účinnosť.

Kompetencia je schopnosť.

Kompetentnosť je aktivita spojená s úspešným splnením zadanej úlohy.

Kontrola účinku je overenie účinku čistenia a dezinfekcie systémom na kontrolu kvality čistenia a dezinfekcie (indikátory).

Manuálny proces čistenia a dezinfekcie je čistenie a dezinfekcia bez požitia DUP.

Systém na kontrolu kvality čistenia (indikátor) je na nosiči nanesené chemické farbivo alebo biologický materiál. Kvalita čistenia sa vyhodnocuje na základe zmeny vzhľadu nosiča (zmytie farbiva alebo biologického materiálu).

Test kontroly termickej dezinfekcie reaguje zmenou farby na základe pôsobenia teploty a času.

ZP je nástroj, prístroj, zariadenie, počítačový program, materiál alebo iný výrobok používaný samostatne alebo v kombinácii určený výrobcom na diagnostické, preventívne, monitorovacie účely alebo liečebné účely, na zmiernenie ochorenia alebo na kompenzáciu zranenia, zdravotného postihnutia, na skúmanie, nahradenie alebo zmenu anatomickej časti tela alebo fyziologického procesu, na reguláciu počatia, ktorého hlavný účinok sa nezískal farmakologickými prostriedkami, imunologickými prostriedkami ani metabolizmom, ale ktorého činnosť možno podporovať týmito prostriedkami; za zdravotnícku pomôcku sa považuje aj príslušenstvo ZP, ktoré je špecificky určené výrobcom na použitie spolu s ZP.

Kompetencie

VŠ určí druh testu a indikátora, kontroluje dokumentáciu vyhodnotenia testov a indikátora, v prípade pozitívnych testov navrhne ďalší postup čistenia a dezinfekcie ZP.

SC vykoná testy, vyhodnotí indikátory a testy a zdokumentuje v prípade pozitivity testu alebo indikátora konzultuje s VŠ.

Manuálny proces čistenia a dezinfekcie:

- SC po skončení procesu vykoná kontrolu zvyškov krvi a bielkovín a zaznamená do dokumentácie.

Automatický proces čistenia a dezinfekcie:

- SC vloží do DUP indikátory kvality čistenia a dezinfekcie, po skončení procesu vykoná kontrolu zvyškov krvi a bielkovín a zaznamená do dokumentácie.

Úvod

Kontrola účinku čistenia a dezinfekcie ZP je zárukou bezpečnej ZP z hľadiska prenosu mikroorganizmov pri vyšetrení, liečbe a ošetrovaní pacienta, zárukou bezpečnosti zdravotníckeho personálu pri manipulácii so ZP a zároveň predstavuje aj právnu ochranu personálu vykonávajúceho výkon čistenia a dezinfekcie ZP. ZP sa z hľadiska rizika prenosu infekcie delia do troch tried. U ZP zaradených do 1. triedy Spauldingovej stupnice (kritické ZP) je čistenie a dezinfekcia súčasťou predsterilizačnej prípravy. Validované a kontrolované čistenie a dezinfekcia je zárukou dosiahnutia úrovne bezpečnej sterility. ZP zaradené do 2. triedy Spauldingovej stupnice (semikritické ZP) sa k diagnostike, liečbe a ošetrovaniu používajú dezinfikované.

Proces čistenia a dezinfekcie sa vykonáva dvoma spôsobmi, a to manuálne a automaticky. Podľa zvoleného procesu čistenia a dezinfekcie sa vykonáva aj spôsob kontroly účinku čistenia a dezinfekcie (použitý systém na kontrolu kvality - indikátor, počet indikátorov, frekvencia), viď. tabuľka.

Kontrola účinku čistenia a dezinfekcie pri manuálnom procese

- Po ukončení procesu vizuálna kontrola kvality čistenia s dôrazom na posúdenie čistoty ZP a výsledku sušenia. Odporúča sa použiť lupu.
- Kontrola zvyškov krvi a bielkovín.

Kontrola účinku čistenia a dezinfekcie pri automatickom

- Po ukončení procesu vizuálna kontrola kvality čistenia s dôrazom na posúdenie čistoty ZP a výsledku sušenia. Odporúča sa použiť lupu.

Termická dezinfekcia

- Kontrola požadovaných hodnôt priebehu teploty v čase.

V dezinfekčnom umývacom prístroji (DUP) sa požaduje termická dezinfekcia s hodnotou parametra A0 = 6000, čo predstavuje tepelnú dezinfekciu pri teplote 80 °C po dobu 100 minút (6000 sekúnd) alebo 90 °C po dobu 10 minút, alebo 93 °C 5 minút.

Dosiahnuté hodnoty sa kontrolujú zo záznamu. Ak prístroj nemá zabudované zariadenie na meranie teploty, použije sa nezávislé meracie zariadenie (dataloger).

- Test kontroly termickej dezinfekcie.
- Kontrola zvyškov krvi a bielkovín.

Chemická dezinfekcia

- Systém na kontrolu kvality čistenia (indikátor).
- Kontrola zvyškov krvi a bielkovín.

Prevencia

Pravidelná kontrola účinku čistenia a dezinfekcie vykonávaná pravidelne v súlade so štandardom je súčasťou bezpečnej zdravotnej starostlivosti (ZS).

Epidemiológia

Ochrana pacienta

Kontrolou účinku čistenia a dezinfekcie ZP v ústavnej, ambulantnej a ošetrovateľskej ZS sa významným spôsobom znižuje riziko prenosu infekcie prostredníctvom použitej ZP.

Ochrana zdravotníckeho personálu

Dodržiavanie hygienických zásad pri manipulácii so ZP s dôrazom na hygienu rúk.
Dodržiavanie štandardných postupov pri renovácii ZP.
Zamestnanci musia byť oboznámení so štandardom popisujúcim chemické, fyzikálne a biologické riziká pri výkone čistenia a dezinfekcie ZP.
Zamestnanci sa pravidelne zúčastňujú školení BOZP a PO.
Zamestnanci obsluhujúci prístroje zabezpečujúce výkon čistenia a dezinfekcie ZP sú zaškolení.
Na pracovisku sú dostupné návody na obsluhu prístrojového vybavenia na výkon čistenia a dezinfekcie.

Environmentálne aspekty

Nebezpečný odpad je likvidovaný v zmysle zákona o odpadoch

Environmentálne aspekty

Likvidácia použitých CHDL musí spĺňať podmienky ochrany životného prostredia.
Nebezpečný odpad je likvidovaný v zmysle zákona o odpadoch.

Pracovný štandardný proces

Automatické čistenie a umývanie

Vykonanie testu kontroly termickej dezinfekcie vložením indikátora do komory DUP. Zmena farby indikátora je na základe pôsobenia teploty a dĺžky pôsobenia teploty na ZP.
Snímače na meranie priebehu teploty v čase.
Vykonanie kontroly kvality čistenia za použitia indikátora vloženého do komory DUP. Indikátor je na nosiči nanesené chemické farbivo alebo biologický materiál. Kvalita čistenia sa vyhodnocuje na základe zmeny vzhľadu nosiča (zmytie farbiva alebo biologického materiálu).
Vykonanie testu na prítomnosť zvyškov krvi na ZP.
Vykonanie testu na prítomnosť zvyškov bielkovín na ZP.
Kontrola kvalita oplachovej vody (vodivosť, tvrdosť, mikrobiálna nezávadnosť).

Manuálne čistenie a umývanie

Vykonanie testu na prítomnosť zvyškov krvi na ZP.
Vykonanie testu na prítomnosť zvyškov bielkovín ZP.
Kontrola kvalita oplachovej vody (vodivosť, tvrdosť, mikrobiálna nezávadnosť).

Zabezpečenie štandardného procesu čistenia a dezinfekcie

Pri kontrole účinku čistenia a dezinfekcie ZP sa zohľadňuje tvar, materiál, z ktorého je ZP vyrobená, jej konštrukcia, možnosť rozloženia na jednotlivé časti, jednostranné uzatvorenie, hrúbka znečisťujúcej vrstvy, kvalita povrchu. Zohľadňuje sa i spôsob čistenia a dezinfekcie, mechanický účinok čistenia. Kontrola je zameraná najmä na kritické miesta ZP (zámky, lumény, kohútiky, závity, zúbkovanie). Podľa zvoleného procesu čistenia a dezinfekcie sa vykonáva aj spôsob kontroly účinku čistenia a dezinfekcie (použitý systém na kontrolu kvality - indikátor, počet indikátorov, frekvencia), viď. tabuľka č. 1.

Automatické čistenie a umývanie

VŠ určí termín a počty testov a indikátorov na kontrolu kvality čistenia a dezinfekcie ZP (tabuľka č.1). Rozhodne o kontrole kvality vody. Kontroluje záznamy o vykonanej kontrole kvality. Poverená SC určené indikátory a testy do DUP (indikátory na overenie termickej dezinfekcie a kvalitu čistenia, podľa náročnosti kladenej na čistenie ZP) vloží do komory DUP. Po ukončení procesu vykoná test na neprítomnosť zvyškov krvi a bielkovín na čistej a dezinfikovanej ZP. Overí kvalitu oplachovej vody (vodivosť). Test aj indikátor vyhodnotí a zaznamená do dokumentácie.

Manuálne čistenie a umývanie

VŠ určí termín a počty testov na kontrolu kvality čistenia (tabuľka č. 1). Rozhodne o kontrole kvality vody. Kontroluje záznamy o vykonanej kontrole kvality Poverená SC po ukončení procesu vykoná test na neprítomnosť zvyškov krvi a bielkovín. Overí kvalitu oplachovej vody(mikrobiálna nezávadnosť). Test aj indikátor vyhodnotí a zaznamená do dokumentácie.

Tabuľka č. 1

Kontrola účinku čistenia a dezinfekcie ZP pri manuálnom a automatickom procese čistenia a dezinfekcie		
Štandardné postupy ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP KONTROLY ÚČINKU ČISTENIA A DEZINFEKCIE ZDRAVOTNÍCKEJ POMÔCKY		
Indikátor	**Manuálny proces čistenia a dezinfekcie**	**Automatický proces čistenia a dezinfekcie**
Test kontroly termickej dezinfekcie		1 x týždenne
Test zvyškov krvi	Denne bez použitia UZČ 1 x týždenne za použitia UZČ	1 x štvrťročne
Test zvyškov bielkovín	Denne bez použitia UZČ 1 x týždenne za použitia UZČ	1 x štvrťročne
Test zvyškov krvi a bielkovín (endoskopy) každý proces	Každý proces čistenia	1 x týždenne
Systém na kontrolu kvality čistenia podľa intenzity znečistenia		každá šarža
Test na kontrolu kavitácie v UZČ	ak použijeme UZČ	

Uloženie systému na kontrolu kvality čistenia (indikátory) a testov termickej dezinfekcie do komory DUP.
Kontrola účinku čistenia a dezinfekcie sa vykonáva pri plnom objeme DUP. Indikátory a testy sa vkladajú do sít k ZP v počte najmenej 2 ks na jeden cyklus.
Vyhodnotenie indikátorov a testov sa vykoná po skončení kontrolovaného programu podľa návodu výrobcu indikátora.
Vyhodnotenie testu kontroly termickej dezinfekcie:

- nedosiahnutie koncového bodu (farebná zmena) po ukončení procesu je dôkazom nedosiahnutia požadovanej teploty a času, teda dôkazom nesplnenia požiadaviek na proces.

Vyhodnotenie systému na kontrolu kvality čistenia (indikátor):

- nezmytie chemického farbiva alebo biologického materiálu na nosiči po ukončení procesu je dôkazom zmeny kvality procesu, teda dôkazom nesplnenia požiadaviek na proces.

Vyhodnotenie testu zvyškov krvi a bielkovín:

- farebná zmena testu po ukončení procesu je dôkazom prítomnosti zvyškov krvi a bielkovín na vyčistenej ZP, teda dôkazom nesplnenia požiadaviek na proces.

Výsledky kontroly účinku čistenia a dezinfekcie sa zaznamenávajú v denníku čistenia a dezinfekcie, ktorý musí obsahovať nasledujúce údaje:

- pri automatickom procese čistenia a dezinfekcie:
  a. typ, inventárne číslo a umiestnenie DUP,
  b. kontrolovaný program,
  c. náplň komory,
  d. typ použitého systému na kontrolu kvality čistenia a dezinfekcie (indikátora) a testu termickej dezinfekcie, vyhodnotenie,
  e. dátum, meno a podpis zodpovednej osoby za kontrolu účinku čistenia a dezinfekcie.

- pri manuálnom procese čistenia a dezinfekcie:
  a. popis čistenej a kontrolovanej ZP,
  b. názov, koncentrácia a expozičný čas CHDL,
  c. názov detergentu, ak bol k čisteniu použitý,
  d. typ testu zvyškov krvi a bielkovín a jeho vyhodnotenie,
  e. vyhodnotenie testu kavitácie UZČ, ak bola UZČ k čisteniu použitá ,
  f.dátum, meno a podpis zodpovednej osoby za kontrolu účinku čistenia a dezinfekcie.

Pravidelnou kontrolou účinku čistenia a dezinfekcie ZP sa dosiahne požadovaný cieľ, a to čistá, dezinfikovaná ZP.

Organizačné zabezpečenie

Pravidelnú kontrolu účinku čistenia a dezinfekcie ZP zabezpečuje užívateľ za podpory prevádzkovateľa. Na základe objednávky na potrebné množstvo testov a indikátorov, ktorú vystaví VŠ, nemocničná lekáreň zabezpečí objednávku. Po dodaní objednávky z lekárne VŠ preberie objednávku, skontroluje expiráciu, odsúhlasí skutkový stav so stavom na objednávke. V prípade nezhody ju rieši. SC uloží indikátory a testy v zmysle farmaceutického kódexu. Sleduje expiráciu.

Zodpovednosť

Za požadovaný sortiment indikátorov a testov zodpovedá VŠ. Za správne uloženie a efektívne využitie zodpovedá poverená SC za vykonávanie kontrol čistenia a dezinfekcie.

Ďalšie odporúčania

Sledovať nové trendy vo vývoji indikátorov a testov a zavádzať ich do praxe. Overiť kvalitu používaných systémov kontroly účinku čistenia a dezinfekcie, v prípade používania datalogerov či sú v pravidelných intervaloch kalibrované, tak ako odporúča výrobca. Vyhodnotiť nezhody od posledného auditu.

Audit

Sú k dispozícii systémy na kontrolu kvality čistenia v požadovanom množstve a druhu

☐A ☐N ☐A/N

Sú k dispozícii indikátory termickej dezinfekcie v požadovanom množstve a druhu

☐A ☐N ☐A/N

Sú testy zvyškov krvi a bielkovín v požadovanom množstve a druhu dispozícii

☐A ☐N ☐A/N

Je pracovník odborne spôsobilý na výkon kontroly kvality čistenia a dezinfekcie

☐A ☐N ☐A/N

Je každý proces kontroly účinku čistenia a dezinfekcie vyhodnotený

☐A ☐N ☐A/N

Robí sa interná validácia výkonu čistenia a dezinfekcie ZP

☐A ☐N ☐A/N

Robí sa validácia prístrojového vybavenia výkonu čistenia a dezinfekcie ZP

☐A ☐N ☐A/N

Archivujú sa výsledky monitorovania čistenia a dezinfekcie ZP

☐A ☐N ☐A/N

Je každý proces kontroly dokumentovaný

☐A ☐N ☐A/N

Je zodpovedný pracovník za monitorovanie zaškolený

☐A ☐N ☐A/N

Literatúra

1. Kudlejová, M., a kol.: Inštrumentovanie princípy, zásady, techniky a postupy, Martin, Osveta 2014, ISBN 978-80-8063-423-0
2. Nariadenie vlády SR č.296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností.
3. STN EN ISO 11 140 Chemické indikátory kvalita
4. STN EN ISO 15 883 Validácia procesu čistenia, umývania a dezinfekcie zdravotníckych pomôcok.
5. STN EN ISO 15 882 Nebiologické systémy
6. Štefkovičová,M., a kol.: Dezinfekcia a sterilizácia teória a prax, Žilina, Vrana 2007, ISBN 978-80-968248-3-3
7. Výnos MZ SR č.09812/2008-OL o minimálnych požiadavkách na personálne zabezpečenie a materiálno-technické vybavenie jednotlivých druhov zdravotníckych zariadení.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Manažment pacienta s anafylaxiou v prednemocničnej neodkladnej zdravotnej starostlivosti - diagnosticko-liečebný štandard

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0163	*11. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 2021*

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

PhDr. et Bc. Marek Šichman PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

alergická reakcia, anafylaktická reakcia, diagnostika, terapia, urgentná zdravotná starostlivosť, zdravotnícky záchranár

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

A	airways (dýchacie cesty)
B	breathing (dýchanie)
C	circulation (obeh)
D	disability (orientačný neurologický status)
E	exposure obnaženie, druhotné vyšetrenie
EBM	prax založená na dôkazoch
CHOCHP	chronická obštrukčná choroba pľúc
Ig	Imunoglobulín
RZP	rýchla zdravotnícka pomoc
UZS	urgentná zdravotná starostlivosť
ZZS	záchranná zdravotná služba

Kompetencie

Na základe Vyhlášky MZ SR č. 151/2018 Z. z., ktorou sa mení a dopĺňa vyhláška MZ SR č. 321/2005 Z. z. o rozsahu praxe v niektorých zdravotníckych povolaniach v znení neskorších predpisov, každý zdravotnícky záchranár samostatne vykonáva nasledovné intervencie:

a) odoberá základnú anamnézu,
b) sleduje, hodnotí a zaznamenáva životné funkcie,
c) vykonáva posudzovanie zdravotného stavu osoby a stanovuje pracovnú diagnózu,
d) vykonáva prvotné ošetrenie všetkých poranení vrátane krvácania,
e) vykonáva čistenie dýchacích ciest a zaisťuje priechodnosť dýchacích ciest,
f) vykonáva kardiopulmonálnu resuscitáciu,
g) používa automatický a poloautomatický externý defibrilátor,
h) zaisťuje periférny žilový vstup vrátane intraoseálneho vstupu a podáva fyziologický roztok na udržanie priechodnosti žilového vstupu,
i) používa pomôcky na zabezpečenie dýchacích ciest pri umelej pľúcnej ventilácii,
j) podáva kyslíkovú liečbu a inhalačnú liečbu,
k) vyhotovuje záznam EKG krivky a vykonáva jej posudzovanie a hodnotenie,
l) vykonáva základné neurologické vyšetrenie,
m) odvádza predčasný pôrod, vykonáva prvé ošetrenie novorodenca, ošetruje rodičku,
n) ošetruje pneumotorax dostupnými prostriedkami a technikami,
o) zavádza žalúdočné sondy,
p) zavádza močový katéter u žien,
q) odoberá biologický materiál,
r) odoberá kapilárnu krv a žilovú krv na diagnostické účely,
s) polohuje, imobilizuje a vyslobodzuje osobu,
t) znehybňuje poranené časti tela osoby,
u) ohrieva alebo chladí osobu,
v) ošetruje amputát vhodný na replantáciu,
w) používa magnet pri neadekvátnej funkcii implantovateľného kardioverter-defibrilátora,
x) zabezpečuje transport osoby,
y) sleduje nepretržite zdravotný stav, zabezpečuje základné životné funkcie,

z) ošetruje drény, periférne cievne katétre, permanentné močové katétre, sondy, kanyly a stómie,
a) ab) udržuje rádiovú, telefónnu a dátovú komunikáciu,
b) ac) zaisťuje bezpečnosť zásahu,
c) ad) spolupracuje pri navigácii ambulancie vrtuľníkovej záchrannej zdravotnej služby v teréne,
d) ae) zabezpečuje starostlivosť o telo mŕtvej osoby,
e) af) pri udalostiach s hromadným postihnutím osôb sa riadi pokynmi veliteľa zdravotníckeho zásahu, vykonáva triedenie ranených a ako veliteľ zdravotníckeho zásahu koordinuje záchranný tím.

Okrem vyššie uvedených kompetencií môže zdravotnícky záchranár na základe písomného poverenia odborného garanta, poskytovateľa ZZS, samostatne podávať :
a) kryštaloidné roztoky a koloidné roztoky,
b) glukózu pri hypoglykémii,
c) adrenalín intravenózne a intraoseálne pri kardiopulmonálnej resuscitácii, ďalšiu farmakologickú liečbu pri rozšírenej kardiopulmonálnej resuscitácii,
d) adrenalín intramuskulárne pri anafylaktickom šoku,
e) neopiátové analgetiká akoukoľvek cestou,
f) antipyretiká per rectum, per os a intravenózne,
g) antikonvulzíva per rectum a intramuskulárne pri kŕčových stavoch,
h) anxiolytiká per os,
i) kortikoidy per rectum a intramuskulárne,
j) adsorbčné uhlie,
k) antihypertenzíva per os pri arteriálnej hypertenzii,
l) nitráty per os, sublinguálne,
m) antiagregančiá per os pri akútnom koronárnom syndróme,
n) beta-2-mimetiká inhalačne,
o) antiemetiká intramuskulárne,
p) antihistaminiká intramuskulárne pri anafylaxii,
q) pri medzinemocničnom transporte osoby liečbu podľa písomnej ordinácie lekára, ktorý transport indikoval, okrem podávania krvnej transfúzie.

Okrem vyššie uvedených kompetencií môže zdravotnícky záchranár so špecializáciou na základe písomného poverenia samostatne podávať:
a) adrenalín intravenózne a intraoseálne pri anafylaktickom šoku a farmakologickú liečbu pri anafylaktickom šoku,
b) antikonvulzíva intravenózne alebo intraoseálne pri kŕčových stavoch,
c) diuretiká intravenózne a intraoseálne pri edéme pľúc,
d) kortikoidy intravenózne alebo intraoseálne,
e) antiemetiká intramuskulárne a intravenózne,
f) antihistaminiká intramuskulárne a intravenózne,
g) bronchodilatanciá a antiastmatiká inhalačne,
h) spazmolytiká intramuskulárne alebo intravenózne,
i) magnesium sulfuricum intravenózne pri preeklampsii a eklampsii,

j) heparíny intravenózne pri akútnom koronárnom syndróme.

Zdravotnícky záchranár, ktorý získal vysokoškolské vzdelanie v odbore Urgentná zdravotná starostlivosť, môže na základe písomného poverenia odborného garanta spoločnosti samostatne podávať:

a) diuretiká intravenózne,
b) bronchodilatanciá intravenózne,
c) antidotá intramuskulárne, intravenózne a intranazálne,
d) parasympatikolytikum (atropín) intravenózne,
e) magnesium sulfuricum intramuskulárne, intravenózne.

Písomné poverenie odborného garanta spoločnosti je možné podľa tejto vyhlášky vydať zdravotníckemu záchranárovi maximálne na dobu 3 roky, pričom po uplynutí tejto doby je potrebné toto poverenie obnoviť.

Krajná núdza a prekročenie kompetencií

Každý zdravotnícky záchranár musí v rámci svojej praxe dodržiavať platnú legislatívu v krajine, kde vykonáva svoju odbornú prax. V rámci kompetencií sa zdravotnícky záchranár na území Slovenskej republiky opiera o Vyhlášku MZ SR č. 151/2018 Z. z., ktorou sa mení a dopĺňa vyhláška MZ SR č. 321/2005 Z. z. o rozsahu praxe v niektorých zdravotníckych povolaniach v znení neskorších predpisov.

V prípade, ak sa zdravotnícky záchranár počas výkonu svojho povolania dostane do situácie, ktorá prevyšuje jeho kompetencie, je možné, aby tieto kompetencie v prípade nevyhnutnosti prekročil za podmienky využitia inštitútu krajnej núdze definovanej v legislatíve SR. Inštitút krajnej núdze je v § 24 definovaný ako: „Čin inak trestný, ktorým niekto odvracia nebezpečenstvo priamo hroziace záujmu chránenému týmto zákonom, nie je trestným činom".

V prípade, ak zdravotnícky záchranár potrebuje prekročiť svoje kompetencie za využitia inštitútu krajnej núdze, je potrebné, aby splnil všetky nasledovné podmienky:

1. Cieľom intervencií zdravotníckeho záchranára musí byť odvrátenie bezprostredného nebezpečenstva, ktoré by hrozilo pacientovi priamo, resp. smrť, v prípade, ak by záchranár svoje kompetencie neprekročil.
2. Nebezpečenstvo, resp. úmrtie musí hroziť pacientovi, ktorý je chránený v tomto prípade Trestným zákonom.
3. Nebezpečenstvo, resp. úmrtie, musí pacientovi hroziť priamo.
4. Nebezpečenstvo, resp. úmrtie pacienta, nie je možné v danej chvíli odvrátiť akýmkoľvek iným spôsobom, čím bude z pohľadu legislatívy dodržaný princíp subsidiarity.
5. Následok, ktorý pacientovi hrozí v dôsledku prekročenia kompetencií zdravotníckym záchranárom, nesmie byť zjavne rovnaký ako ani závažnejší ako ten, ktorý pacientovi hrozil, ak by záchranár kompetencie neprekročil, čím bude z pohľadu legislatívy dodržaný princíp proporcionality.

6. Zdravotnícky záchranár musí mať súhlas pacienta s prekročením kompetencie, v prípade poruchy vedomia, v urgentnej zdravotnej starostlivosti je tento súhlas predpokladaný.

Vybavenie ambulancií záchrannej zdravotnej služby

Na základe Výnosu MZ SR z 11. marca 2009 č. 10548/2009 - OL, ktorým sa ustanovujú podrobnosti o ZZS, ktorý bol doplnený Výnosom MZ SR č. 14016/2010 - OL a následne doplnený Výnosom MZ SR z 26. novembra 2014 materiálno-technické vybavenie jednotlivých ambulancií ZZS. Na základe tohto výnosu má každá ambulancia špecifické materiálno-technické vybavenie, t.j.:

a) vybavenie slúžiace na operačné riadenie, koordináciu a prenos informácií,
b) vybavenie na prepravu pacienta – transportná technika,
c) vybavenie na znehybnenie končatín a chrbtice,
d) vybavenie na starostlivosť o dýchacie cesty a dýchanie,
e) vybavenie na starostlivosť o krvný obeh,
f) vybavenie na základnú diagnostiku,
g) vybavenie na starostlivosť o život ohrozujúce stavy – prístroje, zariadenia na obnovu a podporu vitálnych funkcii,
h) vybavenie na starostlivosť o život ohrozujúce stavy – prenosná súprava na základnú / rozšírenú neodkladnú podporu životných funkcií,
i) vybavenie liekmi,
j) vybavenie obväzovým materiálom a pomôckami na ošetrenie,
k) vybavenie inými pracovnými prostriedkami,
l) vybavenie osobnými ochrannými prostriedkami,
m) vybavenie pre udalosť s hromadným postihnutím osôb.

Z pohľadu liekového vybavenia potrebného na efektívny manažment pacienta s alergickou reakciou disponuje podľa platnej legislatívy Slovenskej republiky ambulancia záchrannej zdravotnej služby typu RZP:

a) sympatomimetikom v autoinjektore, v ampulkovej podobe,
b) kyslíkom,
c) bronchodilatanciom v nebulizovateľnej podobe ako i aerosole,
d) antihistaminikom v ampulkovej podobe,
e) glukokortikoidmi v ampulkovej podobe.

Úvod

Metodologicky pri prípave tohto štandardu bolá použitá metodika sumarizácie a adobcie. Tento klinický postup vychádza z najnovších vedeckých poznatkov a postupov založených na Evidence Based Medicine implementovaných do kontextu zdravotného systému v Slovenskej republiky v súlade s platnou legislatívou Slovenskej republiky. Zdroje použité pri príprave tohto postupu sú uvedené v zozname použitej literatúry.

Manažment pacienta s anafylaxiou v prednemocničnej neodkladnej starostlivosti obsahuje: definíciu, prevenciu, epidemiológiu, etiológiu, predisponujúce faktory, základnú

patofyziológiu, klinický obraz, diagnostiku vrátane diferenciálnej diagnostiky, liečbu, prognózu a smerovanie pacienta.

Kritické zhodnotenie diagnostických a terapeutických postupov v rámci manažmentu pacienta s anafylaxiou v prednemocničnej neodkladnej zdravotnej starostlivosti je realizované na základe pomeru riziko / benefit – prospešnosť. Posúdenie a klasifikovanie úrovne dôkazov a ich sila sú založené na odstupňovaní (Tabuľka č. 1 a Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 1 Trieda odporúčania

Triedy odporpúčania		
Trieda odporúčaní	**Definícia**	**Postup**
Trieda I	Dôkaz a/alebo zhoda, že príslušná intervencia/terapia je prospešná, užitočná a účinná	**Odporúča sa/plne indikovaná**
Trieda II Rozporuplné dôkazy a/alebo nezhoda názorov na prospespešnosť/účinnosť intervencie/terapie		
Trieda IIa	Váha vedeckých dôkazov/názorov je v prospech intervencie/terapie	**Má opodstatnenie na zváženie**
Trieda IIb	Prospešnosť/účinnosť intrvencie/terapie je slabšie podporená vedeckými dôkazmi	**Možné zvážiť**
Trieda III	Dôkaz a/alebo všeobecná zhoda, že intervencia/terapia nie je prospešná/účinná a dokonca v niektorých prípadoch môže byť kontraproduktívna až škodlivá	**Neodporúča sa**

Tabuľka č. 2 Sila a úroveň dôkazov

Sila a úroveň dôkazu	
Sila a úroveň dôkazu	**Zdroj**
A	Údaje získané z viacerých systematických prehľadov, metaanalýz, randomizovaných kontrolovaných štúdii, či kohortových štúdii
B	Údaje získané z jednej randomizovanej kontrolovanej štúdie, kohortovej štúdie
C	Názory expertov, alebo dáta odvodené z malých, nereprezentatívnych štúdii, registrov

Alergia sa u ľudstva vyskytuje od nepamäti. Najstaršie zachované zmienky o alergickej reakcii sa zachovali zo starovekého Egypta, kde faraón Menes zomrel na následky bodnutia včelou. Ako prvý opísal alergickú reakciu Hippokrates. Najťažšia forma alergickej reakcie

v podobe anafylaktickej reakcie bola prvýkrát opísaná v dejinách modernej medicíny v roku 1902,
keď boli realizované experimenty na psoch, ktorým bol podávaný toxín meduz s cieľom ich hyposenzibilizácie, no podanie toxínu u nich vyvolalo alergickú reakciu s fatálnymi následkami. Autori experimentu túto odpoveď nazvali pojmom anafylaxia, ktorý odvodili z gréckych slov a (proti) a fylaxia (imunita, ochrana).

V súčasnej dobe sa neustále zvyšuje počet osôb s alergiou. Odhaduje sa, že až 30 % svetovej populácie sú alergici. Podľa pracovnej odbornej skupiny spoločnosti The American College of Allergy, Asthma and Immunilogy of Anaphylaxis sa incidencia výskytu alergickej reakcie, ktorá progreduje do anafylaxie, pohybuje podľa súčasných údajov v rozpätí 30 - 950 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok.

Alergická reakcia je akútne, potenciálne život ohrozujúci multisystémový syndróm spôsobený náhlym uvoľňovaním mediátorov žírnych buniek (mastocytov) do systémového obehu, pričom najťažšou formou alergickej reakcie je anafylaktická reakcia. Najčastejšie je výsledkom reakcie sprostredkovanej imunoglobulínmi na potraviny, lieky a jed hmyzu, no môže ho vyvolať aj akýkoľvek iný antigén, schopný vyvolať náhlu systémovú degranuláciu mastocytov. Pri anafylaxii je rozhodujúcou rýchla diagnostika a liečba, nakoľko vedie v priebehu niekoľkých minút k zastaveniu obehu a dýchania, čo vedie ku klinickej a neskôr biologickej smrti organizmu. Riziko, že sa zdravotnícki záchranári počas svojej odbornej praxe stretnú so závažnou alergickou reakciou narastá, preto je kľúčové, aby mali dostatočné teoretické vedomosti o alergickej anafylaktickej reakcii, klinických prejavoch, diagnostickom algoritme a efektívnom manažmente pacienta, ktorý musí odzrkadľovať súčasné poznatky vedy založené na Evidence Based Medicine.

Definícia
Vo všeobecnosti môžeme povedať, že alergická reakcia je prehnaná a neprimeraná patologická reakcia organizmu, konkrétne imunitného systému na exoantigén, s ktorým človek bežne prichádza do styku a ktorý je súčasťou prostredia, v ktorom sa pohybuje, napr. prach, chlpy, peľ, potraviny a iné. Najťažšou formou alergickej reakcie je anafylaktická reakcia.

Anafylaxia je definovaná ako *„závažná alergická reakcia alebo reakcia z precitlivenosti, ktorá sa objavuje rýchlo a môže spôsobiť smrť“* (Sampson, Munz, Campbell et al. 2006, s.391).

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2012) navrhla, aby sa anafylaktická reakcia definovala ako: *„ťažká, život ohrozujúca, generalizovaná, systémová hypersenzitívna reakcia“*. Vo všeobecnosti možno povedať, že ide o rýchlo sa rozvíjajúci život ohrozujúci stav, v rámci ktorého môže dôjsť k nepriechodnosti dýchacích ciest a / alebo k ťažkostiam s dýchaním a / alebo obehovou nestabilitou, pričom je zvyčajne spojený so zmenami na koži a slizniciach.

Prevencia

Vzhľadom na neustály nárast alergických reakcií je potrebné pri poskytovaní urgentnej zdravotnej starostlivosti cielene pátrať v rámci anamnestických údajov pacienta po alergiách na lieky, potraviny, kontrast. V prípade pozitívnej alergickej anamnézy na konkrétne liečivo je jeho podanie kontraindikované. Treba mať na pamäti, že ak pacient nemá pozitívnu alergickú anamnézu, to ešte neznamená, že alergická reakcia u neho nemôže vzniknúť. V praxi

je potrebné, aby zdravotnícky záchranár neustále počítal s možnosťou vzniku alergickej reakcie, ktorá môže progredovať do vzniku anafylaxie, a bol pripravený v prípade jej vzniku adekvátne konať, na čo však musí mať adekvátne materiálno - technické vybavenie.

Epidemiológia

Podľa pracovnej odbornej skupiny spoločnosti The American College of Allergy, Asthma and Immunilogy of Anaphylaxis sa incidencia výskytu alergickej reakcie, ktorá progreduje do anafylaxie, pohybuje podľa súčasných údajov v rozpätí 30 - 950 prípadov na 100 000 obyvateľov za rok. Odhaduje sa, že z celkového počtu anafylaktických reakcií je smrteľných 0,7 - 2 % prípadov (Monere-Vautrin, Morisset, Flabbee et al. 2005); (Brown, MvKinnon, Chu 2001). Ročný výskyt fatálnej anafylaxie nie je presne známy, no odhaduje sa, že je menší ako 1 na milión obyvateľov (Ma, Danoff, Borish 2014); (Mullins, Wainstein, Barnes et al. 2014); (Jerschow, Lin, Scaperotti, McGinn 2014); (Pouessel, Claverie, Labreuche et al. 2017); (Kivisto, Dunder, Protudjer et al. 2016). V niektorých vyspelých krajinách sveta existujú centrálne registre fatálnej anafylaxie. Vo Veľkej Británii je hlásený jeden prípad fatálnej anafylaxie na tri milióny obyvateľov ročne (Pumphrey 2004). Štúdia v Austrálii poukazuje na fakt, že miera fatálnej anafylaxie má stúpajúcu incidenciu (Mullins, Wainstein, Barnes 2016). Štúdia z Nového Zélandu udáva výskyt anafylaxie na úrovni jedného prípadu na milión obyvateľov (Moneret-Vautrin, Morisset, Flkabbee 2005). Niektoré vedecké štúdie naopak udávajú, že výskyt fatálnej anafylaxie má klesajúcu tendenciu (Pouessel, Claverie, Labreuche at al. 2017). Podľa centrálneho registra prípadov výskytu anafylaxie s fatálnym následkom sa pohybuje na úrovni 0,25 - 0,33 %, čo predstavuje 63 - 99 úmrtí ročne. Vyššia miera úmrtnosti sa vyskytuje u mužov seniorov a najnižšia je u detí.

Etiológia

Anafylaxia môže byť vyvolaná niektorým z veľmi širokej škály spúšťačov, medzi ktoré najčastejšie patria lieky, cudzorodé bielkoviny či polysacharidy v podobe hmyzieho a hadieho jedu a rôzne potraviny (Estelle 2009). Väčšina anafylaktických reakcií má príčinu v imunologickom mechanizme viazanom na imunoglobulín (ďalej Ig) IgE. Potraviny patria medzi najčastejšiu príčinu u detí, zatiaľ čo lieky a bodnutie hmyzom sú najčastejšou príčinou vzniku anafylaxie u dospelých (Simons, Ardusso, Bilo et al. 2011); (Soar, Pumphrey, Cant et al. 2008); (Brown, Mullins, Gold 2006); (Muraro, Roberts, Worm et al. 2014); (Worm, Eckermann, Dolle et al. 2014). Fatálna anafylaxia sa môže vyskytnúť v dôsledku rôznych spúšťačov, pričom najčastejšie sú uvádzané lieky, bodnutie hmyzom a potraviny (Kemp, Lockey 2002); (Lierberman, Camargo, Bohlke et al. 2006). Najčastejšou skupinou liekov, spôsobujúcich anafylaxiu sú betalaktámové antibiotiká (penicilín, cefalosporín) (Turner, Jerschow, Umasunthar et al. 2017). Ďalšou skupinou liekov, u ktorých bol pozorovaný

zvýšený výskyt anafylaxie, sú kontrastné látky, neuromuskulárne blokátory, anestetiká a antibiotiká. Dospelí sú častejšie postihnutí vznikom anafylaxie vyvolanej liekmi ako deti (Mullins, Wainstein, Barnes et al. 2016); (Jerschow, Lin, Scaperotti, McGinn 2014); (Greenberger, Rotskoff, Lifschultz 2007). Z potravín sú najčastejším spúšťačom arašidy a orechy (Bock, Munoz-Furlong, Samson 2007), kravské mlieko a morské plody (Levy, Golberg, Nachson, et al. 2012). V niektorých prípadoch však nie je možné identifikovať samotný spúšťač (Mullins 2003); (Webb, Lieberman 2006).

Predisponujúce faktory

Vedecké štúdie uvádzajú, že existujú predisponujúce faktory, ktoré zvyšujú riziko vzniku anafylaxie. Medzi tieto faktory patrí:

- komorbidita a súčasné užívanie liekov (Lieberman, Nicklas, Randolpsh et al. 2015); (Campbell, Nicklas et al. 2014),
- astma bronchiále,
- vyšší vek,
- kardiovaskulárne ochorenia,
- chronická obštrukčná choroba pľúc,
- pneumónia,
- horúčka,
- emocionálny stres,
- cvičenie,
- užívanie liekov (Rueff, Przybilla, Biló et al. 2009) ako beta-adrenergné blokátory (Mueller 2007), inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, alfa-adrenergné blokátory (Rueff, Przybilla, Biló et al. 2009).

Patofyziológia

Z patofyziologického hľadiska podľa World Alergy Organization je možné anafylaxiu rozdeliť na imunologickú a neimunologickú anafylaxiu (Johansson, Bieber, Dahl et al. 2004). Imunologická anafylaxia je sprostredkovaná prostredníctvom IgE. Tento mechanizmus je iniciovaný antigénom (alergénom) so špecifickým IgE naviazaným na receptor Fc-epsilon-RI na žírnych bunkách a / alebo bazofiloch (Kemp 2018). B bunky sú aktivované k diferenciácii na bunky produkujúce IgE. Po ich produkcii IgE prechádzajú tkanivami a cievami a obsadzujú vysokoafinitné IgE receptory na žírnych bunkách a bazofiloch. Keď alergén prenikne do blízkosti žírnych buniek alebo bazofilov, interaguje s akýmkoľvek povrchovo viazaným IgE, ktorý je špecifický pre tento antigén. Ak je táto interakcia dostatočne veľká, žírna bunka alebo bazofil sa aktivuje a degranuluje, pričom uvoľní zo seba mediátory v podobe enzýmov a cytokinínov (ako histamín, tryptáza, tumor nekrotizujúci faktor). Tieto mediátory pôsobia buď priamo na tkanivá a spôsobujú vznik alergických prejavov, alebo aktivujú ďalšie zápalové bunky, najmä eozinofily. Toto spôsobí uvoľnenie väčšieho množstva mediátorov, čo má za následok „reťazovú reakciu“ alergického zápalu (Stephen, Kelso, Feldweg 2019). Neimunologická anafylaktická reakcia zahŕňa anafylaxiu, ktorá vzniká aktiváciou žírnych buniek a bazofilov bez účasti IgE a iných protilátok ako i imunitných komplexov, teda bez účasti imunitných mechanizmov. Typickým príkladom sú pseudoalergické reakcie napr. po podaní niektorých kontrastných látkach či opiátoch.

Anafylaktický šok patrí do kategórie distribučného šoku. V rámci patofyziologického pohľadu ide o zlyhanie regulácie krvného obehu na základe prehnanej a hypersenzitívnej reakcie. Najčastejšie sa klinicky prejavuje v úvode nauzeou, vomitom, bronchospazmom. Neskôr dochádza k vzniku generalizovanej vazodilatácie, hypotenzii a tachykardii. Vazodilatácia a prestup tekutín do extravazálnho priestoru spôsobuje vznik edémov, najčastejšie v oblasti krku, tváre a laryngu. To má za následok pri progresii vznik respiračnej insuficiencie, čo môže progredovať až do zastavenia dýchania a obehu (Pokorný 2004).

Klinický obraz

Anafylaxia sa môže prejavovať rôznou kombináciou približne 40 potenciálnych príznakov (Kemp, Lockey 2002); (Sampson, Munoz-Furlong, Campbell et al. 2006); (Pumphrey, 2000); (Lieberman, Nicklas, Randolph et al. 2015). Medzi najbežnejšie príznaky anafylaxie patria:

- symptómy postihujúce kožu a sliznice, ktoré sa vyskytujú až v 80 % všetkých prípadov (pruritus, urtikária, edém pier, jazyka, uvuly, periorbitálny edém, opuch spojiviek, erytém ...) – treba mať na pamäti, že tieto prejavy môžu ustúpiť,
- symptómy viažuce sa na dýchanie, ktoré sa vyskytujú až v 70 % prípadov (výtok z nosa, pocit upchatia nosa, zmena kvality hlasu, pocit „hrče v hrdle“, dyspnoe, respiračná insuficiencia, stridor, sípanie, kašeľ ...),
- gastrointestinálne symptómy, ktoré sa vyskytujú až v 45 % prípadov (nauzea, vomitus, abdominalgie, diarhoe...),
- kardiovaskulárne symptómy, ktoré sa vyskytujú až v 45 % prípadov (kolaps, synkopa, inkontinencia, vertigo, tachykardia, hypotenzia ...).

Časový priebeh

Anafylaktická reakcia obvykle vzniká v priebehu pár sekúnd poprípade minút po vystavení organizmu potenciálnemu antigénu, no existujú prípady, keď sa vyskytla aj s odstupom niekoľkých hodín, no tieto prípady sú veľmi raritné. Vo všeobecnosti treba počítať s tým, že anafylaxia je nepredvídateľná. V niektorých prípadoch dochádza k spontánnemu ústupu v dôsledku endogénnej produkcii kompenzačných mediátorov (epinefrín, angiotenzín II, endotelín a ďalších), no vo väčšine prípadov má rýchly a v niektorých prípadoch až fatálny priebeh, nakoľko v priebehu pár minút dochádza k zastaveniu obehu a dýchania (Simons 2010). Bezprostredne po vzniku anafylaktickej reakcie nie je možné predpovedať, aká závažná bude, ako rýchlo bude progredovať, či dôjde k rýchlemu ústupu, či úplne ustúpi alebo sa z nej stane dvojfázová alebo dlhotrvajúca anafylaxia, pretože faktory, ktoré ovplyvňujú priebeh anafylaxie, sú u každého pacienta odlišné. Z tohto dôvodu je nevyhnutné zabrániť fatálnej progresii správnym manažmentom pacienta (Bock 2018). V prípade výskytu fatálnej anafylaxie bol priemerný čas medzi nástupom príznakov a zastavením obehu a dýchania 5 minút pri iatrogénnej anafylaxii, 15 minút pri anafylaxii vyvolanej jedom hmyzu a 30 minút potravinou (Pumphrey 2000).

Bifazická anafaylxia

Bifazická anafylaxia je definovaná ako recidíva príznakov u pacienta s anafylaktickou reakciou, pri ktorej došlo k ústupu symptómov bez ďalšej expozície antigénu. Táto forma anafylaxie sa vyskytuje až v 21 % všetkých prípadov všetkých vekových kategórií a v 15 %

u detí s anafylaxiou. Zvyčajne sa vyskytne do 12 hodín od vymiznutia počiatočných symptómov, no existujú aj prípady, keď sa vyskytla aj po 72 hodinách. V tomto prípade ide o predĺženú anafylaktickú reakciu, ktorá v extrémnom prípade môže trvať niekoľko dní alebo dokonca i týždňov (Sampson, Mendelson, Rossen 1992).

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Anamnéza zohráva nezastupiteľné miesto pri stanovovaní diagnózy anafylaxie, určovaní príčiny a hodnotení pacienta z hľadiska rizikovosti vzniku fatálnej anafylaxie (Kelso 2018). Každú epizódu anafylaxie treba prehodnotiť 24 hodín pred jej vznikom s dôrazom na jednu až dve hodiny pred bezprostredným prejavením sa. Anamnestické údaje treba okrem pacienta získať od rodinných príslušníkov, zdravotníckych pracovníkov, priateľov alebo svedkov.

V rámci hodnotenia spúšťača je potrebné svoju pozornosť zamerať na všetko, čo bolo počas tohto obdobia požité, aplikované alebo čomu bol organizmus vystavený. Potraviny sú najčastejším spúšťačom alergickej reakcie, ktorá progreduje do anafylaktickej reakcie, najmä u adolescentov a detí, naproti tomu bodnutie hmyzom je najčastejším spúšťačom anafylaxie u dospelých osôb v strednom veku a seniorov (Pumphrey, Gowland, 2007); (Sicherer, Sampson 2014); (Golden, Demain, Freeman et al. 2017). Z hľadiska chronológie udalostí, teda času medzi expozíciou až do manifestovania klinických symptómov, treba mať na pamäti, že anafylaxia sprostredkovaná IgE sa zvyčajne vyvíja v priebehu niekoľkých minút až jednej hodiny po expozícii. Existujú však i zriedkavé formy, ktoré sa vyvíjajú štyri až šesť hodín po požití (Commins, Satinover, Hosen et al. 2009). Pacientov sa cielene treba pýtať na ich osobnú anamnézu a činnosti, ktoré vykonávali v časovom okne 24 hodín pred vznikom príznakov (Summers, Pumphrey, Wood et al. 2008). V rámci anamnestických údajov, sa treba zamerať na osobnú anamnézu, lieky, ktoré pacient chronicky užíva, ako aj na nové lieky, ktoré začal v priebehu 24 hodín užívať, či lieky, ktoré si sám podal. Zároveň sa treba zamerať aj na prechladnutie a u žien menštruačný cyklus, nakoľko tieto faktory môžu spôsobiť u pacienta výskyt závažnejšej formy anafylaxie. Treba sa pýtať i na fyzickú aktivitu, nakoľko cvičenie môže byť spúšťačom anafylaktickej reakcie vtedy, ak pacient užil lieky, najmä v podobe nesteroidných antireumatík. Niekedy požitie potravín ako sú mäkkýše, pšenica či zeler v kombinácii s cvičením môžu vyvolať anafylaktickú reakciu, hovoríme o tzv. cvičením indukovanej anafylaxii. Ojedinele môže byť spúšťačom anafylaxie bozkávanie, alebo pohlavný styk (Lieberman, Nicklas, Randolph et al. 2015).

Diagnostické kritériá

V rámci diagnostiky anafylaktickej reakcie existujú tri diagnostické kritériá, pričom každé z nich odráža odlišný klinický obraz (Sampson, Munoz-Furlong, Bock et al. 2005). Anafylaktická reakcia je vysoko pravdepodobná, ak je splnené ktorékoľvek z nasledovných troch kritérií:

A. Kritérium 1

Rýchly nástup a priebeh príznakov postihujúcich kožu, sliznice, alebo obe (generalizovaná urtikária, pruritus, edém pier, jazyka – uvula) a najmenej jeden z nasledovných prejavov:

- respiračná insuficiencia (dyspnoe, bronchospazmus, stridor, hypoxémia) alebo

- znížený systémový tlak krvi, alebo symptómy, ktoré svedčia o poklese systémového tlaku (prekolapsový stav, synkopa, inkontinencia).

B. Kritérium 2

Výskyt dvoch alebo viacerých z nasledovných symptómov, ktoré sa objavili rýchlo po vystavení alergénu:

- kožné prejavy (pruritus, exantém, urtikária, edém uvuly či pier),
- respiračná insuficiencia (dyspnoe, bronchospazmus, stridor, hypoxémia),
- znížený systémový tlak krvi alebo symptómy, ktoré svedčia o poklese systémového tlaku (prekolapsový stav, synkopa, inkontinencia),
- gastrointestinálne príznaky (abdominalgie, vomitus, diarhoe).

Toto diagnostické kritérium sa používa u pacientov, ktorí boli vystavení antigénu, ktorý je pre nich pravdepodobne alergénom.

C. Kritérium 3

Zníženie systémového tlaku krvi (ďalej len TK) po vystavení alergénu:

- zníženie TK u dospelej osoby (systolický TK <90 mmHg, alebo pokles väčší ako 30 % bežného systolického tlaku u pacienta),
- u dojčiat a detí zníženie TK (špecifiká veku alebo pokles väčší ako 30 % bežného systolického tlaku u pacienta),
- dieťa 1 mesiac až 1 rok (systolický TK< 70mmHg),
- deti od 1 roku do 10 rokov (menej ako (70mmHg+[2xvek]),
- deti od 11 rokov do 17 rokov (systolický TK <90 mmHg).

Toto diagnostické kritérium je založené na identifikácii pacienta s anafylaktickou reakciou, u ktorého je postihnutý len jeden orgánový systém, a toto kritérium je možné využiť u osôb, o ktorých je známe, že sú alergické na daný alergén (Campbell, Kelso 2019).

Existujú však i pacienti, ktorí nespĺňajú žiadne z týchto kritérií, ale u ktorých je aj napriek tomu podanie sympatomimetík indikované. Príkladom môžu byť pacienti, u ktorých sa už v minulosti vyskytla takmer fatálna anafylaktická reakcia. Mortalita nesprávne diagnostikovanej či neliečenej anafylaktickej reakcie je veľmi vysoká (Pokorný 2010). Ak je spúšťačom anafylaxie potravina, smrť bez adekvátneho zásahu nastáva v priemere do 30 - 35 minút od jej požitia. Ak je spúšťačom anafylaxie bodnutie hmyzom, smrť bez adekvátneho zásahu nastáva v priemere do 10 - 15 minút od vpravenia jedu do organizmu. Ak je spúšťačom anafylaxie liek podávaný intravenózne, smrť bez adekvátneho zásahu nastáva v priemere do 5 minút od jeho podania (Estelle 2009).

Pre diagnostikovanie anafylaktickej reakcie podľa Resuscitation Council United Kingdom (2013) je potrebné, aby boli splnené všetky nasledovné kritéria:

- náhly nástup a rýchly priebeh príznakov,
- problémy v rámci udržania priechodnosti dýchacích ciest a / alebo problémy s dýchaním a / alebo problémy s obehovou nestabilitou,

– zmeny postihujúce kožu a sliznice v podobe angioedému, začervenania či žihľavky.

Treba však vedieť že, zmeny prejavujúce sa na koži a slizniciach samy o sebe nie sú známkou svedčiacou o anafylaktickej reakcii a zároveň sa nemusia vyskytnúť až v 20 % anafylaktických reakcií.

Vo všeobecnosti, je klinický obraz „kritického“ pacienta podobný, bez ohľadu na špecifickú príčinu tohto stavu, pretože odráža deterioráciu vitálnych funkcii - dýchania, obehu a stavu nervového systému. ABCDE postup umožní včas zhodnotiť stav daného systému, v prípade nálezu život ohrozujúcej situácie umožní včasnú iniciálnu stabilizáciu daného systému, a to podľa priorít. Tým získame cenné sekundy navýber špecifickej liečby.

Zdravotnícky záchranár musí postupovať v rámci prvotného a druhotného vyšetrenia systematicky. Postup musí vychádzať z priorít, ABCDE na zhodnotenie daného systému a iniciálnej stabilizácie daného systému. Je potrebné realizovať kompletné vyšetrenie a pravidelne ho prehodnocovať. V podmienkach urgentnej zdravotnej starostlivosti treba riešiť život ohrozujúce stavy ešte skôr, ako sa zrealizuje ďalší krok vo vyšetrení. Vždy je potrebné zhodnotiť efekt realizovaných intervencií. Základným cieľom urgentnej zdravotnej starostlivosti je udržať pacienta živého, resp. dosiahnuť nejaké zlepšenie – získate čas na stanovenie diagnózy a výber ďalšej liečby. Vždy treba mať na pamäti, že každá liečba potrebuje svoj čas, aby začala účinkovať.

Diferenciálna diagnostika

V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné zvážiť rad ochorení či klinických stavov a syndrómov (Izikson, english, Zirwas 2006); (Bork, Hardt, Witzke 2012). V praxi sa vyskytujú aj izolované problémy, ktoré majú podobný klinický obraz ako anafylaxia, no v skutočnosti nejde o anafylaktickú reakciu.

V rámci diferenciálnej diagnostiky treba myslieť na generalizovanú urtikáriu, akútny angioedém, akútnu exacerbáciu astmy bronchiale, synkopu, záchvat úzkosti a paniky. Generalizovaná urtikária a / alebo angioedém môže byť prejavom anafylaxie, ale môže sa vyskytnúť aj samostatne ako izolovaný problém. Ak je urtikária s angioedémom alebo bez neho viazaná len na kožu a podkožné tkanivo, nejde o prejav anafylaxie, nakoľko pri anafylaxii sú postihnuté aj iné telesné systémy. Urtikária môže byť spôsobená okrem alergénu aj infekciou, fyzickými stimulmi ako i pôsobením tepla a chladu. Vazovagálna synkopa môže byť prejavom anafylaxie, no môže sa vyskytnúť aj samostatne ako izolovaný problém. Táto synkopa je zvyčajne spojená s bledosťou, diaforézou, slabosťou, nevoľnosťou a bradykardiou, pričom úľavu prináša poloha v ľahu.

Naproti tomu pri anafylaxii skôr dochádza k náhlemu začervenaniu ako bledosti a výskytu symptómov, ktoré sa pri vazovagálnej synkope nevyskytujú, napr. pruritus, urtikária, angioedém, stridor, sípanie, kašeľ, dyspnoe, abdominalgie, diarhoe a pacienti majú skôr tachykardiu ako bradykardiu. Záchvat úzkosti, či paniky sa môže klinicky prejavovať podobne ako anafylaxia, no nie je sprevádzaný pruritom, urtikáriou, angioedémom, stridorom,

sipotom, kašľom, hypotenziou či kolapsom (Kelso, Campbell, 2019); (Simons, Ardusso, Bilo et al. 2011); (Bork, Hardt, Witzke 2012).

V diferenciálnej diagnostike je odporúčaný odber natívnej krvi na laboratórne vyšetrenie koncentrácie sérovej tryptázy čo najskôr (0,5 - 2 hodiny) od začiatku anafylaktickej reakcie, pre potrebu potvrdenie aktivácie v rámci systémovej reakcie. Následny druhý a eventuálne tretí odber sa realizuje už počas pobytu pacienta v ústavnom zdravotníckom zariadení. Odber je vhodné zrealizovať pri zaisťovaní i.v. linky už v podmienkach prednemocničnej neodkladnej zdravotnej starostlivosti, nakoľko má byť zrealizovaný ideálne čo najskôr, v priebehu 30 - 120 min. od času vzniku reakcie. Vyšetrenie vzorky následne zabezpečí preberajúce zdravotnícke zariadenie. V prípade, ak tento odber je možné zrealizovať v tomto časovom rozpätí v ústavnom zdravotníckom zariadení, posádka ambulancie ZZS odber nerealizuje.

Liečba

Na základe anamnézy, klinického obrazu, fyzikálneho vyšetrenia a vitálnych funkcii je potrebné realizovať základné liečebné opatrenia u pacienta s anafylaktickou reakciou podľa najnovších vedeckých poznatkov založených na Evidence Based Medicine, a to:

- podanie sympatomimetika,
- polohovanie pacienta,
- oxygenoterapia,
- objemová terapia,
- symptomatická terapia (Campbell, Kelso 2018).

Podanie sympatomimetika

Všeobecne platí pravidlo, že ak nie je k dispozícii adrenalín v autoinjektore, je možné paušálne podať adrenalín v dávke 10 μg/kg (maximálne 500 μg). Odporúča sa podávať adrenalín do svalu, pričom miesto aplikácie má byť anterolaterálna strana stehna v jeho strednej tretine. Podmienkou úspešnej aplikácie je dostatočne dlhá injekčná ihla, ktorá zabezpečí, aby bol adrenalín podaný do svalu. Podanie je možné opakovať v 5 - 15 minútových intervaloch podľa aktuálneho stavu pacienta. Intramuskulárna cesta podania je výhodná aj v prípade, ak bol adrenalín podaný v neindikovanom prípade, nakoľko sa minimalizuje možný výskyt jeho nežiadúcich účinkov v porovnaní s intravenóznym spôsobom podania. V úvode je indikované intramuskulárne podanie adrenalínu, vďaka ktorému sa získa čas na zaistenie venózneho vstupu a potenciálny priestor na jeho následné intravenózne podávanie, čo však vyžaduje zaistenie periférneho žilového vstupu.

V úvode nie je možné predpovedať, aká závažná reakcia bude a ako rýchlo bude progredovať. Z dôvodu množstva premenných ovplyvňujúcich priebeh anafylaxie je dôležité podanie adrenalínu intramuskulárne včas, aby sa tak zabránilo možnej progresii život ohrozujúceho stavu. Preto je podanie adrenalínu považované za prvú a najdôležitejšiu intervenciu, pričom by sa mal podať ihneď bez omeškania, po jej diagnostikovaní. Oneskorené podanie adrenalínu je spojené s vyššou mortalitou (Simons, Simons 2010).

V prípade, ak, nie sú splnené všetky diagnostické kritériá, na základe, ktorých je možné diagnostikovať anafylaxiu, adrenalín má byť aj napriek tomu podaný u pacientov, ktorých klinický stav inklinuje k anafylaxii alebo potenciálnemu rozvoju anafylaxie (Lieberman, Nicklas, Randolph et al. 2015). Intramuskulárne podanie je výhodnejšie ako subkutánne, nakoľko umožňuje rýchlejšie dosiahnutie zvýšenia plazmatickej a tkanivovej koncentrácie epinefrínu. Zároveň je vhodnejšie ako intravenózne podanie, nakoľko je rýchlejšie a relatívne bezpečnejšie (nižšie riziko kardiovaskulárnych komplikácií v podobe hypertenzie, či komorovej arytmie).

V prípade, ak je možné podať presnú dávku adrenalínu, odporúča sa paušálne podanie bez ohľadu na vek pacienta v dávke 10 µg Adrenalinu/kg, pričom sa nesmie prekročiť jednorazová maximálna dávka 500 µg Adrenalinu. To však nesmie mať za následok oneskorenie jeho podania (Halbrich, Mack, Carr et al. 2015).

Dojčatám a deťom s hmotnosťou od 10 do 25 kg je možné uprednostniť podanie prostredníctvom autoinjektora kvôli rýchlosti, spoľahlivosti a ľahkému použitiu (Sicerer, Simons 2017).

Pacientom s hmotnosťou 25 kg až 50 kg sa môže podať 300 µg Adrenalinu autoinjektorom. Autoinjektor sa uprednostňuje, nakoľko je rýchly, spoľahlivý a jednoduchý na aplikáciu.

Pacientom s hmotnosťou nad 50 kg sa odporúča podanie v dávke 500 µg Adrenalinu, pričom u obéznych pacientov treba použiť dostatočne dlhú ihlu. V prípade, ak by riedenie malo oneskoriť podanie adrenalínu, odporúča sa podanie 300 µg Adrenalinu pomocou autoinjektora. Vo všeobecnosti sa odporúča čo najhlbšie podanie do svalu (Stecher, Bulloch, Sales
et al. 2009).

Väčšina pacientov reaguje na podanie jednej dávky Adrenalinu, najmä v prípade, ak bol podaný bezprostredne po vzniku príznakov. Vyhodnotenie účinnosti adrenalínu by sa malo realizovať v pravidelných intervaloch, pričom ak nedôjde ku klinickej odpovedi v zmysle zlepšenia stavu pacienta, je možné opakovať podanie Adrenalinu v 5 - 15 minútových intervaloch, pričom je už v tomto prípade vhodné dodržiavať dávku 10 µg Adrenalinu/kg, nakoľko už by mal byť priestor na jeho nariedenie za podmienky, že nedôjde k jeho oneskorenému podaniu (Brown, Stone, Fatovich et al. 2013).

Približne v 12 - 36 % prípadov výskytu anafylaxie je potrebné podanie druhej dávky Adrenalinu (Rudders, Banerji, Corel et al. 2010). U pacientov s anamnézou predchádzajúcej anafylaxie s pocitom návalu tepla, sťaženým dýchaním je pravdepodobné, že bude potrebné opakované podanie Adrenalinu (Campbell, Bashore, Lee et al. 2015). Ak je pacient aj napriek podaniu Adrenalinu a intravenóznych tekutín naďalej hypotenzný, je potrebné intravenózne podanie adrenalínu prostredníctvom infúzie. Podávaniu Adrenalinu bolusovo sa treba vyhnúť, poprípade ho používať s veľkou obozretnosťou, nakoľko je spojený s väčším počtom chýb pri dávkovaní, riedení a výskytom kardiovaskulárnych komplikácií ako pri intramuskulárnom podaní (Campbell, Bellolio, Knutson et al. 2015).

Pomalá a nepretržitá infúzia sa uprednostňuje, ak pacienti nezareagovali na intramuskulárnu aplikáciu (Wheeler, Carter, Murray et al. 2008). V klinickej praxi sa však môžu vyskytnúť situácie, keď je potrebné Adrenalin podať bolusovo, napríklad keď je pacient hemodynamicky nestabilný, nereaguje na intramuskulárne podanie Adrenalinu a objemovú resuscitáciu a infúzia epinefrínom nie je dostupná. V takýchto prípadoch sa odporúča jednorazové podanie Adrenalinu u dospelého pacienta v dávke 50-100 µg za podmienky hemodynamického monitorovania, pričom by sa mal podávať počas jednej až troch minút (Lavonas, Drennan, Gabrielli et al. 2015).

Bolusovému podaniu Adrenalinu sa treba vyhnúť u dojčiat a detí, nakoľko nie sú dostatočné údaje o jeho účinnosti a dávkovanie je otázne. Deti, ktoré nereagujú na intramuskulárne podanie adrenalínu a objemovú resuscitáciu, majú byť liečené pomalou intravenóznou infúziou. Indikáciou na podávanie pomalej a nepretržitej intravenóznej infúzie adrenalínu sú pacienti, ktorí nereagujú na opakované intramuskulárne aplikácie ani na agresívnu objemovú resuscitáciu. Rýchlosť jej podávania by sa mala titrovať podľa odpovede pacienta za kontinuálneho monitorovania EKG krivky, TK. Adrenalínovú infúziu je možné pripraviť, ak 1mg Adrenalinu pridáme do 500 ml F1/1 (ideálne do 499 ml), pričom pri tomto riedení budú v 1ml roztoku 2 µg Adrenalinu. U adolescentov a dospelých pacientov, ktorí už dostali veľké množstvo tekutín, sa uprednostňuje koncentrovanejší roztok a to tak, že 1mg Adrenalinu dáme do 250 ml F1/1(ideálne 249 ml), pričom pri tomto riedení bude v 1 ml 4 µg adrenalínu.

U detí a dojčiat sa odporúča použitie koncentrovanejšieho roztoku, aby sa predišlo nadmernému preťaženiu obehu. U dospelých pacientov sa začína podávanie infúzie Adrenalinu rýchlosťou 0,1 µg Adrenalinu/kg/min, pričom každé dve až tri minúty je možné túto dávku zvýšiť o 0,05 µg Adrenalinu/kg/min, až pokiaľ nedôjde ku klinickému zlepšeniu pacienta - vzostupu TK a zlepšeniu perfúzie.

Najvyššia dávka nie je známa, bude individuálna u každého pacienta, ale zriedkavo bude potrebné podávať dávku vyššiu ako 1 µg Adrenalinu/kg/min. Dávka sa titruje tak, že ak sa TK zvýši o 10 až 15 %, rýchlosť infúzie sa udržiava na rovnakej úrovni tri až päť minút, pričom sa pozoruje klinický stav pacienta a sleduje sa efekt jeho podania, či dochádza k zlepšeniu alebo nie, na základe čoho sa upraví rýchlosť podávania infúzie (Lieberman, Nicklas, Randolph et al. 2015). V prípade pacienta, u ktorého hrozí riziko preťaženia obehu tekutinami, je potrebné podávanie koncentrovanejšieho roztoku. U detí a dojčiat sa odporúča dávka 0,1 µg - 1 µg Adrenalinu/kg/min, dávka sa opäť titruje na základe klinického stavu pacienta a hodnôt TK (Sicherer 2019).

Ideálne na podávanie infúzie adrenalínu je použitie infúznej pumpy, no táto sa v ambulanciách ZZS v SR vyskytuje ojedinele. Ak nie je k dispozícii, je možné využitie perfusoru s potrebou prepočtu dávky a adekvátneho nastavenia. Ak nie je k dispozícii ani perfusor, v krajnom prípade je možné dávku prepočítať pomocou kvapkového faktoru, no tento spôsob nie je moc vhodný, nakoľko je nepresný. Podanie Adrenalinu znižuje uvoľňovanie mediátorov žírnych buniek, spôsobuje bronchodilatáciu a bráni

kardiovaskulárnemu kolapsu, poprípade ho zvráti (Simons 2010). Adrenalín má alfa-1-adrenergické agonistické účinky – spôsobuje vazokonstrickiu, periférnu vaskulárnu rezistenciu a znižuje edém slizníc. Beta-1-adrenergické agonistické účinky spôsobujú bronchodilatáciu a zníženie uvoľňovania mediátorov zápalu z mastocytov a bazofilov. Podanie Adrenalinu má i nežiaduce účinky, ktoré sa môžu u pacienta vyskytnúť v podobe úzkosti, nepokoja, bolesti hlavy, závratov, palpitácie a tremoru (Kemp, Lockey, Simons 2008).

Zriedkavo môže spôsobiť komorové arytmie, prejavy angíny pectoris, akútny koronárny syndróm, pľúcny edém, prudký vzostup TK, ktorý môže byť spojený s intrakraniálnym krvácaním. Tieto závažné nežiaduce účinky sa vyskytujú najmä pri intravenóznom podaní Adrenalinu, a to najmä pri chybnom prepočte dávky, či chybnom riedení (Campbell, Bellolio, Knutson et al. 2015). V rámci anafylaktickej reakcie neexistujú absolútne kontraindikácie podania Adrenalinu, benefit z jeho podania prevažuje nad potencionálnym rizikom úmrtia alebo vzniku mozgovej príhody (Muraro, Clarck et al. 2007).

Podávanie Adrenalinu v kontinuálnej infúzii možno považivať za realtívne bezpečné len u tých zdravotníckych pracovníkov, ktorí sú kompetentí zvládnuť aj prípadnú komplikáciu tohto úkonu. Na sprístupnenie tohto úkonu (podávanie Adrenalinu v kontinuálnej infúzii) zdravotníckym záchranárom je potrebná diskusia na úrovni odborných spoločností a vytvorenie osobitného postupu.

Polohovanie pacienta

V rámci manažmentu pacienta s anafylaxiou dôležitú úlohu zohráva správna poloha pacienta. Pacienta ukladáme do protišokovej polohy, pričom v prípade rizikového pacienta z pohľadu kardiovaskulárnych ochorení v kombinácii so sťaženým dýchaním môžeme dať pacienta do semifowlerovej polohy.

Oxygenoterapia

Podávanie kyslíka u pacienta s anafylaxiou v rámci respiračnej insuficiencie zohráva veľmi dôležitú úlohu. Kyslík podávame pacientovi s čo najvyšším prietokom, pomocou takého aplikátora, ktorým docielime čo najvyššiu hodnotu inspiračnej frakcie kyslíka. Ideálnym aplikátorom je tvárová maska s rezervoárom s prietokom 15 litrov za minútu.

Objemová terapia

Objemová terapia je potrebná u pacientov, ktorí sú po počiatočnej dávke adrenalínu naďalej hypotenzní. Odporúča sa podávanie kryštaloidov v dávke 500 - 1000 ml u dospelého pacienta, u detí 20ml/kg t.h.. Podávanie koloidov nie je indikované, nakoľko v súčasnosti neexistujú žiadne vedecké dôkazy, ktoré by poukazovali na výhody použitia koloidov pred kryštaloidmi (Russell 2013).

Symptomatická liečba

Medzi ďalšie lieky, ktorých podanie je potrebné zvážiť, patria antihistaminiká, bronchodilatanciá a glukokortikoidy. No treba mať na pamäti, že žiadny z týchto liekov sa

nemá používať ako iniciálna terapia, pretože nezmierňujú obštrukciu v dýchacích cestách, neriešia hypotenziu, šok a nie sú život zachraňujúce.

1. **Podanie Glukagónu -** V rámci manažmentu pacienta s anafylaxiou, ktorý chronicky užíva betablokátory, je potrebné podanie glukagónu, nakoľko je rezistentný na Adrenalin (glukagón má inotropný a chronotropný efekt) (Lieberman, Nicklas, Oppenheimer et al. 2010). Jeho dávkovanie je 1mg až 5mg pomaly intravenózne počas piatich minút. Potom môže nasledovať infúzia v dávke 5 až 15 μg/min, pričom dávka sa titruje podľa efektu. U detí je jednorázová dávka 20 - 30 μg/kg (max. 1mg) pomaly intravenózne v priebehu 5 minút, po jej podaní môže nasledovať infúzia 5 - 15 μg/min. Rýchle podanie glukagónu môže spôsobiť zvracanie.
2. **Podanie bronchodilatancií -** Pri bronchospazme sa podávajú bronchodilatanciá inhalačne, napríklad Salbutamol. Brocnhodilatanciá sú prídavnou terapiou k Adrenalinu, pretože nebránia edému sliznice ani rozvoju šoku (Lieberman, Nicklas, Randolph et al. 2015).
3. **Podanie antihistaminika -** Antihistaminiká zmierňujú pruritus, urtikáriu, no v praxi neexistuje doteraz žiadna randomizovaná štúdia, ktorá podporuje ich podanie na liečbu anafylaxie (Sheikh, Broek, Broown et al. 2007). Ich venózne podanie môže prehĺbiť hypotenziu. V SR máme jediné intravenózne dostupné antihistaminikum v podobe liečiva bisulepín, pričom treba mať na pamäti, že ide o antihistaminikum prvej generácie, takže má viac nežiaducich účinkov (zhoršenie kognitívnych funkcii, zníženie reakčného času, sedácia) a že sa výhradne riedi roztokom 5 % glukózy (Simons 2011). Podať sa môže liečivo bisulepín v úvodnej dávke 1 mg u dospelého pacienta a detí starších ako 6 rokov, u detí mladších ako 6 rokov je úvodná dávka 0,5 mg (Rosen 2010). Podanie antihistaminík druhej generácie, ako napríklad Cetirizin v enterálnej podobe, nemá význam v ambulanicách ZZS, nakoľko jeho účinok nastupuje po 30 - 40 min a trvá 24 hod aj napriek tomu, že má menej nežiaducich prejavov. Ani antihistaminiká druhej generácie nezmierňujú opuch dýchacích ciest ani šokové prejavy. Ani v tomto prípade neexistujú doteraz žiadne randomizované štúdie, ktoré by podporovali ich použitie pri liečbe anafylaxie ešte pred samotným podaním adrenalínu.
4. **Podanie glukokortikoidov -** Glukokortikoidy sa bežne podávajú pri liečbe anafylaxie, hoci existuje len málo dôkazov o ich jasnom prínose. Ich nástup účinku trvá niekoľko hodín, takže v úvodnej fáze liečby anafylaxie nemajú žiadny prínos. Teoreticky ich podanie môže zabrániť vzniku bifazickej anafylaxie, aj keď najnovšie štúdie toto tvrdenie nepreukázali (Alqurashi, Ellis 2017). Všeobecné randomizované štúdie navyše tiež nedokázali účinnosť glukokortikoidov. Na druhej strane ale zároveň neexistujú štúdie, ktoré by preukázali škodlivosť ich podávania pri anafylaxii za podmienky, že ich podanie nepredĺži čas podania adrenalínu. Teoreticky je ich podanie prospešné u pacientov so závažnými klinickými prejavmi, ktoré vyžadujú hospitalizáciu pacienta alebo u pacientov s astmou bronchiale, či výrazným bronchospazmom, ktorý pretrváva aj po ústupe iných prejavov anafylaxie. Postačuje podanie dávky 1-2 mg/kg/24 hod. V rámci dávkovania Hydrocortisonu je odporúčané dodržať nasledovnú schému:
   - dospelí a deti nad 12 rokov – Hydrocortison v dávke 200mg,
   - deti 6 - 12 rokov – Hydrocortison v dávke 100 mg,

– deti 6 mesiacov - 6 rokov – Hydrocortison v dávke 50 mg,
– deti mladšie ako 6 mesiacov – Hydrocortison v dávke 25 mg.

Tabuľka č. 3 Liečba pacienta s anafylaktickou reakciou z pohľadu EBM

Liečba pacienta s anafylaktickou reakciou		
Intervencia/liečba	**Trieda odporúčania**	**Sila a úroveň dôkazu**
Podanie sympatomimetika i.m.	I.	**A**
Podanie sympatomimetika i.v.	IIb	**A**
Polohovanie pacienta	I	**A**
Oxygenoterapia	I	**A**
Objemová terapia – kryštaloidy	I	**A**
Objemová terapia – koloidy	III	**A**
Symptomatická liečba – podanie glukagónu	IIa	**A**
Symptomatická liečba – podanie bronchodilatancii	IIa	**A**
Symptomatická liečba – antihistaminika	I	**C**
Symptomatická liečba – podanie glukokortikoidov	I	**C**

Prognóza

V prípade adekvátnej a včasnej terapie je vo väčšine prípadov prognóza pacienta dobrá. Smerovanie pacienta je priamo závislé na jeho stave. Do zdravotníckeho zariadenia má byť transportovaný pacient:

– u ktorého bolo indikované podanie Adrenalinu,
– u ktorého sa v minulosti vyskytla anafylaktická reakcia,
– u polymorbidných pacientov,
– u potenciálne rizikových pacientov.

Smerovanie pacienta

Pacienta s alergickou reakciou je potrebné smerovať na urgentný príjem, konkrétne internú ambulanciu. V prípade pacienta, u ktorého došlo k rozvoju anafylaktického šoku, je nutné avizovať príchod do zdravotníckeho zariadenia a smerovať pacienta na resuscitačnú sálu cieľového zdravotníckeho zariadenia.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska u dospelého pacienta, ktorý prekoná anafylaktickú reakciu, je odôvodnená dočasná pracovná neschopnosť v dĺžke trvania podľa klinického priebehu, s vplyvom na celkovú výkonnosť organizmu.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Zdravotnícky záchranár je povinný podľa § 6 zákona č. 576/2004 Z. z. informovať o účele, povahe a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách plynúcich z odmietnutia zdravotnej starostlivosti osobu, ktorej sa mala poskytnúť zdravotná starostlivosť alebo aj inú osobu, ktorú si táto osoba určila, zákonného zástupcu, opatrovníka, poručníka, inú fyzickú osobu ako rodič, ktorá má maloleté dieťa zverené do osobnej starostlivosti, osobu, ktorá má dieťa v náhradnej osobnej starostlivosti, osobu, ktorá má dieťa v pestúnskej starostlivosti, osobu, ktorá má záujem stať sa pestúnom a má dieťa dočasne zverené do starostlivosti, budúceho osvojiteľa, osobu, ktorá má dieťa zverené podľa osobitných predpisov, alebo štatutárneho zástupcu zariadenia, v ktorom sa vykonáva rozhodnutie súdu o nariadení ústavnej starostlivosti, rozhodnutie súdu o uložení neodkladného opatrenia, rozhodnutie súdu o nariadení výchovného opatrenia alebo rozhodnutie súdu o uložení ochrannej výchovy, ak osobou, ktorej sa má zdravotná starostlivosť poskytnúť, je maloleté dieťa, osoba pozbavená spôsobilosti na právne úkony alebo osoba s obmedzenou spôsobilosťou na právne úkony a vhodným spôsobom aj osobu nespôsobilú dať informovaný súhlas.

Zdravotnícky záchranár je povinný poskytnúť poučenie zrozumiteľne, ohľaduplne, bez nátlaku, s možnosťou a dostatočným časom slobodne sa rozhodnúť pre informovaný súhlas a primerane rozumovej a vôľovej vyspelosti a zdravotnému stavu osoby, ktorú má poučiť.

Zdravotnícky záchranár je povinný zaznamenať v príslušnom elektronickom Zázname o zhodnotení zdravotného stavu osoby informáciu o tom, či bolo osobe poskytnutné poučenie, či osoba odmietla poučenie, či osoba udelila informovaný súhlas alebo ho odmietla udeliť a či osoba informovaný súhlas odvolala.

Každý, kto má právo na poučenie podľa vyššie uvedeného má právo poučenie odmietnuť. O odmietnutí musí byť vykonaný písaomný záznam. Informovaný súhlas sa nevyžaduje podľa § 6 ods. 9 zákona č. 576/2004 Z. z. v prípade poskytovania neodkladnej starostlivosti, ak nemožno včas tento súhlas získať, ale možno ho poredpokladať.

Ďalšie odporúčania

Doplniť do povinného materiálno-technického vybavenia ambulancií RZP perfusor, Glukagón. Zabezpečiť dostupnosť antihistaminík novšej generácie vo venóznej podobe. Zabezpečiť, aby bol v posádke RZP vždy minimálne jeden zdravotnícky záchranár s pridelenou kompetenciou na úrovi IV. Otvoriť diskusiu na úrovni odborných spoločnosti o sprístupnení podávania Adrenalinu v kontinuálnej infúzii zdravotnýckym záchranárom, vrátane zvládnutia komplikácií tohto úkonu a následné vytvorenie osobitného postupu tohto úkonu pre zdravotníckych záchranárov. Doplnenie materiálno-technického vybavenia ambulancii ZZS o set (skúmavku) na odber krvi na laboratórne vyšetrenie koncentrácie sérovej tryptázy.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne v súlade s úpravami štandardov v renomovaných medzinárodných odborných spoločnostiach, bude štandardný postup priebežne aktualizovaný. Revízia má byť prevedená aj pri akomkoľvek známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente, diagnostike alebo liečbe v rámci anafylaktickej reakcie a ta bezodkladne. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii.

Literatúra

1. BOCK, Allan, S., 2018. Fatal anaphylaxis In. UpToDate [online]. Aug 22, 2019/Aug 2019 [cit. 01.09.2019]. Dostupné na internete: https://www.uptodate.com/contents/fatal-anaphylaxis
2. BOCK, S., A., MUNOZ-FURLONG, A., SAMPSON, H., A., 2007. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 19. No 4. p. 1016-1018. [cit. 05.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.622
3. BORK, K., HARD, J., WITZKE, G., 2012. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 130. No 3. p. 692- 697. [cit. 10.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.055
4. BROWN, Anthony, F., T., MCKINNON, David, CHU, Kevin, 2001. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 108. No 5. p. 861- 866. [cit. 12.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1067/mai.2001.1
5. BROWN, S., G., MULLINS, R., J., GOLD, M., S., 2006. Anaphylaxis: diagnosis and management. In: The Medical journal of Australia. [online]. Vol. 185. No 5. p. 283-289. [cit. 27.09.2019]. DOI: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16948628
6. BROWN, S., G., STONE, S., F., FATOVICH, D., M., 2013. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 132. No 5. p. 1141- 1149.e5. [cit. 14.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.015
7. CAMPBELL, R., L., BASHORE, C., J., LEE, S., et al., 2015. Predictors of Repeat Epinephrine Administration for Emergency Department Patients with Anaphylaxis. In: The journal of allergy and clinical immunology. In practice. [online]. Vol. 3. No 4. p. 576-584. [cit. 16.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.04.009
8. CAMPBELL, R., L., BELLOLIO, M., F., KNUTSON, B., D., et al., 2015. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. In: The journal of allergy and clinical immunology. In practice. [online]. Vol. 3. No 1. p. 76-80. [cit. 17.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.06.007
9. CAMPBELL, R.,L., LI, J., T., NICKLAS, R., A., et al., 2014. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. In: Annals of allergy, asthma and immunology: official publication of the American College Allergy, Asthma and Immunology. [online]. Vol. 113, No 6. p. 599-608. [cit. 08.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.10.007
10. CAMPBELL, Ronna, L., KELSO, John, M., 2018. Anaphylaxis: Emergency treatment. In. UpToDate [online]. Jun 14, 2019/Jun 2019 [cit. 01.07.2019]. Dostupné na internete: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment
11. CAMPBELL, Ronna, L., KELSO, John, M., 2019. Anaphylaxis-: Acute diagnosis. In. UpToDate [online]. Jan 08, 2019/Sep 2019 [cit. 01.09.2019]. Dostupné na internete: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-acute-diagnosis
12. COMMINS, S., P., SATINOVER, S., M., HOSEN, J., et al., 2009. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 123. No 2. p. 426-433. [cit. 03.10.2019]. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.052
13. ESTELLE, F., et al. 2012. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. In Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology. [online]. Vol 12. No. 4, p. 389-399. DOI:10.1097/ACI.0b013e328355b7e4
14. ESTELLE, F., SIMONS, R. 2009. Anaphylaxis in infants: Can recognition and management be improved? In Current Allergy & Clinical Immunology. [online]. Vol 22, No. 2. DOI:10.1016/j.jaci.2007.06.025
15. GOLDEN, D., B., DEMAIN, J., FREEMAN, T., et al., 2017. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2016. In: : Annals of allergy, asthma and immunology: official publication of the American College Allergy, Asthma and Immunology. [online]. Vol. 118. No 1. p. 28-54. [cit. 03.10.2019]. DOI: 10.1016/j.anai.2016.10.031
16. GREENBERGER, P., A., ROTSKOFF, B.,D., LIFSCHULTZ, B., 2007. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. In: Annals of allergy, asthma and immunology: official publication of the American College Allergy, Asthma and Immunology. [online]. Vol. 98. No 3. p. 252-257. [cit. 04.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60714-4
17. HALBRICH, M., MACK, D., P., CARR, S., et al., 2015. CSACI position statement: epinephrine auto-injectors and children < 15 kg. In: Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy Clinical Immunology. [online]. Vol. 11. No 1. p. 20. [cit. 12.10.2019]. DOI: 10.1186/s13223-015-0086-9
18. IZIKSON, L., ENGLISH, J., C., ZIRWAS, M., J., 2006. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. In: Journal of the American Academy of Dermatology. [online]. Vol. 55. No 2. p. 193-208. [cit. 08.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.07.057
19. JERSCHOW, E., LIN, R., Y., SCAPEROTTI, M., M., MCGINN, A., P., 2014. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 134. No 6. p. 1318--1328.e7. [cit. 15.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.018
20. JOHANSSON, S., G., BIEBER, T., DAHL, R., et al., 2004. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 113. No 5. p. 832-836. [cit. 09.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591

21. KELSO, John, M., 2018. Anaphylaxis: Confirming the diagnosis and determining the cause(s). In. UpToDate [online]. Oct. 11, 2018/Nov 2019 [cit. 01.11.2019]. Dostupné na internete: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-confirming-the-diagnosis-and-determining-the-causes
22. KELSO, John, M., CAMPBELL, Ronna, L., 2019. Differential diagnosis of anaphylaxis in adults and children. In. UpToDate [online]. Apr 04, 2019/Sep 2019 [cit. 01.09.2019]. Dostupné na internete: https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-anaphylaxis-in-adults-and-children
23. KEMP, S., F., LOCKEY, R., F., 2002. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 110. No 3. p. 341-348. [cit. 01.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1067/mai.2002.126811
24. KEMP, S., F., LOCKEY, R., F., SIMONS, F., E., 2008. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. In: Allergy. [online]. Vol. 63. No 8. p. 1061-1070. [cit. 22.10.2019]. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01733.x
25. KEMP, Stephen, F., 2018. Pathophysiology of anaphylaxis. In. UpToDate [online]. Feb, 06, 2018/Sep 2019 [cit. 01.09.2019]. Dostupné na internete: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-anaphylaxis
26. KIVISTO, Juho, E., DUNDER, Teija, PROTUDJER, Jennifer, L., P., et al., 2016. Adult but no pediatric anaphylaxis-related deaths in the Finnish population from 1996 to 2013. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 138. No 2. p. 630-632. [cit. 18.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.015
27. LAVONAS, E., J., DRENNAN, I., R., GABRIELLI, A., et al., 2015. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. In: Ciculation. [online]. Vol. 132. No 18. p. 501-518. [cit. 19.10.2019]. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000264
28. LEVY, M., B., GOLDBERG, M., R., NACHSHON, L., et al., 2012. Lessons from cases of mortality due to food allergy in Israel: cow's milk protein should be considered a potentially fatal allergen. In: The Israel Medical Association journal: IMAJ. [online]. Vol. 14. No 1. p. 29-33. [cit. 07.10.2019]. DOI: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22624439
29. LIEBERMAN, P., CAMARGO, C., A., BOHLKE, K., et al., 2006. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. In: Annals of allergy, asthma and immunology: official publication of the American College Allergy, Asthma and Immunology. [online]. Vol. 97. No 5. p. 596-602. [cit. 02.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61086-1
30. LIEBERMAN, P., NICKLAS, R., A., OPPENHEIMER, J., et al., 2010. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. In: The journal of allergy and clinical immunology. In practice. [online]. The journal of allergy and clinical immunology. In practice. [online]. Vol. 126. No 3. p. 477-480.e42. [cit. 19.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.022
31. LIEBERMAN, P., NICKLAS, R., A., RANDOLPH, C., et al., 2015. Anaphylaxis a practice parameter update 2015. In: Annals of allergy, asthma and immunology: official publication of the American College Allergy, Asthma and Immunology. [online]. Vol. 115. No 5. p. 341-384. [cit. 07.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.07.019
32. MA, Larry, DANOFF, Theodore, M., BORISH, Larry, 2014. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 133. No 4. p. 1075-1083. [cit. 13.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.029
33. MONERET- VAUTRIN, D., A., MORISSET, M., FLABBEE, J., et al., 2005. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. In: Allergy. [online]. Vol. 60. No 4. p. 443-451. [cit. 23.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00785.x
34. MONERET-VAUTRIN, D., MORISSET, M., FLABBEE, J., et al., 2005. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. In: Allergy. [online]. Vol. 60. No 4. p. 443-451. [cit. 05.09.2019]. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00785.x
35. MUELLER, U., R., 2007. Cardiovascular disease and anaphylaxis. In: Current opinion in allergy and clinical immunology. [online]. Vol. 7. No 4. p. 337-341. [cit. 09.10.2019]. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328259c328
36. MULLINS, R., J., 2003. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. In: Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 33. No 8. p. 1033-1040. [cit. 07.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01671.x
37. MULLINS, R., J., WAINSTEIN, B., K., BARNES, E., H., et al., 2016. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. In: Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 46. No 8. p. 1099-1110. [cit. 13.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1111/cea.12748
38. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. In: Pediatrics. [online]. Vol. 125. No 4. p. e711-e718. [cit. 15.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2009-2832
39. MURARO, A., ROBERTS, G., CLARK, A., et al., 2007. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. In: Allergy. [online]. Vol. 62. No 8. p. 857- 871. [cit. 29.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x
40. POKORNÝ, JÁN. a kol., 2010. Lékařská první pomoc. 2. vydanie. Praha : Galén, ISBN: 9788072623228.
41. POUESSEL, G., CLAVERIE, C., LABREUCHE, J., et al ., 2017. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979-2011. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 142. No 2. p. 610-612.e2. [cit. 24.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.014
42. PUMPHREY, R., 2004. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? In: Current opinion in allergy and clinical immunology. [online]. Vol. 4. No 4. p. 285-290. [cit. 20.09.2019]. ISSN 1528-4050. DOI: 10.1097 / 01.all.0000136762.89313.0b
43. PUMPHREY, R., S., 2000. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. In: Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 30. No 8. p. 1144-1150. [cit. 09.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x
44. PUMPHREY, R., S., GOWLAND, M., H., 2007. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 119. No 4. p. 1018-1019. [cit. 01.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.01.021
45. ROSEN, P. et al. 2010. Rosens emergency medicine: concepts and clinical practice. 7th edition. Philadelphia : Mosby Elsevier, p.2731. ISBN 13-978-0-323-05472-0.
46. RUËFF, F., PRZYBILLA, B., BILÓ, M., B., et al., 2009. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 124. No 5. p. 1047-1054. [cit. 09.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.027

47. RUSSELL, W., S., et al. 2013. Evaluating the management of anaphylaxis in US emergency departments: Guidelines vs. Practice. In The World Journal of Emergency Medicine. [online]. Vol. 4, No 3. p.98-106. DOI: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2013.02.003
48. SAMPSON, H., A., MENDELSON, L., ROSEN, J., P., 1992. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. In: The New England journal of medicine. [online]. Vol. 327. No 6. p. 380-384. [cit. 09.10.2019]. DOI: 10.1056/NEJM199208063270603
49. SAMPSON, H., A., MUNOZ- FURLONG, A., BOCK, S., A., et al., 2005. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 115. No 3. p. 584-591. [cit. 07.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.01.00
50. SAMPSON, Hugh, A., MUNOZ-FURLONG, Anne, CAMPBELL, Ronna, L., et al., 2006. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 117. No 2. p . 391-397. [cit. 09.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303
51. SAMPSON, Hugh, A., MUNOZ-FURLONG, Anne, CAMPBELL, Ronna, L., et al., 2006. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 117. No 2. p . 391-397. [cit. 09.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303
52. SHEIKH, A., BROEK, V., BROWN, S., G., SIMONS, F., E., 2007. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. In: Allergy. [online]. Vol. 62. No 8. p. 830-837. [cit. 20.10.2019]. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01435.x
53. SICHERER, S., H., SAMPSON, H., A., 2014. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 133. No 2. p. 291-307. [cit. 02.10.2019]. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.020
54. SICHERER, S., H., SIMONS, F., E., R., 2017. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. In: Pediatrics. [online]. Vol. 139. No 3. p. 638-645. [cit. 13.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2016-4006
55. SICHERER, Scott, H., 2019. Anaphylaxis in infants. In. UpToDate [online]. Sep 10, 2019/Sep 2019 [cit. 01.10.2019]. Dostupné na internete: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-in-infants
56. SIMONS, F., E., 2010. Anaphylaxis. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 125. No 2. p. 161-181. [cit. 07.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.981
57. SIMONS, F., E., 2010. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? In: Current opinion in allergy and clinical immunology. [online]. Vol. 10. No 4. p. 384-393. [cit. 12.10.2019]. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833c2038
58. SIMONS, F., E., 2010. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? In: Current opinion in allergy and clinical immunology. [online]. Vol. 10. No 4. p. 384-393. [cit. 21.10.2019]. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833c2038
59. SIMONS, F., E., ARDUSSO L., R., BILÓ M., B., et al., 2011. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 127. No 3. p. 587-593.e22. [cit. 25.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.038
60. SIMONS, F., E., ARDUSSO, L., R., BILÓ, M., B., et al., 2011. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. In: The World Allergy Organization journal. [online]. Vol. 4. No 2. p. 13-37. [cit. 09.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318211496c
61. SIMONS, F., E., SIMONS, K., J., 2011. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. In: The journal of allergy and clinical immunology. [online]. Vol. 128. No 6. p. 1139-1150.e4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005
62. SIMONS, K., J., SIMONS, F., E., 2010. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. In: Current opinion of allergy and clinical immunology. [online]. Vol. 10. No 4. p. 354-361. [cit. 11.10.2019]. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833bc670
63. SOAR, J., PUMPHREY, R., CANT, A., et al., 2008. Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. In: Resuscitation. [online]. Vol. 77. No 2. p. 157-169. [cit. 27.09.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.02.001
64. STECHER, D., BULLOCH, B., SALES, J., 2009. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? In: Pediatrics. [online]. Vol. 124. No 1. p. 65-70. [cit. 14.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2008-3388
65. SUMMERS, C., W., PUMPHREY, R., S., WOOD, C., N., et al., 2008. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [online]. Vol. 121. No 3. 632-638.e2. [cit. 04.10.2019]. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.003
66. TURNER, P., J., JERSCHOW, E., UMASUNTHAR, T., et al., 2017. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. In: The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. [online]. Vol. 5. No 5. p. 1169-1178. [cit. 03.10.2019]. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.031
67. WEBB, L., M., LIEBERMAN, P., 2006. Anaphylaxis: a review of 601 cases. In: Annals of allergy, asthma and immunology: official publication of the American College Allergy, Asthma and Immunology. [online]. Vol. 97. No 1. p. 39-43. [cit. 07.10.2019]. DOI: https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61367-1
68. WHEELER, D., W., CARTER, J., J., MURRAY, L., J., et al., 2008. The effect of drug concentration expression on epinephrine dosing errors: a randomized trial. In: Annals of internal medicine. [online]. Vol. 148. No 1. p. 11-14. [cit. 18.10.2019]. DOI: 10.7326/0003-4819-148-1-200801010-00003
69. WORM, M., ECKERMANN, O., DOLLE, S., et al., 2014. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. In: Deutsches Arzteblatt international. [online]. Vol. 111. No 21. p. 367-375. [cit. 30.09.2019]. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0367

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister

VESTNÍK MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SR

Vydáva Ministerstvo zdravotníctva SR vo V OBZOR, s.r.o., Bratislava.
Tlač: V OBZOR, s.r.o. Objednávky na predplatné, aj jednorazové vybavuje V OBZOR, s.r.o., Bratislava, tel.: 0905 361 251.
Adresa pre písomný styk: V OBZOR, s.r.o, P.O.Box 64, 820 12 Bratislava 212, E-mail: obzor@obzor.sk, www. obzor.sk