

**UNIVERZITA KARLOVA  
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**HABILITAČNÍ PRÁCE**

**Autor: MUDr. David Slouka, Ph.D., MBA**

Praha 2021



UNIVERZITA KARLOVA  
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



# NOVÉ POHLEDY NA VYBRANÉ ASPEKTY SYNDROMU SPÁNKOVÉ APNOE

HABILITAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. David Slouka, Ph.D., MBA

Praha 2021

Autor prohlašuje, že práci zhotovil samostatně a nebyla použita k získání jiného titulu. Použité prameny jsou řádně citovány a jejich seznam je uveden v seznamu použité literatury.

Souhlasím se zapůjčováním habilitační práce pro vědecké a pedagogické účely.

Datum

Podpis

# Poděkování

Děkuji prof. MUDr. Jindřichu Fínkovi, Ph.D., MHA, prof. MUDr. Milanu Štenglovi, Ph.D., doc. MUDr. Jaroslavu Slípkovi, CSc., doc. PharmDr. Radku Kučerovi, Ph.D., doc. RNDr. Martinu Peštovi, Ph.D., za pomoc, lidský přístup, cennou podporu a rady při práci.

Děkuji týmu Otorinolaryngologické kliniky FN a LF UK v Plzni za podporu a trpělivost.

Děkuji za podporu a trpělivost mé rodině.

# Obsah

1. Úvod .....	7
2. Obstrukční syndrom spánkové apnoe .....	9
3. Obstrukční syndrom spánkové apnoe, rizikové faktory selhání přetlakové terapie .....	14
4. Obstrukční syndrom spánkové apnoe, nové možnosti v oblasti monitorace .....	20
5. Obstrukční syndrom spánkové apnoe, laserová medicína a problematika tonzilektomie .....	29
6. Závěr .....	44
7. Přehled použitých symbolů a zkratk .....	46
8. Literatura .....	48
9. Seznam publikovaných prací .....	55
9.1. Publikace s impakt faktorem komentované v habilitační práci .....	55
9.2. Publikace s impakt faktorem mimo rámec habilitační práce .....	56
9.3. Odborné vědecké monografie autora .....	60
9.4. Učebnice a učební texty autora v českém jazyce .....	60
9.5. Učebnice a učební texty autora v anglickém jazyce .....	60
10. Přílohy .....	61

# 1. Úvod

Nynější dynamický vývoj řady oborů lidské činnosti se promítá také do rozvoje diagnostických a terapeutických postupů oboru otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku. Jsme svědky rozvoje oboru jako celku i v rámci jeho subspecializací a máme možnost se na něm podílet. Díky novým poznatkům z oblasti epidemiologie, etiologie a patogenetických procesů můžeme zlepšovat stávající a vyvíjet nové směry diagnostiky a terapie. Pracujeme na zrychlení diagnostiky, jejím zpřesnění a zjednodušení, ale i na zvýšení dostupnosti a rozšíření nových metod. V oblasti terapie máme díky aplikaci nových poznatků prostor pracovat na jejím zefektivnění a racionalizaci, to vše pro zlepšení kvality pacientova života.

Společným pojítkem komentovaného souboru je problematika syndromu spánkové apnoe a aktuálnost předkládaných prací, odrážející medicínský pokrok v této oblasti.

Předložené práce se zabývají inovativními možnostmi zlepšení diagnostiky a vybranými aspekty léčby. Spánková medicína prodělala v posledních desetiletích bouřlivý rozvoj. Základy pro výzkum spánku byly položeny již koncem 19. století, ale počátek skutečného výzkumu syndromu spánkové apnoe se vztahuje až k průkazu apnoických pauz v polysomnografickém záznamu v roce 1965. V té době byla spánková medicína vždy součástí neurologických nebo plicních klinik, avšak intenzivní výzkum na tomto poli vyústil ve vznik samostatné vědní disciplíny somnologie. V České republice je hlavním koordinátorem rozvoje somnologie Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu (ČSVSSM). Syndrom spánkové apnoe je choroba široce postihující dnešní populaci, především v souvislosti se stoupajícím výskytem obezity. Současný životní styl a stravovací návyky často nerespektují nutnost vyváženosti jednotlivých lidských aktivit a následky porušení této rovnováhy se dostávají také v podobě zvýšeného výskytu civilizačních chorob, kam bezesporu syndrom spánkové apnoe patří. Přes pozorovaný relativně vysoký výskyt této choroby v populaci jde o onemocnění v České republice poddiagnostikované, což potvrzuje i rapidně narůstající počet pacientů s touto diagnózou, a je proto důležité se tímto tématem ve výzkumu intenzivně zabývat.

V léčbě syndromu spánkové apnoe dominují nechirurgické postupy (úprava životního stylu, redukce tělesné hmotnosti, mandibulární protraktory, přetlakové terapie). Avšak syndrom spánkové apnoe je širokým multioborovým tématem zahrnujícím i chirurgické aspekty. Je významně spojen s problematikou chirurgie hltanu, tedy i jednoho z nejčastějších otorinolaryngologických operačních výkonů – tonzilektomie. Tonzilektomie může být výkonem sa-

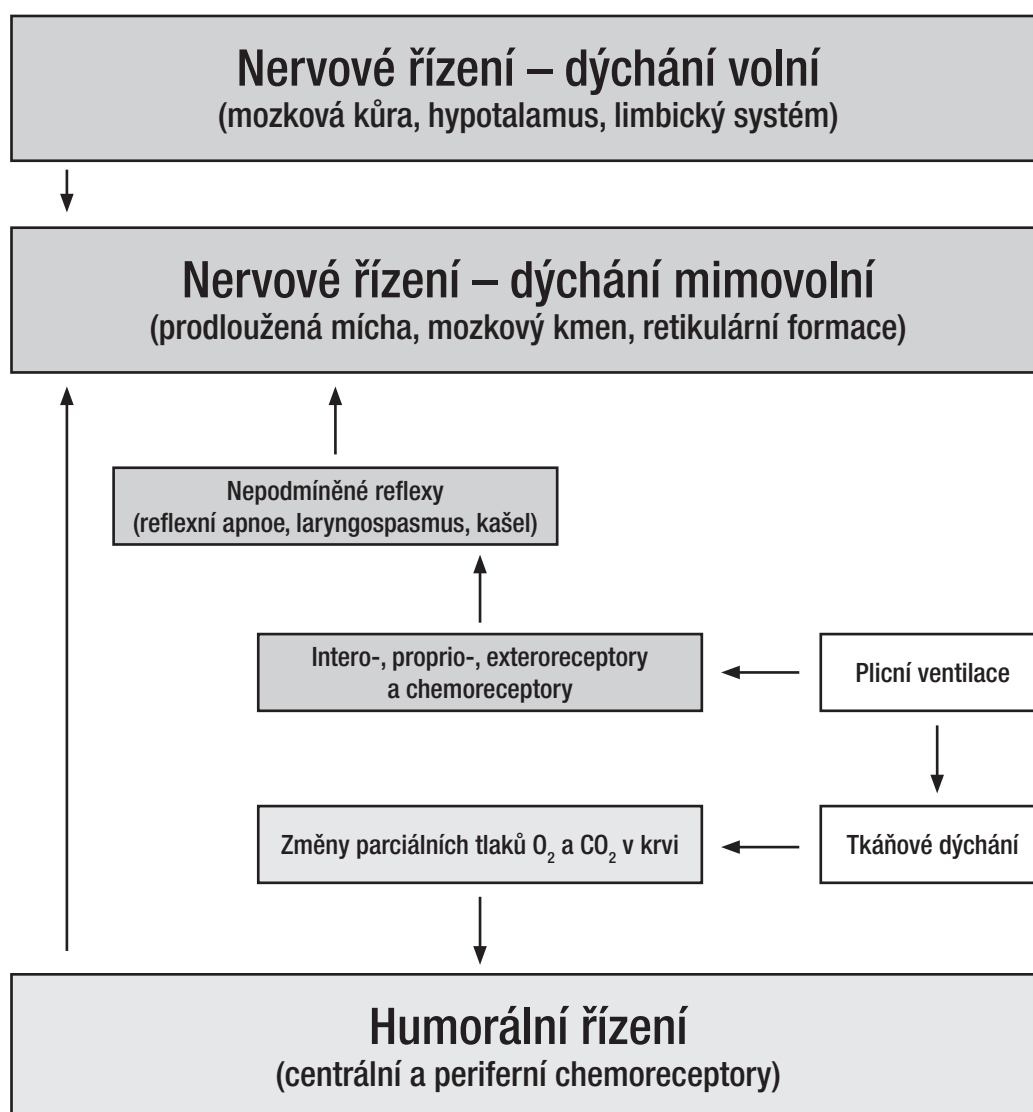
mostatným nebo může být součástí rozsáhlejších výkonů ze spektra spánkové chirurgie. Zde je intenzivně zkoumáno využití nových přístrojů, operačních přístupů a technik. Medicínský pokrok nám každým dnem přináší nové možnosti. Jedním z velkých kroků pro chirurgickou medicínu je příchod alternativních resekcčních technik (radiofrekvence, harmonický skalpel, laser apod.), alternativ ke klasické „cold steel“ chirurgii. Syndrom spánkové apnoe je všeobecně spojován především s laserovou chirurgií. Vývojem nových laserových systémů, s novými vlnovými délkami světelného paprsku a s novými laserovými médii se mění biologický účinek v tkáni a tím i naše možnosti využití těchto přístrojů. To vše otevírá další možnosti a ukazuje tento směr jako medicínsky vysoce perspektivní pro otorinolaryngologii.

Zpracovaná témata prezentují závažnou problematiku. Předložená práce si klade za cíl ukázat na některé zatím nepublikované souvislosti. Část habilitační práce tematicky zaměřená na konzervativní terapii syndromu spánkové apnoe se snaží definovat možné prediktory selhání jednoúrovňové přetlakové léčby a nalézt nové možnosti diagnostiky onemocnění či monitorace terapeutického efektu. V části zabývající se chirurgickými aspekty léčby choroby je cílem habilitační práce diskutovat rizika vybraných operačních výkonů spánkové chirurgie, srovnat bezpečnost a efektivitu operačních technik, zhodnotit rizika pooperačního krvácení a rychlost hojení. Se znalostí těchto souvislostí máme možnost vylepšit naše schopnosti na poli diagnostiky i léčby onemocnění, a zvýšit tak rating naší úspěšnosti na poli pomoci nemocným.



## 2. Obstrukční syndrom spánkové apnoe

Základním nervovým mechanismem regulujícím dýchání při spánku a bdění je automatický proces řízený respiračními centry v prodloužené míše, mozkovém kmeni a retikulární formaci. V bdělosti je tento mechanismus ovlivňován kortikospinálními drahami z nadřazených center kůry mozkové, hypotalamu a limbického systému (obr. 1.). Kromě toho naše dýchání ovlivňuje ještě řízení humorální na základě informací z periferních a centrálních chemoreceptorů (1).



Obr. 1. Regulační mechanismy dýchání při spánku a bdění

Syndromem spánkové apnoe (SAS) nazýváme stav, kdy jsou spánek a jeho architektura narušeny opakovanými zástavami dýchání (apnoe). Patofyziologickým podkladem těchto apnoí mohou být poruchy v neurálním řízení dýchání (centrální syndrom spánkové apnoe, CSAS). Další možností jsou obstrukční spánkové apnoe (OSAS), kdy dochází u pacienta k opakovaným zástavám dechu během spánku na podkladě zúžení horních dýchacích cest, a smíšené poruchy, mající symptomy společné oběma předchozím kategoriím. Podle průměrné frekvence apnoí (AHI) za hodinu spánku arbitrárně dělíme závažnost potíží do tří kategorií. Za fyziologický stav považujeme spánek s frekvencí apnoí do pěti zástav za hodinu spánku. Za lehký syndrom spánkové apnoe považujeme frekvenci apnoí do 14,9/h, středně těžký do 29,9/h a těžký při průměrné frekvenci apnoí nad 30/h spánku. Doménou otorinolaryngologie je především obstrukční typ potíží (2).

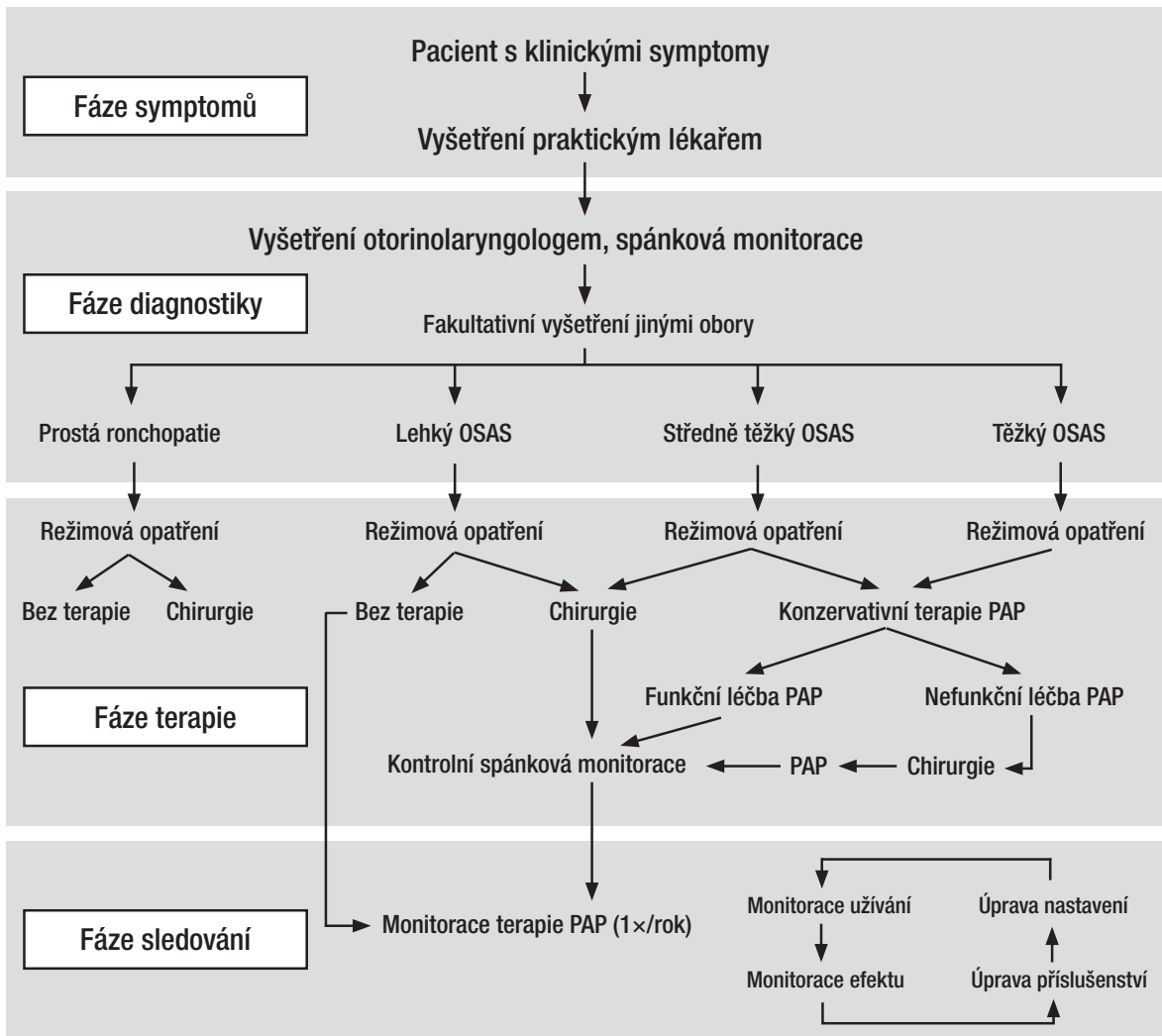
Při pohledu na problematiku je třeba si vždy uvědomovat, že pacient s těžkým syndromem spánkové apnoe trpí průměrně každou druhou minutu svého spánku zástavou dechu. Tato situace vede k opakovaným probouzecím reakcím zásadním způsobem narušujícím architekturu spánkových stadií i spánku celkově a tím k nedostatečnému odpočinku organismu s dopadem na jeho celkovou prosperitu. Negativní dopad této choroby byl jasně prokázán na kardiovaskulární systém (3,4), cerebrovaskulární systém (5,6), metabolismus (7,8), endokrinní hospodářství (9,10), kognitivní funkce (11) a finálně i na kvalitu života pacienta (12).

Incidence syndromu spánkové apnoe v populaci je vysoká (13) a v současné době představuje závažný celospolečenský problém, zasahující do otorinolaryngologie, pneumologie, neurologie, stomatologie, interního lékařství, psychiatrie, psychologie a menší měrou i do mnoha dalších oborů (14).

Diagnostika a terapie těchto potíží jsou specifické, vyžadují erudovaný personál a kvalitní přístrojové vybavení. Z těchto důvodů je tato péče centralizována do specializovaných pracovišť. Ve Fakultní nemocnici v Plzni byla spánková medicína historicky vedena Plicní klinikou a posléze Centrem pro dýchání a spánek, které je stále součástí tohoto pracoviště. Úzce spolupracující klinikou je z principu věci majoritně Otorinolaryngologická klinika.

Možnosti terapie jsou rozloženy mezi chirurgické přístupy a konzervativní řešení. Nicméně v současné době těžiště problematiky (zejména těžších forem choroby) leží především v konzervativní medicíně. Univerzální řešení neexistuje a problematika byla, je a stále zůstává mezioborovou, tedy vyžadující výše zmíněný multioborový přístup (15).

Za více než 20 let práce na tomto poli medicíny byl na základě teoretických znalostí a empirických zkušeností stanoven vlastní, uvedený diagnosticko-léčebný algoritmus pracovního postupu



Obr. 2. Diagnosticko-léčebný algoritmus Centra pro dýchání a spánek při FN a LF UK v Plzni

v této problematice. Částečně se diagnostika a péče řídí obecnými medicínskými pravidly, ale mají též svá specifika determinovaná anatomii, fyziologií oblasti dýchacích cest a možnostmi léčby, které současná medicína nabízí (obr. 2.).

Každý pacient se symptomy SAS musí podstoupit vyšetření horních dýchacích cest otorinolaryngologem a spánkovou monitoraci. Spektrum našich monitoračních možností je široké. Nejjednodušší verzí je vyšetření na screeningové úrovni, které však slouží pouze k selekci pacientů se syndromem spánkové apnoe od zdravé populace. Nepopiratelnou výhodou screeningového typu vyšetření je jeho jednoduchost, tím možnost edukace pacienta a monitorace v jeho vlastním domácím prostředí. Při nález apnoických pauz však toto vyšetření neposkytuje dostatečné množství informací k tomu, abychom definitivně určili typ a tíži pa-

tologického nálezu. Limitovaná polygrafie je vyšetření, které v sobě spojuje výhody domácí monitorace a přitom dostatečného množství vyšetřených parametrů k přesnému určení tíže problému i druhu syndromu spánkové apnoe. Na základě limitované vícekanálové polygrafie lze adekvátně nasadit léčbu i efekt léčby monitorovat. Nejkompletnější informaci o nemoci pacienta nám poskytuje polysomnografie (16). Součástí vyšetřených dat je hypnogram, který nás informuje celkově o kvalitě spánku pacienta a zastoupení jednotlivých spánkových stadií. Praktickou nevýhodou je, že se jedná o vyšetření s poměrně složitou obsluhou přístroje, a je proto možné ho provést pouze za hospitalizace. Na základě závěrů otorinolaryngologa a vyšetření ve spánkové laboratoři je stanovena potřeba případné spolupráce dalších oborů nebo je stanoven léčebný postup (fáze symptomů a fáze diagnostiky, obr. 2.). Z výše uvedeného je jasné, že současný trend centralizace péče a diagnostiky je z hlediska klinické praxe nutný. Detailně je diagnostika OSAS popsána v příloze č. 7.

Součástí v podstatě každého léčebného plánu jsou režimová opatření typu snížení hmotnosti, úpravy spánkové polohy či úpravy chronické farmakoterapie ovlivňující spánek. Lehčí formy onemocnění mohou být indikovány k chirurgické terapii, těžší formy onemocnění jsou preferenčně indikovány k přetlakové terapii (fáze terapie, obr. 2.). S trochou nadsázky lze říci, že neřešená nadváha vylučuje dobrý kurativní efekt chirurgie. Redukce hmotnosti obézních pacientů je již sama o sobě významným léčebným krokem a u řady nemocných s OSAS by vyřešila většinu jejich potíží. Bohužel, z praxe víme, že velká část nemocných této mety nedosáhne a obezita se řadí mezi civilizační choroby široce postihující populaci se všemi obecně známými důsledky. Pole možností spánkové chirurgie je široké, od adenotomie či adenotonzilektomie v dětském věku přes uvulopalatofaryngoplastiku, maxilomandibulární předsun až po „kontroverzní řešení“ trvalou tracheostomií. S chrápáním a léčbou syndromu spánkové apnoe je mezi laickou veřejností neodmyslitelně spojen laser. Je naprostou pravdou, že laser je velice užitečný například při ambulantní operaci hypertrofických dolních nosních skořep či při uvulopalatoplastice. Z celkového pohledu se však jedná, stejně jako u jiných přístrojů, o užitečného pomocníka v určitém spektru, ale nikoliv o vládce spánkové chirurgie. Detailně je chirurgická léčba popsána v příloze č. 8. Pacienti se středně těžkým a těžkým OSAS jsou indikováni k přetlakové terapii. I zde je šíře našich možností velká a léčba je rozdělována na pět základních subtypů. Jednoúrovňový přetlak do dýchacích cest (CPAP), dvouúrovňový přetlak (BiPAP), tzv. autotitrační terapie přetlakem v režimu CPAP nebo BiPAP, BiPAP s objemovou podporou a adaptivní servoventilace (ASV). Detailně je přetlaková léčba popsána v příloze č. 8.

Všichni léčení pacienti musí s odstupem absolvovat kontrolní spánkovou monitoraci, aby byl zkontrolován jejich profit z léčby. Poté jsou pravidelně sledováni cca jedenkrát ročně (fáze sledování, obr. 2.). Ke kontrolní monitoraci bývá nejčastěji v současné medicínské praxi užívána

limitovaná vícekanálová polygrafie, případně polysomnografie. Dispenzarizace nemocných je ze stejných důvodů jako diagnostika OSAS na bedrech specializovaných pracovišť.

Úspěch léčby obstrukční spánkové apnoe je neodmyslitelně spjat s dobrou spoluprací pacienta. Motivace a psychická podpora pacientů je úkolem nejen pro zdravotnický personál, ale i pro rodinné zázemí pacientů (17,18). Svět pacienta se nemění pouze v důsledku doporučené léčby, ale – jak je pro toto onemocnění typické – musí dojít ke změnám osobních zdravotních návyků. Spolupráce pacienta a změna životního stylu jsou z dlouhodobého hlediska pro nemocné stěžejním kamenem úspěšné léčby (19,20).

Podle dostupných epidemiologických dat předpokládáme výraznou „poddagnostikovanost“ této problematiky v populaci České republiky (13). Tento stav úzce souvisí s personální i přístrojovou náročností diagnostiky a posléze i se stejnými atributy náročnosti ve fázi dalšího sledování pacientů. To jsou důvody, proč se část našeho výzkumu zaměřuje na nové perspektivní směry a možnosti v oblasti spánkové monitorace. Zjednodušení diagnostické nebo dispenzarizační části procesu by umožnilo jejich rozšíření do spektra péče praktických lékařů, případně dalších odborností, a tím výrazně jednodušší dostupnost pro pacienty. V léčení našich pacientů bychom neměli být vedeni ekonomickými hledisky, avšak je třeba zmínit, že zjednodušení současných finančně náročných postupů by mělo jako vedlejší efekt i úsporu financí, které by mohly být využity k dalšímu rozvoji oboru.

### 3. Obstrukční syndrom spánkové apnoe, rizikové faktory selhání přetlakové terapie

#### Komentované práce:

SLOUKA, David (K); HONNEROVÁ, Monika; HOŠEK, Petr; MATAS, Aleš; SLÁMA, Karel; LANDSMANOVÁ, Jana a Radek KUČERA. **Risk factors for failure of continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnoea.** *Biomedical Papers.* 2018, 162(2), 134–138. ISSN 1213-8118. DOI 10.5507/bp.2017.056. **IF: 1.141/2018.**

SLOUKA, David; HONNEROVÁ, Monika; HOŠEK, Petr; GÁL, Břetislav; TRČKA, Ondřej; KOSTLIVÝ, Tomáš; LANDSMANOVÁ, Jana; HAVEL, David; BANĚČKOVÁ, Martina a Radek KUČERA. **Improved prediction of CPAP failure using T90, age and gender.** *Journal of Applied Biomedicine.* 2019, 17(3), 76–81. ISSN 1214-021X. DOI: 10.32725/jab.2018.008. **IF: 1.7/2019.**

#### Rizikové faktory selhání přetlakové terapie obstrukčního syndromu spánkové apnoe

Dosud publikované práce udávají výskyt OSAS 14–45 % pro populaci mužskou, 5–30 % pro populaci ženskou, nicméně většina z nich se pohybuje kolem obecně uznávané hodnoty 30 % u dospělých mužů a 17 % u dospělých žen (21,22).

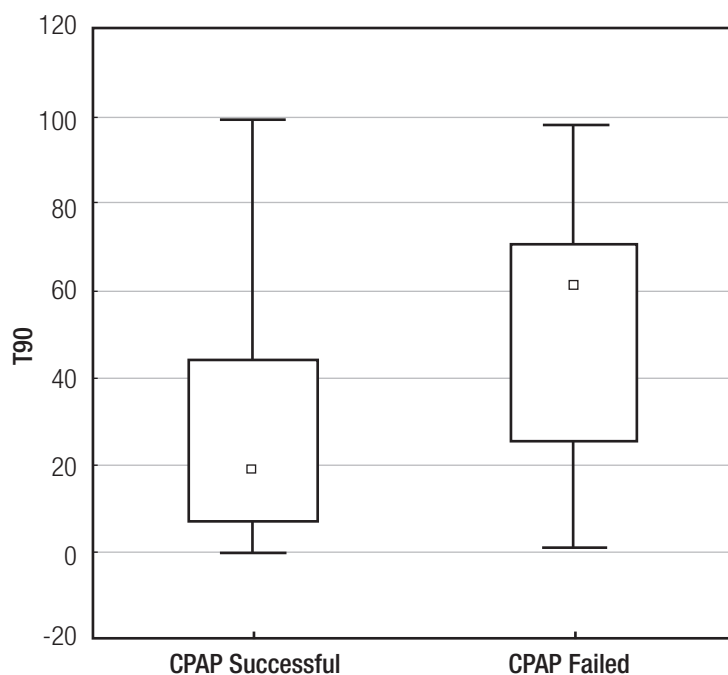
V průběhu apnoické příhody dochází k desaturaci arteriální krve, prohloubení negativního nitrohručního tlaku, probouzecím reakcím s aktivací sympatiku (23) a následnou abnormální reakcí kardiovaskulárního (24,25,26), nervového, hormonálního a metabolického hospodářství (27,28,29). Z těchto důvodů je téma selhání jednoúrovňové přetlakové léčby (CPAP) tématem závažným. Zahájení léčby CPAP a titrace optimálního nastavení přístroje musí být v rukou erudovaného zkušeného personálu. Adekvátní nastavení CPAP je základním stavebním kamenem pro zajištění dobrého terapeutického efektu a současně je i nejlepší prevencí

nežádoucích účinků léčby. Z hlediska pacienta příliš nízká úroveň přetlaku nevede ke zlepšení typické symptomatologie OSAS. Z hlediska léčby nemá dostatečný efekt na AHI index, a tím nesnižuje dostatečně kardiovaskulární rizika. Naproti tomu příliš vysoká úroveň přetlaku vede k subjektivnímu dyskomfortu pacienta, únikům přetlaku kolem masky, nutnosti pevnějšího nasazení nazální nebo oronazální masky, vyššímu riziku otlaků až dekubitů v obličeji a vyšší pravděpodobnosti nedostatečného užívání přístroje nebo i jeho odmítnutí. Naše práce se zabývala selháním přetlakové terapie u pacientů se správně provedenou titrací, akceptujících léčbu, dobře spolupracujících.

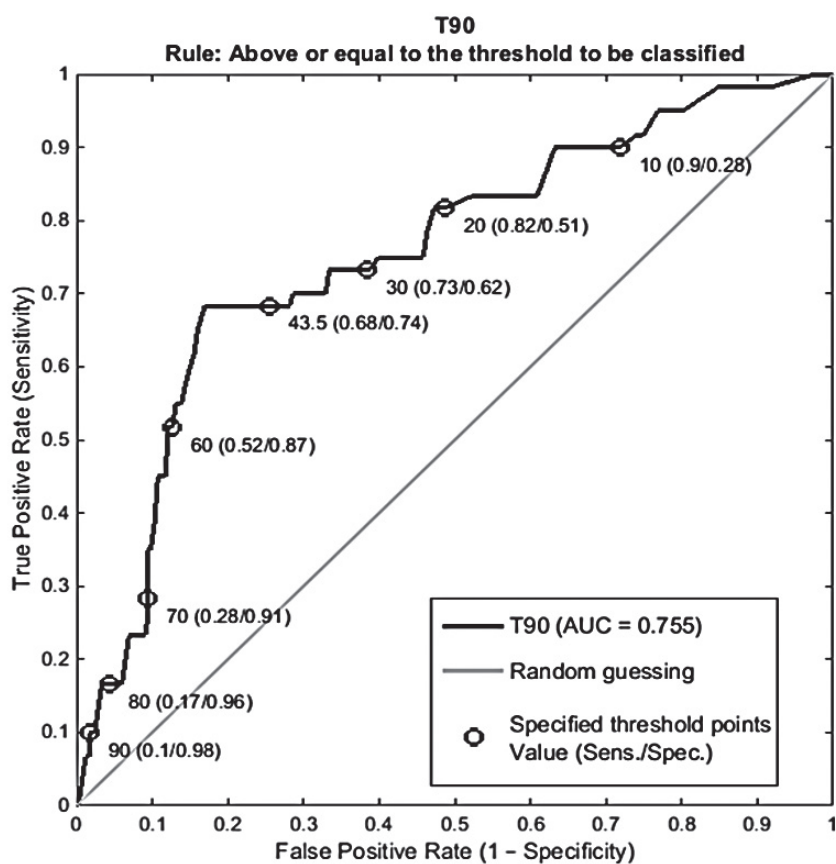
Přetlaková léčba je indikována v případě středně těžkého či těžkého OSAS, tedy v případech s apno-hypopnoe indexem vyšším než 15 (tzn. průměrně více než 15 apnoí či hypopnoí za 1 hodinu spánku). Dostupné práce, ve shodě s našimi zkušenostmi, uvádějí selhání terapie CPAP s nutností přejít na „vyšší“ typ přetlakové léčby v 10–13 % případů (30,31). U těchto pacientů dochází pouze k vymizení apnoických pauz, avšak přetrvávají desaturace. Také u pacientů seniorského věku lze z důvodů technické náročnosti léčby očekávat zvýšené riziko selhání terapie. Překvapivě se této problematice v literatuře nevěnuje větší pozornost a v době publikování práce nebyly, dle našich znalostí, na toto téma k dispozici žádné studie.

Obě práce měly charakter monocentrických, observačních, retrospektivních studií. Zkoumané soubory zahrnovaly 479, respektive 665 pacientů, byla porovnávána data úspěšně a neúspěšně léčených skupin pacientů. Myšlenkou práce bylo sledovat a v predikci použít pouze základní, po běžné spánkové monitoraci dostupné parametry: věk, BMI (body mass index), AHI (apnoe-hypopnoe index), ODI (desaturační index), SaO<sub>2</sub> (průměrná saturace O<sub>2</sub> během spánku) a T90 (% doby spánku při SaO<sub>2</sub> nižší než 90 %). Společným cílem obou komentovaných prací bylo selektovat markery, které by byly schopny predikovat selhání terapie CPAP, a umožnit tak identifikaci pacientů, kteří by zdravotně profitovali z přímého nasazení „vyššího typu“ přetlaku (Bi-level Positive Airway Pressure; BiPAP) (32,33). Efekt terapie byl validován kontrolní spánkovou monitorací 3 měsíce po nasazení léčby. Jako selhání terapie byly definovány stavy: 1. AHI > 10 a pokles AHI menší než 75 % proti stavu před nasazením léčby, 2. AHI < 10, ale perzistující hyposaturace, T90 ≥ 10 % a ODI ≥ 10 ve shodě s „Indikačními kritérii pro léčbu poruch dýchání ve spánku pomocí přetlaku v dýchacích cestách u dospělých“ publikovanými Českou společností pro výzkum spánku a spánkovou medicínu v roce 2011.

Studie první, „*Risk factors for failure of continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnoea*“, publikovaná v roce 2018, ukazovala nejsilnější spojitost se selháním CPAP pro parametry T90 (obr. 3. a 4.), BMI a SaO<sub>2</sub>.



Obr. 3. Srovnání parametru T90 (% doby spánku při SaO<sub>2</sub> nižší než 90 %) pro skupinu s úspěšnou a neúspěšnou terapií CPAP (continuous positive airway pressure)



Obr. 4. ROC křivka pro parametr T90



V době publikace byla v literatuře k dispozici jediná podobná srovnatelná studie, práce Schaffer et al. (30) z roku 1998, jejíž závěry byly ve shodě s našimi. Nevýhodou této práce byl výrazně menší počet respondentů ( $n = 146$ ). Naše výsledky tedy nebylo možno výrazněji porovnat s výsledky jiných pracovišť.

Závislost míry selhání CPAP na pohlaví byla testována pomocí Fisherova přesného testu. Normalita rozdělení sledovaných veličin byla vyhodnocena pomocí Shapirova–Wilkova testu. Vzhledem k významně nenormálnímu rozdělení všech sledovaných veličin byly dále použity neparametrické statistické metody. Rozdíly hodnot sledovaných faktorů mezi skupinami s úspěšným a neúspěšným CPAP byly testovány pomocí Mannova–Whitneyho U testu, vzájemné korelace mezi faktory byly vyhodnoceny pomocí Spearmanova korelačního koeficientu s příslušným testem významnosti. Diskriminační potenciál jednotlivých faktorů pro predikci selhání CPAP byl popsán pomocí ROC křivek a ploch pod nimi. Na specifických empiricky určených prahových hodnotách byly dále stanoveny hodnoty senzitivity a specificity pozorované v souboru. Uváděné intervaly spolehlivosti senzitivity, specificity a relativní četnosti v populaci byly určeny na základě práce Agrestiho a Coulla (34). Uváděné p-hodnoty byly oboustranné a hladina významnosti byla zvolena jako  $\alpha = 0,05$ .

Přestože silné korelace pozorované mezi zkoumanými faktory nebyly příznivé pro tvorbu vícefaktorového predikčního modelu, byl pro ověření zkonstruován dvoufaktorový model využívající proměnné T90 a BMI, které obě dosahovaly uspokojivých výsledků v ROC analýze a jejichž vzájemná korelace byla přijatelná. Průměrná saturace nebyla do modelu zahrnuta právě z důvodu extrémně vysoké korelace s proměnnou T90. Model byl realizován zavedením nové predikční proměnné získané lineární kombinací normalizovaných proměnných T90 a BMI, přičemž koeficienty této kombinace byly optimalizovány řízeným prozkoumáním úhlů rotace kombinovaného faktoru vůči souřadné soustavě původních proměnných s cílem dosažení maximální plochy pod ROC křivkou.

Pozorovaná míra selhání CPAP byla 12,5 % (95% interval spolehlivosti 9,8–15,9 %). Fisherův přesný test neprokázal souvislost mezi selháním CPAP a pohlavím ( $p = 0,6531$ ). S výjimkou AI (M-W U  $p = 0,1785$ ) byl u všech sledovaných veličin pozorován statisticky významný rozdíl mezi skupinami s úspěšným a neúspěšným CPAP (Fig. 1), jmenovitě AHI ( $p = 0,0172$ ), T90 ( $p < 0,0001$ ), ODI ( $p = 0,0002$ ), průměrná saturace ( $p < 0,0001$ ), BMI ( $p < 0,0001$ ). Všechny sledované faktory vzájemně statisticky významně korelovaly (všechna  $p < 0,05$ , viz tab. 1.).

Nejlepší diskriminační schopnost pro predikci selhání CPAP vykazoval T90 těsně následovaný  $\text{SaO}_2$ ; oba tyto faktory dosahovaly uspokojivých výsledků (AUR mezi 0,7 a 0,8). BMI s plochou pod křivkou jen těsně pod 0,7 následované ODI rovněž vykazovaly jistou predikční schopnost.

Tab. 1. **Vzájemné korelace mezi sledovanými faktory.** Uvedené jsou hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu, všechny uvedené korelace byly statisticky významné.

	AHI	AI	T90	ODI	Průměrná saturace	BMI
AHI		0,828	0,519	0,778	-0,451	0,283
AI	0,828		0,468	0,661	-0,403	0,147
T90	0,519	0,468		0,651	-0,913	0,454
ODI	0,778	0,661	0,651		-0,590	0,397
Průměrná saturace	-0,451	-0,403	-0,913	-0,590		-0,470
BMI	0,283	0,147	0,454	0,397	-0,470	

AHI – apnoe-hypopnoe index, AI – apnoe index, T90 – % doby spánku při SaO<sub>2</sub> nižší než 90 %, ODI – desaturační index, SaO<sub>2</sub> – průměrná saturace O<sub>2</sub> během spánku, BMI – body mass index

AHI a AI s hodnotami AUC pod 0,6 se neukázaly jako kvalitní prediktivní faktory. Nejsilnější prediktivní faktor T90 dosahuje pro predikci selhání CPAP na empiricky zvolené prahové hodnotě 43,5 senzitivity 68,3 % (95% interval spolehlivosti 55,5–78,9 %) a specificity 74,5 % (70,0–78,5 %). Dvoufaktorový lineární model využívající pro predikci selhání CPAP kombinaci parametrů T90 a BMI dosáhl po optimalizaci maximální plochy pod ROC křivkou 0,761, což představovalo oproti samotnému T90 (AUC = 0,755) zanedbatelné zlepšení.

Studie druhá, „*Improved prediction of CPAP failure using T90, age and gender*“, publikovaná v roce 2019, zkoumala předchozí model při korelaci s faktory věku a pohlaví. Srovnávány byly 2 skupiny pacientů (mladší a starší než 65 let), opět s cílem možnosti selektování skupiny pacientů profitující z přímého nasazení BiPAP, na tyto případy u některých pacientů upozorňovali Piper a Dohi (32,33). Statistické zpracování studie bylo principiálně identické. Náš předpoklad negativního vlivu věku na možnost selhání léčby CPAP byl statisticky potvrzen ( $p = 0,002$ ), avšak prediktivní schopnost věku se ukázala příliš slabá pro samostatné použití v praxi. Nejlepším samostatným prediktorem zůstal parametr T90 (AUC = 0,791), následovaný SaO<sub>2</sub> (AUC = 0,723). V protikladu k předchozí práci BMI silným prediktorem nebylo (AUC = 0,585). V kombinovaném modelu došlo ke zlepšení prediktivní schopnosti při kombinaci T90 a věku (AUC = 0,813); při kombinaci T90, věku a pohlaví (AUC = 0,822). Bohužel podobně zaměřené práce nebyly k dispozici a naše závěry nebylo možno srovnat s jinými výsledky.

Limitem našich prací je monocentričnost, avšak velikost zpracovávaných souborů neselektovaných pacientů z velkého regionu ( $n = 479$ , resp.  $n = 665$ ) a jejich rozložení odpovídající

publikovaným pracím Monahana a Redlina (35) podporují naše závěry. V klinické praxi nám zlepšení schopnosti predikce selhání CPAP umožní v řádu měsíců dříve nasadit optimální typ terapie (BiPAP), z které bude pacient profitovat. Vzhledem k tomu, že se selhání CPAP týká cca 10 % pacientů léčených konzervativně s OSAS, jedná se o vysoce aktuální a podstatné téma, jehož vyřešení umožní aktivní predikci negativního vývoje léčby, a tím prevenci mnoha závažných komplikací, které OSAS provázejí.

## 4. Obstrukční syndrom spánkové apnoe, nové možnosti v oblasti spánkové monitorace

### Komentované práce:

SLOUKA, David (K); KUČERA, Radek; GÁL, Břetislav; BETKA, Jaroslav a Alena SKÁLOVÁ. **Biomarkers – a possibility for monitoring of obstructive sleep apnea syndrome.** *Neuroendocrinology Letters*. 2019, 40(2), 85–92. ISSN 0172-780X. **IF: 0.75/2019.**

SLOUKA, David; WINDRICOVÁ, Jindra; ŘEZÁČKOVÁ, Hana; HOUFKOVÁ, Kateřina; KUČERA, Radek; ČERNÁ, Václava; KOSTLIVÝ, Tomáš; TOPOLČAN, Ondřej a Martin PEŠTA. **The Potential of miR-499 Plasmatic Level as a Biomarker of Obstructive Sleep Apnea Syndrome.** *Biomarkers in medicine* 2021; in press; **IF: 2,479/2019.**

### Perspektiva využití proteinových biomarkerů v monitoraci OSAS

Obě komentované práce zabývající se „inovativními“ metodami monitorace OSAS jsou součástí výzkumu reflektujícího aktuální problematiku spánkové medicíny v České republice. Přestože je OSAS dnes chorobou podstatně známější a přes široké možnosti na poli diagnostiky, velká část našich pacientů neví, že trpí touto nemocí (36,37). Situace je stále ovlivněna náročností dostupné diagnostiky. Celou problematiku by výrazně zjednodušila identifikace validovatelného parametru krve schopného alespoň základního screeningu choroby. Jedním ze slibných směrů je progresivní vývoj na poli medicíny glykoproteinových biomarkerů. V některých medicínských indikacích mají dnes již biomarkery nezastupitelné místo (38,39). V oblasti spánkové medicíny se jedná o problematiku ještě dostatečně neprozkoumanou a z našeho pohledu s vysokým potenciálem.

Na základě dlouhodobé spolupráce s Oddělením imunochemické diagnostiky, Klinikou pneumologie a ftizeologie a Klinikou pracovního lékařství Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice v Plzni jsme pro účely této studie použili následující sérové biomarkery:

C-reaktivní protein (CRP), pentraxin 3 (PTX-3), interleukin 6 (IL-6), troponin I (hsTnI), brain natriuretic protein (BNP) a galectin 3. Cílem práce bylo prokázat vztah mezi sérovou hladinou zkoumaných biomarkerů a přítomností OSAS indikovaného k přetlakové terapii.

CRP patří mezi dlouho používané biomarkery v jiných indikacích než OSAS, avšak i na toto téma již práce existují (40,41). Je jedním z nejdůležitějších mediátorů „akutní fáze“, produkován játry, doplňkově v ledvinách a cévní stěně. CRP, který patří do tzv. krátkých pentraxinů, sdílí některé strukturální vlastnosti s pentraxinem 3. PTX-3 působí též jako základní složka vrozené imunity (42,43). Není (na rozdíl od CRP) produkován v játrech, ale přímo v poškozené tkáni, což z našeho pohledu činilo tento marker slibným. Využití PTX-3 v imunodiagnostice má zatím poměrně krátkou historii. IL-6 je dobře známý cytokin produkován makrofágy, ovlivňuje metabolismus svalové, tukové i kostní tkáně. Stimuluje syntézu proteinů „akutní fáze“ (44,45). Jeho vztah k OSAS je v literatuře prezentován pracemi s výrazně rozlišnými výsledky a jeho potenciál ještě zdaleka není objasněn.

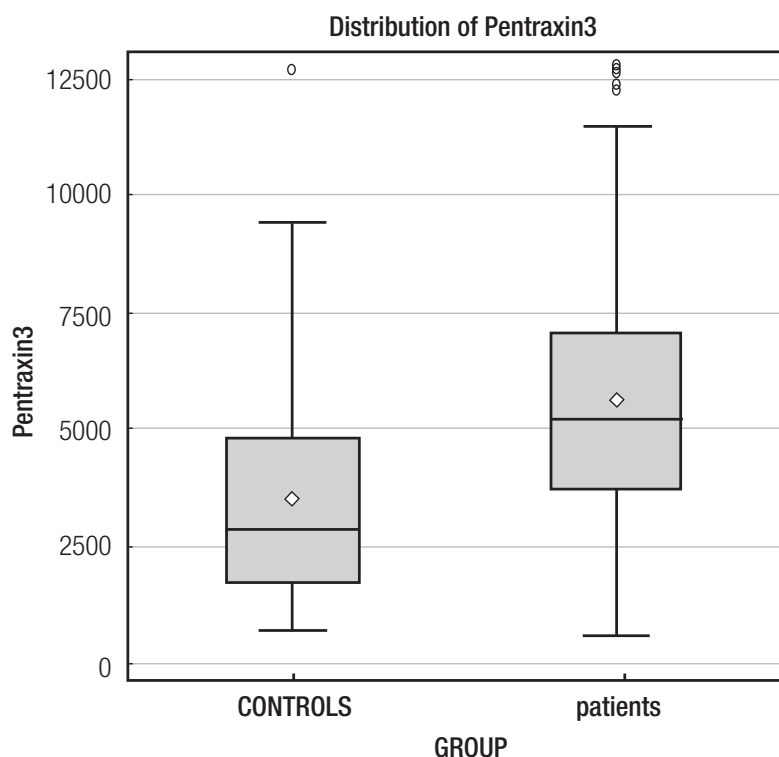
Další zvolené biomarkery lze zahrnout do skupiny „kardiospecifické“. Byly zkoumány pro úzký vztah kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komorbidit k OSAS. Troponiny patří mezi proteiny tropomyosinového komplexu monocytů příčně pruhovaného svalstva. High sensitivity troponin I se uvolňuje pouze z myokardu a patří mezi nejcitlivější biomarkery jeho poškození (46). Brain natriuretic peptide (BNP) je polypeptid secernovaný myocyty srdečních síní a komor, zejména při akutním či chronickém srdečním selhávání (47,48). Galectin 3 je nedostatečně prozkoumaný zástupce lektinů produkován makrofágy, účastní se v procesu rozvoje fibrózy u tkáňového poškození (49,50).

Do studovaného souboru jsme v práci „*Biomarkers; a possibility for monitoring of obstructive sleep apnea syndrome*“ zařadili 146 pacientů, jejichž sérové hladiny zkoumaných biomarkerů

Tab. 2. **Hladiny zkoumaných biomarkerů** – uvedeny pouze statisticky významné testované parametry

Biomarker	Skupina	Průměr	Medián	Wilcoxonův test
CRP (mg/l)	OSAS	6,99	3,53	< 0,0001
	Kontrolní	2,82	1,19	
PTX-3 (pg/ml)	OSAS	5629	5216	< 0,0001
	Kontrolní	3524	2872	
hsTnI (ng/l)	OSAS	5,56	3,50	< 0,0001
	Kontrolní	3,26	2,25	

CRP – C-reaktivní protein, PTX-3 – pentraxin 3, hsTnI – vysoce senzitivní troponin 1, OSAS – obstrukční syndrom spánkové apnoe

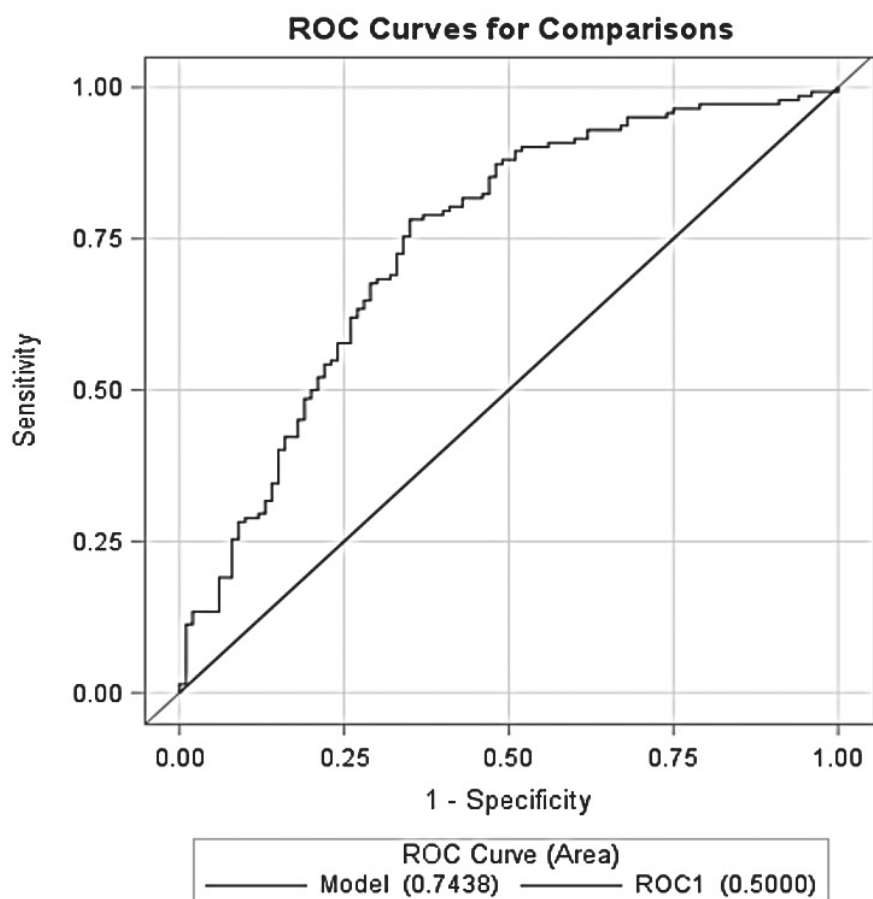


Obr. 5. Srovnání parametru PTX-3 (pentraxin 3, jednotka pg/ml) pro skupinu studovanou a kontrolní

jsme srovnali se sérovými hladinami sledovaných parametrů u skupiny 100 zdravých respondentů. Pro všechny statistické analýzy byl použit Software pro statistickou analýzu 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Jsou uvedeny základní popisné parametry: průměr, medián, minimum, maximum, dolní a horní kvartil. K porovnání sérových hladin biomarkerů byl použit Wilcoxonův test, hodnota  $p$  menší než 0,05 indikovala statistickou významnost. K posouzení užitečnosti vybraných parametrů byla užita ROC analýza.

V naší práci jsme zjistili, že sérové hladiny PTX-3 byly statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině pacientů s OSAS v porovnání se skupinou zdravých osob (tab. 2.; obr. 5.). Stejně tak u CRP a hsTnI bylo prokázáno statisticky významné zvýšení sérových hladin ( $p < 0,0001$ ). Statisticky významné zvýšení, nicméně bez klinické využitelnosti, jsme zaznamenali u hladin IL-6. Pro BNP jsme zvýšení sérových hladin neprokázali, respektive pro galectin 3 na hranici statistické významnosti.

Srovnávané soubory neměly významné rozdíly ve svých charakteristikách. Věk: skupina OSAS průměr 58,7 roku; kontrolní skupina 56,7 roku ( $p = 0,1442$ ). Zastoupení pohlaví: zkoumaná skupina 63,2 % mužů ( $n = 91$ ); kontrolní skupina 60 % mužů ( $n = 60$ ). Míra obezity byla též srovnatelná: skupina s OSAS průměr BMI 35,6; kontrolní skupina 32,4 ( $p = 0,3468$ ).



Obr. 6. AUC – model pro parametr PTX-3

Srovnatelných prací neexistuje mnoho. Možnosti využití C-reaktivního proteinu zkoumali například Sahlman (40), Shamsuzzaman (51) a Bouloukaki (52). Statistický vztah CRP se nám, ve shodě s jejich pracemi, povedlo prokázat ( $AUC = 0,7099$ ), nicméně praktickým problémem je nízká specifita CRP pro OSAS, proto CRP zatím není tímto směrem samostatně klinicky využitelné. Dalšími autory publikujícími na toto téma byli Hayashi (41) a Guillemainault (53). Poslední studie vybočuje pouze závěry prokazujícími silnější vztah mezi CRP a BMI než mezi CRP a AHI.

Pentraxin 3 je parametr, o kterém zatím není v literatuře mnoho prací. Ve shodě s výsledky naší práce hodnotili CRP a PTX-3 ve své práci též Kanbay (54) a Kobukai (42). Zkoumali vztah PTX-3, CRP a OSAS. Kanbay prokázal korelaci tíže OSAS (indexu AHI) a výše sérové hladiny PTX-3 i statistický přínos CRP. Kobukai byl ve shodě s Kanbayem a naší prací pouze pro pentraxin 3, avšak nikoliv CRP. Naše studie přinesla pro PTX-3 slibné výsledky pro samostatné využití ( $AUC = 0,7438$ ; obr. 6.).

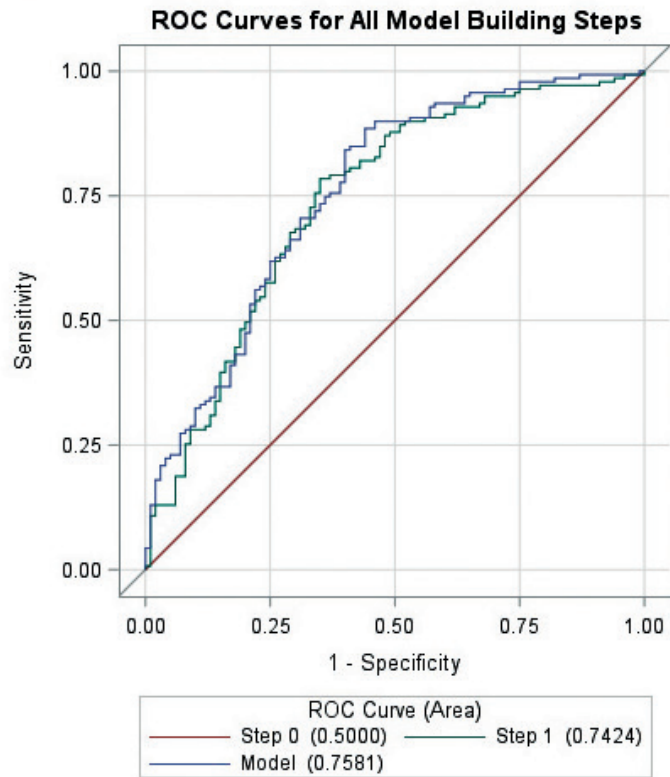
Cytokin IL-6 nemá přímý vztah ke kardio- či cerebrovaskulárnímu aparátu. Jeho zvýšení je typické pro akutní infekci či stavy s aktivovaným imunitním systémem. Na rozdíl od práce Liu (43), která uvádí pozitivní korelaci IL-6 s OSAS, jsme v naší studii statistickou souvislost neprokázali (AUC = 0,631). Další studovaný soubor Arnardottir (55) prokazuje souvislost IL-6 spíše s obezitou než přímo s OSAS.

Nová generace vysoce senzitivních kitů pro stanovení troponinu I umožnila rozšíření indikací nejen v souvislosti s detekcí infarktu myokardu, ale i na sledování poškození buněk myokardu menšího rozsahu. Problematikou hsTnI a BNP ve vztahu k OSAS se zabýval Maeder (46). U obou markerů neprokázal významné zvýšení sérových hladin. Jeho výsledky korelují s našimi statistickými závěry pro BPN (AUC = 0,488), naše studie však vykazala statistickou významnost rozdílu sérových hladin zdravé a zkoumané skupiny u hsTnI (AUC = 0,682). Avšak ani naše práce neukazuje hsTnI jako samostatný perspektivní marker pro praxi. Galectin 3, v naší práci vyhodnocen jako nepřínosný (AUC = 0,591), je užitečný především v monitoraci chronického selhávání srdce. V rozporu s našimi výsledky je práce Pusuroglu (50), která prokázala pozitivní korelaci jeho sérových hladin s OSAS. Jiné studie v dostupné vědecké literatuře nejsou.

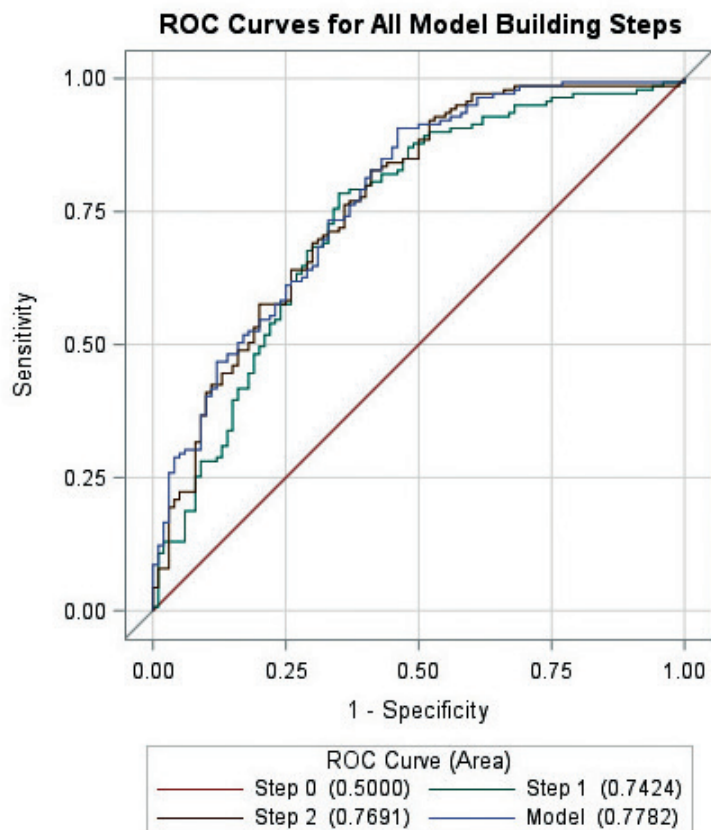
Ve smyslu identického statistického zpracování jako u výše uvedených studií jsme provedli modelaci multivariační analýzy s vyšší výtěžností, než byla zjištěna pro biomarkery samostatně. Na základě multiparametrického regresního modelu jsme do algoritmu zařadili pentraxin 3 a hsTnI. Po spojení PTX-3 s hsTnI se AUC zvýšila z hodnoty 0,7424 na 0,7581 (obr. 7.); respektive po spojení PTX-3, hsTnI a CRP na 0,7782 (obr. 8.). Kombinovaný model tedy nezvyšuje výrazně výpovědní schopnosti samostatného pentaxinu 3.

Z výše uvedeného vyplývá, že pentraxin 3 je možným biomarkerem syndromu spánkové apnoe schopným odlišit skupinu nemocných s obstrukčním syndromem spánkové apnoe indikovaných k přetlakové terapii od skupiny zdravých pacientů. Další výzkum a klinické zkoušení na rozsáhlejších souborech ukáže, kde je nejlepší místo využití pentraxinu 3. Můžeme očekávat přínos v oblasti prvotní screeningové diagnostiky choroby. Ze vzorku krve a hladiny pentraxinu 3 bychom mohli adekvátní interpretací získat informaci, zda máme mít suspekci na toto onemocnění u pacienta. Ve fázi dispenzarizace nemocných bychom tímto jednoduchým způsobem mohli dlouhodobě monitorovat efektivitu nasazené léčby nebo při nasazené, nedostatečně funkční terapii detekovat nemocné, u kterých stále přetrvává zvýšené riziko kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních komplikací.





Obr. 7. AUC pro multivariační model PTX-3 + hsTnl



Obr. 8. AUC pro multivariační model PTX-3 + hsTnl + CRP

## Perspektiva využití mikroRNA v monitoraci OSAS

Kromě „tradičních“ biomarkerů – glykoproteinových molekul jsme se ve výzkumu zaměřili na relativně novou skupinu biomarkerů, molekuly mikroRNA (miRNAs), které pro diagnostické, prognostické a prediktivní účely začaly být zkoumány po roce 2000, nejprve u onkologických onemocnění (56,57). Do roku 2020 bylo identifikováno více než 2500 různých molekul mikroRNA podílejících se na regulaci exprese přibližně poloviny všech protein kódujících genů. MikroRNA jsou malé molekuly RNA o velikosti 21–23 nukleotidů ovlivňující genovou expresi na úrovni pre-translačních dějů. Tyto molekuly tak hrají roli v mnoha biologických procesech, ovlivňují většinu fyziologických dějů, a tudíž deregulace exprese molekul mikroRNA má podíl na patofyziologii řady onemocnění. Z hlediska diagnostiky je důležité, že tyto molekuly jsou z buněk uvolňovány, a to jednak jako kargo membránových vezikul, jednak volně, například při poškození nebo nekróze buněk. Ve tkáni i krevní cirkulaci jsou tyto molekuly z důvodu své malé velikosti poměrně stabilní, a jsou tak na rozdíl od molekul mRNA z hlediska laboratorní diagnostiky vhodnějšími biomarkery, čímž mohou být dalším nástrojem v oblasti diagnostiky. Použití cirkulujících mikroRNA tak představuje další možnost vývoje v oblasti miniinvazivní medicíny (58,59). Vlastní kvantifikace vybraných molekul mikroRNA je dnes dobře zvládnutý laboratorní proces. Skládá se z izolace RNA ze zmražené tkáně, FFPE (Formalin Fixed Paraffin Embedded) tkáně nebo krve (plazma/sérum), dále z reverzní transkripce (RT) a kvantitativní PCR (60).

Jak známo, hypoxie nastávající v důsledku SAS vede ke zvýšenému namáhání kardiovaskulárního systému, a pokud uvážíme možnost lokálního poškození, mohly by molekuly uvolněné při tomto procesu sloužit jako marker klinicky diagnostikovatelného SAS. Z této perspektivy jsme na základě literární rešerše vybrali mikroRNA, které byly identifikovány ve vztahu k srdeční svalové tkáni. Jsou to miRNAs miR-1-3p (miR-1), miR-133a-3p (miR-133a), miR-499a-5p (miR-499), nazývané též myomiRs pro svoji zvýšenou přítomnost v kardiomyocytech (61). Diagnostický význam těchto molekul u SAS dosud nebyl publikován.

Ve shodě s touto myšlenkou a pracemi Sánchez-de-la-Torre et al. a několika dalších autorů považujeme identifikaci biomarkerů mikroRNA za potenciálně užitečnou v diagnostice a stanovení prognózy pacientů se SAS a za příležitost k novému pohledu na problematiku i vzhledem k malému množství publikovaných výsledků mikroRNA v souvislosti s SAS (61,62,63,64,65,66).

V současnosti se pro stanovení hladiny molekul mikroRNA používá řada metod, z nichž standardem je metoda RT (real-time) PCR, a to zejména pro svoji přesnost a při stanovení menšího počtu jednotlivých miRNA (ale i u velkého počtu pacientů) i příznivou cenu. Tato technika

umožňuje během cca 2 hodin vyhodnotit hladiny mikroRNA u přibližně 40 pacientů (57,67). Na druhé straně za hodné pozornosti se při stanovení mikroRNA v současné době považují reprodukcibilita a dodržení standardních postupů v rámci různých laboratoří (68).

Naším cílem v práci „*The Potential of miR-499 Plasmatic Level as a Biomarker of Obstructive Sleep Apnea Syndrome*“ bylo najít biomarkery, které jsou schopné detekovat syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS) u skupiny pacientů s podezřením na OSAS. V první fázi jsme se zaměřili na schopnost vybraných kardiospecifických mikroRNA (miR-1, miR-133a a miR-499) odlišit pacienty s OSAS indikované k přetlakové terapii od pacientů zdravých. Stanovovali jsme vybrané miRNA v plazmě u skupiny pacientů s OSAS (N = 194) a u skupiny non-OSAS probandů (N = 50) stejného věkového rozpětí. Dle mého názoru naším nejdůležitějším zjištěním je, že u skupiny OSAS jsou vyšší plazmatické hladiny miR-499 ve srovnání s kontrolní skupinou ( $p = 0,0343$ ; AUC = 0,7105). Přítomnost této mikroRNA v plazmě byla u 44 % pacientů s OSAS a u 2 % probandů non-OSAS.

Sekvence pro molekulu miR-499 se nachází v intronnu genu Myh7b (člen rodiny genů myosinů). Konstitutivně je tato mikroRNA exprimována ve vysokých hladinách v myokardu (69). Naše vysvětlení vyšší přítomnosti a vyšších hladin miR-499 u skupiny pacientů se SAS vychází ze souvislosti oxidačního stresu a úlohy miR-499. Přerušovaná hypoxie způsobuje vysokou úroveň oxidačního stresu vlivem mitochondriální dysfunkce, NADPH oxidázy a xanthinoxidázy, což vede k vyšším hladinám superoxidového aniontového radikálu, který zase dále interaguje s biomolekulami a antioxidačním obranným systémem. Obezita je velmi často spojena s OSAS a je dalším zdrojem oxidačního stresu. Superoxiddismutáza transformuje další superoxid na reaktivní formy kyslíku – peroxid vodíku (70). Ukázalo se, že miR-499 chrání kardiomyocyty před apoptózou indukovanou peroxidem vodíku, a proto má ochrannou roli při oxidačním poškození kardiomyocytů. Naopak vyšší hladiny peroxidu vodíku zvyšují expresi miR-499 fosforylační regulátoru c-Jun promotoru genu Myh7b (71). Vliv kyslíkových radikálů na poškození srdce způsobuje narušení buněčné membrány a nevratnou změnu srdeční integrity (72), po které může následovat uvolnění cytoplazmatických miRNA.

Potenciální použití miR-499 jako diagnostického markeru u pacientů s OSAS není v rozporu s jeho zvýšením u onemocnění myokardu, miR-499 je zvýšena pouze během akutního stadia.

Závěrem je možno shrnout, že naše analýza ukázala, že plazmatická hladina i přítomnost miR-499 je významně vyšší u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe ve srovnání s kontrolní skupinou (tab. 3.). Na základě úlohy miR-499 v regulaci genové exprese během hypoxie a našich výsledků by se tak miR-499 mohl potenciálně stát novým diagnostickým

Tab. 3. Srovnání plazmatických hladin miR-1, miR-133a, miR-499 u studované a kontrolní skupiny

Skupina	Počet	miR	Průměr	Směrodatná odchylka
OSAS	194	miR-1	0,00148	0,00310
		miR-133a	0,06585	0,14149
		miR-499	0,00561	0,01737
Kontrolní	50	miR-1	0,00247	0,00490
		miR-133a	0,03016	0,04820
		miR-499	0,00003	0,00021

biomarkerem syndromu obstrukční spánkové apnoe. Samozřejmě bude třeba provést další studie s větším počtem pacientů, aby mohly být naše výsledky prakticky aplikovány.

Vhodným sérovým biomarkerem, ať již ze skupiny glykoproteinů, nebo mikroRNA, by byl parametr, který by dokázal s dostatečně vysokou senzitivitou i specificitou detekovat svou plazmatickou hladinou onemocnění pacienta, tíži jeho OSAS nebo například monitorovat efekt nasazené léčby. Takto technicky jednoduchý proces (odběr krve, následující laboratorní rozbor) bychom mohli, v širším kontextu souvislostí, přesunout i mimo specializovaná centra směrem k první linii záchyty (praktické lékařství, interní medicína, ambulantní otorinolaryngologie, stomatologie), a tím celkově zvýšit podíl této medicíny na poli, které má vysoké riziko komorbidit. Zjednodušením vyšetřovacího procesu, zvýšením dostupnosti metody a jednoduchým hodnocením výsledku bychom docílili podstatně efektivnějšího záchyty choroby proti stávající situaci. Tím bychom v mnoha případech mohli předejít i souvisejícím vážným komplikacím. Současný stav saturace specializovaných center spánkové medicíny, neširoké sítě menších ambulantních spánkových laboratoří a nutnost rozsáhlého přístrojového komplementu činí z diagnostiky a posléze i z léčby komplikovaný manažerský proces. Proces, který svou složitostí vede k dlouhým objednacím lhůtám na vyšetření, přetížení spádových pracovišť a ve svém důsledku i nižší ochotě pacienta se své chorobě věnovat. Z těchto důvodů je provedený výzkum biomarkerů směrem vysoce perspektivním.

## 5. Obstrukční syndrom spánkové apnoe, laserová medicína a problematika tonzilektomie

### Komentované práce:

**SLOUKA, David (K); POLENÍK, Pavel; HES, Ondřej; ŠMÍD, David; SLÁMA, Karel; HOŠEK, Petr a Ludmila BOUDOVA.** **Can we improve clinical results of tonsillectomy using lasers?** *Journal of Applied Biomedicine*. 2016, 14(1), 35–40. ISSN 1214-021X. DOI 10.1016/j.jab.2015.08.002. **IF: 1.433/2016.**

**SLOUKA, David; ČEJKOVÁ, Štěpánka; HANÁKOVÁ, Jana; HRABAČKA, Petr; KORMUNDA, Stanislav; KALFERT, David; SKÁLOVÁ, Alena; ŠIMÁNEK, Václav a Radek KUČERA.** **Risk of Postoperative Bleeding in Tonsillectomy for Peritonsillar Abscess, as Opposed to in Recurrent and Chronic Tonsillitis-A Retrospective Study.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021, 18(4), 1946. ISSN 1660-4601. DOI: 10.3390/ijerph18041946. **IF: 2.849/2019.**

Syndrom spánkové apnoe patří mezi diagnózy, pro které v rámci jeho chirurgické terapie indikujeme tonzilektomii. Jak již bylo řečeno výše, k chirurgickému řešení obecně přistupujeme u lehčích forem syndromu spánkové apnoe. Může se jednat o výkon samostatný nebo je tonzilektomie součástí rozsáhlejších výkonů, jako jsou například různé varianty uvulopalatofaryngoplastik. Detailně je chirurgická terapie OSAS popsána v příloze č. 8.

Samostatná tonzilektomie, případně adenotonzilektomie jsou operace typické při řešení syndromu spánkové apnoe především u pacientů dětského věku, protože etiologicky je hypertrofie této lymfatické tkáně nejčastější příčinou jejich potíží. U těchto pacientů je strategie diagnostiky i léčby výrazně odlišná od pacientů dospělých. Pro pacienta dospělého věku považujeme AHI do 5 za „širší“ fyziologický stav. Je to především z toho důvodu, že bylo vědecky dostatečně prokázáno, že tento stav nemá významnější negativní dopad na prosperitu dospělého organismu. Naprosto odlišně reaguje organismus dětský. I zdánlivě nevysoké AHI 1–2 může mít klinický dopad. Projevy u dětí se též liší od symptomatologie dospělých. Nevyskytuje se typická denní

ospalost, únava, ale naopak hyperaktivita, případně kombinovaná s nočním pomočováním, zhoršením kognitivních funkcí a fyzickým neprospíváním. Kardiovaskulární komorbidity u dospělých těžkých apnoiků jsou v dnešní době mezi odbornou společností fakta běžně známá. Významně méně je v povědomí, že i děti se syndromem spánkové apnoe mohou být ohroženy rozvojem cor pulmonale, plicní či systémové hypertenze. Důvody tohoto stavu věci vidíme v klinické praxi. Odpověď dětského organismu na správně diagnostikovaný a léčený OSAS je promptní a vývoj kardiovaskulárních komplikací vzácný (78). Chirurgická léčba nemusí probíhat postupně po krocích dle nalezených patologií jako u dospělých a je významně preferována (v cca 95–97 %). Adenotonzilektomie, adenotonzilotomie, samostatná adenotomie, samostatná tonzilektomie či tonzilotomie představují téměř kompletní spektrum typické chirurgické léčby u dětí. Dětský pacient může dosáhnout normalizace nálezu spánkové monitorace do 1–2 týdnů po operaci. Je třeba poznamenat, že ohledně rozsahu resekce hypertrofické tkáně u dětského OSAS nepanuje v odborných kruzích naprostá indikační jednota. Americká akademie spánkové medicíny preferuje u dětského OSAS rozsahem adenotonzilektomii, Evropa (včetně Chirurgické sekce ČSVSSM) se kloní spíše k adenotonzilotomii a adenotonzilektomii doporučuje až při významné hypertrofii patrových mandlí (Friedmanova klasifikace 3–4) (78).

Při řešení problematiky dětského OSAS si musíme uvědomit, že udávaný výskyt v populaci je okolo 2–4 % (73,74). Převaha mužského pohlaví je zde méně výrazná. Neléčený OSAS ohrožuje svého dětského nositele nejen výše zmíněnými kardiovaskulárními komplikacemi, ale i poruchou vývoje obličejového skeletu, v nejtěžších případech nevratnou (75,76). Při spánkové monitoraci běžně preferujeme monitoraci domácí (limitovaná polygrafie), při které toto spektrum pacientů dobře spolupracuje. Kritéria hodnocení jsou podstatně přísnější než u organismu dospělého, tzn. lehký OSAS – AHI 1–4,9; středně těžký – AHI 5–9,9; těžký – AHI 10 a více (77,78).

Diagnostiku a léčbu dětského OSAS musí provádět pracoviště dostatečně personálně a přístrojově vybavená. Úskalí u dětských pacientů je poměrně mnoho. Diagnostika je specifická, je nutné navázat dobrou spoluprací jak s dítětem, tak s rodičem. Velký důraz je kladen na odhalení symptomatologie. Výše zmíněný obstrukční typ je naprosto majoritní a preferujeme chirurgický zásah; je však třeba rozpoznat i vzácné případy centrálního nebo smíšeného typu SAS či nervosvalových chorob, kde je léčbou prvního kroku konzervativní terapie (PAP). Významnou součástí diskutované problematiky tonzilektomie je i připravenost k řešení komplikací. Nejvýznamnější komplikací je bezesporu pooperační krvácení (viz následující komentovaná práce). U dětských pacientů je tato komplikace vzácnější než u dospělých, avšak o to rizikovější. Výrazně rychleji může dojít k rozvoji hypovolemického šoku, obáváme se aspirace. V doporučených postupech pro pooperační péči opět nepanuje plná shoda, nicméně všechna renomovaná pracoviště provádějí tonzilektomii u dětských pacientů zásadně za hospitalizace (78).



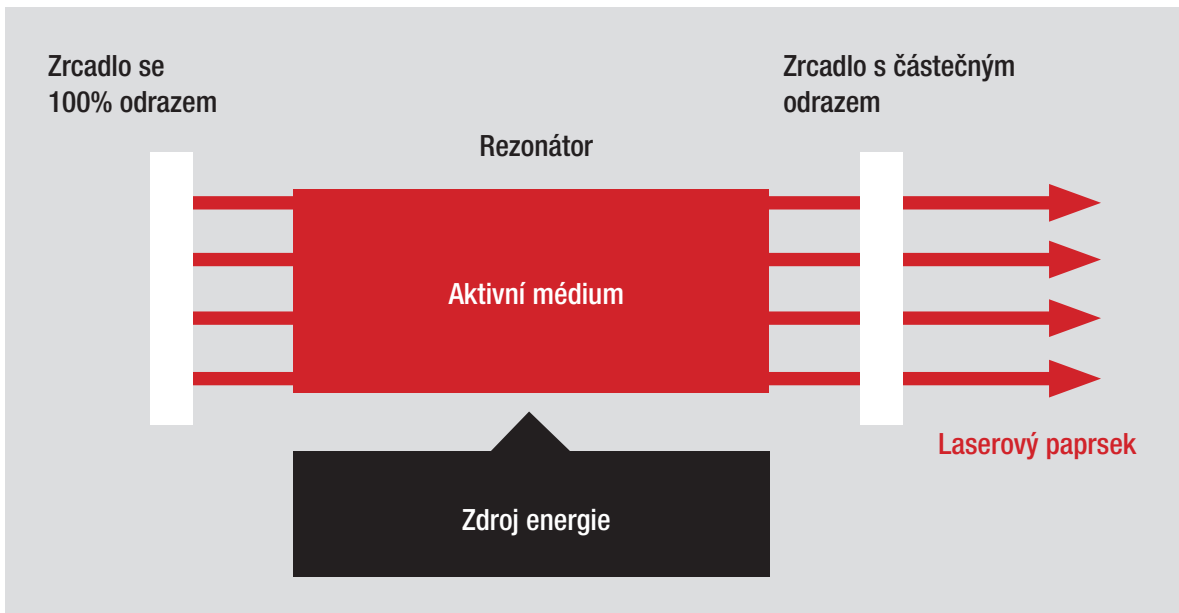
Tonzilektomie je operace popsaná již v „Corpus Hippocraticum“ (cca 380 let př. n. l.). Technika operace prošla od té doby dlouhým vývojem, v němž velkými mezníky byly pokusy o lokální anestezii (nejdříve slizniční, až poté i infiltrační) a příchod ligatury. V dobách, kdy bylo krvácení ještě stavěno kloktáním ledové vody a kompresí, byl tento výkon zatížen vysokou úmrtností operovaných pacientů. Stejně stará jako tento výkon je i diskuse operatérů o tom, jestli je nutno odstranit tonzilu celou. V počátcích byla důvodem hlavně obava z krvácení, v dnešní době je tato diskuse vedena stále, ale spíše z důvodu touhy po miniinvazivitě u všech chirurgických výkonů. Přes množství publikovaných prací na téma „alternativních pracovních postupů“ při tonzilektomii je stále nejčastější technikou klasická extrakapsulární tonzilektomie za použití elektrokoagulace k hemostáze (79) ve shodě s pracovními protokoly našeho pracoviště. Ve všech komentovaných pracech byly námi prováděné tonzilektomie extrakapsulární.

Tonzilektomie je častou operací na ORL pracovištích, přesto je třeba přistupovat k tomuto výkonu stále s velkým respektem. Trendem doby je směřování k co nejkratší hospitalizaci a přesunu maxima možné péče do ambulantního sektoru. V případě tonzilektomie nepanuje na tuto problematiku jednotný názor (80,81). Mortalita je u těchto výkonů raritní, přesto však udávaná. V Anglii při poměru 1 : 10 000 výkonů, statistické údaje z USA hovoří o 1 : 16 000 operací. Příčinou může být krvácení, aspirace či anesteziologické komplikace (82).

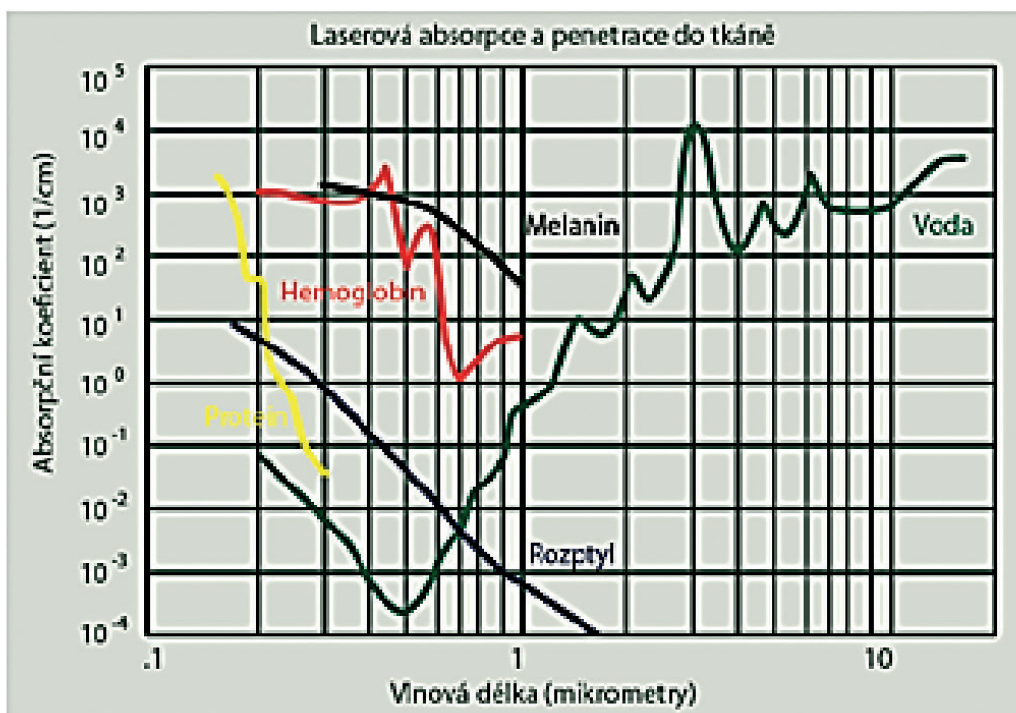
Komentovaná práce „*Can we improve clinical results of tonsillectomy using lasers?*“ je souhrnem poznatků z dlouhodobého výzkumu zaměřeného na metody provedení extrakapsulární techniky tonzilektomie a jejich možný profit pro pacienta. Studií zaměřených na „alternativní technologie“ k provedení tonzilektomie je nepřehledně. Vědecké práce zkoumaly např. lasery (83,84,85,86,87), argon plazmu (87,88), koblaci (89,90), radiofrekvenci (RFITT, 92), harmonický skalpel (93), thermal welding (94).

Zásadní benefit námi publikované práce byl v její návaznosti na náš předchozí výzkum, který zahrnoval práci s 10 druhy laserů s různým aktivním médiem. Aktivní médium je „srdcem“ laseru, definujícím jeho fyzikálně-biologické vlastnosti (obr. 9.). Média medicínských laserů jsou nejčastěji krystal, plyn, dioda, velmi zřídka kapalina.

Dalším významným faktorem je režim, ve kterém je emitován laserový paprsek. Podle toho dělíme lasery především na kontinuální (pulz > 0,1 s), pulzní (pulz < 0,1 s) a „ultrarychlé – Q-switch“ (pulz < 1 μs). Interakce laserového záření s tkání je ovlivněna vlnovou délkou laserového paprsku a vlastnostmi tkáně. Jejich kombinace určuje tzv. absorpční koeficient (obr. 10.) a lze i dle toho předpokládat hloubku průniku laserové energie (obr. 11.). Z hlediska energie emitovaného paprsku rozlišujeme lasery výkonové a biostimulační. Všechny studované

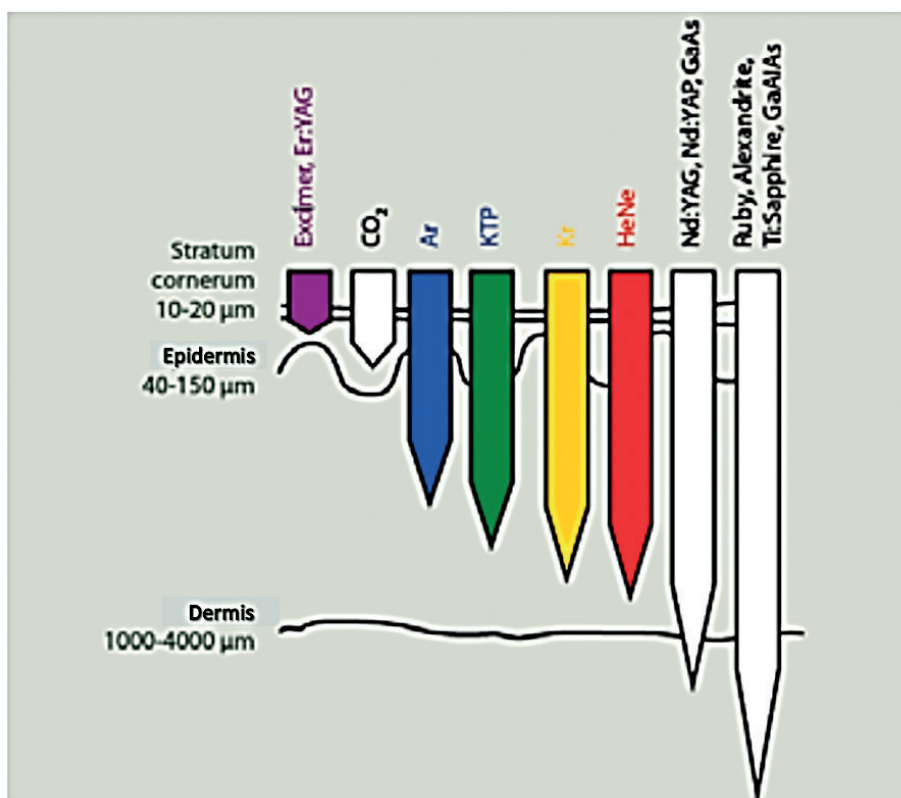


Obr. 9. Schéma úlohy aktivního média laseru (Zdroj: Slouka D, et al. *Lasery při výkonech v ambulanci a klinické praxi*. Plzeň: Euroverlag; 2015; ISBN 978-80-7177-968-1.)



Obr. 10. Absorpční koeficient v závislosti na aktivním médiu laseru (Zdroj: Slouka D, et al. *Lasery při výkonech v ambulanci a klinické praxi*. Plzeň: Euroverlag; 2015; ISBN 978-80-7177-968-1.)





Obr. 11. **Hloubka penetrace do lidské kůže některých laserů používaných v medicíně** (Zdroj: Slouka D, et al. *Lasery při výkonech v ambulantní a klinické praxi*. Plzeň: Euroverlag; 2015; ISBN 978-80-7177-968-1.)

přístroje patřily do kategorie výkonových laserů. Detailně jsou fyzikálně-biologické procesy laseru popsány v příloze č. 9.

V našem předchozím výzkumu jsme srovnávali peroperační krvácení, potřebu užití koagulace, dobu operace, přehlednost operačního pole a bolest v pooperačním období u jednotlivých laserů mezi sebou při výkonech v celkové anestezii (tonzilektomie) i při výkonech v lokální anestezii (mukotomie, laserová uvulopalatoplastika). Byly srovnávány 4 lasery diodové, 5 laserů krystalických a jeden s plynovým médiem (tab. 4.) (95).

Na základě této práce jsme pro další zkoumání vyselektovali 2 nejslibnější lasery (Ho:YAG a Er,Cr:YSGG) a zařadili je do práce srovnávací je společně s RFITT (systém ProCut) a harmonickým skalpelem proti klasické tonzilektomii. Měřili jsme opět peroperační krvácení, potřebu užití koagulace, dobu operace, přehlednost operačního pole a bolest v pooperačním období. U všech pacientů byla provedena tonzilektomie na jedné straně klasickou „cold steel“ technikou a na druhé straně studovaným způsobem. Tím byla zajištěna možnost srovnání vůči „cold steel“ technice jako referenčnímu výkonu a relativní hodnoty srovnání vylučují

Tab. 4. Srovnávané lasery a jejich charakteristiky

	Název	Vlnová délka	Aktivní médium	Přenos	Chromofor	Režim
KTP	Aura XP	532 nm	krystal	vlákno	hemoglobin	pulzní i kontinuální
Nd:YVO4	Idas	532 nm	krystal	vlákno	hemoglobin	pulzní i kontinuální
Ho:YAG	Auriga	2100 nm	krystal	vlákno	voda	pouze pulzní
Th:DPFL	Vela XL	1920 nm	krystal	vlákno	voda	pulzní i kontinuální
Er,Cr:YSGG	Waterlase	2780 nm	krystal	vlákno	voda	pouze pulzní
polovodičový	Ceralas	980 nm	dioda	vlákno	hemoglobin, voda	pulzní i kontinuální
polovodičový	Velure S9	980 nm	dioda	vlákno	hemoglobin, voda	pulzní i kontinuální
polovodičový	LaserSmile	810 nm	dioda	vlákno	hemoglobin, voda	pulzní i kontinuální
polovodičový	ezLase 940	940 nm	dioda	vlákno	hemoglobin, voda	pulzní i kontinuální
CO <sub>2</sub>	Multipulse	10 600 nm	plyn	rameno	voda	pulzní i kontinuální

KTP – pevnolátkový laser, aktivní médium krystal KTiOPO<sub>4</sub>, v kombinaci s Nd:YAG laserem, Nd:YVO<sub>4</sub> – pevnolátkový laser, neodýmem dopovaný krystal yttrium–ortho-vanadičitý, Ho:YAG – pevnolátkový laser, holmiem dopovaný krystal yttrium–hliník–garnát, Th:DPFL – podtyp pevnolátkového laseru, aktivním médiem je thuliové vlákno dopované diodou, Er,Cr:YSGG – pevnolátkový laser s patentovaným chlazením cílové tkáně vodou a vzduchem, erbiem a chromem dopovaný krystal yttrium-scandium-gallium-garnát, CO<sub>2</sub> – plynový laser, aktivní médium plyn CO<sub>2</sub>

ovlivnění hodnocení individuálním prahem bolesti jednotlivých pacientů i při relativně malém souboru respondentů. Práce byla vyhodnocována postupně a vzhledem k uniformním výsledkům vždy ukončena po provedení studovaného výkonu daným přístrojem u 10 pacientů. Počet respondentů studie byl celkem n=40.

Velice zajímavými výsledky byly téměř „bezkrévné“ průběhy tonzilektomií prováděných Ho:YAG laserem a harmonickým skalpelem. Ho:YAG laser, běžně užívaný v urologických indikacích (96), nebyl v době publikace pro tonzilektomii užít. Práci s ním jsme hodnotili jako technicky příjemnou díky vláknovému handpiecu. Mohutné tělo přístroje není limitem práce, pulzní režim v ablačním i koagulačním módu je jednoduše ovladatelný. Zajímavým vedlejším zjištěním celého projektu byl limit použití Ho:YAG laseru. Tento krystalický laser nelze nastavit do kontinuálního režimu. Dostupný pulzní režim je pro pacienta operovaného v lokální anestezii subjektivně nepříjemný (až bolestivý). Toto zjištění platilo shodně pro ton-

zilektomii v lokálním umrtvení i pro ambulantní mukotomii. Tento limit se však neprojevuje při operování v anestezii celkové.

Lehkým zklamáním byl Er,Cr:YSGG, který byl v podstatě technologickou novinkou již standardně užívanou ve stomatologii (97,98). Jeho paprsek s vlnovou délkou 2780 nm byl současně chlazen vodním paprskem. Chladicí vodní paprsek má ve stomatologických indikacích velmi dobrý analgetický efekt, nicméně ani tento laser není vhodný k větším výkonům v dutině ústní v lokální anestezii kvůli relativní pomalosti preparace v měkkých tkáních. Přístroj v té době poskytoval nejvyšší výkon 6 W (u ostatních laserů byly používány běžně dostupné výkony 10–15 W) a to mohlo být příčinou. Práce s handpiecem v mezofaryngu byla bezproblémová, její principy jsou v otorinolaryngologii i stomatologii podobné. Pro oba lasery v době publikace i nyní jsou dle našich vědomostí na toto téma k dispozici experimentální práce s Ho:YAG (99), stomatologické práce s Er,Cr:YSGG (97,98) a pouze jedna otorinolaryngologická, avšak týkající se pouze Er,Cr:YSGG a laserové uvuloplastiky, nepřinášející porovnání s „cold steel“ technikou tonzilektomie (100).

Práce s RFITT ProCut systémem a harmonickým skalpelem nepřinesla technicky nové poznatky ve shodě s dalšími studii jiných autorů (92,101).

Zóna termopoškození verifikovaná histologickým vyšetřením přinesla potvrzení preparační šetrnosti vůči okolní tkáni u všech čtyř použitých metod, což se však neprojevilo v zásadním parametru – srovnání bolestivosti pooperačního průběhu. Průběh bolestivosti v pooperačním období nepřinesl žádné podstatné odchylky od průběhu při klasické („cold steel“) tonzilektomii.

U všech použitých metod jsme prokázali, že jde o bezpečné medicínské postupy provedení operace. Nicméně chceme-li se podívat na užití metody kritickým pohledem, tak naše práce neprokázala zásadní přínos volby alternativní cesty (výše zmíněných finančně náročných přístrojů) pro extrakapsulární tonzilektomii proti klasické tonzilektomii „cold steel“ (102). Ve shodě se současným světovým trendem zůstává klasická technika operace stále pro provedení tonzilektomie majoritní. Limitem studie je monocentričnost a nízký počet respondentů, nicméně výše uvedený klický výstup z práce byl jasný už při tomto počtu pacientů (n=40), ve shodě s literaturou (102).

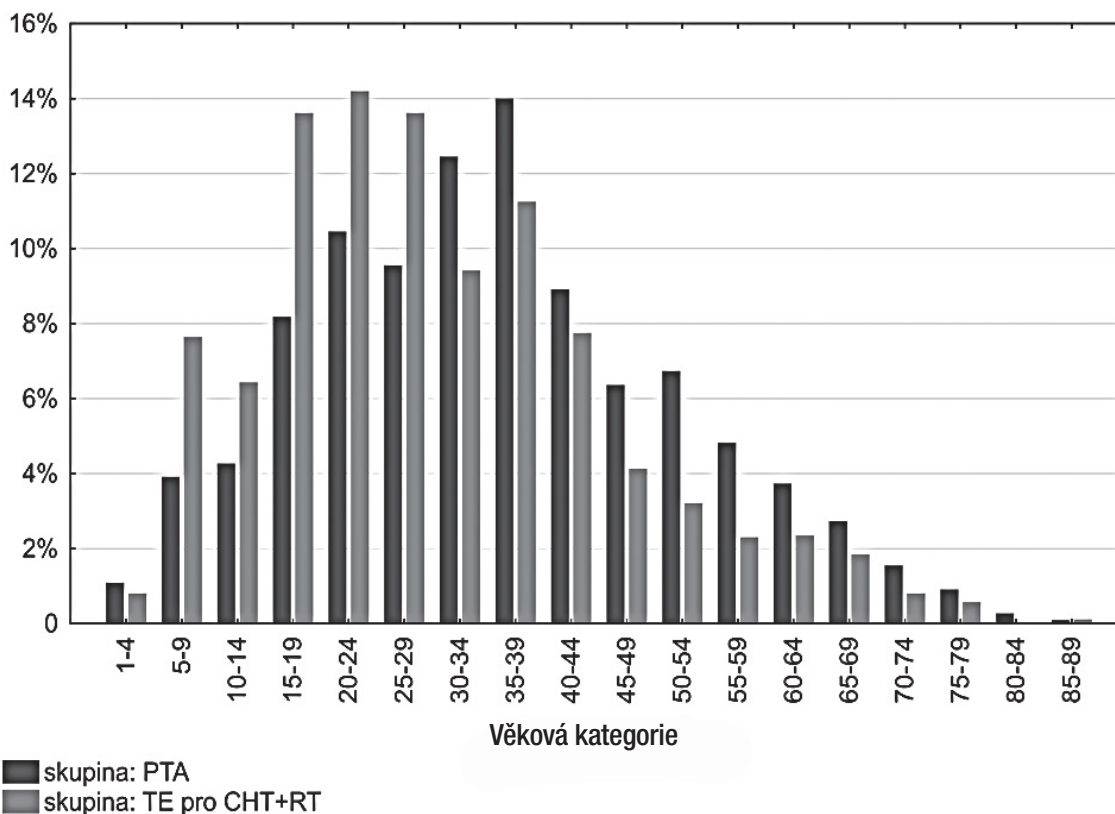
V úvodní části tohoto komentáře bylo konstatováno, že pro OSAS je samostatná tonzilektomie výkonem typickým více pro dětský věk než pro dospělé pacienty. Dostatečný efekt tonzilektomie dle kritérií podle Shera (103), tzn. pooperační AHI < 20 a zároveň redukce AHI > 50 %, je dostupnými studii udáván v 72–80 % případů u dospělých, respektive v 47–87 % případů u dětských pacientů (104).

## Riziko pooperačního krvácení po tonzilektomii

Tonzilektomie je jistě rutinní otorinolaryngologická operace, přesto však výskyt pooperačního krvácení (PTH) není raritní. Technika vylučující riziko PTH zatím nebyla nalezena, krvácení po tonzilektomii je stále aktuální problematikou. Krvácení časná, v prvních pooperačních dnech, nastávají ještě za hospitalizace, pozdní krvácení se objevují již v době pobytu pacienta v domácím prostředí, a jsou proto výrazně rizikovější (105,106). Dostupná literatura udává výskyt krvácení v 2–15 % případů (107,108,109), časový interval, kdy může pooperační krvácení nastat, je velice široký 1.–21. pooperační den (110,111). Chronický zánět (CHT), recidivující tonzilitis (RT) a peritonzilární absces (PTA) patří mezi nejčastější indikace k tonzilektomii (112,113). CHT a RT (proces je oboustranný) mohou být diagnostikovány u pacientů téměř všech věkových skupin, nicméně v seniorském věku se objevují zřídka (114,115). Peritonzilární absces je typicky jednostranný (116,117) a je nejčastější místní komplikací akutní tonzilitidy. Postihuje všechny věkové skupiny, častěji mladší ročníky (118).

Mezi indikace tonzilektomie se řadí i obstrukční syndrom spánkové apnoe. Operační pole při indikaci pro SAS můžeme brát jako identické jako při indikaci pro CHT nebo RT. Lymfatická tkáň patrových tonzil je součástí Waldeyerova lymfatického okruhu a po dosažení dospělosti organismu u většiny jedinců postupně involuje. V patrových tonzilách v podstatě neustále probíhají imunitní procesy díky trvalému kontaktu s množstvím patogenů v našem okolním prostředí. Proto je tedy fyziologickým jevem nález trvale probíhajících protizánětlivých procesů v této tkáni, a pokud provedeme histologický rozbor tkáně patrové tonzily, tak zejména u dospělých pacientů běžně nalézáme známky přítomného chronického zánětu. Odlišné podmínky operačního pole nacházíme při tonzilektomii pro peritonzilární absces, což jsme podrobili zkoumání v naší práci *„Risk of postoperative bleeding in tonsillectomy for peritonsillar abscess, as opposed to in recurrent and chronic tonsillitis – a retrospective study“*.

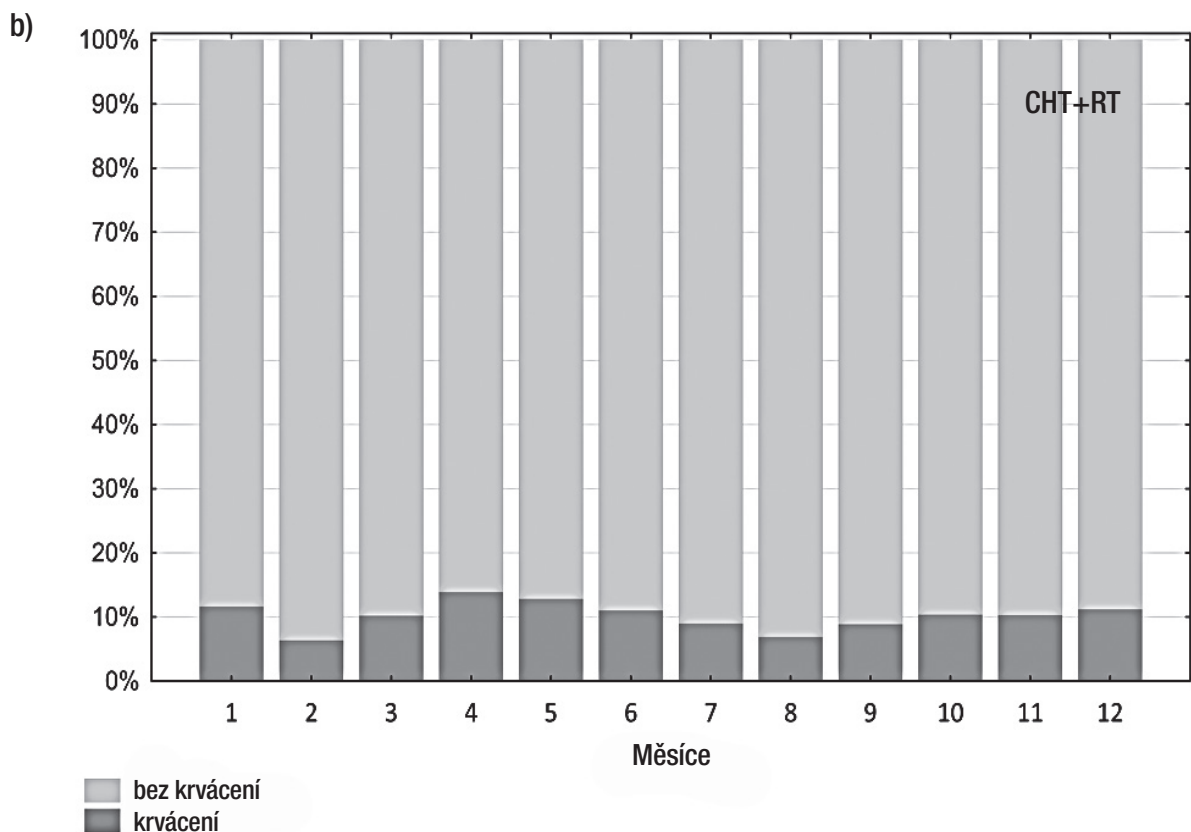
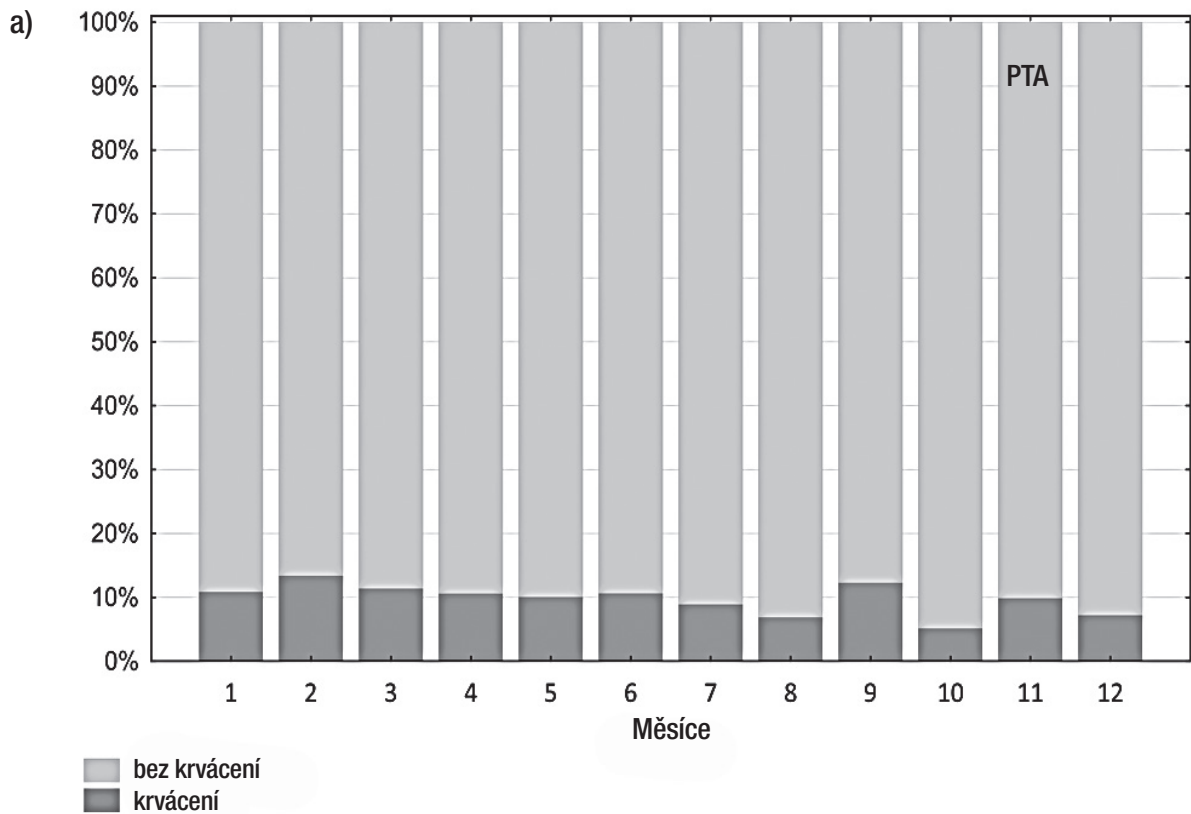
Maximum zánětlivých i reparačních procesů při chronické tonzilitis, stejně jako při recidivující tonzilitis, probíhá ve tkáni tonzil a oboustranně (respektive pouze minimum těchto procesů probíhá v okolí lůžka tonzily). Základní anatomické poměry zůstávají nedotčeny. Naopak při PTA je proces nejčastěji jednostranný a jeho dopad na okolní tkáň naprosto zásadní. Nejdříve se rozvíjí peritonzilární flegmona, poté se vytvoří pyogenní membrána a zánětlivý proces se ohraničí ve formě abscesu (119,120). Díky otoku, přítomnému abscesu a okolní flegmoně je orientace v operačním poli výrazně složitější než při tonzilektomii indikované pro CHT či RT. Na rozdíl od CHT a RT může být vzhledem k patofyziologii procesu PTA často komplikován rozvojem dalších vážných komplikací, jako jsou např. obstrukce dýchacích cest (121) nebo hluboké krční infekce (122,123). V praxi je naprostá většina tonzilektomií pro CHT a RT



Obr. 12. **Relativní četnosti indikace k tonzilektomii dle věku** (PTA – peritonzilární absces, CHT – chronická tonzilitida, RT – recidivující tonzilitida)

oboustranná a naopak naprostá většina tonzilektomií pro PTA jednostranná. Pro možnost srovnání výkonů (PTA versus CHT + RT) jsou tonzilektomie v naší práci definovány jako jednostranné operace a tonzilektomie pocházející z oboustranných výkonů jsou statisticky hodnoceny jako dvě samostatné tonzilektomie (pravostranná a levostranná). Tím bylo zajištěno smysluplné srovnání rizika krvácení v souboru jednostranných výkonů. Srovnávat operace jako jednostranné tonzilektomie bylo zásadní myšlenkou práce. Zpracovali jsme soubor pacientů indikovaných k tonzilektomii (n = 2340). Zařazovací kritéria splnilo 1990 pacientů věkového rozložení typického pro studované choroby (obr. 12.). Naše pracoviště ve shodě s naprostou většinou dalších pracovišť preferuje extrakapsulární typ TE a provedení „cold steel“ (124,125). Tomu odpovídají i všechny tonzilektomie zařazené do studie.

Přes výrazně odlišné podmínky operačního pole akutní tonzilektomie pro PTA (otok, akutní zánět) proti elektivní operaci pro chronickou či rekurentní tonzilitidu jsou rozdíly mezi oběma studovanými skupinami malé. Četnost pooperačního krvácení je bez statisticky významného rozdílu (p = 0,9920).



Obr. 13. Rozbor relativní četnosti sezónního výskytu pooperačního krvácení pro skupinu PTA (a) a skupinu CHT + RT (b), (PTA – peritonzilární absces, CHT – chronická tonzilitida, RT – recidivující tonzilitida)

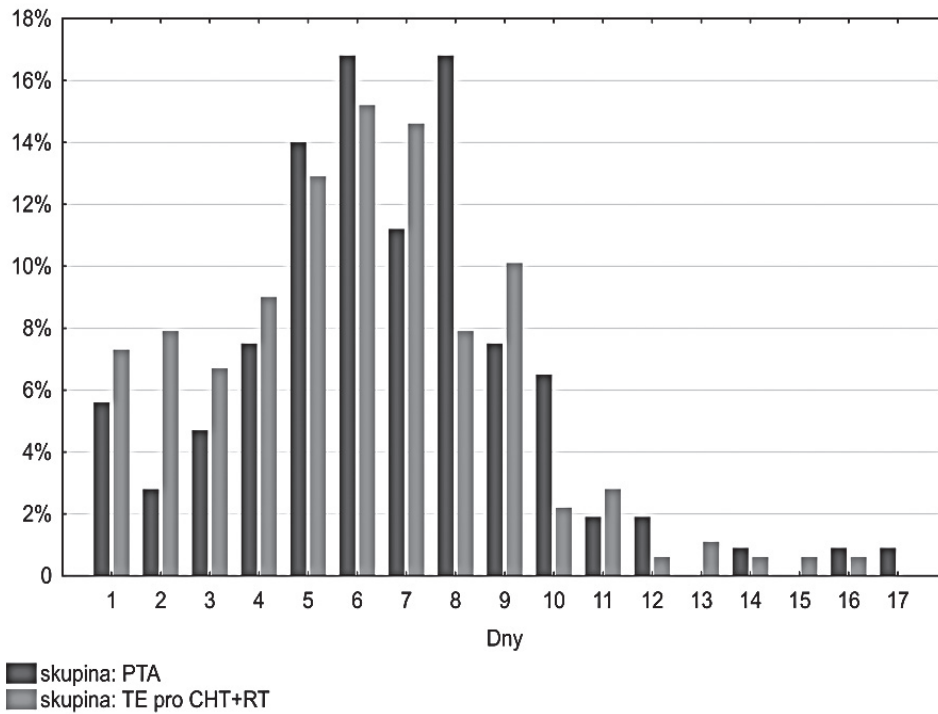
Mezi srovnávanými skupinami bylo také statisticky nevýznamně odlišné zastoupení jednotlivých typů sledovaných krvácení ( $p = 0,7524$ ), přístup k jejich řešení ( $p = 0,3045$ ), a dokonce i výskyt opakovaného pooperačního krvácení ( $p = 0,5774$ ). Při rozboru celého souboru byla zaznamenána závislost na pohlaví (rizikovou skupinou jsou muži,  $p = 0,0104$ ). Při rozboru jednotlivých skupin měli ve skupině CHT + RT muži riziko sledované komplikace 1,5× vyšší ( $p = 0,0129$ ). Pro skupinu PTA tento faktor závislý na pohlaví nebyl ( $p = 0,2519$ ). V literatuře byl již v minulosti publikován výsledek častějšího krvácení u mužského pohlaví (126), nicméně pro tento fakt nebylo podáno jasné vysvětlení. Strana operace, podle očekávání, ve srovnávaných skupinách nehrála roli. Těž sezónní výskyt pooperačního krvácení nebyl prokázán ve shodě pro oba zkoumané soubory (obr. 13a,b.).

Rozdělením studovaných souborů do skupin po pěti letech jsme prokázali v souboru PTA skupinu s rizikovým věkem 20–24 let ( $p = 0,0235$ ), kde mají muži 2× vyšší riziko krvácení než ženy ( $p = 0,0329$ ), v souboru CHT + RT dokonce dvě rizikové skupiny s věkem 25–29 ( $p = 0,0128$ ) a 45–49 let ( $p = 0,0249$ ), přičemž ve skupině 25–29 let mají opět 2× vyšší riziko krvácení muži. Práce Kim et al. z roku 2012 (108) na podobně velkém souboru tonzilektomií pro chronickou a rekurentní tonzilitidu ( $n = 2254$ ) měla celkový výskyt krvácení po TE nižší než jiné publikované práce (pouze 3,5 %) a uvádí ve studovaném souboru vyšší incidenci krvácení u osob nad 65 let ( $p < 0,0001$ ).

Krvácení po tonzilektomii (TE) pro PTA sledoval v roce 2005 Giger (127). Metodika práce byla částečně odlišná (pro PTA byly prováděny oboustranné TE, na souboru výrazně menším,  $n = 205$ ). Celkový výskyt pooperačního krvácení udává Giger vyšší než v našem souboru (13 %), a to 2× vyšší pro kontralaterální stranu proti straně abscesu. Jako rizikové faktory udává mužské pohlaví ( $p = 0,042$ ) a druhostrannou TE při PTA ( $p = 0,02$ ). Závěry studie se shodují s naší původní hypotézou vyššího rizika krvácení pro pacienty s PTA než při elektivní TE a Giger následně doporučuje provádět pouze ipsilaterální TE při PTA jako prevenci vyššího výskytu PTH. Tento management již dlouhodobě praktikujeme, avšak v naší práci jsme na rozdíl od jeho výsledků prokázali výskyt PTH menší a stejná rizika pro skupinu PTA proti CHT + RT. Obdobnou metodiku s výsledky PTH jen lehce vyššími, než byly naše (výskyt PTH 11,6 %), měla studie Ikomy et al. z roku 2014 (128), zabývající se PTH po TE pro CHT. V práci Ikomy se ukázal rizikovým faktorem věk a mužské pohlaví.

V relativní četnosti pooperačního krvácení v závislosti na dnech dle očekávání výrazněji vystupují shodně pro obě skupiny 5.–8. pooperační den (obr. 14.). Stejně tak jsou v podstatě identické křivky statistického zpracování pravděpodobnosti pooperačního krvácení (obr. 15.) i kumulativní pravděpodobnosti krvácení (obr. 16.).

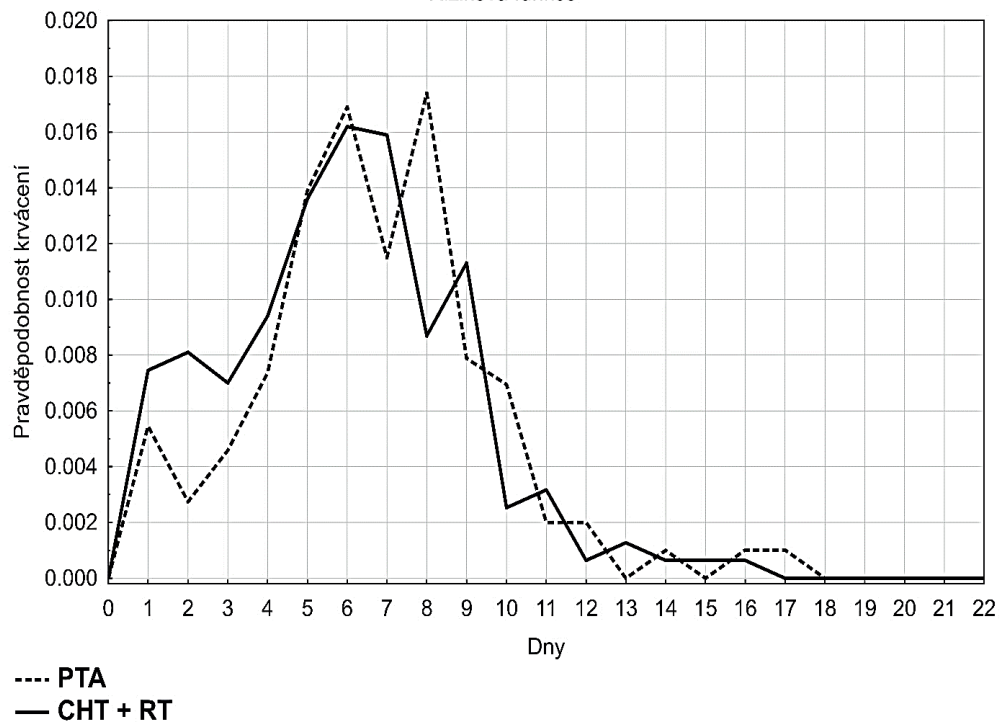




Obr. 14. Relativní četnosti výskytu pooperačního krvácení v závislosti na dnech (PTA – peritonzilární absces, CHT – chronická tonzilitida, RT – recidivující tonzilitida)

### Pravděpodobnost krvácení v jednotlivých dnech

Riziková funkce

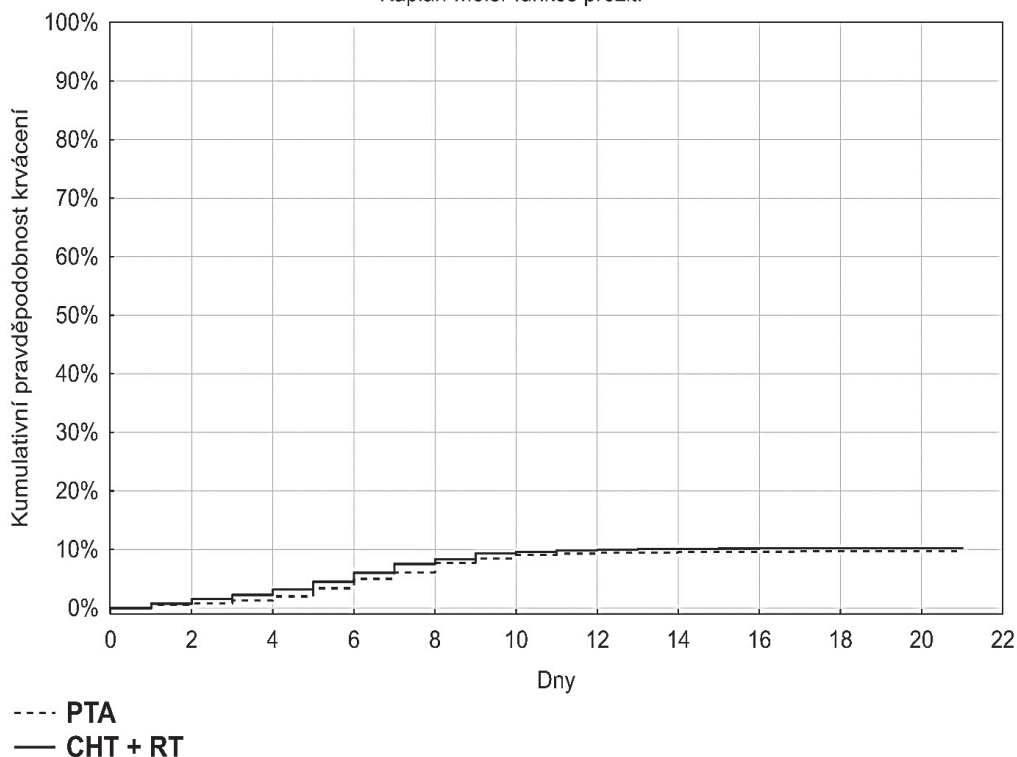


Obr. 15. Křivka pravděpodobnosti pooperačního krvácení (PTA – peritonzilární absces, CHT – chronická tonzilitida, RT – recidivující tonzilitida)



## Pravděpodobnost krvácení

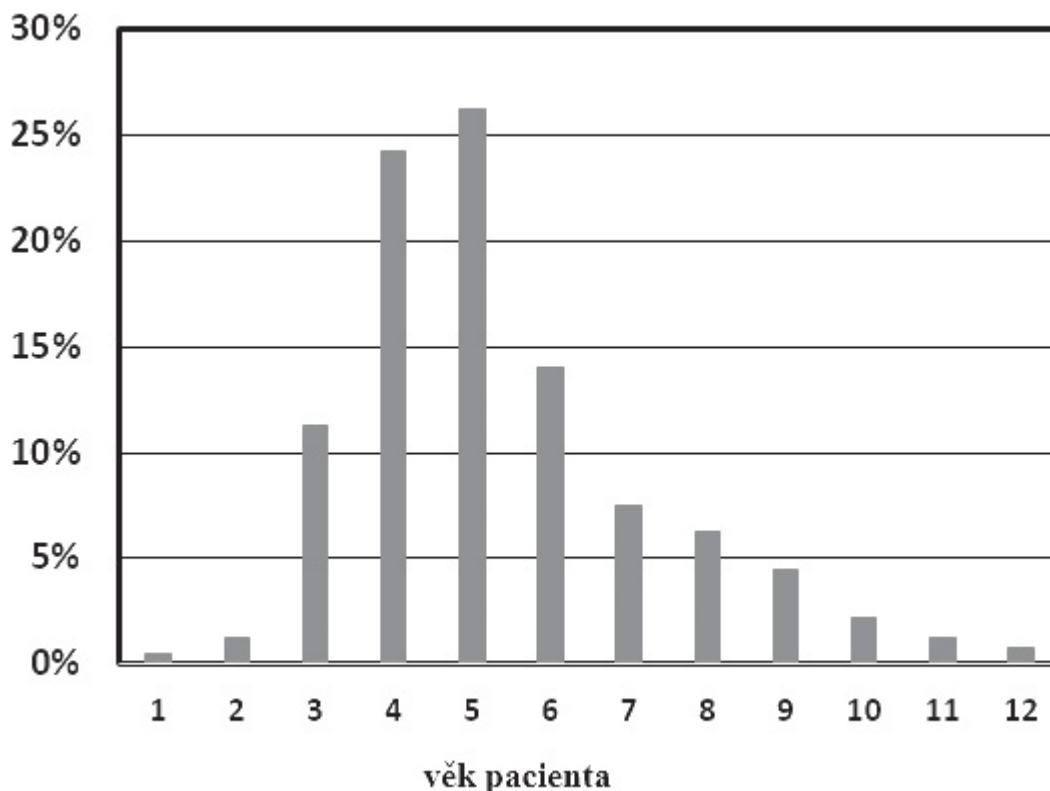
Kaplan-Meier funkce přežití



Obr. 16. Křivka kumulativní pravděpodobnosti krvácení v závislosti na dnech (PTA – peritonzilární absces, CHT – chronická tonzilitida, RT – recidivující tonzilitida)

Ve shodě s intervalem udávaným literaturou (129) se v naší studii jeví pro skupinu PTA jako nejrizikovější 8. pooperační den (pravděpodobnost krvácení 1,74 %), pro skupinu CHT + RT je nejrizikovější 6. pooperační den (pravděpodobnost krvácení 1,62 %). Tyto dny spadají již do domácí péče, což zvyšuje nebezpečnost krvácení. Život ohrožující krvácení vyžadující krevní náhrady se v naší studii neobjevilo.

Rozsáhlá diskuse je v odborných kruzích vedena na téma indikace tonzilektomie versus indikace tonzilomie (můžeme ji nazývat též parciální tonzilektomií). Tonzilomie se provádějí pouze na jinak zdravé tkáni hypertrofické patrové tonzily, proto jsou prováděny téměř výhradně u dětských pacientů. V dospělosti je již lymfatická tkáň patrové tonzily zatížena množstvím proběhlých imunitních reakcí na cizorodé noxy a na rozdíl od dětského věku by následné jizvení lakunárních prostorů mohlo vést k uzavření přítomného chronického procesu v nich. Důvody k diskusi zda tonzilomie, či tonzilektomie jsou především riziko pooperačního krvácení a rozvoj imunitního systému dětského pacienta.



Obr. 17. Demografický profil relativního zastoupení věku v souboru tonzilotomií

Naše pracoviště v souladu s evropským protokolem provádí z indikace SAS tonzilomie i tonzilektomie. Hlavním vodítkem pro naše rozhodnutí jsou konkrétní anatomické poměry v oblasti dutiny ústní a mezofaryngu v kontextu s vývojem obličejového skeletu. Domníváme se, že ponechání cca 1/3 tkáně patrové tonzily je přínosné pro zajištění neporušeného vývoje imunity dítěte. V naší zatím nepublikované práci na téma „Krvácení, tonzilomie versus tonzilektomie“ jsme zpracovali soubor 400 pacientů (800 jednostranných tonzilotomií).

Demografický profil respondentů nebyl ničím vybočující (obr. 17.). V souboru bylo 242 chlapců (60,5 %), 158 děvčat (39,5 %), průměrný věk pacienta byl 5,37 roku. Pooperační krvácení se objevilo u méně než 1 % respondentů, což je méně než udává dostupná literatura, kde výskyt PTH uvádí 1–10 % (130,131). Pozoruhodným údajem hovořícím pro preferenci doporučení Chirurgické sekce ČSVSSM, potažmo evropského protokolu, a tedy indikaci nejen tonzilektomie, ale i tonzilomie v indikačním spektru OSAS je její úspěšnost. Efekt operace se pohybuje mezi 70–80 % (132).

Náš výzkum prokázal téměř identické riziko pooperačního krvácení při indikaci tonzilektomie pro PTA jako při indikaci pro CHT + RT. Definované rizikové dny bohužel z principu věci zůstávají stále zařazeny do domácí péče. To činí z tonzilektomie operaci rutinní, ale rizikovou a právě pro PTH obávanou. Zásadním faktorem prevence PTH stále zůstává zodpovědné dodržování pooperačního režimu pacientem během prvních 10 pooperačních dní. Určitým limitem naší studie může být její monocentričnost. Silnou stránkou je velký soubor operací (2842 tonzilektomií za období 4 let) ve spádovém pracovišti.

## 6. Závěr

Předkládaná habilitační práce je souborem šesti komentovaných prací zkoumajících inovativní možnosti, postupy, nová či zajímavá zjištění v oboru syndromu spánkové apnoe. Popsané aspekty lze považovat za nové souvislosti, na které chtěla habilitační práce upozornit. Publikované výsledky a komentovaná fakta jsou přínosné v prevenci řady komplikací a ve vylepšení našich schopností predikce vývoje onemocnění a tím naplňují současný trend racionalizace a personalizace péče o nemocné. Předložené závěry jsou souhrnem zkušeností a mnohaletého výzkumu autora a jeho spolupracovníků.

Cílem habilitační práce bylo poukázat na nové možnosti a zajímavé postupy v diagnostice a plánování léčby této choroby. „Zákeřnost“ syndromu spánkové apnoe spočívá v jeho multifaktoriální podstatě. V medicíně si vždy uvědomujeme, že každý pacient je jedinečná kombinace mnoha proměnných, avšak pro pacienty s OSAS to platí násobně. V posledním desetiletí prodělala spánková medicína bouřlivý vývoj a ruku v ruce s ním jde podstatně širší povědomí o problematice mezi lékařskou veřejností. Jedním z nejpodstatnějších kroků vpřed je snaha odborné veřejnosti o standardizaci nálezů, kategorizaci pacientů, nalezení nejlepšího algoritmu diagnostiky a terapie a o stanovení jasných doporučených postupů. Náš pracovní tým je autorem vlastního algoritmu, který je založen na dvacetiletém výzkumu a zkušenostech týmu spolupracovníků, zkušenostech daných i velkým spádem univerzitního pracoviště. Tento algoritmus (obr. 2.) je v souladu s doporučeními ČSVSSM, hlavního garanta a koordinátora spánkové medicíny v České republice. Přesto je třeba z praxe konstatovat, že tento náš významný pomocník není ještě pomocníkem univerzálním. V současnosti lze říci, že na konzervativní a chirurgické modality terapie nelze pohlížet kompetitivně, nýbrž jako na komplement modalit jdoucích společně za cílem nejlepšího výsledku pro pacienta. Čeká nás ještě odhalení mnoha relevantních biologických údajů a souvislostí, než budeme schopni konstatovat, že syndrom spánkové apnoe je diagnóza dostatečně prozkoumaná a dobře nám známá. V této chvíli jsou stále nejpodstatnější multiparametrické rozhodování, odborná erudice a zkušenosti ordinujícího lékaře.

Uveřejněné práce jsou zaměřeny především na dispenzarizační a terapeutické otázky, nicméně s přesahem i do fáze diagnostické. Na základě našich výsledků odhadujeme, že při dobré predikci selhání přetlakové terapie CPAP by až 10 % pacientů mohlo mít o několik měsíců dříve nasazenu léčbu, ze které by skutečně profitovali. Uvedenému může v klinické praxi dále přispět i využití námi identifikovaných proteinových biomarkerů a mikroRNA. Další výzkum

by se měl zaměřit na multicentrický průkaz schopnosti těchto biomarkerů či jejich kombinace odlišit zdravé pacienty od nemocných s OSAS či pacienty s funkční přetlakovou léčbou od těch, kde přetlaková léčba funkční není. Při takové vizi se díváme na možnosti rozšíření klinické praxe prvotní diagnostiky ze současných center spánkové medicíny do první linie, prezentované nejen praktickými lékaři, ale i ambulantním sektorem interní a plicní medicíny, otorinolaryngologie či stomatologie. Tento krok by ve svém důsledku vedl k výrazně širšímu záchytu OSAS v populaci České republiky.

Část překládaných studií věnovaná vybraným aspektům operační léčby syndromu spánkové apnoe v oblasti dutiny ústní a hltanu se zaměřuje na medicínský přínos užití nových přístrojů, zkušenosti s některými alternativními operačními technikami a shrnutí našeho pohledu na některé hojně diskutované problémy dnešních zavedených operačních postupů. Velký pracovní prostor jsme ve výzkumu věnovali testování laserů deklarovaných jako vhodné pro otorinolaryngologické využití. Při tonzilektomii jsme vyzkoušeli přes deset laserových systémů o různých vlnových délkách, s různými laserovými médii. Naše klinické testování prokázalo, že podobně jako v jiných ORL indikacích, přes parciální slibné výsledky, zatím vždy existuje stejně kvalitní ekvivalent terapie bez použití laseru. Praxe nejen naše, ale i celosvětová ukazuje, že provedení extrakapsulární tonzilektomie stále zůstává doménou „cold steel“ techniky. Stejně významným cílem habilitační práce byl rozbor problematiky pooperačního krvácení po tonzilektomii a identifikace nejrizikovějších dnů. Naše výsledky ve shodě s literaturou potvrzují, že elektivní tonzilektomie je výkon, který nesmíme podceňovat. Hlavním důvodem je nejvyšší riziko pooperačního krvácení 6.–8. pooperační den, protože tyto dny již spadají do období, kdy je pacient v domácím ošetřování.

Na problematiku syndromu spánkové apnoe je třeba pohlížet s respektem jako na chorobu dynamickou a významně variabilní. Vývoj moderních technologií, dnešní široký přístup k odborné literatuře a vědeckým poznatkům, to jsou naše trumfy na cestě za fungující prevencí, kvalitní a rychlou diagnostikou a dobře fungující léčbou tohoto onemocnění s mnoha závažnými komorbiditami a významným dopadem na kvalitu života postižených pacientů. Moderní přístroje, metody či algoritmy jsou a vždy budou cenným nástrojem, ale pouze v rukou schopného a vzdělaného lékaře.

## 7. Přehled použitých symbolů a zkratek

AHI	apnoe-hypopnoe index
AI	apnoe index
ANP	natriuretický peptid ANP (atrial natriuretic peptide)
ASV	adaptivní servoventilace
AUC	plocha pod křivkou, schopnost diagnostického testu rozdělit pacienty do dvou skupin, s onemocněním a bez něj (area under curve)
BiPAP	přístroj na léčbu dvouúrovňovým trvalým přetlakem (bi-level positive airway pressure)
BMI	body mass index
BNP	natriuretický peptid BNP (brain natriuretic peptide)
CPAP	přístroj na léčbu trvalým přetlakem (continuous positive airway pressure)
CSA	centrální spánková apnoe
CSAS	centrální spánkový apnoický syndrom
CRP	C-reaktivní protein
ČSVSSM	Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu
Er,Cr:YSGG	krystalický laser (krystal yttrium-scandium-gallium-garnát dopovaný erbiem a chromem, vlnová délka 2780 nm)
HDC	horní cesty dýchací
Ho:YAG	krystalický laser (krystal yttrium-hliník-garnát dopovaný holmiem, vlnová délka 2100 nm)
hsTnI	vysoce senzitivní troponin 1 (high sensitivity troponin 1)
ORL a CHHK ČLS JEP	Společnost ORL a chirurgie hlavy a krku České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CHT	chronická tonzilitida (chronic tonsillitis)
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL-6	interleukin 6
IM	infarkt myokardu
mikroRNA	jednovláknové řetězce nekódující ribonukleové kyseliny
NADPH	nikotinamidadeninukleotidfosfát
ODI	počet poklesů SaO <sub>2</sub> za 1 hodinu spánku

OSA	obstrukční spánková apnoe
OSAS	obstrukční spánkový apnoický syndrom
PAP	přetlaková léčba (positive airway pressure)
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PG	limitovaná polygrafie
PPV	pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)
PSG	polysomnografie
PTA	peritonzilární absces (peritonsillar abscess)
PTH	krvácení po tonzilektomii (post tonsillectomy hemorrhage)
PTX-3	pentraxin 3
RFITT	radiofrekvenční termoablace (radiofrequency induced thermo-therapy)
RNA	ribonukleová kyselina
ROC curve	graficky vyjádřená schopnost diagnostického testu rozdělit pacienty do dvou skupin, negativní a pozitivní (receiver operating characteristic curve)
RT	recidivující tonzilitida (recurrent tonsillitis)
SaO <sub>2</sub>	arteriální saturace hemoglobinu O <sub>2</sub>
SAS	syndrom spánkové apnoe
T90	index poklesu SaO <sub>2</sub> pod 90 %
TE	tonzilektomie
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

## 8. Literatura

1. Slouka D. Spánek. In: Slouka D, ed. *Obstrukční syndrom spánkové apnoe*. Plzeň: Euroverlag; 2015:18–41.
2. Gál B, Kubec V, Kostlivý T, Baněčková M, Slouka D. Syndrom spánkové apnoe. In: Slouka D, ed. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén; 2018:239–260.
3. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N, et al. Nocturnal Hypoxemia Due to Obstructive Sleep Apnea Is an Independent Predictor of Poor Prognosis After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):991–995.
4. Pankow W, Nabe B, Lies A, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997;112(5):1253–1258.
5. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841–858.
6. McNicholas WT. Sleep apnoea syndrome. *Breathe*. 2005;1(3):219–227.
7. Basta M, Vgontzas AN. Metabolic abnormalities in obesity and sleep apnea are in a continuum. *Sleep Med*. 2007;8(1):5–7.
8. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(9):735–741.
9. Winkelman JW, Goldman H, Piscatelli N, Lukas SE, Dorsey CM, Cunningham S. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? *Sleep*. 1996;19(10):790–793.
10. Grunstein RR. Neuroendocrine changes in sleep apnea. In: Pack AI, ed. *Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York:Marcel Dekker; 2002:411–442.
11. Vyskočilová J. Spánek, apnoe a chronická obstrukční plicní nemoc. In: Šonka K, ed. *Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku*. Praha: Grada Publishing; 2004:193–197.
12. Coman AC, Borzan C, Vesa CS, Todea DA. Obstructive sleep apnea syndrome and the quality of life. *Clujul Med*. 2016;89(3):390–395.
13. Ondrová M, Kubíčková J, Betka J. Klasifikace a epidemiologie poruch dýchání ve spánku. In: Chrobok Viktor, ed. *Poruchy dýchání ve spánku – chirurgická léčba*. Havlíčkův Brod: Tobiáš; 2019:24–27.
14. Slouka D. Léčba obstrukčního syndromu spánkové apnoe. In: Slouka D, ed. *Obstrukční syndrom spánkové apnoe*. Plzeň: Euroverlag; 2015:112–155.
15. Betka J. Historie a současnost léčby chrápání a obstrukční spánkové apnoe. In: Chrobok Viktor, ed. *Poruchy dýchání ve spánku – chirurgická léčba*. Havlíčkův Brod: Tobiáš; 2019:19–20.
16. Slouka D. Diagnostika OSAS. In: Slouka D, ed. *Obstrukční syndrom spánkové apnoe*. Plzeň: Euroverlag; 2015:72–111.
17. Bakker JP, Wang R, Weng J, et al. Motivational Enhancement for Increasing Adherence to CPAP: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2016;150(2):337–345.
18. Lai AYK, Fong DYT, Lam JCM, et al. The efficacy of a brief motivational enhancement education program on CPAP adherence in OSA: A randomized controlled trial. *Chest*. 2014;146(3): 600–610.



19. Knauert M, Naik S, Gillespie MB, Kryger M. Clinical consequences and economic costs of untreated obstructive sleep apnea syndrome. *World J Otorhinolaryngol Neck Surg.* 2015;1(1): 17–27.
20. Luyster FS. Impact of obstructive sleep apnea and its treatments on partners: A literature review. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):467–477.
21. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—A review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311–1322.
22. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):920–929.
23. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: Current perspectives. *J Hum Hypertens.* 2009;23(7):431–443.
24. Šonka K. *Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku.* Praha: Grada Publishing; 2004.
25. Javier Nieto F, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *J Am Med Assoc.* 2000;283(14):1829–1836.
26. Tuleta I, França CN, Wenzel D, et al. Intermittent hypoxia impairs endothelial function in early preatherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2015;858:1–7.
27. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The sleep heart health study. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):521–530.
28. Peled N, Kassirer M, Kramer MR, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Res.* 2008;121(5):631–636.
29. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JPH, Calverley PMA. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J.* 2007;29:720–727.
30. Schäfer H, Ewig S, Hasper E, Lüderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: Predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med.* 1998;92(2):208–215.
31. Mulgrew AT, Lawati N Al, Ayas NT, et al. Residual sleep apnea on polysomnography after 3 months of CPAP therapy: Clinical implications, predictors and patterns. *Sleep Med.* 2010;11(2):119–125.
32. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax.* 2008;63(5):395–401.
33. Dohi T, Kasai T, Narui K, et al. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J.* 2008;72(7):1100–1105.
34. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than “exact” for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat.* 1998;52(2):119–126.
35. Monahan K, Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(6):541–547.
36. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 I):722–726.
37. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing – What explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep.* 1993;16(8):121–124.
38. Kretschmer A, Tilki D. Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:180–193.

39. Gao H, Liu H, Li Y. Value of D-dimer levels for the diagnosis of pulmonary embolism: An analysis of 32 cases with computed tomography pulmonary angiography. *Exp Ther Med*. 2018;16(2):1554–1560.
40. Sahlman J, Miettinen K, Peuhkurinen K, et al. The activation of the inflammatory cytokines in overweight patients with mild obstructive sleep apnoea: Sleep apnea and inflammation. *J Sleep Res*. 2010;19(2):341–348.
41. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K. Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology*. 2006;11(1):24–31.
42. Kobukai Y, Koyama T, Watanabe H, Ito H. Morning pentraxin3 levels reflect obstructive sleep apnea – Related acute inflammation. *J Appl Physiol*. 2014;117(10):1141–1148.
43. Liu H, Guan S, Fang W, Yuan F, Zhang M, Qu X. Associations between pentraxin 3 and severity of coronary artery disease. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007123.
44. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129–1134.
45. Liu H, Liu J, Xiong S, Shen G, Zhang Z, Xu Y. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Tongji Med Univ*. 2000;20(3):200–202.
46. Maeder MT, Strobel W, Christ M, et al. Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Biochem*. 2015;48(4–5):340–346.
47. Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol*. 2006;95(1):23–30.
48. Li JR, Gao XH, Han JQ, Wang GY, Kang LY, Ji ES. Early cardiac injury in patients with obstructive sleep apnea. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2018;34(5):457–461.
49. Málek F. Význam stanovení galektinu 3 jako ukazatele myokardiální fibrózy v klinické kardiologii. *Vnitř Lek*. 2014;60(4):327–330.
50. Pusuroglu H, Somuncu U, Bolat I, et al. Galectin-3 is associated with coronary plaque burden and obstructive sleep apnoea syndrome severity. *Kardiol Pol*. 2017;75(4):351–359.
51. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462–2464.
52. Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, et al. Evaluation of Inflammatory Markers in a Large Sample of Obstructive Sleep Apnea Patients without Comorbidities. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017.
53. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507–1511.
54. Kanbay A, Kaya E, Büyükoglan H, et al. Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med*. 2015;10(3):199–203.
55. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, et al. The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: The Icelandic Sleep Apnea Cohort. *Sleep*. 2012;35(7):921–932.
56. Brase JC, Wuttig D, Kuner R, Sülthmann H. Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer*. 2010;9:306.
57. Anfossi S, Babayan A, Pantel K, Calin GA. Clinical utility of circulating non-coding RNAs – an update. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(9):541–563.
58. Turchinovich A, Weiz L, Burwinkel B. Extracellular miRNAs: The mystery of their origin and function. *Trends Biochem Sci*. 2012;37(11):460–465.
59. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008;18(10):997–1006.

60. De Planell-Saguer M, Rodicio MC. Analytical aspects of microRNA in diagnostics: A review. *Anal Chim Acta*. 2011;699(2):134–152.
61. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating MicroRNAs: Novel biomarkers and extra-cellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012;110(3):483–495.
62. Sánchez-De-La-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-De-La-Torre A, et al. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1023–1032.
63. Sánchez-De-La-Torre M, Gozal D. Obstructive sleep apnea: In search of precision. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2017;2(4):217–228.
64. Holm A, Bang-Berthelsen CH, Knudsen S, et al. miRNA profiles in plasma from patients with sleep disorders reveal dysregulation of miRNAs in narcolepsy and other central hypersomnias. *Sleep*. 2014;37(9):1525–1533.
65. Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. MicroRNA expression profiling and bioinformatics analysis of dysregulated microRNAs in obstructive sleep apnea patients. *Med (United States)*. 2017;96(34): e7917.
66. Li K, Chen Z, Qin Y, Wei Y. MiR-664a-3p expression in patients with obstructive sleep apnea: A potential marker of atherosclerosis. *Med (United States)*. 2018;97(6).
67. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010;50(4):298–301.
68. Rödiger S, Burdukiewicz M, Spiess AN, Blagodatskikh K. Enabling reproducible real-time quantitative PCR research: The RDML package. *Bioinformatics*. 2017;33(24):4012–4014.
69. Alfar EA, El-Armouche A, Guan K. MicroRNAs in cardiomyocyte differentiation and maturation. *Cardiovasc Res*. 2018;114(6):779–781.
70. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – Revisited – The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27–45.
71. Wang J, Jia Z, Zhang C, et al. miR-499 protects cardiomyocytes from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis via its effects on Pdc4 and Pacs2. *RNA Biol*. 2014;11(4):339–350.
72. Gaudue Y, Duvelleroy MA. Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol*. 1984;16(5):459–470.
73. Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngol – Head Neck Surg*. 2004;131(6):827–832.
74. Kotagal S. Childhood obstructive sleep apnoea. *Br Med J*. 2005;330(7498):978–979.
75. Huang YS, Guillemainault C. Pediatric obstructive sleep apnea and the critical role of oral-facial growth: Evidences. *Front Neurol*. 2013;3:184.
76. Příhodová I. Obstrukční spánková apnoe – opomíjená diagnóza. *Pediatr. Praxi*. 2010;11(1): 26–28.
77. Ondrová M, Kraus J, Plzák J, Lánský M, Hrdlička A. Doporučený postup u dětských pacientů s poruchami dýchání ve spánku. *Otolaryng. a Foniat*. 2016;4:247–248.
78. Ondrová M, Novák V, Čelakovský P. Diagnostické a terapeutické aspekty OSA v dětském věku. In: Chrobok Viktor, ed. *Poruchy dýchání ve spánku – chirurgická léčba*. Havlíčkův Brod: Tobiáš; 2019:203–221.
79. Krishna P, LaPage MJ, Hughes LF. Current practice patterns in tonsillectomy and perioperative care. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(6):779–784.
80. Laureyns G, Lemkens P, Jorissen M. Tonsillectomy as a day-case surgery: A safe procedure? *B-ENT*. 2006;2(3):109–116.

81. Bartier S, Gharzouli I, Kiblut N, et al. Tonsillectomy in children and in adults: changes in practice following the opening of a day-surgery unit with dedicated operating room. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135(5):301–305.
82. Kabelka Z, Chrobok V, Komínek P. Tonzilektomie. In: Chrobok V, ed. *Záněty hltnau.* Havlíčkův Brod: Tobiáš; 2016:190–198.
83. Grossenbacher R. Experiences with CO2-laser-surgery in otorhinolaryngology. *HNO.* 1979;27(12): 403–8.
84. Saito T, Honda N, Saito H. Advantage and disadvantage of KTP-532 laser tonsillectomy compared with conventional method. *Auris Nasus Larynx.* 1999;26(4):447–452.
85. Oas RE, Bartels JP. KTP-532 Laser Tonsillectomy. *Laryngoscope.* 1990;100(4):385–388.
86. Maloney RW. Contact Nd: YAG tonsillectomy: Effects on weight loss and recovery. *Lasers Surg Med.* 1991;11(6):517–522.
87. Havel M, Sroka R, Englert E, Stelter K, Leunig A, Betz CS. Intraindividual comparison of 1,470nm diode laser versus carbon dioxide laser for tonsillotomy: A prospective, randomized, double blind, controlled feasibility trial. *Lasers Surg Med.* 2012;44(7):558–563.
88. Ferri E, Armato E. Argon plasma coagulation versus cold dissection in pediatric tonsillectomy. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(6):459–63.
89. Bergler W, Huber K, Hammerschmitt N, Hölzl M, Hörmann K. Tonsillectomy with the argon-plasma-coagulation-raspatorium – a prospective randomized single-blinded study. *HNO.* 2000;48(2):135–141.
90. Toft JG, Guldred LA, Holmgaard Larsen BI, Becker BC. Novel tonsillectomy technique. *Ugeskr Laeger.* 2009;171(1–2):45–9.
91. Alexiou VG, Salazar-Salvia MS, Jervis PN, Falagas ME. Modern technology-assisted vs conventional tonsillectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Head Neck Surg.* 2011;137(6):558–70.
92. Aksoy F, Ozturan O, Veyseller B, Yildirim YS, Demirhan H. Comparison of radiofrequency and monopolar electrocautery tonsillectomy. *J Laryngol Otol.* 2010;124(2):180–4.
93. Sheahan P, Miller I, Colreavy M, Sheahan JN, McShane D, Curran A. The ultrasonically activated scalpel versus bipolar diathermy for tonsillectomy: A prospective, randomized trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29(5):530–534.
94. Sezen OS, Kaytanci H, Kubilay U, Coskuner T, Ünver Ş. Comparison between tonsillectomy with thermal welding and the conventional “cold” tonsillectomy technique. *ANZ J Surg.* 2008;78(11):1014–1018.
95. Slouka D. Zkušenosti s laserovou operativou na ORL klinice FN a LF UK v Plzni. *Plzeň. Léč.Sborn.* 2014;85–90.
96. Gilling PJ, Fraundorfer MR. Holmium laser prostatectomy: A technique in evolution. *Curr Opin Urol.* 1998;8(1):11–15.
97. Matsumoto K, Hossain M, Iqbal Hossain MM, Kawano H, Kimura Y. Clinical assessment of Er,Cr:YSGG laser application for cavity preparation. *J Clin Laser Med Surg.* 2002;20(1): 17–21.
98. Perio DNDC. Periodontal Bone Regeneration and the Er,Cr:YSGG Laser: A Case Report. *Open Dent J.* 2013;7(1):16–19.
99. Fong M, Clarke K, Cron C. Clinical applications of the holmium: YAG laser in disorders of the paediatric airway. *J Otolaryngol.* 1999;28(6):337–343.
100. Pavelec V, Polenik P. Use of Er,Cr:YSGG versus standard lasers in laser assisted uvulopalatoplasty for treatment of snoring. *Laryngoscope.* 2006;116(8):1512–1516.
101. Alexiou VG, Salazar-Salvia MS, Jervis PN, Falagas ME. Modern technology-assisted vs conventional tonsillectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2011;137(6):558–570.



102. Slouka D. Lasery v otorinolaryngologii. In: Slouka D, ed. *Lasery při výkonech v ambulanci a klinické praxi*. Plzeň: Euroverlag; 2015:58–65.
103. Tschopp K, Zumbunn T, Knaus C, Thomaser E, Fabbro T. Statistical model for postoperative apnea-hypopnea index after multilevel surgery for sleep-disordered breathing. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268(11):1679–1685.
104. Ondrová M, Komínek P. Tonzilektomie a tonzilotomie. In: Betka J, Kubíčková J, Klozar J, et al. *Poruchy dýchání ve spánku – chirurgická léčba*. Havlíčkův Brod: Tobiáš; 2019: 152–154.
105. Galindo Torres BP, De Miguel García F, Whyte Orozco J. Tonsillectomy in adults: Analysis of indications and complications. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(3):517–521.
106. Bitar M, Dunya G, Khalifee E, Muwakkit S, Barazi R. Risk of post-operative hemorrhage after adenoidectomy and tonsillectomy: Value of the preoperative determination of partial thromboplastin time and prothrombin time. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;116: 62–64.
107. Kim MK, Lee JW, Kim MG, Ha SY, Lee JS, Yeo SG. Analysis of prognostic factors for post-operative bleeding after tonsillectomy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(3): 977–981.
108. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol – Head Neck Surg (United States)*. 2019;160(1\_suppl): S1–S42.
109. Seshamani M, Vogtmann E, Gatwood J, Gibson TB, Scanlon D. Prevalence of complications from adult tonsillectomy and impact on health care expenditures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:574–581.
110. Kim SJ, Walsh J, Tunkel DE, Boss EF, Ryan M, Lee AH. Frequency of post-tonsillectomy hemorrhage relative to time of day. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1823–1827.
111. Attner P, Haraldsson PO, Hemlin C, Hessén Söderman AC. A 4-year consecutive study of post-tonsillectomy haemorrhage. *Orl*. 2009;71(5):273–278.
112. Patel HH, Straight CE, Lehman EB, Tanner M, Carr MM. Indications for tonsillectomy: A 10 year retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(12):2151–2155.
113. Darrow DH, Siemens C. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2002;112(8):6–10.
114. Pribušienė R, Šarauskas V, Kuzminiene A, Uloza V. Correlation between throat-related symptoms and histological examination in adults with chronic tonsillitis. *Med*. 2015;51(5): 286–290.
115. Hoddeson EK, Gourin CG. Adult tonsillectomy: Current indications and outcomes. *Otolaryngol – Head Neck Surg*. 2009;140(1):19–22.
116. Kanesada K, Mogi G. Bilateral Peritonsillar Abscesses. *Auris Nasus Larynx*. 1981;8(1): 35–39.
117. Papacharalampous GX, Vlastarakos P V., Kotsis G, Davilis D, Manolopoulos L. Bilateral peritonsillar abscesses: A case presentation and review of the current literature with regard to the controversies in diagnosis and treatment. *Case Rep Med*. 2011;2011.
118. Slouka D, Hanakova J, Kostlivy T, et al. Epidemiological and microbiological aspects of the peritonsillar abscess. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):1–10.
119. Sowerby LJ, Hussain Z, Husein M. The epidemiology, antibiotic resistance and post-discharge course of peritonsillar abscesses in London, Ontario. *J Otolaryngol – Head Neck Surg*. 2013;42(1):5.
120. Wikstén J, Blomgren K, Eriksson T, Guldfred L, Bratt M, Pitkäranta A. Variations in treatment of peritonsillar abscess in four Nordic countries. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(8): 813–817.

121. Goldenberg D. Retropharyngeal abscess: A clinical review. *J Laryngol Otol.* 1997;111(6): 546–550.
122. Snow N, Lucas AE, Grau M, Steiner M. Purulent Mediastinal Abscess Secondary to Ludwig's Angina. *Arch Otolaryngol.* 1983;109(1):53–55.
123. Parhiscar A, Har-El GH El. Deep neck abscess: A retrospective review of 210 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(11):1051–1054.
124. Krishna P, LaPage MJ, Hughes LF, Lin SY. Current practice patterns in tonsillectomy and perioperative care. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(6):779–784.
125. Baker K. An overview of current techniques for tonsillectomy. *ORL-head neck Nurs Off J Soc Otorhinolaryngol Head-Neck Nurses.* 2006;24(3):8–12.
126. Kristensen S, Tveteràs K. Post-tonsillectomy haemorrhage. A retrospective study of 1150 operations. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1984;9(6):347–350.
127. Giger R, Landis BN, Dulguerov P. Hemorrhage risk after quinsy tonsillectomy. *Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2005;133(5):729–734.
128. Ikoma R, Sakane S, Niwa K, Kanetaka S, Kawano T, Oridate N. Risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage. *Auris Nasus Larynx.* 2014;41(4):376–379.
129. Myssiorek D, Alvi A. Post-tonsillectomy hemorrhage: An assessment of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;37(1):35–43.
130. Schmidt R, Herzog A, Cook S, O'Reilly R, Deutsch E, Reilly J. Complications of tonsillectomy: A comparison of techniques. *Arch Otolaryngol – Head Neck Surg.* 2007;133(9): 925–928.
131. Gan K, Tomlinson C, El-Hakim H. Post-operative bleeding is less after partial intracapsular tonsillectomy than bipolar total procedure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(5): 667–670.
132. Maurer JT. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: Standard and emerging techniques. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(6):552–558.

## 9. Seznam publikovaných prací

### 9.1. Publikace s impakt faktorem komentované v habilitační práci

1. SLOUKA, David (K); HONNEROVÁ, Monika; HOŠEK, Petr; MATAS, Aleš; SLÁMA, Karel; LANDSMANOVÁ, Jana a Radek KUČERA. **Risk factors for failure of continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnoea.** *Biomedical Papers.* 2018, 162(2), 134–138. ISSN 1213-8118. DOI 10.5507/bp.2017.056. **IF: 1.141/2018.**
2. SLOUKA, David; HONNEROVÁ, Monika; HOŠEK, Petr; GÁL, Břetislav; TRČKA, Ondřej; KOSTLIVÝ, Tomáš; LANDSMANOVÁ, Jana; HAVEL, David; BANĚČKOVÁ, Martina a Radek KUČERA. **Improved prediction of CPAP failure using T90, age and gender.** *Journal of Applied Biomedicine.* 2019, 17(3), 76–81. ISSN 1214-021X. DOI 10.32725/jab.2018.008. **IF: 1.7/2019.**
3. SLOUKA, David (K); KUČERA, Radek; GÁL, Břetislav; BETKA, Jaroslav a Alena SKÁLOVÁ. **Biomarkers – a possibility for monitoring of obstructive sleep apnea syndrome.** *Neuroendocrinology Letters.* 2019, 40(2), 85–92. ISSN 0172-780X. **IF: 0.75/2019.**
4. SLOUKA, David; WINDRICHOVÁ Jindra; ŘEZÁČKOVÁ Hana; HOUFKOVÁ Kateřina; KUČERA Radek; ČERNÁ Václava; KOSTLIVÝ, Tomáš; TOPOLČAN Ondřej a Martin PEŠTA. **The Potential of miR-499 Plasmatic Level as a Biomarker of Obstructive Sleep Apnea Syndrome.** *Biomarkers in medicine* 2021; in press. **IF: 2,479/2019.**
5. SLOUKA, David (K); POLENÍK, Pavel; HES, Ondřej; ŠMÍD, David; SLÁMA, Karel; HOŠEK, Petr a Ludmila BOUDOVÁ. **Can we improve clinical results of tonsillectomy using lasers?** *Journal of Applied Biomedicine.* 2016, 14(1), 35–40. ISSN 1214-021X. DOI 10.1016/j.jab.2015.08.002. **IF: 1.433/2016.**
6. SLOUKA, David; ČEJKOVÁ, Štěpánka; HANÁKOVÁ, Jana; HRABAČKA, Petr; KORMUNDA, Stanislav; KALFERT, David; SKÁLOVÁ, Alena; ŠIMÁNEK, Václav a Radek KUČERA. **Risk of Postoperative Bleeding in Tonsillectomy for Peritonsillar Abscess, as Opposed to in Recurrent and Chronic Tonsillitis-A Retrospective Study.** *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021, 18(4), 1946. ISSN 1660-4601. DOI 10.3390/ijerph18041946. **IF: 2.849/2019.**

## 9.2. Publikace s impakt faktorem mimo rámec habilitační práce

2020

1. POLÍVKA, Jiří; WINDRICHOVÁ, Jindra; PEŠTA, Martin; HOUFKOVÁ, Kateřina; REZAČKOVÁ, Hana; MACANOVÁ, Tereza; VYČÍTAL, Ondřej; KUČERA, Radek; **SLOUKA, David** a Ondřej TOPOLČAN. **The Level of Preoperative Plasma KRAS Mutations and CEA Predict Survival of Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer Liver Metastases.** *Cancers*. 2020, **12**(9), 2434. ISSN 2072-6694. DOI: 10.3390/cancers12092434. IF: **6.126/2019**.
2. **SLOUKA, David**; KRČÁL, Jiří; KOSTLIVÝ, Tomáš; HRABAČKA, Petr; SKÁLOVÁ, Alena; MIRKA, Hynek; TOPOLČAN, Ondřej a Radek KUČERA. **A Comparison of F-18-FDG-PET/MRI and F-18-FDG-PET/CT in the Cancer Staging of Locoregional Lymph Nodes.** *In Vivo*. 2020, **34**(4), 2029-2032. ISSN 0258-851X. DOI: 10.21873/invivo.12002. IF: **1.541/2019**.
3. **SLOUKA, David**; HANÁKOVÁ, Jana; KOSTLIVÝ, Tomáš; ŠKOPEK, Petr; KUBEC, Vojtěch; BABUŠKA, Václav; PECEN, Ladislav; TOPOLČAN, Ondřej a Radek KUČERA. **Epidemiological and Microbiological Aspects of the Peritonsillar Abscess.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020, **17**(11), 4020. ISSN 1660-4601. DOI: 10.3390/ijerph17114020. IF: **2.849/2019**.

2019

4. MOLÁČEK Jiří; TŘEŠKA Vladislav; ZEITHAML Jan; HOLLAN Ivana; TOPOLČAN Ondřej; PECEN Ladislav; **SLOUKA David**; KARLÍKOVÁ Marie a Radek KUČERA (K). **Blood biomarker panel recommended for personalized prediction, prognosis, and prevention of complications associated with abdominal aortic aneurysm.** *EPMA Journal*. 2019, **10**(2), 125-135. ISSN 1878-5077. DOI: 10.1007/s13167-019-00173-2. IF: **4,901/2019**.
5. GÁL, Břetislav (K); HLOŽEK, Jiří; HLOŽKOVÁ, Tereza; **SLOUKA, David**; KOSTŘICA, Rom. **Rekonstrukce izolovaných zlomenin spodiny očnice nazoseptální chrupavkou.** *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovaca*. 2019, **86**(1), 72-76. ISSN 0001-5415. IF: **0,256/2019**.



6. PEŠTA Martin; KUČERA Radek; TOPOLČAN Ondřej; KARLÍKOVÁ Marie; HOUFKOVÁ Kateřina; POLÍVKA Jiří; MACÁNOVÁ Tereza; MACHOVÁ Iva; **SLOUKA David** a Vlastimil KULDA (K). **Plasma microRNA Levels Combined with CEA and CA19-9 in the Follow-Up of Colorectal Cancer Patients.** *Cancers*. 2019, **11**(6), Article 864. ISSN 2072-6694. DOI :10.3390/cancers11060864. **IF: 6,126/2019.**

## 2018

7. BANĚČKOVÁ, Martina; AGAIMY, Abbas; ANDREASEN, Simon; VANĚČEK, Tomáš; STEINER, Petr; **SLOUKA, David**; SVOBODA, Tomáš; MIESBAUEROVÁ, Markéta; MICHAL, Michael a Alena SKÁLOVÁ (K). **Mammary Analog Secretory Carcinoma of the Nasal Cavity Characterization of 2 Cases and Their Distinction From Other Low-grade Sinonasal Adenocarcinomas.** *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018, **42**(6), 735-743. ISSN 0147-5185. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001048. **IF:6.155/2018.**

8. HE, Huiying; TRPKOV, Kiril; MARTÍNEK, Petr; ISIKCI, Ozlem Tanas; MAGGI-Gulazzi, Cristina; ALAGHEHBANDAN, Reza; GILL, Anthony J; TRETIAKOVA, Maria; LOPEZ, Jose Ignacio; WILLIAMSON, Sean R.; MONTIEL, Delia Perez; SPERGA, Maris; COMPERAT, Eva; BRIMO, Fadi; YILMAZ, Ali; PIVOVARČÍKOVÁ, Kristýna; MICHALOVÁ, Květoslava; **SLOUKA, David**; PROCHÁZKOVÁ, Kristýna; HORA, Milan; BONERT, Michael; MICHAL, Michal a Ondřej HES (K). „**High-grade oncocytic renal tumor**“: **morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 14 cases.** *Virchows Archiv*. 2018, **473**(6), 725-738. ISSN 0945-6317. DOI: 10.1007/s00428-018-2456-4. **IF: 2.868/2018.**

9. SKÁLOVÁ, Alena (K); VANĚČEK, Tomáš; MARTÍNEK, Petr; WEINREB, Ilan; STEVENS, Todd M.; SIMPSON, Roderick H. W.; HYRCZA, Martin; RUPP, Niels J.; BANĚČKOVÁ, Martina; MICHAL, Michael; **SLOUKA, David**; SVOBODA, Tomáš; METELKOVÁ, Alena; ETEBARIAN, Arghavan; PAVELKA, Jaroslav; POTTS, Steven J.; CHRISTIANSEN, Jason; ŠTEINER, Petr a Michal MICHAL. **Molecular Profiling of Mammary Analog Secretory Carcinoma Revealed a Subset of Tumors Harboring a Novel ETV6-RET Translocation: Report of 10 Cases.** *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018, **42**(2), 234-246. ISSN 0147-5185. DOI 10.1097/PAS.0000000000000972. **IF:6.155/2018.**

10. SKÁLOVÁ, Alena (K); GÖRAN, Stenman; SIMPSON, Roderick H. W.; HELLQUIST, Henrik; **SLOUKA, David**; SVOBODA, Tomáš; BISHOP, Justin A.; HUNT, Jennifer L.; NIBU, Ken-Ichi; RINALDO, Alessandra; POORTEN, Vincent Vander; DEVANEY, Kenneth O.; STEINER, Petr a Alfio FERLITO. **The role of molecular testing in the differential dia-**

- gnosis of salivary gland carcinomas.** *The American Journal of Surgical Pathology.* 2018, **42**(2), E11-E27. ISSN 0147-5185. **IF:6.155/2018.**
11. SVOBODOVÁ, Šárka; KUČERA, Radek (K); FIALA, Ondřej; KARLÍKOVÁ, Marie; ŇARŠANSKÁ, Andrea; ZEDNÍKOVÁ, Ilona; TŘEŠKA, Vladislav; **SLOUKA, David**; ROUŠAROVÁ, Milena; TOPOLČAN, Ondřej a Jindřich FÍNEK. **CEA, CA 15-3, and TPS as Prognostic Factors in the Follow-up Monitoring of Patients After Radical Surgery for Breast Cancer.** *Anticancer Research.* 2018, **38**(1), 465-469. ISSN 0250-7005. DOI 10.21873/anticancerres.12245. **IF:1.935/2018.**
  12. HUDECOVÁ, Jana (K); HUDEC, A.; NOVOTNÝ, Zdeněk a **David SLOUKA.** **Pregnancy in the scar after myomectomy.** *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* 2018, **45**(4), 632-635. ISSN 0390-6663. DOI 10.12891/ceog4251.2018. **IF:0.170/2018.**
  13. SVOBODOVÁ, Šárka; KARLÍKOVÁ, Marie; TOPOLČAN, Ondřej; PECEN, Ladislav; PEŠTOVÁ, Martina; KOTT, Otto; TŘEŠKA, Vladislav; **SLOUKA, David** a Radek KUČERA (K). **PIVKA-II as a Potential New Biomarker for Hepatocellular Carcinoma - A Pilot Study.** *In Vivo.* 2018, **32**(6), 1551-1554. ISSN 0258-851X. DOI 10.21873/invivo.11413. **IF:1.609/2018.**
  14. ŠIMÁNEK, Václav; TOPOLČAN, Ondřej; KARLÍKOVÁ, Marie; DOLEJŠOVÁ, Olga; FUCHSOVÁ, Radka; KINKOROVÁ, Judita; **SLOUKA, David** a Radek KUČERA (K). **Stability of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen after 10 years' storage.** *International Journal of Biological Markers.* 2018, **33**(4), 463-466. ISSN 0393-6155. DOI 10.1177/1724600818789414. **IF:1.767/2018.**
  15. ŠTEINER, Petr (K); ANDREASEN, Simon; GROSSMANN, Petr; HAUER, Lukáš; VANĚČEK, Tomáš; MIESBAUEROVÁ, Markéta; SANTANA, Thalita; KISS, Katalin; **SLOUKA, David** a Alena SKÁLOVÁ. **Prognostic significance of 1p36 locus deletion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands.** *Virchows Archiv.* 2018, **473**(4), 471-480. ISSN 0945-6317. DOI 10.1007/s00428-018-2349-6. **IF:2.868/2018.**
  16. TŘEŠKOVÁ, Inka; TOPOLČAN, Ondřej; WINDRICHOVÁ, Jindra; ŠIMÁNEK, Václav; **SLOUKA, David**; TŘEŠKA, Vladislav a Radek KUČERA (K). **OPG, OPN, EGF and VEGF Levels at Individual Breslow Score Stages in Malignant Melanoma.** *Anticancer Research.* 2018, **38**(8), 4907-4911. ISSN 0250-7005. DOI 10.21873/anticancerres.12806. **IF: 1.935/2018.**

2016

17. KUČERA, Radek; ŠMÍD, David; TOPOLČAN, Ondřej (K); KARLÍKOVÁ, Marie; FIALA, Ondřej; **SLOUKA, David**; SKALICKÝ, Tomáš; TŘEŠKA, Vladislav; KULDA, Vlastimil; ŠIMÁNEK, Václav; ŠAFANDA, Martin a Martin PEŠTA. **Searching for New Biomarkers and the Use of Multivariate Analysis in Gastric Cancer Diagnostics.** *Anticancer Research*. 2016, **36**(4), 1967-1971. ISSN 0250-7005. **IF:1.937/2016.**
18. KUČERA, Radek; TOPOLČAN, Ondřej; FIALA, Ondřej; KINKOROVÁ, Judita (K); TŘEŠKA, Vladislav; ZEDNÍKOVÁ, Ilona; **SLOUKA, David**; ŠIMÁNEK, Václav; ŠAFANDA, Martin a Václav BABUŠKA. **The Role of TPS and TPA in the Diagnostics of Distant Metastases.** *Anticancer Research*. 2016, **36**(2), 773-777. ISSN 0250-7005. **IF:1.937/2016.**
19. SLÁMA, Karel (K); **SLOUKA, David**; SLÍPKA, Jaroslav a Slavomil FISCHER. **Short-term postoperative distress associated with open vs. transoral robotic surgery (TORS) in patients with T1-T2 carcinomas of the tongue base and supraglottis.** *Biomedical Papers*. 2016, **160**(3), 423-428. ISSN 1213-8118. DOI 10.5507/bp.2016.015. **IF:0.894/2016.**

2015

20. PECKOVÁ, Květoslava; MARTÍNEK, Petr; OHE, Chisato; KURODA, Naoto; BULIMBASIC, Stela; MUNDO, Enric Condom; MONTIEL, Delia Perez; LOPEZ, Jose I.; DAUM, Ondřej; ROTTEROVÁ, Pavla; KOKOŠKOVÁ, Bohuslava; DUBOVÁ, Magdaléna; PIVOVARČÍKOVÁ, Kristýna; BAULETH, Pele Kevin D'almeida; GROSSMANN, Petr; HORA, Milan; KALUSOVÁ, Kristýna; DAVIDSON, Whitney; **SLOUKA, David**; ŠULC, Miroslav; BUZRLA, Petr; MÍRKA, Hynek; MICHAL, Michal a Ondřej HES (K). **Chromophobe renal cell carcinoma with neuroendocrine and neuroendocrine-like features. Morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and array comparative genomic hybridization analysis of 18 cases and review of the literature.** *Annals of Diagnostic Pathology*. 2015, **19**(4), 261-268. ISSN 1092-9134. DOI 10.1016/j.anndiagpath.2015.05.001. **IF:1.022/2015.**
21. **SLOUKA, David** (K); HRABĚ, Vladan; HONNEROVÁ, Monika a A. MATAS. **The prediction of treatment failure of the continuous positive airways pressure.** *Bratislavské lekárske listy*. 2014, **115**(11), 704-707. ISSN 0006-9248. DOI 10.4149/BLL\_2014\_136. **IF:0.439/2014.**

### 9.3. Odborné vědecké monografie autora

1. **SLOUKA, David** a Tomáš SVOBODA. *Hrtan. Rakovina hrtanu. Ošetřování po totální laryngektomii*. 1 vyd. Plzeň: Euroverlag, s. r.o., 2016. 150 s. ISBN 978-80-7177-952-0.
2. **SLOUKA, David**; HOLOUBKOVÁ, Jana a Jiří FREI. *Obstrukční syndrom spánkové apnoe*. 1 vyd. Plzeň: Euroverlag, s.r.o., 2016. 179 s. ISBN 978-80-7177-953-7.
3. **SLOUKA, David**; LEVÝ, Martin; RUSŇÁK, Štěpán; FIKRLE, Tomáš; POLENÍK, Pavel; VODIČKA, Josef; ŠMÍD, David; NOVÁK, Petr; MOLÁČEK, Jiří; ERET, Viktor; STRÁNSKÝ, Petr; DOLEJŠOVÁ, Olga; HORA, Milan; NAVRÁTIL, Leoš; DYLEVSKÝ, Ivan; LANDSMANOVÁ, Jana; NOVOTNÝ, Zdeněk; VAŠÁKOVÁ, Martina; FREI, Jiří a Josef KOTT. *Lasery při výkonech v ambulantní a klinické praxi*. 1 vyd. Plzeň: Euroverlag, s.r.o. 2015. 141 s. ISBN 978-80-7177-968-1.

### 9.4. Učebnice a učební texty autora v českém jazyce

1. **Slouka, David** a kol. *Otorinolaryngologie*. 1 vyd. Plzeň: Galén, ©2018. 286 s. ISBN 978-80-7492-391-3.

### 9.5. Učebnice a učební texty autora v anglickém jazyce

1. **Slouka, David** et al. *Otorhinolaryngology*. 1 vyd. Praha: Galén, ©2018. 292 s. ISBN 978-80-7492-394-4.