

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

INHALACE OXIDU DUSNATÉHO V TERAPII PLICNÍ HYPERTENZE

Bohuslav Král

II. interní klinika LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: doc. MUDr. J. Bureš, CSc.)

Summary

Nitric oxide inhalation in the treatment of pulmonary hypertension.

Since 1991, NO has been used as a selective pulmonary vasodilator in many clinical trials. Despite some encouraging results, concerns still exist with regard to the safety of its application. To date, there are three acknowledged indications for therapeutic use of NO: 1. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. 2. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. 3. Respiratory failure in the newborn and acute lung injury in the adults. It should be stressed that even in these indications NO inhalation remains unlicensed for general therapeutic use.

Key words: Nitric Oxide; Inhalation; Pulmonary hypertension

Souhrn

Od roku 1991 byl oxid dusnatý použit v mnoha klinických studiích jako selektivní plicní vazodilatans. Přestože byly zjištěny některé povzbudivé výsledky, není vyřešena otázka bezpečnosti jeho podávání. V současné době jsou uznávány tři indikace k použití oxidu dusnatého: 1. Perzistující plicní hypertenze u novorozenců. 2. Plicní hypertenze u vrozených srdečních vad. 3. Respirační selhání u novorozenců a akutní poškození plic u dospělých. Je třeba zdůraznit, že ani v těchto indikacích není inhalace NO povolena v běžné klinické praxi.

Úvod

Dlouhou dobu bylo známo, že přímo působící vazodilatacia (nitroglycerin, nitroprusid sodný) účinkují jako donátory NO (4). V 80. letech bylo prokázáno, že k vazodilataci je nutný neporušený cévní endotel, který produkuje endoteliální relaxační faktor (EDRF), v r. 1987 identifikovaný jako oxid dusnatý - NO (13,17). Po svém vzniku difunduje rychle z endotelu do sousedního hladkého svalu, kde aktivuje solubilní guanylátcyklázu, což vede ke zvýšení druhého posla - cyklického guanosinfosfátu - a vyústí v relaxaci hladkého svalstva (5). Brzy se prokázalo, že NO výrazně zmírňuje hypoxickou plicní vazokonstrikci. Jeho inhalace snižuje selektivně tlak v plicním řečišti, a tak nebylo daleko k jeho zkoušení jako selektivního plicního vazodilatacia u různých typů plicní hypertenze.

V r. 1991 Pepke-Zaba a spol. (10) zjistili u 18 pacientů s plicní hypertenzí, způsobenou primární plicní hypertenzí nebo srdečními nemocemi, po inhalaci NO v koncentraci 40 ppm pokles plicní vaskulární resistance o 5-68 %, aniž byla ovlivněna systémová vaskulární rezistence.

V r. 1992 publikovali v Lancetu dvě podobné práce Roberts (11) a Kinsella (6) o příznivém efektu inhalovaného NO na snížení tlaku v plicnici u novorozenců s perzistující plicní hypertenzí (PPHN). Podobné zkušenosti s inhalací NO u novorozenců s PPHN u nás publikoval v r. 1995 Straňák (14).

V r. 1993 byla inhalace NO poprvé použita u 10 pacientů se syndromem respirační tísně dospělých (ARDS). U pacientů poklesl tlak v plicnici ze 37 mmHg na 30 mmHg a zlepšila se i saturace hemoglobinu kyslíkem (cit. dle 8).

Adnot se spolupracovníky (1) v r. 1993 prokázal u nemocných s plicní hypertenzí při chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) po inhalaci NO významný pokles tlaku v plicnici beze změny tenze kyslíku v arteriální krvi.

Současné názory na použití NO u plicní hypertenze

1. Většina autorů se shoduje v tom, že inhalace oxidu dusnatého nepatří do běžných terapeutických postupů léčení plicní hypertenze jakékoliv etiologie (5).
2. Vhodnými a podle současných názorů indikovanými stavy k inhalaci NO k úpravě plicní hypertenze jsou následující klinické jednotky:
 - a) Perzistující plicní hypertenze u novorozenců, pokud se stav nelepší při užití běžných léčebných metod (arteficiální ventilace s užitím vysokých koncentrací vdechovaného kyslíku).
 - b) Plicní hypertenze u dětí s vrozenými vadami, zejména hypertenze vystupňovaná po kardiopulmonálním bypassu.
 - c) Syndrom akutního plicního selhání u dětí a syndrom respirační tísně dospělých (ARDS), pokud po zavedení arteficiální ventilace s inhalací 100% O₂ a pozitivním tlakem na konci expiria nedojde ke zvýšení indexu PaO₂/FiO₂ nad 100 po 6 hodinách maximálně optimalizované konvenční péče.
 - d) Inhalace NO je vhodná ke zjištění stupně vazodilatace u nemocných s primární plicní hypertenzí. Tak lze s velkou pravděpodobností určit ty nemocné, u nichž lze dlouhodobou perorální nebo intravenózní vazodilatační léčbou zlepšit jejich prognózu nebo překlenout období před plánovanou transplantací.

V klinické praxi nejčastější forma plicní hypertenze u nemocných s CHOPN se podle provedených studií nejeví vhodnou pro léčebné užití inhalovaného NO (3,5). U části takto léčených nemocných dochází sice k poklesu tlaku v plicnici, ale současně klesá PaO₂ (3,16). Pravděpodobně vysvětlení spočívá v tom, že vazodilatace v plicním řečišti vede ke zvýšení perfuze v hypoventilovaných částech plic, a tím ke zvýšení venózní příměsi. Krátkodobá (10 minut), současná inhalace nízké koncentrace NO (2 ppm - částic na mikron) a O₂ (1 l/min) u pacientů s CHOPN a plicní hypertenzí vedla jak ke snížení tlaku v plicnici, tak ke zvýšení PaO₂ (16). Není však známo, jaké možné vedlejší účinky by tato kombinovaná inhalace měla při dlouhodobém použití.

Rizika spojená s inhalací NO

1. Toxicita NO
Inhalace nízkých koncentrací NO, tj. do 4 ppm, je poměrně bezpečná i po dobu několika hodin až dní.
NO je při styku s O₂ oxidován na NO₂, který je cytotoxický a porušuje buňky, zvyšuje cévní permeabilitu.
Koncentrace NO₂ ve vdechované směsi nemá být vyšší než 1-2 ppm.
2. Tvorba methemoglobinu
Po inhalaci a proniknutí do intravaskulárního kompartmentu se NO velmi rychle váže na hemoglobin za vzniku nitrosyl-Fe (II) hemoglobinu a následně methemoglobinu. Při vdechování nízkých koncentrací NO (do 10 ppm) je hladina methemoglobinu většinou nízká (do 2 %) a monitorování její koncentrace stačí obvykle 1x za 24 hodin.
3. Při delší inhalaci NO vzniká určitý stupeň závislosti a náhlé zastavení přívodu NO i na krátkou dobu (např. při odsávání, transportu) může vyvolat těžkou hypoxemii a náhlý vzrůst tlaku v plicnici. Snižování koncentrací inhalovaného NO musí být pozvolné.
4. Inhalace NO vede k prodloužení času krvácení inhibičním vlivem na adhezivitu a agregabilitu trombocytů.
5. Mutagenní efekt NO nebyl při vdechování nízkých koncentrací prokázán.

Závěry

1. Inhalace NO v nízké koncentraci (2-20 ppm) snižuje prokazatelně tlak v plicnici u nemocných s akutním poškozením plic, u dětí i dospělých.
2. Prolongovaná inhalace NO u nemocných s plicní hypertenzí při chronické obstrukční plicní nemoci není indikována, dokud nebude prokázána její bezpečnost a účinnost.
3. Inhalace NO zůstává zatím nestandardní metodou léčby plicní hypertenze v rukou zkušených lékařů pro klinické zkoušky.

Literatura

1. Adnot S et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1993;148:310-6.

2. Adnot S, Raffestin B. Pulmonary hypertension: NO therapy ? Thorax 1996;51:762-4.
3. Barbera JA et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1996;347:436-40.
4. Barnes P. Nitric oxide and airways. Eur Respir J 1993;6:163-5.
5. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. Thorax 1997;52 (Suppl. 3):S16-S21.
6. Konsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992;340:819-20.
7. Michalopoulos A et al. Correlation of inhaled NO values with arterial oxygenation. Eur Respir J 1997;10 (Suppl. 25): 466 s.
8. Minarik M, Fedor M. NO - plyn budoucnosti ? Cesk Pediatr 1994;49:404-6.
9. Naeije R. Medical treatment of pulmonary hypertension in acute lung disease. Eur Respir J 1993;6:1521-8.
10. Pepke-Zaba J, Higgenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. Lancet 1991;338:1173-4.
11. Roberts JP, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992;340:818-9.
12. Rogers DF, Laurent GY. New ideas on the pathophysiology and treatment of lung disease. Thorax 1998;53:200-3.
13. Sedláček J. NO - nový typ mezibuněčné komunikace. Cesk Fyziol 1993;42:11-7.
14. Straňák Z, Zábrodský V, Šimák J. Inhalace oxidu dusnatého u kriticky nemocných novorozenců. První klinické zkušenosti v ÚPMD Praha. Cesk Pediatr 1995;50:275-9.
15. Wenz M et al. Inhaled nitric oxide does not change transpulmonary angiotensin II formation in patients with acute respiratory distress syndrom. Chest 1997;112:478-83.
16. Yoshida H et al. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:526-9.
17. Zapol WM, Rimar S, Gillis N, Marletta M, Bosken CH. Nitric oxide and the lung. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1375-80.

*Prof. MUDr. Bohuslav Král, CSc.,
II. interní klinika FN,
500 05 Hradec Králové.*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 43, 1998, 7-8, 145-151

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

ÚLOHA OXIDU DUSNATÉHO V NORMÁLNÍM PLICNÍM OBĚHU A PŘI PLICNÍ HYPERTENZI

Václav Hampl

Ústav fyziologie Druhé lékařské fakulty UK v Praze;
(vedoucí: prof. MUDr. J. Herget, DrSc.)

Summary

The role of nitric oxide in normal pulmonary circulation and in pulmonary hypertension. Nitric oxide (NO) is a simple molecule causing vasodilation. It is synthesized endogenously by a number of cell types including the vascular endothelium. In contrast to the systemic vessels, where a continuous NO production contributes significantly to the basal tone regulation, resting NO synthesis is minimal in a healthy pulmonary circulation. However, it increases during acute pulmonary vasoconstriction and during chronic pulmonary hypertension, most likely as a feedback mechanism against excessive elevations of intravascular pressure.

Key words: Nitric oxide; Pulmonary circulation; Pulmonary hypertension

Souhrn

Oxid dusnatý (NO) je jednoduchá molekula s vazodilatačními účinky, která je v těle tvořena řadou buněk včetně cévního endotelu. Na rozdíl od cév velkého oběhu, kde stálá syntéza NO významně přispívá k nastavení bazálního tonu, klidová tvorba NO je ve zdravé plicní cirkulaci minimální. Vyrůstá však při plicní vazokonstrikci i při chronické plicní hypertenzi, pravděpodobně jako zpětnovazební mechanismus proti přílišnému zvýšení intravaskulárního tlaku.

Plicní oběh je unikátním cévním řečištěm, protože má význam zcela odlišný od ostatních orgánových řečišť. Kyslík v něm není odevzdáván z krve do okolí cév (tkání); naopak - kyslík se v plicní cirkulaci dostává z okolí cév (alveolů) do krve. Tomu odpovídají

významné rozdíly funkce a regulace. Jedním z nejvýznamnějších rozdílů je výrazně nižší krevní tlak a hemodynamický odpor v malém oběhu. Tato skutečnost souvisí s minimálním bazálním tonem plicního cévního hladkého svalu za normálních podmínek. Příčiny tohoto nízkého bazálního tonu nejsou podrobně známy.

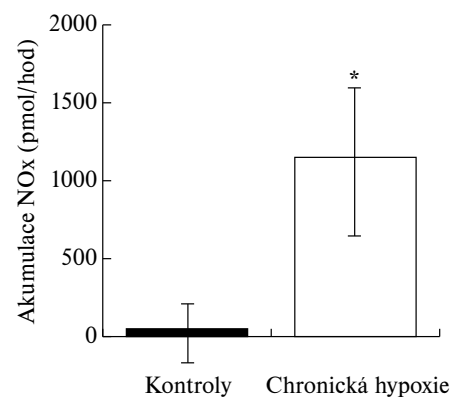
Na rozdíl od systémové cirkulace působí hypoxie v plicní cirkulaci lokální vazokonstrikci (11). Tato hypoxická plicní vazokonstrikce napomáhá distribuci průtoku krve přednostně do lépe ventilovaných částí plic, a tím významně přispívá k optimalizaci oxygénace krve. Mechanismus této fyziologicky významné odpovědi není dostatečně jasný (11).

Chronické poškození plicních cév se manifestuje plicní hypertenzí, na níž se kromě zvýšení cévního tonu podílí také proliferace komponent cévní stěny (8). Ta vede ke ztluštění cévní stěny a zúžení lumen. Přestože různé formy plicní hypertenze jsou poměrně časté a jsou spojeny se značnou morbiditou a mortalitou, mechanismus této poruchy není jasný (8). Proto jsou i možnosti účinné prevence a léčby plicní hypertenze omezené.

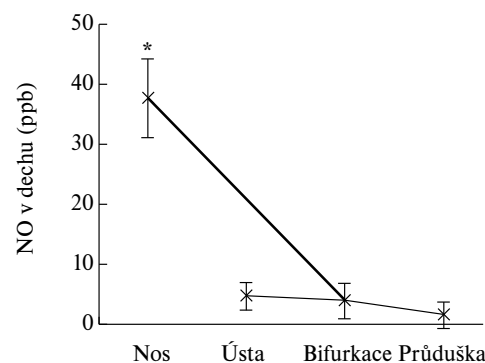
V posledním desetiletí byl objeven biologický význam endogenního oxidu dusnatého (NO) (15,18). Velmi rychle byly nashromážděny důkazy potvrzující, že tato jednoduchá molekula, produkovaná kromě jiného cévním endotelem, hraje velmi významnou úlohu v řadě fyziologických funkcí, včetně regulace systémového cévního tonu. Oxid dusnatý má vazodilatační a antiproliferativní vlastnosti (18). Bylo přirozené klást si otázku, zda má NO podobně důležitou roli také v regulaci plicních cév, a to jak ve zdraví, tak i při plicní hypertenzi. Tento článek shrnuje pokusy, jejichž cílem bylo nalezení odpovědi na tuto otázku.

Přímá měření koncentrace NO a jeho oxidačních produktů v perfuzátu izolovaných plic ukázala, že - na rozdíl od systémových cév - je bazální úroveň syntézy NO ve zdravých plicních cévách minimální (obr. 1) (14). U lidí tuto skutečnost nepřímou potvrzuje zjištění, že v dechu zdravých osob nelze detekovat NO pocházející z plicní cirkulace, a to ani při použití vysoce citlivé chemiluminescenční metody (obr. 2) (4). Akutní (2,3,6,9,13,14) nebo chronické (9) podávání inhibitorů NO syntázy působí systémovou, ne však plicní vazokonstrikci (obr. 4 a 5). U lidí působí plicní vazokonstrikci až velmi vysoké dávky inhibitoru NO syntázy; nižší dávky, které působí výraznou systémovou vazokonstrikci, jsou v plicích bez účinku (19). To vede k podezření, že plicní vazokonstrikce při vysoké dávce může být důsledkem jiných účinků těchto farmak než inhibice NO syntázy (1). V normálním plicním oběhu tedy NO pravděpodobně nehraje významnou úlohu v regulaci bazálního cévního tonu.

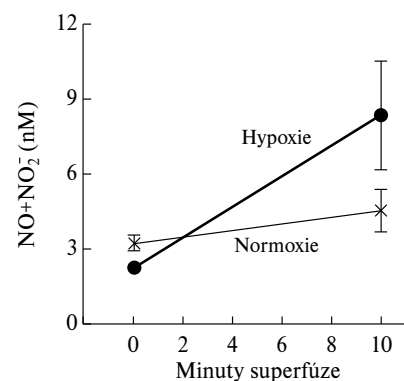
Při akutní hypoxické plicní vazokonstrikci syntéza NO v plicní cirkulaci stoupá (2,3,6,9,13,14). Uplatňuje se při tom jak hemodynamický vliv vazokonstrikce (syntéza NO stoupá i při plicní vazokonstrikci vyvolané jinými podněty), tak i přímé působení hypoxie (syntéza NO stoupá při akutní hypoxii i v kultuře plicních endoteliálních buněk, které nejsou vystaveny žádným změnám mechanických vlivů) (obr. 3) (10). Zvýšená syntéza NO při akutní hypoxii je pravděpodobně zpětnovazebním kompenzačním mechanismem bránícím přílišnému vzrůstu intravaskulárního tlaku, který by mohl poškodit plicní cévy anebo nadměrně namáhat pravou srdeční komoru. Tyto výsledky odmítají dříve navrhovanou hypotézu, podle níž by hypoxická plicní vazokonstrikce mohla být důsledkem hypoxického snížení produkce vazodilatačního NO.



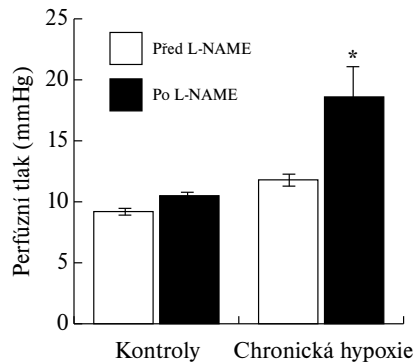
Obr. 1: Akumulace NO a jeho oxidačního produktu, NO_2 , v perfuzátu izolovaných plic je minimální u normálních potkanů a zvýšená u potkanů s chronickou hypoxickou plicní hypertenzí (14). Hodnota u kontrol se statisticky významně neliší od nuly, zatímco hodnota u chronicky hypoxických potkanů ano. Data jsou průměry \pm střední chyby průměru (SEM). * $P \leq 0,05$ oproti kontrolám.



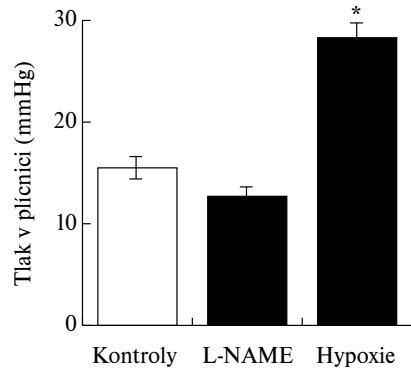
Obr. 2: Vzduch vydechaný z distálních dýchacích cest člověka obsahuje minimum NO (4). Bifurkace - bifurkace trachey. Data jsou průměry \pm SEM. * $P \leq 0,05$.



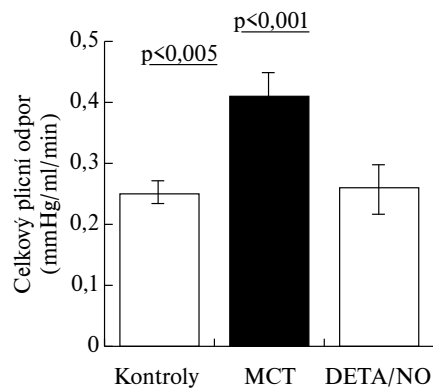
Obr. 3: Akutní hypoxie zvyšuje uvolňování NO z kultury plicních endoteliálních buněk do superfuzátu (10). NO a jeho oxidační produkt NO_2 byly měřeny na začátku a na konci deseti-minutové superfúze buněk normoxickým ($\text{PO}_2 = 152$ mmHg) nebo hypoxickým ($\text{PO}_2 = 37$ mmHg) roztokem. Data jsou průměry \pm SEM. * $P < 0,05$ oproti času 0.



Obr. 4: Akutní inhibice NO syntázy (N^{ω} -nitro-L-arginin metylester, 10^{-6} M) působí signifikantní plicní vazokonstrikci v plicích izolovaných z chronicky hypoxických potkanů, ne však u potkanů kontrolních (14). Data jsou průměry \pm SEM. * $P < 0,05$.



Obr. 5: Chronická inhibice NO syntázy (N^{ω} -nitro-L-arginin metylester, 1,85 mM v pitné vodě, 3 týdny) nesimuluje chronickou hypoxickou plicní hypertenzi (9). Data jsou průměry \pm SEM. * $P < 0,05$.



Obr. 6: Opakované inhalace aerosolu dietyltriamin/NO (DETA/NO, 50 μ mol) selektivně redukuje experimentální plicní hypertenzi vyvolanou u laboratorních potkanů injekcí monokrotalinu (MCT) (12). Data jsou průměry \pm SEM.

První experimentální údaje zaměřené začátkem devadesátých let specificky na úlohu NO v plicní hypertenzi byly interpretovány v tom smyslu, že chronická hypoxie působí plicní hypertenzi tím, že inhibuje vysokou bazální syntézu vazodilatačního NO v plicních cévách (5). Tato představa byla nejdříve zpochybněna nálezy svědčícími proti existenci fyziologicky významné bazální plicní syntézy NO (viz výše). Další práce prokázala, že endogenní syntéza NO je při chronické hypoxické plicní hypertenzi zvýšená. Ukázala to jak přímá měření koncentrace NO a jeho metabolitů v perfuzátu izolovaných plic (obr. 1) (14), tak i přítomnost silné vazokonstriční odpovědi na inhibici NO syntázy v plicích chronicky hypoxických potkanů (obr. 4) (3,14). V plicích potkanů normoxických takováto odpověď není. Navíc chronická inhibice NO syntázy nesimuluje chronickou hypoxickou plicní hypertenzi (obr. 5) (9). Dále bylo zjištěno, že endotel normálních, zdravých periferních plicních cév prakticky neobsahuje NO syntázu, avšak při chronické hypoxické plicní hypertenzi exprese NO syntázy v těchto cévách výrazně vzrůstá (20).

Jedním z hlavních problémů terapie plicní hypertenze je skutečnost, že vazodilatační nejsou selektivní pro plicní (oproti systémové) cirkulaci (16). Terapeutické použití celkově podaných vazodilancií (i.v., p.o., sublinguálně) pro plicní hypertenzi je tedy výrazně omezeno rizikem systémové hypotenze a šoku. První látkou, která působí selektivní plicní vazodilaci (kromě kyslíku v některých případech), je inhalace plynného NO. To je umožněno skutečností, že NO je velmi rychle inaktivován hemoglobinem (17). Vdechnutý NO prochází z alveolů do krve přes hladký sval ve stěně periferních plicních cév a vyvolá přitom jejich dilataci. Jakmile se však dostane do krve, je inaktivován hemoglobinem dříve, než může dosáhnout systémových cév.

Léčba inhalací NO, prováděná zatím pouze experimentálně ve špičkových střediscích, je zejména úspěšná pro překonání akutních a subakutních plicních hypertenzních krizí, např. u novorozenců, při syndromu dechové tísně dospělých či při některých pooperačních stavech. Řada forem plicní hypertenze (např. primární plicní hypertenze nebo plicní hypertenze komplikující chronické obstrukční plicní nemoci) má však chronický průběh, a v těchto případech se dlouhodobá inhalace NO jeví jako obtížně použitelná. NO má na vzduchu poločas pouhých několik sekund, takže je pravděpodobné, že by inhalace musela být nepřetržitá (tak tomu ostatně je i při subakutním použití). Pacient by tedy musel mít stále při sobě tlakovou nádobu s vysokou koncentrací NO. Náhodný únik tohoto koncentrovaného NO (který by nemusel být snadno odhalen, protože NO není vidět ani cítit) by vzhledem k jeho extrémní toxicitě mohl představovat značné riziko pro pacienta i jeho okolí.

Rozhodli jsem se proto testovat možnost využití NONOátů pro terapii plicní hypertenze. NONOáty neboli NO adukty jsou komplexy NO s nukleofilními látkami. Jsou-li rozpuštěny ve vodném roztoku s přibližně normálním pH, uvolňují spontánně NO, a to stálou a predikovatelnou rychlostí. Naše studie byla založena na úvaze, že bude-li NONOát vdechnut jako aerosol, může se uchytit na stěnách distálních dýchacích cest a alveolů a nějakou dobu tam setrvat. NO uvolňovaný po tuto dobu pak bude moci působit selektivní plicní vazodilataci.

Tuto hypotézu jsme testovali s použitím dietyltriamin/NO (DETA/NO) u laboratorních potkanů, u nichž byla nejdříve vyvolána plicní hypertenze intramuskulární injek-

cí alkaloidu monokrotalinu (12). Zjistili jsme, že opakované inhalace aerosolu roztoku DETA/NO selektivně snížily plicní cévní odpor, a to na úroveň stejnou jako u kontrol, kterým nebyl injikován monokrotalin (obr. 6). Tato procedura má tedy potenciál stát se vhodnou léčbou chronické plicní hypertenze. Její výhodou by byla zejména minimální zátěž pro pacienta.

Závěrem lze konstatovat, že oxid dusnatý tedy hraje při akutní hypoxické plicní vazokontrikci i při chronické plicní hypertenzi výraznou úlohu, i když opačnou, než bylo původně očekáváno. Jeho syntéza se totiž za těchto stavů zvyšuje (výjimkou mohou být terminální stadia plicní hypertenze, kdy je endotel tak poškozen, že jeho schopnost tvořit NO může klesat (7)). Tato zvýšená syntéza NO zřejmě působí jako zpětnovazební pojistka proti přílišnému zvýšení intravaskulárního tlaku, které by jinak mohlo vést k poškození cévní stěny či pravostrannému srdečnímu selhání. Přesto má exogenní podávání NO, např. formou opakovaných inhalací aerosolu NO donoru, schopnost zredukovat chronickou plicní hypertenzi.

Literatura

1. Archer SL, Hampl V. NG-monomethyl-L-arginine causes nitric oxide synthesis in isolated arterial rings: trouble in paradise. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;188:590-6.
2. Archer SL, Tolins JP, Raji L, Weir EK. Hypoxic pulmonary vasoconstriction is enhanced by inhibition of the synthesis of an endothelium derived relaxing factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;164:1198-205.
3. Barer G, Emery C, Stewart A, Bee D, Howard P. Endothelial control of the pulmonary circulation in normal and chronically hypoxic rats. *J Physiol* 1993;463:1-16.
4. Dillon WC, Hampl V, Schultz PJ, Rubins JB, Archer SL. Origins of breath nitric oxide in humans. *Chest* 1996;110:930-8.
5. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539-47.
6. Fox GA, Paterson NAM, McCormack DG. Effect of inhibition of NO synthase on vascular reactivity in a rat model of hyperdynamic sepsis. *Am J Physiol* 1994;36:H1377-H82.
7. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
8. Hampl V. Hypoxická plicní hypertenze. *Cesk Fyziol* 1991;40:255-71.
9. Hampl V, Archer SL, Nelson DP, Weir EK. Chronic EDRF inhibition and hypoxia: effects on pulmonary circulation and systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 1993;75:1748-57.
10. Hampl V, Cornfield DN, Cowan NJ, Archer SL. Hypoxia potentiates nitric oxide synthesis and transiently increases cytosolic calcium levels in pulmonary artery endothelial cells. *Eur Respir J* 1995;8:515-22.
11. Hampl V, Herget J. Possible mechanisms of oxygen sensing in the pulmonary circulation. *Physiol Res* 1991;40:463-70.
12. Hampl V, Tristani-Firouzi M, Hutsell TC, Archer SL. Nebulized nitric oxide/nucleophile adduct reduces chronic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 1996;31:55-62.
13. Hasunuma K, Yamaguchi T, Rodman DM, O'Brien RF, McMurtry IF. Effects of inhibitors of EDRF and EDHF on vasoreactivity of perfused rat lungs. *Am J Physiol* 1991;260:L97-L104.
14. Isaacson TC, Hampl V, Weir EK, Nelson DP, Archer SL. Increased endothelium-derived nitric oxide in hypertensive pulmonary circulation of chronically hypoxic rats. *J Appl Physiol* 1994;76:933-40.
15. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
16. Peacock A. Vasodilators in pulmonary hypertension. *Thorax* 1993;48:1196-9.
17. Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993;88:2884-7.
18. Sedláček J. NO: nový typ mezibuněčné komunikace. *Cesk Fyziol* 1993;42:11-7.

19. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994;89:2035-40.
20. Xue C, Rengasamy A, Lecras TD, Koberna PA, Daily GC, Johns RA. Distribution of NOS in normoxic vs. hypoxic rat lung: upregulation of NOS by chronic hypoxia. *Am J Physiol* 1994;11:L667-L78.

*Doc. RNDr. Václav Hampl, CSc.,
Ústav fyziologie 2. LF UK,
Plzeňská 130/221,
150 00 Praha 5.*

Technika GTR (Guided tissue regeneration) versus technika CGM (Cementum-impregnated gelatinous membrane): Histologické srovnání GTR a CGM v efektivnosti tvorby nového závěsného aparátu

Některé dřívější zprávy naznačovaly, že metoda řízené tkáňové regenerace (GTR) dosahuje pouze částečné regenerace a vyvolává spíše vazivové srůsty než tvorbu skutečných periodontálních vazů. Proto byla vyvinuta alternativní metoda, využívající želatinové membrány smíchané s částicemi bovinního cementu (CGM).

Autoři této studie srovnávají efekt léčby při použití techniky GTR a CGM.

Na třech pokusných opicích *Macacus fuscatus* (bez onemocnění periodontia) byly po odklopení mukoperiostálních laloků vytvořeny na bukalní straně horních malých řezáků a druhých premolárů defekty kosti a v jejich rozsahu kompletně odstraněn cement z povrchu kořene zubů. Autoři pokryli obnažené kořeny pravých a levých řezáků a druhých premolárů střídavě CGM a GTR membránami. Po čtyřech týdnech membrány GTR odstranili a po šesti týdnech zvířata utratili a připravili vzorky pro histologické vyšetření.

Po aplikaci CGM se mikroskopicky prokázala tvorba nového, většinou acelulárního cementu, nových, funkčně orientovaných periodontálních vazů a přilehlé kosti. Aplikace GTR membrány vedla k tvorbě kosti podobné cementu a ankylóze. Pokud se objevila novotvorba periodontálních vazů, nebylo jejich uspořádání od kosti k cementu, ale nefunkčně paralelně s povrchem kořene. Těž zaznamenali povrchovou resorpci kořene zubu.

Autoři přičítají značný vliv přítomnosti specifických cementových proteinů jako regulujících faktorů pro buněčnou diferenciaci, regeneraci a následnou novotvorbu periodontálního attachmentu. Vzhledem k přítomnosti těchto faktorů v částicích bovinního cementu obsaženého v membránách CGM jeví se využití těchto membrán jako perspektivní ve stimulaci novotvorby fyziologického attachmentu i u lidí.

Suwa K. Guided tissue regeneration (GTR) versus cementum-impregnated gelatine membrane (CGM) techniques: A histologic comparison of relative effectiveness in promoting periodontal attachment *J Osaka Dent Univ* 1997;311:11-7.

P. Bednář

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 43, 1998, 7-8, 153-154

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

OXID DUSNATÝ

Bohuslav Král

II. interní klinika LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: doc. MUDr. J. Bureš, CSc.)

Kyslíčníky dusíku, včetně oxidu dusnatého (NO), jsou plyny přítomné v atmosférickém vzduchu, kam se dostávají s výfukovými plyny automobilů a domácích plynových spotřebičů. Jsou považovány za znečišťovače vzduchu se škodlivými účinky na dýchací systém.

V roce 1987 však byl Palmarem a nezávisle Ignarrem identifikován oxid dusnatý jako molekula produkovaná endotelem cév, dříve nazývaná EDRF (endothelium derived releasing factor) a byla poznána jeho syntéza z L-argininu (2,3). V roce 1992 byl NO časopisem *Science* označen molekulou roku (1).

Od té doby bylo identifikováno množství regulačních funkcí NO v různých orgánech za normálních i patologických stavů. V respiračním systému je regulační role oxidu dusnatého na udržování tonu dýchacích cest i tonu cévního systému za fyziologických i patologických stavů předmětem četných studií v experimentu i v klinických pozorováních, výsledky nejsou zatím zcela jednoznačné (1).

Úloha NO v obranných mechanismech dýchacího systému byla v poslední době zdůrazněna a L-arginin-NO cesta aktivace makrofágové a neutrofilové fagocytární aktivity je důležitou ochranou organismu nejen při bakteriálních, virových, mykotických, parazitárních infekcích, ale i v protinádorové obraně (1).

Regulační roli hraje NO rovněž v regulaci mukociliární clearance, zprostředkuje zvýšení frekvence kmitání řasinek po podání beta-2 stimulancií.

Na druhé straně zvýšená produkce NO může u akutního plicního inzultu zvýšenou produkcí kyslíkových radikálů vést k oxidativnímu tkáňovému poškození.

Role NO v autoregulaci diferenciaci Th1 a Th2 lymfocytů může hrát důležitou úlohu v patogenezi bronchiálního astmatu a v poškození epiteliálních buněk.

Další porozumění funkcím NO v plicích pravděpodobně povede k novým terapeutickým přístupům některých plicních chorob a měřený NO ve vydechaném vzduchu se zdá již nyní být cenným ukazatelem aktivity zánětlivých procesů v dýchacích cestách, např. u astmatu.

Následující čtyři sdělení v tomto čísle Lékařských zpráv uvádějí podrobněji některé novější poznatky z experimentálních i klinických prací o úloze NO v patogenezi hypo-

xické plicní hypertenze, o možnostech terapeutického ovlivnění plicní hypertenze inhalací oxidu dusnatého a o prvních zkušenostech z monitorace zánětlivých dějů v dýchacích cestách u nemocných s bronchiálním astmatem.

Literatura

1. Al-Ali MK, Howarth PH. Nitric oxide and the respiratory system in health and disease. *Respir Med* 1998;92:701-15.
2. Ignarro LJ et al. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9265-9.
3. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the obligatory activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.

*Prof. MUDr. Bohuslav Král, CSc.,
II. interní klinika FN,
500 05 Hradec Králové.*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 43, 1998, 7-8, 155-162

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

VÝZNAM OXIDU DUSNATÉHO U KRITICKY NEMOCNÝCH

Renata Pařížková, Vladimír Černý, Pavel Dostál

Klinika anesteziologie a resuscitace LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: MUDr. V. Černý)

Summary

Nitric oxide in critically ill patients.

Nitric oxide (NO) produced by the endothelium in consequence to different stimuli is known as a potent endogenous vasodilator. The lack of or the overproduction of NO might cause serious consequences for patient. The overview outlines as schema of synthesis, metabolism and importance of endogenous NO in organism. NO is used in inhalation for treatment of pulmonary hypertension and oxygenation disturbance. The review of experience with applications of NO in patients with ARDS is described including case report.

Key words: Nitric oxide; Inhalation; Critical care

Souhrn

Oxid dusnatý (NO) produkovaný endotelem jako odpověď na různé podněty je mohutný endogenní vazodilatátor. Jeho nedostatek nebo nadbytek může mít pro nemocného závažné důsledky. V přehledu uvádíme syntézu, metabolismus a význam endogenního NO v organismu. NO je využíván terapeuticky v inhalační formě v indikacích plicní hypertenze a poruchy oxygenace. Autoři uvádějí přehled výsledků používání NO u nemocných s ARDS včetně kasuistiky.

Úvod

Oxid dusnatý je endogenní vazodilatační látka produkovaná endotelem jako odpověď na chemické a fyzikální stimuly. V roce 1980 Furchgot a Zawadský referovali o acetylcho-

linem spouštěné, endotelem produkované látky s mohutným relaxačním účinkem na buňky hladkého svalstva (1), která byla nazvána Endothelium-derived relaxing factor (EDRF). V roce 1987 byla Palmerem identifikována jako oxid dusnatý (2). NO se uplatňuje též jako neurotransmitter a látka imunomodulační, která hraje roli ve fyziologických i patologických stavech kardiovaskulárního, plicního, renálního, gastrointestinálního a nervového systému. S cytokiny a adhezivními molekulami patří mezi hlavní mediátory uplatňující se v kritických stavech.

Fyziologie a patofyziologie NO

Syntéza a metabolismus

NO je látka s malou molekulou a krátkým biologickým poločasem, která volně difunduje přes buněčné membrány. Vzniká v buňce pomocí aktivované NO syntetázy (NOS) při konverzi L-argininu na L-citrulin. Přestože NOS je tvořena mnoha buněčnými typy, existují dvě hlavní formy: konstitutivní syntetáza (cNOS) - endoteliální a neuronální a indukibilní syntetáza (iNOS). cNOS se nachází i v trombocytech, dřeni nadledvin, v macula densa ledvin, kde dochází k trvalému uvolňování malých množství NO. cNOS je aktivována komplexem calmodulinu s ionty kalcia, jehož influx je spuštěn reakcí látek (bradykinin, acetylcholin, ATP, serotonin, substance P, histamin) s membránovým receptorem či nervovým akčním potenciálem. iNOS je produkována makrofágy, endotelem, hepatocyty, buňkami hladkého svalstva nezávisle na koncentraci kalcia po aktivaci proinflatorními cytokiny TNF alfa, IL-1 a vede k nadprodukcí NO.

V reakcích s kyslíkem je NO nestálý a snadno vytváří škodlivé metabolity vyšších oxidů dusíku. V plynné fázi reaguje NO s kyslíkem za tvorby toxického NO₂, který může vést k poškození plice až vývoji plicního edému. V roztoku reaguje NO se superoxidovým aniontem za vzniku peroxynitritu. Další metabolit NO₃ reaguje s oxyhemoglobinem za vzniku methemoglobinu, reakcí s redukováným hemoglobinem vzniká nitrosylHb a vysoce reaktivní kyslíkové radikály.

Význam endogenního NO v organismu

Vzniklý NO difunduje do buněk hladkého svalstva, kde aktivací guanylylcyklázového systému konvertuje guanosin trifosfát (GTP) na cyklický guanosinmonofosfát (cGMP), dochází k aktivaci proteinkináz s defosforylací myosinových lehkých řetězců a relaxaci hladkého svalstva.

Kardiovaskulární systém

Za fyziologických okolností dochází v závislosti na arteriálním průtoku k bazální tvorbě NO, který je jedním z hlavních regulátorů systémové a plicní cévní rezistence, distribuce srdečního výdeje, koronární a cerebrální cirkulace, moduluje renální regulaci krevního tlaku. Snížená produkce NO vede k vazospasmům, k systémové a plicní hypertenzi. Nedostatečná produkce NO se sklonem k vazokonstrikci a trombóze je dávaná do vztahu k výskytu diabetes mellitus, obezité a kardiovaskulárním onemocněním - ateroskleróze, hypercholesterolemii, ICHS. Mechanismem tvorby NO působí vazodilataci nitráty a ACE inhibitory.

Respirační systém

NO způsobuje bronchodilataci ovlivněním buněk hladké svaloviny bronchů a dále prostřednictvím nonadrenergických a noncholinergických nervů. NO je produkován ve vysoké koncentraci v paranasálních dutinách, ale význam autoinhalace z horních dýchacích cest na fyziologickou regulaci poměru ventilace-perfuze není dosud znám (3).

Nervový systém

Endogenní NO je neurotransmitter v mozku, míše a periferním nervovém systému. Reguluje uvolňování hormonů v hypothalamo-hypofyzární ose. Je spojován s neurotoxickou glutamátovou a ovlivněním cévního tonu u mozkových ischemií, s chronickými degenerativními onemocněními, senilní demencí Alzheimerova typu. NO se jako neurotransmitter účastní vnímání bolesti, kde působí antinocicepčně.

Gastrointestinální trakt

NO se jako neurotransmitter uplatňuje v myenterickém plexu GIT, kde ovlivňuje jeho motilitu. Nedostatek neuronální cNOS byl popsán u achalázie jícnu, Hirschsprungovy choroby, hypertrofické stenózy pyloru. Je studován přínos NO v diagnostice specifických střevních onemocnění M. Crohn a ulcerózní kolitidy.

Koagulační a imunitní systém

Antitrombotický efekt NO je způsoben inhibicí adheze a agregace trombocytů. NO moduluje zánětlivou odpověď organismu snížením leukocytární adheze a infiltrace v mikrocirkulaci a alterací uvolňování cytokinů. NO se účastní programované smrti buňky - apoptózy. Nadprodukce NO způsobená aktivací iNOS bradykininem a histaminem se uplatňuje u anafylaktické reakce.

NO v patogenezi septického šoku u kriticky nemocných

U nemocných v septickém šoku je charakteristická nadprodukce NO, způsobená aktivací iNOS endotoxinem, TNF alfa, IL-1. Excesivní produkce NO způsobuje vazodilataci s poklesem systémové cévní rezistence, hypotenzi, je snížena citlivost na vazokonstrikční látky typu noradrenalinu. Na myokard působí NO negativně chronotropně a inotropně působením cGMP, který má přímý kardiodepresivní efekt snížením intracelulárního kalcia v myocytech, antagonizuje pozitivně inotropní efekt katecholaminů, snižuje obsah cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v myocytech. NO reaguje s volnými kyslíkovými radikály za tvorby peroxynitritu, který poškozuje buněčné membrány, a tak snižuje funkci kardiomyocytů. Vazbou na hemové skupiny proteinů se uplatňuje v cytochromovém elektronovém transportu a limituje aerobní metabolismus buněk. Vysoké koncentrace NO mají toxický vliv na mikroorganismy a jsou hlavním mechanismem obrany proti intracelulárním patogenům. Cytotoxický efekt NO je dán inaktivací enzymů a poškozením DNA přímo oxidem dusnatým a tkáňovým poškozením peroxynitritovým aniontem.

Inhalační aplikace NO

Patofyziologické mechanismy účinku

Inhalovaný NO volně difunduje z alveolů do svaloviny plicních cév a způsobuje lokální vazodilataci. Inhalovaný oxid dusnatý je absorbován v 50-80 % , ale vzhledem k jeho rychlé inaktivaci hemoglobinem nedochází k nežádoucím systémovým účinkům. Způsobuje vazodilataci plicních cév v dobře ventilovaných oblastech, dochází k redistribuci krevního průtoku do těchto částí plic, k poklesu plicního zkratu, snížení nepoměru ventilace-perfuze a zlepšení oxygenace. Ke zlepšení oxygenace dochází již od dávek 0,01 ppm, ve vysokých koncentracích okolo 100 ppm dochází k poklesu oxygenace a zvýšení plicního zkratu. Tento efekt je vysvětlován ztrátou neselektivnosti plicní vazodilatace, kdy dochází k difuzi NO do neventilovaných alveolů, k místní vazodilataci a zvýšení plicního zkratu. U některých nemocných vede vazodilatace k poklesu plicní cévní rezistence a tlaku v arteria pulmonalis. Tento efekt se uplatňuje především u aktivní vazokonstrikce, v cévách s anatomickou přestavbou stěny je tento mechanismus nevýrazný. K poklesu MPAP dochází při koncentracích od 1 ppm, se vzestupem dávky dochází k trvalému poklesu tlaku (4), je popisován příznivý vliv inhalovaného NO na dysfunkci pravé komory. Inhalační podání NO působí snížení lokální adheze a aktivace leukocytů a snížení lokální produkce cytokinů, což se může příznivě uplatnit v imunomodulaci akutního respiračního distress syndromu (ARDS).

Indikace inhalační aplikace NO

1. *Plicní hypertenze (viz práce prof. Krále)*
 - primární plicní hypertenze,
 - perzistující hypertenze novorozenců (PPHN),
 - plicní hypertenze u kongenitálních srdečních vad,
 - kardiologie,
 - plicní hypertenzní krize se známkami pravostřanného selhání,
 - kongenitální diafragmatická hernie.
2. *Porucha oxygenace*
 - respirační distress syndrom novorozenců (RDS) - viz práce prof. Krále,
 - chronická obstrukční plicní nemoc (COPD) - viz práce prof. Krále,
 - ARDS.

NO a ARDS

Hypoxická plicní vazokonstrikce (HPV) je kompenzační reakcí na akutní hypoxii, která moduluje distribuci plicní perfuze do ventilovaných alveolů, snižuje plicní zkrat a zlepšuje výměnu plynů v plicích. ARDS může být provázen plicní hypertenzí, na které se podílí aktivní vazokonstrikce (HPV, převaha vazokonstrikčních látek nad vazodilatačními). Systémové podání vazodilatačních látek vedlo k mírnému snížení plicní cévní rezistence (PVR), poklesu systémové cévní rezistence (SVR) a zhoršení oxygenace. Experimentální výsledky zlepšení oxygenace po podání NO u hypoxické plicní vazo-

konstrikce (5) byly potvrzeny v klinických studiích, kde NO v dávce 40 ppm zlepšil oxygenaci bez ovlivnění SVR či srdečního minutového výdeje (CO) (6).

U nemocných s ARDS je mechanismus HPV porušen nadprodukcí NO, což může vést k neselektivní plicní vazodilataci se zvýšením plicního zkratu a zhoršením oxygenace. Podáním inhibitorů iNOS u ARDS způsobeného endotoxinemii došlo ke zhoršení plicní hypertenze bez zlepšení oxygenace. Kombinací inhibitorů iNOS a inhalace NO došlo ke zlepšení poměru ventilace perfuze, snížení zkratu a zlepšení oxygenace (7).

Poprvé bylo inhalační podání NO u 10 nemocných s ARDS publikováno Roissantem (8), který zaznamenal při použití 18 ppm snížení systémového krevního tlaku (MAP), zlepšení oxygenace, snížení plicního zkratu. Nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky ani při dlouhodobém podávání (3-53 dní) v dávkách 5-20 ppm. Náhlé krátkodobé vysazení bylo následováno zvýšením MAP a zhoršením oxygenace.

V Roubyho studii byl prokázán vliv NO na oxygenaci v dávce do 10 ppm, další zvyšování až do 80 ppm nebylo provázeno dalším zlepšením oxygenace (9). V novější studii (10) prokazuje vliv malých dávek NO 0,1-2 ppm na pokles MPAP a PVR, zvýšení paO_2 cestou snížení plicního zkratu, mírný pokles $paCO_2$ redukcí mrtvého prostoru. Tyto změny byly dosaženy beze změn systémových hemodynamických parametrů, zvýšených koncentrací methemoglobinu a NO_2 .

Pro zvýšení efektu podávaného NO bylo zkoumána kombinace s i.v. podáním selektivním plicním vazokonstriktorem almitrinem. Kombinace těchto látek vedla ke zvýšení paO_2 i ke zvýšení plicní cévní rezistence oproti samostatnému NO (11,12).

Příznivý vliv NO na paO_2 a na plicní hypertenzi byl opakovaně prokázán, existuje ale pouze málo dat sledujících vliv této terapie na morbiditu a mortalitu nemocných. V retrospektivní studii Roissanta (13) nebyl nalezen rozdíl v mortalitě, stejně jako v práci Dellingera (14), kde přes zkrácení doby mechanické ventilace nedošlo ke snížení mortality u NO skupiny.

Přes vzestupnou tendenci používání inhalačního NO existují v současné době pouze tři randomizované kontrolované studie.

1. V prospektivní studii podporované firmou AGA nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi skupinou s NO a skupinou kontrolní ve zvratu plicního poškození (ALI) (63 vs 61 %) (NO vs kontrolní), 30. den vyžadovalo 19 vs 16 % nemocných pobyt na jednotce intenzivní péče (ICU), nebyly zjištěny rozdíly v dimisi nemocných ve 30. dni hospitalizace, mortalitě ke 30. dni (44 vs 40 %) a k 90. dni (52 vs 44 %). Ve skupině s NO byl zjištěn častější výskyt renálního poškození s nutností použití eliminačních technik (35 vs 16 %). V této skupině byly hlášeny tendence k častějšímu výskytu infekcí a oběhového selhávání a studie byla zastavena.
2. Francouzská nepublikovaná, dvojitě slepá, multicentrická studie (15) neshledala rozdíly mezi skupinou s NO a skupinou kontrolní v délce ventilace ani v mortalitě.
3. Dvojitě slepá, randomizovaná, multicentrická studie (podp. firmou Ohmeda) probíhající v USA zveřejnila výsledky II. fáze klinických zkoušek (14). 177 nemocných s ARDS bylo randomizováno do skupin, kde bylo podáváno placebo, dále NO v dávkách od 1,25 do 80 ppm. Jako responderi byli uvedeni nemocní, u kterých došlo ke zvýšení paO_2 o 20 % (celkem 60 % nemocných) vs placebo 24 %, nebyl rozdíl mezi jednotlivými skupinami. Ve skupinách s NO došlo k signifikantnímu zvýšení oxygenace v prvních 4 hodinách a zlepšení oxygenačního indexu v prvních 4 dnech. Bylo

zaznamenáno snížení MPAP. Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě mezi skupinami a placebo skupinou 32 vs 30 %, počtu nemocných s arteficiální ventilací v den ukončení studie (28. den) a počtu dní potřebných k dosažení oxygenačních kritérií pro odpojení. Nebyly zjištěny rozdíly v nežádoucích účincích. U skupiny s dávkou 80 ppm bylo podávání přerušeno pro zhoršování oxygenace, která je vysvětlována ztrátou selektivního vazodilatačního účinku. Pouze ve skupině s dávkou 5 ppm došlo k signifikantně častějšímu odpojení od ventilátoru 28. den v 62 vs 44 % u placebo skupiny. V této skupině byl i pokles v mortalitě 24 vs 30 %, který ale nedosáhl statistické významnosti. V tomto roce je očekáváno ukončení III. fáze studie.

Sledování mortality jako end-point studií se nezdá být vhodné, protože bezprostřední příčinou úmrtí nemocných na ICU nebývá hypoxemie či pravostanné selhání, a to ani u nemocných se závažným ARDS, ale primární příčina vedoucí k ARDS či multi-organové selhání.

Kontraindikace inhalační aplikace NO

- intrakraniální krvácení v anamnéze (4 týdny),
- nekontrolované plicní krvácení,
- závažné levostranné srdeční selhávání,
- methemoglobinemie,
- terminální stav,
- gravidita.

Nežádoucí účinky

- toxicita metabolitů NO - cytotoxicita, porucha mukociliárního transportu, destrukce alveolárních buněk, vzestup cévní permeability v plicích, při NO₂ nad 2 ppm redukovat dávku či vložit absorbér,
- tvorba methemoglobinu - při vzestupu koncentrace na 5 % je nutná redukce dávky,
- prodloužení krvácivosti - riziko systémového krvácení, plicní hemorragie,
- nefrotoxicita - způsobena vysokou koncentrací nitrátů,
- mutagenita - animální studie při vysokých dávkách nad 100 ppm,
- NO dependence - při prolongovaném podávání, při náhlém vysazení možnost závažné hypoxemie a plicní hypertenze.

Technika aplikace

Vzhledem k velké variabilitě odezvy a časově závislým změnám v reaktivitě na podání NO je nutné dávkování přísně individualizovat. Nemocným je NO aplikován ve stoupajících dávkách do účinné koncentrace. Je snahou používat co nejnižší koncentrace k eliminaci nežádoucích účinků, dlouhodobé podávání vyšších koncentrací NO než 20 ppm není vhodné. Nemocným, kteří na terapii NO nereagují (non-responders), je NO vysazen, po časovém intervalu 12-24 hodin je opět aplikován a je sledován efekt terapie. Pro bezpečné podávání je nutná aplikace přesně definovaného množství NO, analýza koncentrace jak v inspirační, tak v expirační fázi, kontinuální měření toxických produktů oxidace NO (především NO₂) a minimální zpoždění při měření (16). K monitoraci kon-

centrace NO a jeho metabolitů slouží chemiluminiscenční nebo elektrochemické analyzátoři, je sledována hladina methemoglobinu. Pro zachování stálé koncentrace NO ve vdechované směsi je NO aplikován do inspirační větve dýchacího okruhu s využitím režimu s konstantním průtokem plynů. Při tlakově řízených režimech je stálá koncentrace zachována pomocí zařízení, které modifikuje přívod NO dle měnicího se průtoku plynů. NO je podáván sekvenčně (pouze v době inspiria) nebo kontinuálně (v průběhu celého dechového cyklu), kdy dochází ke kolísání koncentrace NO během dechového objemu. Některé nové typy ventilátorů mají zabudovaný modul pro aplikaci NO (Servo 300 Siemens-Elma, Sweden, Nodomo Drager, Germany), přístroj Pulmonox firmy Messer Griesheim, Austria lze připojit k různým typům ventilátorů.

Kasuistika

64letá nemocná po pádu z výšky 3 m byla ambulantně ošetřena ve spádové nemocnici s dg. fraktury III.-VI. žebra vpravo. Po týdnu dochází k rozvoji dušnosti, respirační insuficience, poruše koagulace. Pro podezření na plicní embolizaci byla nemocná přeložena na interní oddělení, kde je progredující septický šok komplikován zástavou srdeční s následnou KPCR. Pro progresi multiorganového selhání byla přeložena na naše oddělení k pokračování resuscitační péče. Při přijetí dominuje v klinickém obrazu septický šok s ARDS, oběhovým a neoligurickým renálním selháním. Za invazivního monitorování Swan-Ganzovým katétreem je zahájeno CVVHDF. Vstupní oxygenační index (OI) 100 při ventilaci PCV, FiO₂ 0,8, PEEP 12 cm H₂O. Vzhledem k nutnosti použití toxických koncentrací O₂ přes optimalizaci UPV a infuzní terapie je zahájeno inhalační podávání NO.

Tab. 1: Aplikace NO - vybrané parametry

hod	0	1	2	4	8	18	40	48	54	66	74	84	96	106	120
NO/ppm	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	1	0
FiO ₂	0,7	0,65	0,65	0,65	0,65	0,6	0,6	0,55	0,55	0,55	0,55	0,5	0,55	0,5	0,5
OI	98	126	129	114	114	127	132	151	138	145	158	163	187	216	180
PEEP	12	12	12	12	12	12	12	12	10	12	12	12	12	10	10
MPAP	37	29	31	29	28	28	26	23	26	26	31	30	29	25	32
Qs/Qt	47					39	44		36	31			23		
metHb/%		1,2		0,9		1,3	1,0			2,0			0		

Po zahájení aplikace NO dochází ke zlepšení OI o více než 20 %, poté se mírně snižuje, v dalších hodinách dochází k postupnému zvyšování s možností snižování FiO₂. Snižování OI v 54. hodině je zřejmě v souvislosti s poklesem PEEP, po jeho zvýšení dochází opět ke zlepšení oxygenace. V průběhu terapie dochází k poklesu tlaku v a. pulmonalis, snížení plicního zkratu. Hladina methemoglobinu a NO₂ jsou v nízkých hodnotách. Po vysazení NO dochází ke zhoršení oxygenace i tlaku v plicnici, jehož stupeň nevyžaduje opětovné nasazení NO. Stav nemocné se v následujících dnech lepší, jsou obnoveny renální funkce, přetrvává však porucha vědomí v důsledku hypoxického poškození mozku v průběhu KPCR.

Závěr

Oxid dusnatý je endogenně produkovaná látka, jejíž nadměrná či nedostatečná tvorba má pro nemocného závažné důsledky. Inhalační aplikace NO může zlepšit výměnu plynů v plicích u nemocných s ARDS, snižuje plicní vaskulární rezistenci u plicní hypertenze. Je nutné použít nejnižší účinné dávky, obvykle do 5 ppm, nepřekračovat dlouhodobě dávku 20 ppm. Dávkování a reakční odpověď nemocných je variabilní a přísně individuální. Je nutné zabezpečit maximální bezpečnost nemocného s monitorací NO a jeho metabolitů. Inhalační podávání NO patří mezi nestandardní metody léčby ARDS při selhání konvenčních terapeutických postupů.

Literatura

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;:373-6.
2. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;:524-6.
3. Gerlach H, Roissant R, Pappert D, Knorr M, Falke KJ. Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in the nasopharynx. *Lancet* 1994;343:518-9.
4. Gerlach H, Roissant R, Pappert D, Falke KJ. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23:499-502.
5. Pison U, Lopez FA, Hidelmeyer CF, Roissant R, Falke KJ. Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchanges. *J Appl Physiol* 1993;74:1287-92.
6. Frostell CG, Blomquist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapal WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilatation. *Anesthesiology* 1993;78:427-35.
7. Ogura H, Offner PJ, Saitoh D et al. The pulmonary effect of inhaled nitric oxide synthase inhibition following endotoxemia in a swine model. *Arch Surg* 1995;:...
8. Roissant R, Falke KJ, Lopez FA, Slama K, Pison U, Zapal WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *A Engl J Med* 1993;328:399-405.
9. Rouby JJ, Puybasset L, Mourgéon E, Segal E, Viars P. Respiratory effects of increasing concentrations of inhaled nitric oxide in patients with ARDS. *Anesthesiology* 1993;79:A226 (abstract).
10. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgéon E et al: Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med* 1994;20:319-27.
11. Lu Q, Mourgéon E, Law KJ, Roche S et al. Dose response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:929-43.
12. Wysocki M, Delclaux C, Roupie E et al. Additive effect on gas exchange of inhaled nitric oxide and intravenous almitrine bismesylate in the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1994;20:254-9.
13. Roissant R, Gerlach H, Schmidt-Ruhnke H et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* 1995;107:1107-15.
14. Dellinger RF, Zimmerman JL, Taylor RW et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
15. Groupe d'Etude sur le NO inhalé au cours de l'ARDS (Genoa): Inhaled NO in ARDS: presentation of a double blind randomized multicenter study(abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A590.
16. Pokorný J, Mayer M. Oxid dusnatý - teoretické předpoklady klinické aplikace. *Anest Neodkl Péče* 1998;9:29-32.

*MUDr. Renata Pařízková,
Klinika anesteziologie a resuscitace FN,
500 05 Hradec Králové.*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 43, 1998, 7-8, 163-166

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

OXID DUSNATÝ (NO) VE VYDECHOVANÉM VZDUCHU ASTMATIKŮ - SLEDOVÁNÍ AKTIVITY ZÁNĚTU

Zdeňka Paráková

Klinika tuberkulózy a respiračních onemocnění LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: MUDr. I. Špásová, CSc.)

Summary

NO in exhaled air in asthmatics - monitoring airways inflammatory activity.

A new possibility of monitoring airways inflammatory activity in asthmatics i.e. measurement of NO concentration in exhaled air has been discussed. Pathogenesis of NO production, methods of its measurement in exhaled air, influence of corticosteroid therapy on its concentration are shortly reviewed. Advantages of this investigation, i.e. noninvasivity, reproducibility, treatment effectiveness and early detection of asthma exacerbation, are emphasized.

Key words: Asthma bronchiale; Monitoring inflammatory activity; Exhaled endogenous NO

Souhrn

Autor se zabývá novou možností monitorování aktivity zánětu v dýchacích cestách astmatiků, a to měřením koncentrace vydechaného endogenního oxidu dusnatého (NO). Je krátce diskutována patogeneze vzniku NO, principy jeho měření ve vydechaném vzduchu a vliv léčby kortikoidy na koncentraci vydechaného endogenního NO. Závěrem jsou shrnuty výhody měření endogenního NO, a to jednoduchost, neinvazivnost a reprodukovatelnost měření, možnost ověření účinnosti léčby, včasné odhalení exacerbace asthma bronchiale ještě v době klinické stabilizace nemoci.

Úvod

V léčbě asthma bronchiale je důležitá kontrola účinnosti léčby a zejména, zda zavedená terapie vedla k potlačení zánětlivé reakce v dýchacích cestách. V klinické praxi dnes tato kontrola spočívá v monitoraci plicních funkcí a subjektivních příznaků. Je však známo, že u některých nemocných s asthma bronchiale je zánět v dýchacích cestách aktivní, aniž by docházelo k poklesu plicních funkcí či horšení klinických příznaků. O stupni aktivity zánětu se lze rovněž přesvědčit vyšetřením počtu eosinofilů a koncentrace eosinofilního kationtového proteinu (ECP) v indukovaném sputu či bronchoalveolární laváži. Tato vyšetření jsou však časově i finančně náročná.

V posledních letech se rýsuje možnost nového vyšetření, které by okamžitě podalo obraz o aktivitě zánětu v dýchacích cestách astmatiků, a to monitorace vydechovaného endogenního oxidu dusnatého (NO). Práce Barnese (1,2), Kharitonova (5,6,7), Jatakanona (4) mluví o vyšetřování vydechovaného endogenního NO jako o možnosti, která by mohla hrát důležitou signální roli v kontrole aktivity zánětu dýchacích cest a posouzení úspěšnosti léčby nemocných s asthma bronchiale.

NO je produkován mnoha buňkami dýchacího traktu a hraje důležitou roli v patofyziologii nemocí dýchacích cest. NO vzniká z L-argininu za přítomnosti enzymu NO syntetázy (NOS), který má tři izoformy. Dvě izoformy, nacházející se v endoteliálních buňkách cNOS (typ III) a v neuronech nNOS (typ I), jsou aktivovány vzestupem intracelulárního kalcia jako odpovědi na fyziologické podněty. Třetí izoforma iNOS (či typ II) je zvýšeně produkována například buňkami epitelu dýchacích cest nebo alveolárními makrofágy aktivací prozánětlivými cytokiny, jako jsou interferon gama, tumor nekrotizující faktor alfa a interleukin 1. Právě aktivací iNOS dochází ke zvýšení koncentrace NO ve vydechovaném vzduchu (1,3,8).

Princip měření

Analyzátory endogenního NO jsou postaveny na metodě chemiluminiscence a detekce fotochemické reakce mezi NO a ozonem vyrobeným v analyzátoru. NO je detekován přímo z vydechovaného vzduchu nebo se vydechovaný vzduch sbírá do rezervoáru pro pozdější analýzu. Citlivost analyzátorů je vysoká, většinou 1 částice na bilion částic (1 part per billion - ppb). Velice důležitá je technika odběru. Je totiž prokázáno, že v nazofaryngu a paranazálních dutinách je vysoká koncentrace NO pravděpodobně jako výraz obrany proti mikroorganismům, pro které je ve vysokých koncentracích NO toxický. Proto je výdech prováděn proti odporu. Dochází tak k oddělení nazofaryngu od orofaryngu a je zabráněno kontaminaci vydechovaného vzduchu vzduchem z oblasti nosu. Hodnoty naměřené touto technikou jsou stejné jako hodnoty měřené cestou fibrobronchoskopie (1,2,8).

Reproducibilita měření je vysoká, rozdíly po 24 hodinách byly opakovaně 0 - 14 % (7).

Výhodou této techniky je také to, že ji lze použít u dětí a u pacientů v těžkém stavu.

Při hodnocení výsledků měření je třeba si uvědomit, že hodnoty vydechovaného NO mohou ovlivnit různé faktory jak ve smyslu falešně pozitivních, tak falešně negativních hodnot. Bylo prokázáno, že koncentraci NO ve vydechovaném vzduchu zvyšuje:

- cvičení
- hyperventilace
- podání L-argininu
- infekce horních a dolních cest dýchacích
- asthma bronchiale
- pozdní fáze alergické reakce
- bronchiektázie
- cystická fibróza.

Naopak hodnoty vydechovaného NO snižuje:

- kouření cigaret
- fixovaná plicní hypertenze
- glukokortikoidy
- inhibitory NO syntetázy.

Mnohé práce prokázaly u neléčených pacientů s asthma bronchiale vysoké hodnoty endogenního NO. Například Kharitonov (7) ve své práci prokázal zvýšenou koncentraci NO ve vydechovaném vzduchu u neléčených astmatiků oproti zdravým kontrolám a téměř úplný návrat k normálním hodnotám u léčených pacientů. Tentýž autor v jiné práci (6) prokazuje vhodnost monitorace NO při sledování účinnosti protizánětlivé terapie. Další práce prokázaly, že po inhalaci alergenu nedochází u astmatiků ke zvýšení hodnot NO během časné fáze bronchokonstrikce (1,5), ale až v pozdní fázi alergické odpovědi, což je považováno za další důkaz zvýšení aktivity iNOS jako odpovědi na zánětlivé cytokiny. Předpoklad, že je endogenní NO produktem zánětlivé reakce, dokazují práce, které neprokázaly zvýšenou produkci NO při bronchokonstrikci vyvolané histaminem, působícím přímo na hladkou svalovinu dýchacích cest, či adenosinem, který aktivuje mastocyty (1). Dalším důkazem, že endogenní NO je produktem zánětlivých procesů v dýchacích cestách, je jeho snížení po podání inhalačních či perorálních kortikoidů na normální hodnoty (6,7). Přitom kortikoidy podané per os snižují hodnoty NO jen u astmatiků, ne u zdravých lidí. Ke snížení hodnot NO dochází za 48 hodin po podání. Účinek kortikoidů spočívá nejspíše v blokádě tvorby iNOS prozánětlivými cytokiny v epiteliálních buňkách a v blokádě syntézy prozánětlivých cytokinů, které indukují tvorbu iNOS. Vyšlé práce ze skupiny profesora Barnse (4) prokázaly dobrou korelaci mezi hodnotami eosinofilů, ECP v indukovaném sputu či bronchoalveolární laváži, aktivitou iNOS v bioptickém materiálu a hodnotami vydechovaného NO. To dovoluje uvažovat o NO jako o možném markeru pro sledování aktivity zánětu dýchacích cest u astmatiků.

Závěrem lze shrnout, že měření hodnot endogenního NO ve vydechovaném vzduchu má pro kliniku léčícího pacienty s astmatem celou řadu výhod. Jsou to:

- jednoduchá, neinvazivní, opakovatelná měření aktivity zánětu dýchacích cest, která lze provádět u dětí i těžce nemocných
- stále ověřování účinnosti léčby
- možnosti určení minimálních účinných dávek inhalačních kortikoidů
- odhalení exacerbace onemocnění v době, kdy je asthma bronchiale klinicky ještě stabilizováno
- monitorace protizánětlivého efektu nových antiastmatických léků, jako jsou selektivní inhibitory fosfodiesterázy, antileukotrieny, imunomodulátory.

Nevýhodou této metody, věrme že dočasnou, je cenová náročnost přístrojů pro tato měření, která zatím brání používat tuto metodu v rutinní klinické praxi a ponechává ji pro oblasti experimentu a výzkumu.

Literatura

1. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996;51:233-7.
2. Barnes PJ. Exhaled nitric oxide and respiratory disease. *Respir Care Matters* 1997;2:14-15.
3. Gaston B, Drazen JM., Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-51.
4. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and metacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91-5.
5. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen - induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1894-9.
6. Kharitonov SA, Yates DH., Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-7.
7. Kharitonov SA, Yates DH, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
8. O'Donnell DM, Moynihan J, Finlay G et al. Exhaled nitric oxide and bronchoalveolar lavage nitrite/ nitrate in active pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1892-6.
9. Sterk PJ. Non-invasive monitoring of bronchial inflammation in asthma. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:1686-92.
10. Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892-6.

*MUDr. Zdeňka Paráková,
Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí LF UK a FN,
500 05 Hradec Králové.*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 43, 1998, 7-8, 167-178

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

ADENOIDNÍ VEGETACE (1. ČÁST), DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Viktor Chrobok, Jan Vokurka, Jaroslav Růžička, Petr Kordač

Klinika otorinolaryngologie LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: doc. MUDr. J. Vokurka, CSc.)

Summary

Adenoids (1. part), diagnosis and treatment.

We describe the contemporary knowledge about the adenoids - symptomatology, diagnosis and treatment. We discuss the indications for adenoidectomy and surgical approaches. We prefer the endoscopic adenoidectomy.

Key words: Adenoids; Symptomatology; Diagnosis; Treatment; Endoscopic adenoidectomy

Souhrn

Podán současný pohled na problematiku adenoidních vegetací, jsou uvedeny názory na symptomatologii, diagnostiku a léčbu onemocnění. Je podán kritický pohled na indikace k adenotomiím, podrobně jsou uvedeny chirurgické postupy adenotomie, je kladen důraz na zrakem kontrolovaný chirurgický výkon, tj. endoskopickou adenoidektomií.

Práce byla provedena v rámci řešení grantového úkolu IGA MZ ČR 2946-3.

Historické poznámky

Ačkoliv tonzilektomií popsal již Celsus 50 let před narozením Krista, adenotomie byla prováděna až od druhé poloviny 19. století, kdy Wilhelm Meyer z Kodaně ukázal vliv adenoidních vegetací na postižení funkce nosní dutiny a ucha. První pozorování zby-

něle lymfatické tkáně v nosohltanu provedl v roce 1868 patolog Luschke a klinik Meyer. Autoři popsali měkký tumor nosohltanu a nazvali jej adenoidní vegetace. V témže roce byla provedena první adenotomie, i když v méně známé práci Drakeho (7) nacházíme údaj o první adenotomii skutečně Mac Leodem Yearsleym v roce 1842. Od té doby byly adenotomie velmi populární a jejich počet enormně vzrostl, díky širokému spektru onemocnění, která byla indikací k adenotomii, např. hltanová tonzila je fokusem infekce, příčinou mentální retardace, nočního pomočování. Tyto skutečnosti vedly k velkému entuziasmu, že pouze bez adenoidních vegetací je možný dobrý zdravotní stav a vývoj dítěte. S rozvojem imunologie se přehodnotily názory na snadné a někdy i neuvážlivé odstranění hltanové tonzily.

Je adenotomie častý výkon?

Chirurgické odstranění zvětšené hltanové tonzily (adenoidních vegetací) patří mezi jeden z nejčastějších chirurgických výkonů nejen v otorinolaryngologii, ale i mezi všemi chirurgickými obory. Bluestone (2) ve své monografii uvádí, že přibližně každé čtvrté dítě ve Spojených státech má provedenu adenotomii či tonzilektomii. V letech 1980-1983 mělo dle statistik každé páté dítě ve Východočeském kraji provedenu adenotomii, je však třeba upozornit na výrazné rozdíly v jednotlivých okresech kraje (v poměru 164 až 514 na 100 000 obyvatel). Adenotomie či tonzilektomie tvoří jednu polovinu ze všech chirurgických výkonů v dětském věku. V roce 1987 bylo ve Spojených státech provedeno 260 000 adenotomií a tonzilektomií, což však představuje výrazný pokles těchto výkonů ve srovnání se situací před deseti lety, kdy v roce 1977 se jednalo o 1 milion těchto chirurgických ošetření. Z uvedených čísel je patrné, že klesá počet adenotomií a tonzilektomií, což lze pravděpodobně vysvětlit následujícími skutečnostmi:

1. Nové poznatky o imunitních funkcích lymfatické tkáně Waldayerova lymfatického kruhu.
2. Změna demografických ukazatelů, snížení počtu dětí v populaci.
3. Dokonalejší diagnostika onemocnění, zvláště možnost endoskopického vyšetření nosohltanu.
4. Kvalitnější chirurgická technika odstranění lymfatické tkáně, především adenoidních vegetací.

V bývalé ČSFR bylo v 90. letech ročně provedeno 65 až 70 tisíc adenotomií. I dnes adenotomie patří stále mezi nejčetnější chirurgické výkony, v ČR se nyní provádí ročně přibližně 28 000 adenotomií (29); jedná se - po operaci katarakty - o druhý nejčastější chirurgický výkon. Z vysokých počtů provedených adenotomií v našem státě jistě vyplývá závažnost problematiky, která má nejen stránku léčebně preventivní, ale také sociální, etickou a ekonomickou.

Poznámky k anatomii nosohltanu

Nosohltan řadíme, vzhledem k jeho funkci a embryologickému vývoji, k cestám dýchacím. Má přibližně tvar krychle, dutina nosohltanu má pět otvorů. V přední stěně jsou to dvě choany, které pokračují v pravou a levou nosní dutinu, v dolní části je široké spojení s ústní částí hltanu. Jedná se o oblast velofaryngeálního uzávěru, která se přechodně

uzavírá při polykání přiložením měkkého patra k zadní stěně hltanu. Na bočních stěnách jsou ústí sluchových trubice. Zadní okraj ostia je vyvýšený a nazývá se torus tubarius. Směrem vzad za torem je hlubší jamka: recessus pharyngeus (Rosenmülleri). Na horním okraji nosohltanového ústí tuby bývá zmnožení lymfatické tkáně: tonsilla tubaris (Gerlachova tonzila). Tonsilla tubaria je ve skutečnosti reprezentována nahromaděním lymfatické tkáně ve sliznici Eustachovy trubice, torus je naopak tvořen okrajem tubární chrupavky a mohutnou, několik milimetrů silnou vrstvou žlázové tkáně dle Hubáčka.

V horní stěně nosohltanu je uložena tonsilla pharyngica, která je v dětském věku často hyperplastická, poté hovoříme o adenoidních vegetacích (vegetationes adenoideae). Je však třeba upozornit, že klinicky není určena jednoznačná hranice mezi faryngeální tonzilou (anatomická struktura) a adenoidními vegetacemi (onemocnění). Za normálního stavu se skládá z pěti až šesti laloků, oddělených od sebe hlubokými rýhami, které nenazýváme kryptami jako u patrových tonzil. Jeden z těchto zářezů bývá zachován i po involuci v dospělém věku ve formě různé hluboké jamky (bursa pharyngica). Existuje individuálně rozdílný podíl lymfatické a žlázové tkáně v oblasti faryngeální tonzily. Pokud převládá lymfatická tkáň, je povrch rozdělen v hrubé, často příčně členěné řasy. Na druhé straně, pokud dominuje žlázová tkáň, je povrch členěn do většího počtu jemných listů s dobře patrnými otvory - ústí žláz. Tento druhý typ faryngeální tonzily inklinuje méně k hyperplazii a vzniku adenoidních vegetací.

Epitel na horní ploše faryngeální tonzily je víceřadý cylindrický epitel respiračního traktu, ale jsou zde přítomny i ostrůvky dlaždicového epitelu. Vlastní lymforetikulární tkáň je uspořádána do lymfatických foliklů s typickými světlými reakčními centry, složenými především z lymfoblastů a s tmavým periferním lemem, který je tvořen zralými lymfocyty. Uvedený periferní lem lymfocytů vzniká až po narození následkem kontaktu s okolní infekcí. I když jsou též úvahy o možném antigenním působení plodové vody s následným vznikem lymfatických foliklů před porodem.

Tonsilla pharyngica se zakládá ve 3. nebo ve 4. měsíci fetálního života. V době porodu dosahuje tloušťky asi 1 mm. Vzniká bohatou infiltrací lymfocytů ve faryngeálním epitelu. Lymfatická tkáň v nosohltanu se zvětšuje po narození, maximálního objemu dosahuje ve věku od 4 do 6 let, v této velikosti zůstává obvykle do 8 až 9-tého roku života a poté postupně involuje.

Imunitní funkce Waldayerova lymfatického kruhu

Je obtížné izolovaně popsat imunologickou funkci jednotlivých tonzil tvořících Waldayerův lymfatický kruh, který byl prvně popsán v roce 1884. Proto předkládáme pro informaci základní imunologické funkce Waldayerova kruhu jako celku.

Cizorodý materiál či antigenní substance penetrují retikulární epitel v kryptách tonzilární tkáně, a tak dosáhnou tonzilární parenchymu. Buněčný materiál obsahující lymfocyty, segmentované leukocyty a odloupané povrchové epitelié se dostává na povrch tonzil v poměrně vysokém množství a vše postupuje do polykacích cest. Odhaduje se, že přibližně 100 milionů buněk se denně dostává z jedné tonzily do polykacích cest. Funkce těchto buněk v trávicím traktu není dosud přesně známa, ale uvažuje se o ochraně vnitřního povrchu našeho organismu.

Lymfoepiteliální orgány také produkují imunoaktivní lymfocyty řady B a T, které se dostávají do krevního a lymfatického řečiště. Funkci lymfoepiteliální tkáně Waldayerova kruhu lze shrnout do následujících bodů:

1. Zajišťuje kontrolu a ochranu organismu před patogenními a antigenními zevními vlivy. Jedná se o první linii ochrany, u které se uplatňuje fagocytóza a makrofágy.
2. Je místem, kde se množí lymfocyty.
3. Antigenní kontakt vede k přeměně T a B lymfocytů tonzily na paměťové lymfocyty.
4. Je místem produkce specifických protilátek plazmatickými buňkami, které tvoří všechny typy imunoglobulinů.
5. Lymfocyty Waldayerova kruhu se účastní humorální a buněčné imunity v dutině ústní a zažívacím traktu.
6. Účastní se na produkci paměťových lymfocytů v krevním a lymfatickém řečišti. Tedy dodávají organismu informaci o antigenní situaci na branách vstupu do vnitřního povrchu organismu.

V souhrnné práci Hotalinga (8) z roku 1993 se uvádí, že není rozdíl v populaci T lymfocytů v oblasti patrových mandlí a adenoidních vegetací. Je však zjištěn rozdíl mezi těmito tkáněmi a periferní krví. Patrové mandle a adenoidní vegetace obsahují více IgG imunoglobulinů, více B lymfocytů než periferní krev. Adenoidní vegetace obsahují méně IgG, IgA a IgM imunoglobulinů než patrové tonzily. Místem recirkulace lymfocytů v oblasti tonzil jsou specializované mikrovaskulární struktury, nazývané vysoce endoteliální venuly (high endothelial venules - HEV).

Adenoidní vegetace

Symptomatologie onemocnění

Zbytnění hltanové mandle není onemocněním sui generis. Je projevem hypertrofie a hyperplazie ze zatížení nebo přetížení exogenními anebo endogenními toxami. Jde buď o fyziologické zbytnění, jsou-li zmnoženy především sekundární lymfatické folikly a sekreční aparát - v tomto případě jsou infekce dobře zvládnuty a stav je reverzibilní. A nebo jde o vystupňovanou produkci vazivové tkáně jako výraz selhávání biologické funkce, stav je nezvratný, mandle sama o sobě je nositelkou patologie, hovoříme o adenoidních vegetacích.

Příčinou zbytnění hltanové tonzily jsou vlivy zevní i vnitřní, především se jedná o dráždění opakovanou infekcí, nedostatečnou životosprávu, konstituční vlivy, hormonální vlivy. Adenoidní vegetace však bývají i výsledkem převažujícího dýchání ústy nad dýcháním nosem. Stačí i krátkodobá neprůchodnost nosních dutin, jako při rýmě, aby se ztratil fyziologický nepodmíněný reflex dýchání nosem a navodil se a zafixoval patologický podmíněný reflex dýchání ústy. Klíčová není vlastní velikost adenoidních vegetací, ale vztah objemu lymfatické tkáně k objemu nosohltanu, který se mění s věkem. V růstu nosohltanu se především jedná o postavení klenby nosohltanu zejména v souvislosti s rozvojem těla kosti klínové.

Príznaky onemocnění lze rozdělit do dvou skupin:

1. vlivy mechanické:
 - místní v oblasti nosohltanu,
 - vzdálené v oblasti okolních struktur a orgánů,

2. vlivy infekční:

- místní v oblasti nosohltanu,
- vzdálené v oblasti okolních struktur a orgánů.

Obstrukce nosohltanu vede k dýchání ústy, někdy je přítomno hlasité dýchání, v noci je typické chrápání. Chrápání bývá někdy spojeno s apnoickými pauzami v průběhu spánku a hypersomnolencí v průběhu dne, poté hovoříme o sleep apnoe syndromu, který prvně popsal Gastaut. U dětí s dlouhodobými příznaky je možné pozorovat typický vzhled obličeje „facies adenoidea“, tj. tupý, hloupý výraz obličeje, stále otevřená ústa, ochablé obličejové svalstvo, obnažené horní zuby, zkrácení horního rtu, zvětšení lymfatických uzlin především za kývačem, zavřená huhňavost (rhinolalia clausa).

Trvalá obstrukce nosohltanu může vést k mechanickému a/nebo infekčnímu ovlivnění okolních struktur a orgánů:

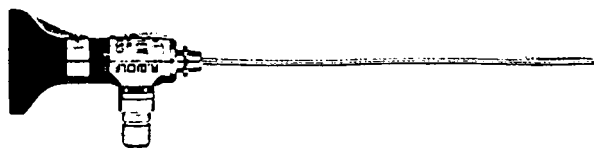
1. Postižení barofunkce ucha vlivem obstrukce sluchové trubice a změnou tlakových poměrů v nosohltanu, které mohou vést k chronickému kataru sluchové trubice, sekretorické otitidě, recidivující otitidě, adhezivnímu procesu ve středouši a také případně k chronickému středoušnímu zánětu. Všechny tyto stavy mohou být spojeny s nedoslýchavostí především převodního typu.
2. Trvalá neprůchodnost a stagnace sekretu v nosohltanu způsobují chronickou rinitidu a sinusitidu. Je však třeba upozornit, že se nejedná pouze o kanalikulární vztahy ve směru adenoidní vegetace vedlejší dutiny nosní, ale též je známa možnost ovlivnění funkce sluchové trubice a tubární tonzily cestou lymfatické drenáže, která jde od maxilárního ostia směrem k laterální stěně nosohltanu.
3. Chybný vývoj horní čelisti se projevuje utvářením gotického patra, tedy chybí tlak jazyka na tvrdé patro, čímž je narušen žvýkací aparát. Jsou trvale otevřená ústa, jsou možné anomálie v postavení zubů, chybná okluze zubů horní a dolní čelisti a případně následná gingivitida.
4. Z důvodu zatékání sekretu z nosohltanu do dolních cest dýchacích jsou časté záněty hrtanu, průdušnice a průdušek. Význam hrají i reflexní vztahy mezi horními a dolními cestami dýchacími.
5. Somatická postižení se projevují plochým hrudníkem, kulatými zády, nedostatečným celkovým vývojem jedince a zvýšenou náchylností k infekci.
6. Trvalá obstrukce dýchacích cest, opakované hypoxie během spánku, zvyšují hladiny CO₂ v krvi, dítě je nevyspalé, apatické, nedostatečně prospívá a nedaří se mu ve škole, je možné hovořit o pseudodemenci.

Vyšetření nosohltanu, diagnostika

U některých dětí s adenoidními vegetacemi je přítomno prosáknutí nosních sliznic, které lze vyšetřit přední rinoskopií. Nepřímá zadní rinoskopie pomocí zrcátka je náročná a u řady dětí je nemožné ji provést. Někdy bylo využíváno k určení přítomnosti a velikosti adenoidních vegetací rentgenového vyšetření v bočné projekci, které však nepovažujeme za vhodné vzhledem k nežádoucím účinkům rentgenových paprsků. U řady dětí jsme dříve prováděli diagnózu pouze na podkladě anamnestických údajů, místním nálezem v nosních dutinách a hltanu či nepřijemným palpačním vyšetřením nosohltanu.

Dnešní možnosti diagnostiky adenoidních vegetací

1. anamnéza.
2. nepřímé známky Grünwaldův příznak (stékání hlenu z nosohltanu v průběhu faryngoskopického vyšetření).
3. palpační vyšetření.
4. zadní rinoskopie.
5. epifaryngoskopie pomocí epifaryngoskopu transorálně.
Při použití Stuckradova zvětšovacího laryngoskopu, který otočíme vzhůru, je možné vyšetřit nosohltan, často však jsou potíže s oddálením patra. Vichnar (25) uvádí, že asi u jedné třetiny nemocných je třeba odtáhnout měkké patro tupým háčkem, což lze u dětí provést velmi obtížně.
6. Transnazální rinoepifaryngoskopii pomocí štíhlého rigidního endoskopu 2,7 mm (obr. 1) považujeme za nejvýhodnější, nejpřesnější metodu. Samotné endoskopické vyšetření nosohltanu povýšilo indikace z „naslepo“ v indikace zohledňující fyziologické funkce hltanové mandle. Naše zkušenosti ukazují, že transnazální endoskopické vyšetření nosohltanu je možné v místní anestezii téměř u každého dítěte. Na naší klinice se provádí rutinně v rámci ambulantního předoperačního vyšetření.
7. Neobvyklé a u dětí problematické je využití akustické rinomanometrie k diagnostice omezené průchodnosti nosohltanu (Mostafa - 17).



Obr. 1: Univerzální diagnostický endoskop.

Léčba

Indikace k adenotomii

Základním předpokladem k adenotomii je zvětšení hltanové tonzily, které je spojeno s některým z následujících stavů:

1. recidivující hnisavé či nehnisavé záněty středního ucha,
2. dysfunkce sluchové trubice se současnou poruchou sluchu,
3. trvalá nosní obstrukce, neprůchodnost, projevující se trvalou nosní sekrecí, chrápáním, stav není způsoben pouze alergickým onemocněním sliznice nosní dutiny,
4. opakované či chronické záněty horních a dolních cest dýchacích, je třeba neopomenout latentní zánět vedlejších nosních dutin,
5. sleep apnoe syndrom.

Je třeba upozornit, že adenoidní vegetace představují nezvratně patologicky změněnou hltanovou tonzilu, která je zdrojem nemoci pro blízké i vzdálené orgány, z ORL hlediska především pro cesty dýchací a středouši. Nejsou však žádné diagnostické metody, které by byly schopny předem určit hranici mezi zdravou hltanovou tonzilou a adenoid-

ními vegetacemi. Ani následná histopatologická vyšetření nedávají uspokojivou odpověď o správnosti naší indikace.

Z hlediska diferenciální diagnostiky je třeba vyloučit choanální atrezii, choanální polyyp, choanální cystu, cizí těleso v nose, chronickou hypertrofickou rinitidu, juvenilní benigní angiofibrom nosohltanu, maligní tumory nosohltanu.

Předoperační vyšetření

Dítě musí být klinicky zdravé nejméně dva až tři týdny před operací. Laboratorně vyšetřujeme moč, sedimentaci, krvácivost, srážlivost, trombocyty, či APTT, krevní obraz kontrolujeme dle výsledků předoperačního vyšetření.

Adenotomie

Klasický chirurgický výkon - adenotomie - je prováděn pomocí různých typů kyret, jejichž výběr je určen především zvyklostmi pracoviště. Nejčastěji používáme kyretu St. Clair Thomsonovu, Beckmannovu či La Forceův adenotom. Je třeba upozornit na vhodný výběr velikosti kyrety, dle prostornosti nosohltanu a velikosti adenoidních vegetací, což je však bez kontroly nosohltanu pohledem obtížné. Operátor provádí výkon naslepo, pouze se orientuje pomocí palpačního vjemu. Výkony se především liší způsobem anestezie.

V první polovině tohoto století se výkon prováděl převážně ambulantně, bez premedikace a anestezie. Na přelomu tohoto století byly získány první zkušenosti s celkovou anestezii Bromethylenem, vyjmutí hltanových mandlí bylo konáno kyretou Gottsteinovou v roce 1896, později se užíval Chlorethyl. Pro nebezpečí aspirace tkáně či krve, ale též pro masivní vzrůst počtu výkonů se přešlo na výkony bez anestezie. Byla vytvořena teorie, že adenoidní vegetace nemají takřka senzitivní inervaci a „správně“ provedený výkon je nebolestivý. Od místní anestezie je dnes již zcela upuštěno.

V 50. a 60. letech se přešlo na výkony s obvykle jednodenní hospitalizací, bazální premedikací a s místní, ojedinele s celkovou anestezii.

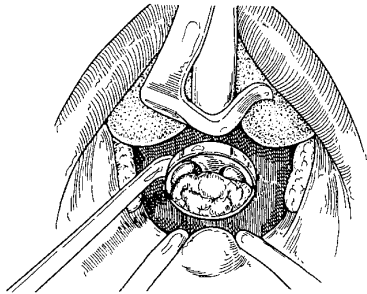
V posledních letech se zejména rozšířila anestezie s i.v. podaným Ketaminem, k otupení negativních zážitků nemocných, s využitím převážně fáze analgezie a amnézie, při uchovaných reflexech (Vokurka - 27). Vlastní výkon je však stále prováděn bez kontroly, zrakově operátora, u sedícího dítěte.

Před použitím endoskopu u adenotomie bylo možné provést chirurgický výkon v celkové intubační anestezii, která umožňuje provádět opakovanou kyretáž při klidu nemocného. Takto se provádí dnes adenotomie ve většině evropských zemích. Po kyretáži nosohltanu následovala kontrola stavu nosohltanu pomocí zrcátka a nepřímá zadní rinoskopie (obr. 2).

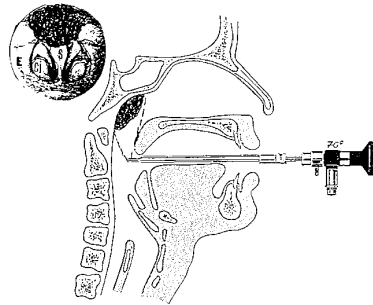
Endoskopická adenotomie

Endoskopickou adenotomii je možné provést třemi způsoby, které se od sebe liší v zásadě jen typem užitého endoskopu a způsobem jeho zavedení, čímž jsou vytvořeny podmínky pro dostupnost metody i lékařům s omezeným technickým vybavením. Na našem pracovišti byly postupně zavedeny tyto operační techniky adenotomie:

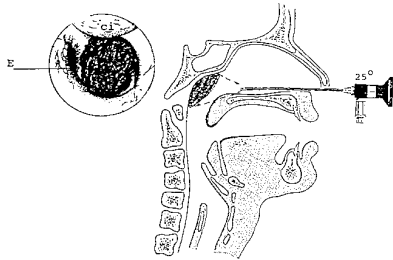
A. První možností endoskopické adenotomie je postup, při kterém je operace zahájena endoskopií nosohltanu, po ní následuje odstranění hltanové mandle a operace je za-



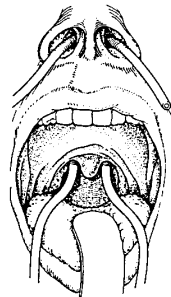
Obr. 2: Pohled do nosohltanu pomocí zrcátka - zadní rinoskopie.



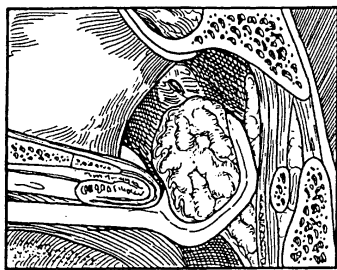
Obr. 3: Transorální pohled do nosohltanu optikou 70°.



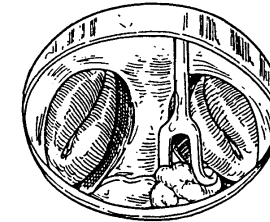
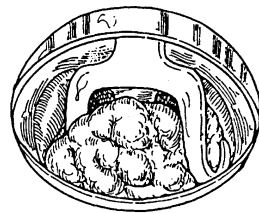
Obr. 4: Transnazální pohled do nosohltanu optikou 25°.



Obr. 5: Zavedení bužíí odtahujících měkké patro (dle 2).



Obr. 6: Kyretáž adenoidních vegetací, bočný pohled a detail (dle 2).



Obr. 7: Kyretáž malou kyretou kolem tubárního toru. (dle 2).

končena opět endoskopií nosohltanu a eventuálně rekyretáží nosohltanu. U tohoto postupu je většinou využíván zvětšovací epifaryngoskop (Stuckradův laryngoskop), který má úhel pohledu 90 stupňů, je zaveden přes dutinu ústní, operátor stojí za hlavou nemocného. Endoskopický pohled dává přehledný a současně zvětšený obraz nosohltanu. Nevýhodou je objemnější endoskop, omezující někdy manipulaci s kyretou. Je samozřejmě možné při dobrých poměrech v operačním poli provést celý výkon za kontroly zvětšovacího epifaryngoskopu, lze tedy hovořit o skutečné endoskopické adenotomii.

B. Dále je možno tento výkon provést pomocí rinochirurgického endoskopického instrumentária, s úhlem optiky 70 stupňů, která je zavedena transorálně (obr. 3),

C. Pomocí optiky s úhlem 0 až 30 stupňů, které jsou zaváděny transnazálně (obr. 4). Tyto optiky jsou užší než epifaryngoskop, což skýtá snazší možnosti manipulace v operačním poli. Jsou využívány optiky 2,7 mm nebo 4,0 mm. Při transorálním zavedení optiky operátor stojí po pravém boku nemocného, pokud je optika zavedena transnazálně, operátor je za hlavou nemocného. Operaci je možné sledovat na monitoru při užití jakéhokoliv endoskopu.

Pro všechny postupy endoskopické adenotomie je společná endotracheální anestezie, tamponáda hypofaryngu. Vlastní adenotomie se provádí za pomoci ústního rozvěrače podle McIvora, který je běžně užíván při tonzilektomii, a s odtahnutím měkkého patra vpřed pomocí bužíí zavedených nosní dutinou a vytažených ústy (obr. 5) Těž je možné odtahnutí měkkého patra hákem, což vyžaduje asistenci.

Operátor nejprve endoskopicky zhodnotí nález, vyjadřuje se k velikosti adenoidní tkáně, jejímu vztahu k hornímu okraji choan a tubárním torům, k přítomnosti sekretu na povrchu mandle. Je třeba vybrat příslušnou velikost kyrety, tak aby její šíře byla užší než vzdálenost obou tubárních torů. Hltanovou mandli odstraňujeme pokud možno in toto, bez poranění okolních struktur (obr. 6), zejména sliznice hltanu a sluchové trubice. Případnou drobnou lymfatickou tkáň kolem tubárních torů je možné odstranit pomocí malé kyrety za kontroly zraku (obr. 7) nebo chapákem či Jurazsovými kleštěmi. Takto prováděný výkon dává též možnost pohledu do recessus pharyngeus, jehož vlastní patologie v dětském věku zůstává stále nedoceněna.

Po kyretáži následuje dočasná tamponáda nosohltanu, endoskopická kontrola, jejímž úkolem je zjistit, zda byla odstraněna hltanová mandle kompletně a zda ustalo krvácení. Výjimečně lze využít ke stavění krvácení bipolární koagulace.

Je však třeba upozornit, že díky endoskopické kontrole je možné odstranit celou hltanovou tonzilu a tedy by bylo vhodné povýšit název chirurgického výkonu z **endoskopické adenotomie** na **endoskopickou adenoidektomii**.

Dalším stupněm endoskopické adenotomie je využití shaveru - debridoru (Koltai - 11). Debridor je napojen na sací systém a do okénka je nasávána tkáň, která je ukrojena vnitřní rotující trubicí, jež má okénko s ostrými okraji. Je možné zavést buď rovný shaver transnazálně a poté je provedena parciální adenotomie, či zahnutý shaver transorálně s možností úplné adenotomie. Metoda je vhodná zvláště u dětí s rozštěpem patra či velofaryngeální nedostatečností, kdy je třeba provést pouze částečnou adenotomii. Těž je možné odstranit zbytky adenoidních vegetací po předchozí kyretáži. Je samozřejmé, že současná pořizovací cena debridoru neodpovídá efektivnosti a přínosu této chirurgické metody.

Kontraindikace adenotomie

1. Velofaryngeální nedostatečnost způsobená rozštěpem patra (Vohradník - 26), submukózním rozštěpem patra, neurologickými příčinami, či neuromuskulární abnormality vedoucí k postižení funkce patra. Všechny tyto stavy mohou vést k kluhňavému hlasu, je však třeba rozlišit hyper a hyponazalitu. Je třeba myslet na submukózní rozštěp patra (syndrom Sedláčkové) u nemocných s rozštěpem uvuly. Submukózní defekt patra potvrdíme palpačním vyšetřením, při kterém je též možno diagnostikovat abnormální konec tvrdého patra v podobě obráceného písmene „V“. Jedná se však o relativní kontraindikace, stav je vhodné konzultovat s foniatrem. Vohradník (26) je zastáncem všech správně indikovaných adenotomií jako u nerozštěpových dětí. Dokonce tvrdí, že pozdější spontánní involuce adenooidních vegetací se může rehabilitovat z hlediska patrohltanového uzávěru hůře než stavy po adenotomii. Vohradník (26) ve své publikaci uvádí, že přes vrozenou vadu patra je po adenotomii možno dosáhnout dostatečného patrohltanového uzávěru, nemusí tedy dojít k poruše hlasu a řeči. Případné poruchy hlasu a řeči spočívající v nepatrné změně rezonance je možné upravit foniatrickou péčí, např. masáží patra při fonaci. U rozsáhlých velofaryngeálních insuficiencí je třeba chirurgicky provést retropozici patra s případnou faryngofixací vela. Tran (23) doporučuje u nemocných se submukózním rozštěpem patra parciální adenotomii vedoucí k uvolnění choan. K této parciální adenotomii lze využít debridor či laser, tak je sníženo riziko vzniku velofaryngeální insuficience u těchto nemocných.
2. Mezi hematologické kontraindikace řadíme anémii a poruchu hemostázy. Je nutné před operací vyšetřit krvácivost, srážlivost, počet trombocytů a krevní obraz a patologické nálezy upravit.
3. V době akutního zánětu horních cest dýchacích není doporučena operace z důvodů možné infekční komplikace.
4. Menstruace či období těsně před menstruací.
5. V době epidemie virových onemocnění (chřipka).

Komplikace adenotomie

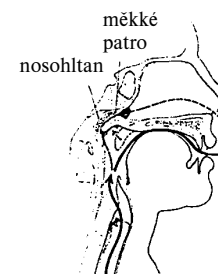
- a. dle lokalizace:
 - chirurgické - místní (v oblasti nosohltanu),
 - vzdálené (mimo nosohltan),

- anesteziologické,
 - celkové,
- a. dle časového vzniku
 - časně,
 - pozdní.

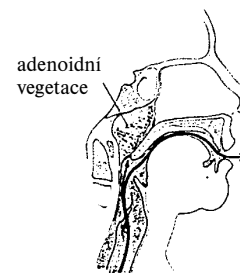
Mezi rizika každého chirurgického výkonu patří komplikace anesteziologické, představované možnou aspirací s následnou obstrukcí dýchacích cest či rozvojem bronchopneumonie, traumatické postižení hrtanu vlivem intubace, kardiální arytmie či maligní hypertermie.

Mezi chirurgická rizika řadíme časně a pozdní pooperační krvácení, hemotympanon, pooperační subfebrilie a febrilie, obstrukce dýchacích cest cizím tělesem či edémem, velofaryngeální insuficience s následnou otevřenou rinolalií (obr. 8, upraveno dle Bluestona - 2), která je přechodná či trvalá. Výskyt trvalé velofaryngeální insuficience je vzácný, procento výskytu kolísá dle Trana (23) od 0,01 % do 0,06 % u všech adenotomií. Bolesti po adenotomii jsou většinou krátkodobé a ve srovnání s bolestmi po tonzilektomii mírnější.

Fyziologický velofaryngeální uzávěr



Adenoidní vegetace
- zavřená rinolalie



Po adenotomii
- otevřená rinolalie



Obr. 8: Schéma příčiny zavřené a otevřené rinolalie (dle 2).

Mezi infekční komplikace patří středoušní zánět, zánět spádových lymfatických uzlin. Velice vzácnou komplikací po adenotomii je meningitida, její vznik lze vysvětlit přítomností venózních spojek mezi sliznicí nosohltanu a subarachnoideálním prostorem. Tyto venózní anastomózy nemají chlopně (Tran - 23).

Torticollis či dislokace krčních obratlů jsou obvykle spojeny s infekcí předních ligament páteře či subluxací atlantookcipitálního skloubení (Griselův syndrom), tyto stavy si většinou vyžadují dočasnou imobilizaci krční páteře. Je třeba upozornit na možný současný vznik osteomyelitidy krčních obratlů, kdy je nutné dlouhodobě podávat antibiotika intravenózně. Jizvení či stenóza kolem ústí sluchové trubice a v úrovni velofaryngeálního uzávěru jsou též velmi vzácné komplikace po adenotomii.

Literatura: uvedena u práce Adenoidní vegetace 3. část.

*MUDr. Viktor Chrobok, CSc.,
Klinika ORL LF UK a FN,
500 05 Hradec Králové.*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 43, 1998, 7-8, 179-186

KLINICKO-PATOLOGICKÁ KONFERENCE ZE DNE 27. KVĚTNA 1998

KARCINOMATÓZNÍ MENINGOPATIE PŘI RAKOVINĚ PLIC

*Zdeněk Nožička, Stanislav Plíšek¹, Eva Hovorková, Pavel Eliáš²,
Dagmar Krajičková³, Jana Němečková⁴*

Katedra patologické anatomie LF UK a FN v Hradci Králové;
(vedoucí: prof. MUDr. I. Šteiner, CSc.)

Klinika infekčních nemocí LF UK a FN v Hradci Králové;
(vedoucí: doc. MUDr. V. Dostál)¹

Radiodiagnostická klinika LF UK a FN v Hradci Králové;
(vedoucí: doc. MUDr. P. Eliáš CSc.)²

Neurologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové;
(vedoucí: doc. MUDr. G. Waberžinek, CSc.)³

Neurochirurgická klinika LF UK a FN v Hradci Králové;
(vedoucí: doc. MUDr. J. Náhlovský, CSc.)⁴

Souhrn klinického průběhu

Pacientka, nar. 1940, byla hospitalizovaná na infekční klinice FN v Hradci Králové od 10. 4. do 23. 4. 1998.

Z anamnézy: RA: matka se léčila na TBC.

OA: dle překladové zprávy z neurologického oddělení v Trutnově se nemocná před léty léčila se štítnou žlázou, dále s hypertenzí, t.č. ale již bez terapie. V posledních letech pouze vertebrogenní obtíže. Jinak vážněji nestonala. Operace 0, úrazy 0, alergie 0. Dle sdělení obvodního lékaře silná kuřačka.

NO: od začátku března 1998 nemocná udávala akcentaci vertebrogenních obtíží, výraznou cefaleu, opakovaně zvracela, pro výrazné nechutenství zhubla asi o 7 kg. 29. 3. 1998 nastala porucha řeči, nemohla si vzpomenout na některá slova, bolesti hlavy trvaly. 31. 3. 1998 přijata na neurologické oddělení v Trutnově. Zde provedeno CT mozku s nálezem drobných postischemických projevů TP vlevo, dále CT plic - pruhovité zastření vpravo vycházející z hilu, které by mohlo odpovídat zánětu, event. atelektáze za uzávěrem segment. bronchu. Při scintigrafii skeletu a RTG C a Th páteře zjištěny pouze degenerativní osteoporotické změny. Od 8. 4. 1998 celkové zhoršení stavu, pacientka spává, nerozumí výzvám, došlo ke změně neurologického nálezu - meningeální syndrom,

paréza N VII centr. vlevo, konvergentní strabismus, fatická porucha. Indikováno provedení LP - likvor čirý, Pandý ++, bílk. 1145, cukr 1,1, Cl 123, Ly 16/3, S 7/3, ery 2. Od začátku obtíží pacientka stále afebrilní.

Nemocná byla přeložena na infekční kliniku jako suspektní meningitida se symptomatologií z oblasti kmene.

Při přijetí: naříká, obtížný kontakt, není orientovaná, dýchání sklipkové, akce srdeční je pravidelná, břicho je měkké, prohmatné, hepar a lien nezvětšeny, šije oponuje, Lassegue do 30 st., lehká centr. paréza N VII, paréza N VI bilat.

Laboratorní a pomocná vyšetření: FW 24/36

Hb 134, Ht 0.36, ery 4.14, leuko 15.3, trombo 366, diferenciál: T 0.01, Meta myelo 0.01, S 0.85, Mo 0.05, Ly 0.08. Fibr. 4.7, INR, APTT v normě.

Sternální punkce - lehká dyserythropoéza a dysgranulopoéza, toxické dráždění dřene. Porucha inkorporace Fe. Nejistěna infiltrace dřene maligním lymfomem. Fenotypizace - porucha ve vyzrávání granulocytární větve s přítomností méně zralých forem. Tyto fenotypové změny vs. v souvislosti s infekčním procesem.

Základní biochemické hodnoty: Glyk 7.03, Na 142, K 3.5, Cl 96, urea 4.4, kreat. 53, bili 5.0, ALT 1.10, AST 0.68, ALP 2.91, chol 3.58, CRP 3...37, alb. 40, TP 61.6.

Likvor čirý, Pandý opal., S 32/3, Ly 16/3, ery 0, cukr 2,38, Cl 103, Prot 1,6, lakt. 10.2... Při opakování čirý, Pandý opal., S 5/3, Ly 500/3, ery 0, cukr 1,49, Cl 98, Prot. 1.45, lakt. 10,1.

Cytologie - záplava nezralých lymfocytů (lymfoblastů), je nutno vyloučit tumorózní meningitidu při maligním lymfomu postihujícím pleny, který může být i primární. Dg. je pravděpodobná, zastížený jsou i nádorové elementy v mitóze.

Mikroskopie i kultivace likvoru neg. Kultivace na TBC založeny. PCR na TBC neg.

Elektronová mikroskopie na boreliózu neg.

Sérologie - leptospira neg., borelióza neg., toxo neg., IgM CMV neg., EBV neg., klišťová encefalitida (IgM protilátky) neg.

Moč chem. - bílk. 1, pro 1, glu 1, ket 1, sed. leuko 1, ery 1.

RTG plic - zánětlivá infiltrace v horním plicním poli vpravo.

CT mozku - hypodenzní ložiska o průměru 2-3 cm, nepravidelná, neostře ohraničená, frontálně vpravo a parietálně vlevo. V dif. dg. spíš ložiska encefalitidy než ložiska ischemie nebo edému při meta.

CT plic - v dorzálním segmentu horního plicního laloku vpravo je klínovité ložisko s atelektatickou složkou, navazující na horní pól pravého plic. hilu s pleurální reakcí (obr. 1). V dif. dg. připadají v úvahu na prvním místě atelektatico-infiltrativní změny na podkladě zánětlivé etiologie. Nelze však vyloučit endobronchiální tumor s následnou atelektázou a zánětlivou komplikací. Dop. kontrola po léčbě ATB.

UZ břicha - vs. jaterní steatóza, jinak norm. nález.

EEG - hrubě difuzně patologický záznam se zcela vymizelou areální diferenciací, s porušenou hemisferální organizací.

Bronchoskopie - stenóza pravého hor. lob. bronchu (odebrán materiál na BK, stěr na cytologii, excize na histologii). Výsledek vyšetření elektronmikroskopicky zpracovávaného (EM 12474) bronchoskopického vzorku nebyl v době úmrtí ještě znám. Plicní konziliář doporučil pokračovat v antibiotické léčbě a vyčkat výsledku histologie. Z později dosa-

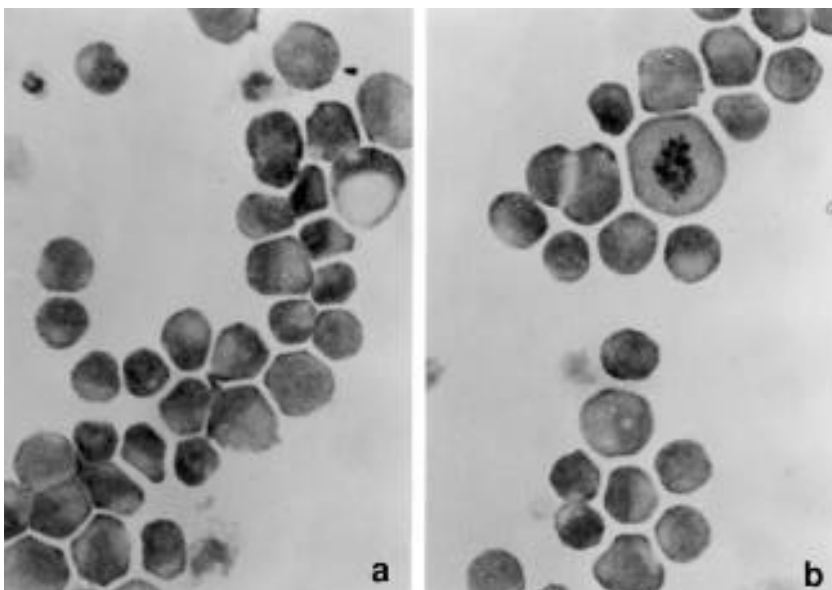


Obr. 1: CT scan hrudníku vedený axiálně v úrovni bifurkace trachey. Nevelké pravostanné hilové ložisko v oblasti odstupu horního lobárního bronchu, pokračující do periferie klínovitou atelektázou dorzálního segmentu horního laloku. Mírný středočárový přesun mediastína doprava.

žitelného výsledku vyplývá, že byly zastíženy jen dlaždicobuněčně metaplastické bronchiální epitelie s atypickými rysy.

Neurolog. konzilium - trvá obraz kmenové léze projevující se postižením mozkových nervů v oblasti středního kmene (paréza N VI bilat., paréza N VII centrální vlevo). Etiologicky (dle výsledku LP) nejspíš postižení CNS při infiltraci zatím blíží nezařazenou hemoblastózu.

Přuběh hospitalizace: 58letá pacientka byla hospitalizována na infekční klinice FN 14 dní. Vyšetření likvoru potvrdilo podezření na meningitidu. Vzhledem k nízkým hodnotám chloridů a cukrů, nejasnému nálezu na plicích a pozitivní rodinné anamnéze bylo nutné v dif. dg. uvažovat o bazilární meningitidě. Od 2. dne pobytu na klinice podávána trojkombinace antituberkulotik. V neurologickém nálezu dominoval meningeální syndrom, dále známky kmenové léze - centrální paréza N VII vlevo a paréza N VI bilaterálně. Na CT mozku přetrvávají neměnicí se hypodenzní ložiska. Při cytologickém vyšetření likvoru nalezena záplava nezralých nádorových buněk (obr. 2) (snad lymfocytů?). Konzultován hematolog o možnosti tumorózní meningitidy (maligní lymfom?). Pro nejasný nález na plicích provedena bronchoskopie, která nevedla k jednoznačnému



Obr. 2: Cytologické vyšetření likvoru modifikovanou Saykovou sedimentační komůrkou. a) Nápadně anisomorfní nádorové elementy s ojedinělými vakuolami. Velikost buněk lze srovnávat s polymorfonukleárem v levém horním rohu (H Eos; orig. zvětš. 120x). b) Anisomorfní nádorové elementy s mitózou. (H Eos; orig. zvětš. 120x).

závěru; konstatovala stenózu pravého hor. lob. bronchu a byl odebrán materiál na cytolog. a histolog. vyšetření. Celkový stav pacientky se postupně zhoršuje, v posledních dnech reakce pouze na algický podnět. 23. 4. 1998 exitus letalis.

Klinická diagnóza

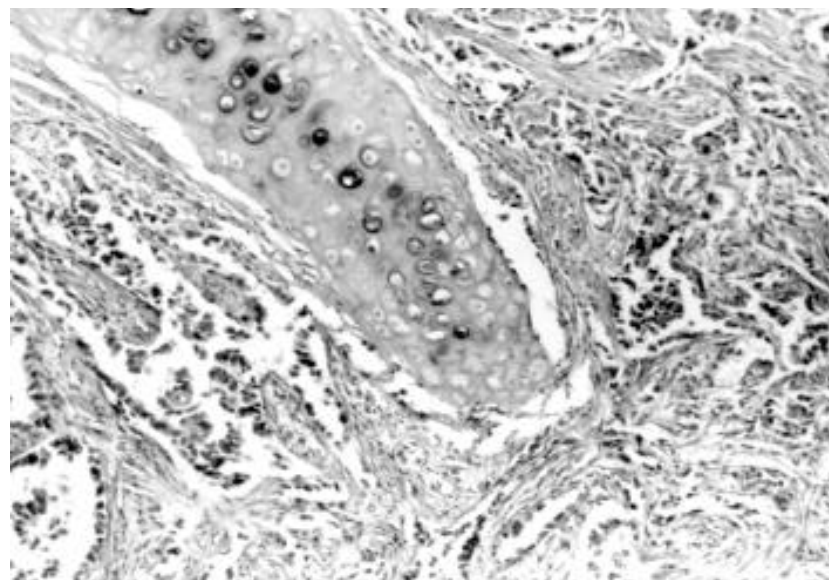
Suspektní bazilární meningitida s postižením mozkových nervů. Diferenciálně diagnosticky nutno uvažovat o tumorózní meningitidě při maligním lymfomu.

- Vertebrogenní algický syndrom.
- Arteriální hypertenze.
- Ischemická choroba srdeční.
- Asymetrická struma.
- Suspektní bronchopneumonie vpravo.
- Stenóza pravého horního lobárního bronchu.
- Terminální aspirace?

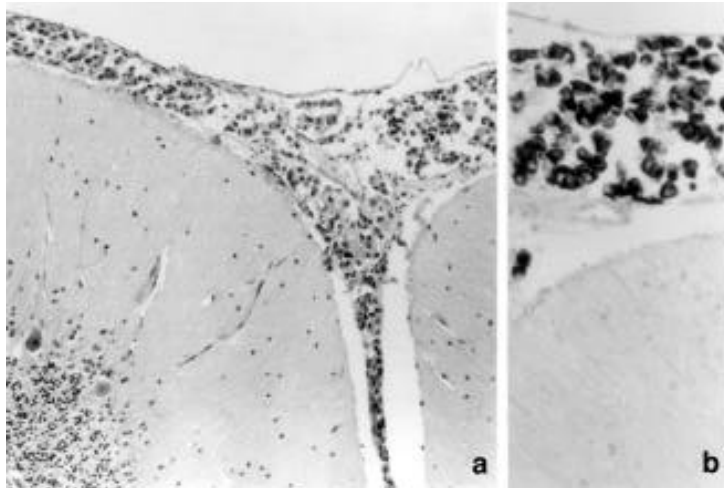
Trombembolická nemoc?
Stav po kanylaci vena subclavia vpravo.
Stav po intubaci.
Stav po arteficiální ventilaci.

Patologická data

Patologickoanatomický nález byl překvapivě chudý. Mozek byl sice jako celek poněkud edematózní, ale na povrchu mozku nebyla očekávaná reakce plen ani zřetelné překrvení. Pouze malý okrsek na povrchu mozečku měl poněkud zastřenou kresbu folií. Pravá plic byla zčásti kolabovaná. Na řezu horním lalokem byla zastížena průduška se ztluštělou stěnou směřující ke kompaktnějšímu ložisku o průměru asi 20 mm. V levé plicí byl ve větvích plicnice drobný embolus. Histologicky byl v plicním ložisku prokázán adenokarcinom (obr. 3) šířící se intrabronchiálně (ve sliznici) i peribronchiálně a rovněž periarteriálně s následným jizvením a deformací až obliterací obrůstáných struktur. V uzlinách mediastinálních byly nádorové mikrometastázy. Nález antrakoticky pigmentované jizvy uprostřed nádorového ložiska vede k podezření na možný vztah nádoru k eventuální prodělané tuberkulóze (Narbenkarzinom). Na rozdíl od nenápadného makroskopického nálezu byly v CNS

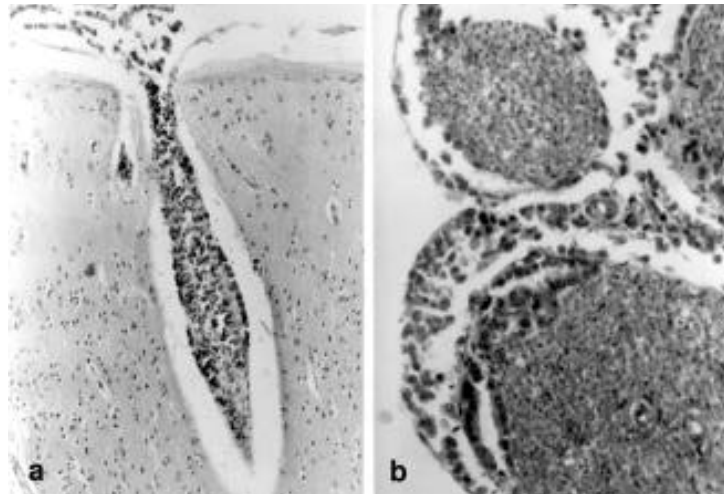


Obr. 3: Plicní adenokarcinom šířící se v bronchiální sliznici i v peribronchiálním pojivu (navnitř i zevně od chrupavky) (H Eos; orig. zvětš. 30x).



Obr. 4: Meningitis carcinomatosa.

- a) Nádorový infiltrát v leptomeningeálním prostoru mozečku (HE os; orig. zvětš. 30x).
 b) Pozitivní průkaz cytokeratinu v nádorových buňkách (PAP metoda; orig. zvětš. 60x).



Obr. 5: Meningitis carcinomatosa.

- a) Průnik nádorových elementů do Virchow-Robinových prostor mozkové kůry (H Eos; orig. zvětš. 30x).
 b) Nálety nádorových buněk na míšních kořenech cauda equina (H Eos; orig. zvětš. 60x).

zřetelné změny histologické. V likvorových prostorách na povrchu mozku i mozečku byl patrný rozsev nádorových buněk (obr. 4a) jevících pozitivitu cytokeratinových markerů (obr. 4b). Tyto buňky pronikají cestou Virchow-Robinových periarteriálních prostor do hloubky mozkové kůry (obr. 5a). Také míšní kořeny byly posety (většinou v jedné vrstvě) nádorovými elementy (obr. 5b). Na ostatních orgánech nebyl s výjimkou děložní myomatózy a terminální aspirace zřetelný patologický nález.

Diagnóza patologicko-anatomická

Adenokarcinom pravého horního lobárního bronchu o průměru 20 mm s generalizací.
 Difúzní karcinomatózní meningitida.
 Chronická atrofická bronchitida.
 Emfyzém plic.
 Hypertrofie a dilatace pravé komory srdeční.
 Edém mozku (1230 g, temporální a okcipitální konusy).
 Venostáza v plicích.
 Akutní katarální bronchitida.
 Embolie plicnice vlevo mírného stupně.
 Akutní venostáza v játrech (1810 g).
 Venostatický katar žaludeční sliznice.
 Aspirace žaludečního obsahu do bronchů.
 Povšechná arterioskleróza I. - II. stupně.
 Uterus myomatosus.
 Polyp v dutině děložní délky 10 mm.

Diskuse

Klinicko-patologické korelace jsou hlavním posláním našich kasuistických sdělení. U klinicky nemanifestních změn je užitečné provést alespoň porovnání mezi zjištěním zobrazovacích metod a nálezy anatomickými. Je tedy možno konstatovat, že pravostranné plicní ložisko zjištěné při pitvě odpovídá svými rozměry nálezu na CT a částečná retrakce postižené plicce je asi odrazem nejen parciálního kolapsu při pneumothoraxu, ale asi i svrštění plicce navozeného jizvením peribronchiálně a periarteriálně se šířícího nádoru.

Zastížený plicní nádor - adenokarcinom představuje (z širšího nosologického hlediska) asi 25 % všech případů plicní rakoviny a má být typickým nádorem nekuřáků (1,2,3). Naše pozorování z tohoto pravidla zřetelně vybočuje (těžké kuřáctví v anamnéze). Kuřáctví samo o sobě nevylučuje uplatnění jiných nádorotvorných mechanismů. Nález antrakoticky pigmentovaného vazivově změněného okrsku na řezu nádorovým ložiskem dovoluje pomýšlet i na možnost vzniku tumoru v místě posttuberkulózní jizvy. Nádor vykazoval neobvyklý způsob generalizace. Vedle jedné mikrometastázy v hilové uzlině bylo výrazně metastatické postižení odhaleno jen na měkkých plenách mozkových. V popředí celého klinického obrazu stojící závažná meningeální symptomatologie by nebyla srozumitelně vysvětlitelná z celkem minimálního nálezu makroskopického. Teprve histologické vyšetření ukázalo přítomnost nádorových elementů nejen v prostoru leptomeningeálním, ale také jejich průnik do Virchow-Robinových prostor podél krát-

ZE ŽIVOTA FAKULTY

**2. KRAJSKÝ GASTROENTEROLOGICKÝ SEMINÁŘ
VÝCHODOČESKÉHO REGIONU***Devět skal, Milovy, 5. - 6. června 1998***Sborník abstraktů**

Ve dnech 5.-6. června 1998 se uskutečnil 2. krajský gastroenterologický seminář Východočeského regionu v Milovech v areálu Devět skal. Zúčastnilo se ho téměř 60 gastroenterologů z východních Čech. Pořadatelé byli 2. interní klinika FN, 2. katedra interních oborů LF UK v Hradci Králové a Subkatedra gastroenterologie IPVZ Praha. Seminář sponzorovala společnost Janssen-Cilag ČR.

Program byl rozdělen do tří sekcí. První blok byl postgraduální edukační, probírající aktuální témata ze všech oblastí gastroenterologie. Druhý blok byl věnován volným sdělením a třetí blok tvořila panelová diskuse o refluxní chorobě jícnu. Celé setkání bylo velmi neformální, přátelské a vyznačovalo se snahou o výměnu názorů a zkušeností. Zejména panelová diskuse byla velmi živá, dokládající aktuálnost zvoleného tématu s řadou přetrvávajících nejasností. Účastníci obdrželi certifikát IPVZ Praha o absolvování semináře.

*doc. MUDr. Jan Bureš, CSc.,
koordinátor odborného programu*

Endosonografie (indikace, normální nálezy)

J. Bureš, S. Rejchrt
KCVL, II. interní klinika FN, Hradec Králové

Intraluminální ultrasonografie je široce využívána v urologii, kardiologii, gynekologii a v poslední době i při intravaskulárním vyšetřování. V gastroenterologii představuje endoskopická ultrasonografie (EUS) unikátní kombinaci výhod endoskopie a ultrazvuku s vysokou rozlišovací schopností. Ultrazvuková sonda (rotační nebo lineární) je buď

kých perforujících korových tepen se všemi nepříznivými důsledky pro mozkovou cirkulaci. Hypodenzní ložiska zjištěná na CT mozku v oblasti parietálního operkula se lokalizačně kryjí s nálezem mikroskopických ischemických ložisek v oblasti inzuly na též straně. Zvláštní pozornost si zaslouží výsledky likvorologického vyšetření, které hodnotami biochemických ukazatelů (zejména sníženou hladinou chloridů a glukózy) vedly k úvahám o tuberkulózní nebo i mykotické meningitidě. Podobnost těchto ukazatelů u meningopatie tumorózní a meningitidy tuberkulózní (tab. 1) naznačuje význam cytologického vyšetření likvoru, které při použití třeba i jen bazálního morfologického vyšetření může alespoň konstatovat přítomnost nádorových buněk, i když bez jejich druhové identifikace (jak tomu bylo v našem pozorování). Naproti tomu ve spojení s aplikací imunocytochemických metod může cytologický přítup přinést naprosto rozhodující diagnostický závěr.

Tab. 1: Likvorologie meningitid

likvor	virové	bakteriální	tuberkulózní	luetická	mykotická	karcinomatózní
vzhled	zkalený	čirý	čirý	čirý	čirý	čirý
buňky	100/3 až 1000/3	1000/3 až 10.000/3	100/3	pod 100/3	pod 1000/3	10/3-100/3 + nádorové bb
bilkoovina	norm	zvýš 10-20 x	zvýš 10-20 x	zvýš 3 x	zvýš lehce	zvýš
cukry	norm	sníž silně	sníž na 50 %	norm	sníž lehce	sníž značně
chloridy	norm	sníž lehce	sníž značně	norm	norm	pokles ±
dynamika	rychlá úprava	podle léčby	setrvalý nález	podle léčby	setrvalý nález	progrese
specif. dg	-	kultivace Gram	průkaz BK	BWR	mikroskopie	cytologie

Literatura

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 5th ed., WB Saunders, 1994:720-8.
2. Dail DH, Hammar SP. Pulmonary pathology, 2nd ed., Springer Verlag, 1994:1123-278.
3. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic pathology, 6th ed., WB Saunders, 1997:431-5.

*Prof. MUDr. Zdeněk Nožička, DrSc.,
Kat. patologické anatomie LF UK a FN,
500 05 Hradec Králové.*

součástí konce speciálního endoskopu, nebo je zaváděna pracovním kanálem endoskopu konvenčního. Běžně používané frekvence jsou 10-20 Mhz (vyšší frekvence umožňují vyšší rozlišovací schopnost na kratší vzdálenost).

Pomocí EUS lze zobrazit stěnu dutých orgánů (jícnu, žaludku, duodena, rekta), pankreas a související anatomické struktury (přilehlou část jater a biliárního systému, část sleziny, ledvin a nadledvin, uzliny a cévní struktury). Normální stěna gastrointestinálního dutého orgánu je 2-4 mm silná. V EUS obraze je charakteristických pět vrstev. První vnitřní struktura je echogenní a je tvořena echo-odrazem při prostupu akustického signálu rozhraním mezi lumen a povrchem sliznice. Další struktura je hypoechogenní a je tvořena sliznicí (přesněji akustickým rozhraním mukózy a submukózy). Třetí vrstva je echogenní submukóza, čtvrtá vrstva je hypoechogenní muscularis propria. Pátá (zevní) vrstva je echogenní a je tvořena adventicií (v jícnu) nebo serózou (a subserózním tukem). Normální pankreas je v EUS obraze homogenní, středně echogenní. U části osob může být laterální část hlavy pankreatu mírně hypoechogenní ve srovnání s ostatním pankreatem (rozdíl mezi ventrálním a dorzálním segmentem hlavy pankreatu). Komplikace EUS jsou popisovány výjimečně.

EUS je komplexní, technicky a ekonomicky náročná metoda. Vyžaduje spojení zručnosti a zkušenosti endoskopické i ultrazvukové. Interpretace nálezů je v některých případech obtížná.

Endosonografie (patologické nálezy)

S. Rejchrt, J. Bureš

KCVL, II. interní klinika FN, Hradec Králové

Nádorové postižení se při endoskopické ultrasonografii (EUS) zpravidla zobrazuje jako hypoechogenní formace. Diagnóza karcinomu musí být v naprosté většině případů stanovena jinou metodou. Některé endoskopické ultrasonografické přístroje (s lineární sondou) umožňují pod ultrazvukovou kontrolou punkční odběr (k cytologii nebo mikrohistologii). Role EUS u tumorů je ve stagingu (T - rozsah tumorózního postižení, N - postižení uzlin), spolehlivost je většinou autorů udávána kolem 85 % pro T-staging a 80 % pro N-staging přilehlých uzlin. Zánětlivá reakce v okolí nádoru může činit interpretační potíže. Některé benigní tumory (např. leiomyom) vytvářejí charakteristické EUS obrazy. Pomocí EUS je možno identifikovat podslizniční varixy (v jícnu), přispět k diferenciální diagnostice objemných žaludečních řas (Ménétrierova choroba vs. podslizniční varixy). V biliární oblasti je EUS cenným přínosem v diagnostice choledocholitiázy malých konkrémentů při nedilatovaných žlučovodech (negativní predikční hodnota až 97 %). V oblasti pankreatu je EUS využíváno (spolu s CT a octreocanem) k diagnostice endokrinně aktivních nádorů. EUS je suverénní v identifikaci tekutinových, cystických formací (anechogenní obraz). Chronická pankreatitida vytváří ve většině případů charakteristický EUS obraz (lobulárně změněná echogenní struktura pankreatu, někdy jsou patrné kalcifikace s charakterickými akustickými stíny).

Přes významný technický pokrok a nesporný přínos EUS pro gastroenterologii nebyly některé otázky dosud beze zbytku objasněny. Precizována je vypovídací hodnota EUS pro jednotlivá postižení.

Význam manometrie v gastroenterologii

M. Široký, S. Rejchrt, J. Bureš

KCVL, II. interní klinika FN, Hradec Králové

Jicnová manometrie, společně s pH metrií, je součástí diferenciálnědiagnostického procesu u nemocných s typickými příznaky refluxní nemoci jícnu či atypickými potížemi. Přehled metodiky je předmětem tohoto sdělení.

Refluxní choroba jícnu (GERD), dysfagické problémy a atypické bolesti na hrudi vyžadují, vzhledem k dosud známé etiologii těchto potíží, nutnost naprosto přesné diagnostiky jako podmínky úspěšné terapie. Společně s jicnovou pH metrií jsou rozhodujícími vyšetřeními.

Vicefunkční stacionární zařízení Polygraf, měřící na principu perfuzního systému s následným sofistikovaným zpracováním výsledků, zajišťuje přesné monitorování oblasti dolního jicnového svěrače, těla jícnu a horního jicnového svěrače jak u primárních, tak u sekundárních poruch motility.

Jicnová manometrie patří do komplexu funkčních vyšetřovacích metod, použitelných nejenom v gastroenterologii

Diagnostika Helicobacter pylori dechovým testem pomocí močoviny značené přirozeným izotopem uhlíku 13C

M. Kopáčová, J. Bureš, V. Voříšek, S. Rejchrt, T. Douša, V. Palička

KCVL, II. interní klinika, UKBD FN, Hradec Králové

Uhlík 13C je přirozený a stabilní neradioaktivní izotop uhlíku, a proto může být široce používán bez omezení. Evropským společenstvím (EU) byl doporučen k širokému použití v klinickém výzkumu i diagnostice. V České republice nebyl do roku 1997 využíván.

Všechny funkční dechové testy pro gastroenterologii s využitím izotopu uhlík 13C jsou založeny na stejném principu. Vyšetřovanému je podán značený substrát. Ten je v organismu metabolizován a oxid uhličitý 13C02 je stanoven ve vydechaném vzduchu.

Pro diagnostiku Helicobacter pylori [HP] je využívána urea značená uhlíkem 13C. Vyšetřovanému je podána per os v jednorázové dávce 75 nebo 100 mg. V žaludku je močovina účinkem ureázy produkované bakterií HP rozštěpena a oxid uhličitý 13C02 je (za 30 min. po požití testační dávky urey) stanoven ve vydechaném vzduchu metodou hmotnostní spektrometrie.

Od roku 1997 je tento test dostupný i v naší republice, analýzy provádíme na našem pracovišti ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové (analytické centrum slouží pro celou republiku, kapacita 300 vyšetření denně je dostatečná). Výhodou je jednoduchost provedení v kterékoliv ordinaci v České republice, k analýze je možno poštou odeslat vzorky do našeho centra. Vypovídací hodnota testu je 98 % (senzitivita je 97 %, specificita 99 %).

Dechový test 13C se stal zlatým standardem diagnostiky HP a byl rovněž doporučen Maastrichtským konsensem (European Helicobacter Pylori Study Group: Gut 1997;41(1):8-13).

Antibiotická léčba *Helicobacter pylori*

S. Rejchrt, J. Bureš

KCVL, II. interní klinika FN, Hradec Králové

Do současné doby bylo popsáno více než 600 různých terapeutických schémat k eradikační léčbě *Helicobacter pylori* [HP]. Ideální helicocidní terapie HP by měla být jednoduchá, krátkodobá, účinná, s malým rizikem vedlejších účinků a relativně levná. Žádná takováto ideální léčba však dosud k dispozici není. Není dosaženo ani plné jednoty v názorech na indikaci eradikace HP u jednotlivých chorobných stavů. Jedním z mezníků v hledání evropského konsensu v přístupech k infekci HP bylo setkání v Maastrichtu v září 1996 [Gut 1997;41:8-13]. Mezi jasně indikované stavy k helicocidní léčbě, s jednoznačnou vědeckou průkazností, byly zařazeny vředová choroba duodena a žaludku a MALT lymfom žaludku. Účinnost eradikace nezávisí na věku, pohlaví, dalších diagnózách, kouření, podle současného názoru většiny autorů ani na předchozí léčbě inhibitory protonové pumpy [PPI]. Hlavními příčinami selhání eradikační terapie jsou vedlejší účinky léčby, nedostatečná compliance pacientů a antibiotická rezistence. Ve studii Grahama a spol. (1992) bylo doloženo, že při compliance > 60 % je úspěšnost eradikace 99 % (při compliance < 60 % je eradikace úspěšná v 69 %). Je proto důležité nemocným vysvětlit důvody léčby, význam compliance, možné vedlejší účinky léčby, očekávané výsledky terapie, možnosti další léčby (v případě selhání terapie). Antibiotickou rezistenci je možno rozdělit do dvou skupin. První tvoří rezistence skutečná, a to přirozená nebo získaná (před léčbou nebo po léčbě). Druhou skupinu tvoří rezistence farmakologická (citlivost *in vitro*, rezistence *in vivo*). V současné době by měly být k eradikační léčbě HP používány režimy krátkodobé (jednotýdenní) a účinnosti 85 % a více. Vhodnou kombinací je podání PPI a dvou antibiotik (klaritromycin, amoxicilin nebo metronidazol). U vředové choroby je eradikační léčba HP efektivnější ve srovnání s ostatními terapeutickými postupy.

Spontánní bakteriální peritonitida - závažná komplikace jaterní cirhózy s ascitem

M. Kopáčová, J. Bureš, S. Rejchrt

KCVL, II. interní klinika FN, Hradec Králové

Spontánní bakteriální peritonitida (SBP) je jednou z nejzávažnějších komplikací jaterní cirhózy s ascitem. Závažnost je dána mimo jiné i skutečností, že SBP není v řadě případů včas správně rozpoznána. Je definována mikroskopickým či kulturačním průkazem bakterií v ascitu, zvýšeným počtem polymorfonukleárních leukocytů v ascitu (nad 0,25 x 10⁹/l) a absencí abdominálního zdroje infekce. V souvislosti s touto nosologickou jednotkou je nutno odlišit další tři komplikace - 1. sekundární infekční peritonitidu při známém zdroji infekce v dutině břišní, 2. bacterascites (pozitivní záchyt mikroba s počtem leukocytů v ascitu pod 0,25) a 3. kulturačně negativní spontánní peritonitidu (leukocytóza nad 0,5, absence abdominálního zdroje infekce, negativní průkaz infekčního

agens). V klinickém obraze SBP dominuje ascites nereagující na intenzivní terapii, obvykle bývají subfebrilie, může se objevit mírné pobolívání břicha (které je mylně interpretováno jako distenze při objemném ascitu), plynatost, hubnutí a průjem. Mnohdy je klinický obraz diskretní a SBP se projeví pouze celkovým zhoršováním stavu nemocného. Prevalence této komplikace je vysoká (10-25 % nemocných s ascitem) a rekurence onemocnění velmi častá. Prognóza je závažná - pouze 50 % nemocných odpoví na adekvátní léčbu, 40-80 % pacientů umírá již v průběhu hospitalizace a jen 30 % přežívá jeden rok po rozvoji SBP. Proto s ohledem na tato fakta je SBP indikací k přednostnímu zařazení do transplantačního programu.

Chirurgické léčení obezity

K. Kabeláč

Chirurgická klinika FN, Hradec Králové

Obezita je nemoc, která má chronický charakter a vede k řadě závažných komplikací, jejichž důsledkem může být trvalá invalidita a smrt. Obezita má genetický, buněčný a metabolický, stejně jako sociální a behaviorální podklad. Je to nejčastější metabolické onemocnění, které má, pokud jde o výskyt, epidemický rozměr. Prevalence onemocnění v našem státě byla v roce 1996 u mužů 30 %, u žen 40 % a stále narůstá. Na příčinách úmrtí se obezita podílí více než ve 40 %. Přímé náklady na léčbu obezity a s ní spojených onemocnění představují 5-8 % celkových nákladů na zdravotní péči.

Konzervativní léčení spočívající v nízkoeNERgetické dietě, zvýšení pohybové aktivity, behaviorální intervencí a farmakoterapií má trvalý efekt jen u 5 % léčených. Neúspěch konzervativních způsobů léčby vedl k rozvoji bariatrické chirurgie. Způsoby chirurgické léčby se ustálily na vertikální vázané gastroplastice (VBG), žaludečním bypassu (GBP, RYGBP), biliopankreatické diverzi (BPD) a žaludeční bandáži (GB). Nejčastěji prováděnou operací je v našem státě žaludeční bandáž. S ohledem na výskyt komplikací a snášenlivost implantátu se jako nejvýhodnější jeví adjustabilní systém ze silikonové pryže, jehož většímu rozšíření u nás brání poněkud vyšší cena materiálu. Součástí sdělení jsou indikační kritéria, dnes již všeobecně přijímaná, podle kterých je nezbytné provádět přísný výběr nemocných k operaci. Nemocné sledujeme po operaci v pravidelných intervalech, v průměru ztrácí nemocní 70 % nadváhy za rok po operaci. Nejčastější komplikací po žaludeční bandáži je pooperační zvracení a velký nebo malý úbytek hmotnosti. Příčiny pooperačních komplikací jsou také předmětem sdělení.

Některé otázky primární sklerozující cholangitidy

O. Komárková, B. Fixa, Z. Nožička

II. interní klinika, Patologicko-anatomický ústav FN, Hradec Králové

Primární sklerozující cholangitida (PSC) je idiopatické, chronické, progresivní cholestatické onemocnění jater, charakterizované zánětlivými změnami a fibrózou žlučovýchodů.

Spojení hepatobiliárního onemocnění a nespecifických střevních zánětů (NSZ) bylo popsáno již v r. 1874 [3]. Ve spojení s PSC je popsána řada dalších onemocnění - jsou uváděny pankreatitida, onemocnění štítné žlázy, sarkoidóza, céliakální spruce - spojení s NSZ je však nejméně významnější. Souhrnná data z různých studií udávají výskyt NSZ u PSC v 54-100 %, z toho většinou šlo o ulcerózní kolitidu (UC) - 48-82 %. Výskyt PSC u nemocných s NSZ je rovněž vyšší než v běžné populaci - u UC je referován v 2.4-10 %.

Asociace PSC s NSZ se dostala do popředí zájmu hlavně od popisu protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA - perinukleární typ = pANCA, cytoplazmatické barvení = cANCA) [1]. Tyto protilátky byly zjištěny až u 87 % nemocných s PSC, a to s UC i bez ní, ale též až u 47 % u Crohnovy choroby (MC). Průkaz ANCA podporuje předpoklad účasti imunitních mechanismů na vzniku obou chorob, jejichž etiopatogeneze zůstává dále nejasná. Alterace imunitního systému je dokladována i dalšími nálezy (zvýšení IgM, snížení jaterní clearance cirkulujících imunitních komplexů, zvýšená aktivace komplementu, i poruchy v oblasti buněčné imunity - alterace T buněčných subtypů). Alterace exprese MHC komplexu II. tří. a zvýšená frekvence některých haplotypů (HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DRwS2, HLA-DR2) u PSC, včetně familiárního výskytu PSC a UC podporuje možnou genetickou predispozici. Výskyt PSC u NSZ není zcela závislý na rozsahu postižení střeva a kolektomie nevede k regresi PSC. U části nemocných dochází k jaternímu selhání a k indikaci transplantace jater, část nemocných je ohrožena cholangiokarcinomem.

U skupiny našich pacientů (60 nemocných s UC, 140 nemocných s MC) jsme zjistili pozitivní pANCA u 25 % nemocných s UC a u 1,4 % nemocných s MC. Pozitivita cANCA byla obecně slabší - pozitivní nálezy byly v 7 % u UC a v 10,7 % u MC. Velmi slabá pozitivita (cANCA+/-) byla nalezena u 8 % UC a u 12,8 % MC. U 4 z 15 nemocných s pozitivitou pANCA u UC byla biopsicky a/nebo ERCP potvrzena diagnóza PSC.

Podrobněji uvedeme dva vlastní případy PSC (mladého nemocného s MC a terminálním nálezem cholangiokarcinomu [2 a nemocného s UC s progresí PSC a refrakterním ikterem, řešeným endoskopicky a léčbou cyclosporinem).

Literatura

1. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1385-91.
2. Fixa B, Komárková O, Nožička Z, Vavrečka A. Cholangiokarcinom jako komplikace sklerozující cholangitidy u Crohnovy choroby. *Cesk Slov Gastroenterol* 1994;48:233-7.
3. Thomas GH. Ulcerative colitis with enlarged fatty liver. *Trans Pathol Soc Phil* 1874;4:87-9.

ERCP u kriticky nemocných s DIC

P. Vyhnálek, R. Bok, J. Hájek, J. Fabián

Endoskopie - interna B nemocnice, Pardubice

Jsou diskutovány kasuistiky dvou nemocných v kritickém stavu, s multiorganovým selháním, DIC na podkladě choledocholitíazy, cholangitidy a cholangiogení sepsy. Terapeutický endoskopický zákrok byl proveden jako ultimum refugium při splnění té-

měř všech kontraindikací k terapeutickým endoskopickým zákrokům (kardiorespirační insuficience, šokový stav i těžkou hemokoagulační poruchou v souvislosti s plně rozvinutým DIC u obou nemocných).

Úkolem tohoto sdělení není zpochybnit indikace a kontraindikace k terapeutickým endoskopickým zákrokům, ale poukázat na některé důležité aspekty v léčbě choledocholitíazy a jejich komplikací.

Použití botulotoxinu v terapii achalázie

M. Široký, S. Rejchrt, J. Bureš

KCVL, II. interní klinika FN, Hradec Králové

Injekční aplikace botulotoxinu do oblasti dolního jícnového svěrače (DJS) u nemocných s achalázií patří k potenciálně bezpečným a relativně jednoduchým léčebným metodám. Cílem tohoto sdělení jsou vlastní zkušenosti u 9 nemocných, kteří absolvovali tento způsob léčby a jejich následné monitorování.

Achalázie, poměrně vzácné onemocnění jícnu, charakterizované zvýšeným tonem dolního jícnového svěrače, jeho nedostatečnou relaxací po polknutí, včetně nepropulzivní či chybějící peristaltiky distálního jícnu, je dáno selektivní absencí inhibičních neuronů myenterického plexu.

Intrasfinkterická aplikace botulotoxinu patří mezi invazivní endoskopické metody a je ve světě používána od r. 1993 (Pasricha, Rawich, Kalloo: *Botulinum Toxin for Achalasia*. *Lancet* 1993;341:244-5).

Naši sestavu dosud tvoří 9 nemocných (od r. 1997), kteří byli vyšetřeni pro typickou symptomatologii se stanovením klinické významnosti příznaků a diagnostický závěr byl potvrzen manometricky. Následně po aplikaci preparátu byl efekt léčby opětovně monitorován kontrolním klinickým vyšetřením.

Výsledek léčby je dokladován poklesem klinického skóre, snížením maximální, střední a klidové hodnoty tlaku v oblasti DJS s nárůstem relaxační schopnosti svěrače. Všichni nemocní byli ošetřeni ambulantně a bez komplikací.

Recidiva potíží byla registrována u dvou nemocných (v jednom případě bylo provedeno opakované podání preparátu, druhý nemocný byl indikován k chirurgické myotomii).

Příznivé subjektivní hodnocení i výsledky měření potvrzují oprávněnost této léčebné metody u vybraných nemocných s achalázií.

Existuje vztah mezi infekcí *Helicobacter pylori* a ischemickou chorobou srdeční?

M. Konštacký, J. Bureš, P. Živný

KCVL, II. interní klinika, ÚKBD FN, Hradec Králové

Studie publikované v posledních letech poukazují na možné extragastrické vztahy chronické helicobacterové infekce. *H. pylori* bývá dáván do souvislosti s ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, bolestmi hlavy, Raynaudových fenoménem, rosaceou,

růstovou retardací dětí, foetorem ex ore a rozvojem hyperkatabolismu u kriticky nemocných. Teorie o infekčním původu ischemické choroby srdeční jsou diskutovány již od šedesátých let. Patolog Sternby (1976) popsal ve své rozsáhlé studii 5x vyšší prevalenci obstrukce levé koronární arterie u pitvaných osob se žaludečním vředem. Vztah mezi ischemickou chorobou byl pravděpodobně poprvé popsán Mendallem et al. Na druhé straně je řada oponentů této teorie. Mc Dounaugh et al. ve své práci, která byla součástí projektu MONICA, nenalezla na relativně velkém souboru žádný vztah mezi *H. pylori* a ischemickou chorobou srdeční, avšak i tato studie má své kritiky, kteří poukazují na některé metodické chyby práce. Nejasná zůstává zejména role socioekonomického pozadí vyšetřovaných osob, jejíž vliv se uplatňuje jak u ischemické choroby srdeční, tak u helicobacterové infekce. Toto téma jistě vyžaduje rozsáhlejší prospektivní studie k objasnění možného vlivu bakteriální infekce na rozvoj ischemické choroby. V našem sdělení se snažíme dát stručný přehled dostupných informací o tomto problému a zmínit některé možné patogenetické mechanismy.

Kostní změny u chorob gastrointestinálního traktu

P. Řehořková, J. Bureš, S. Rejchrt, P. Živný, V. Palíčka
KCVL, II. interní klinika, ÚKBD FN, Hradec Králové

Onemocnění jater může být predisponujícím rizikovým faktorem pro vznik metabolické kostní choroby. Jaterní parenchym má svoji nezastupitelnou úlohu především při konverzi vitamínu D na kalcidiol, produkuje však i transportní proteiny pro metabolity vitamínu D, jehož hladina v krvi je navíc udržována adekvátní enterohepatální cirkulací, žluč je nepostradatelná při vstřebávání vitamínu D, K i kalcia. Sekundárně může být zasažen metabolismus pohlavních hormonů se vznikem hypogonadismu, rovněž negativně ovlivňujícího skelet.

Pro bližší popis možných poruch kostního metabolismu jsou jaterní onemocnění dělena na chronické cholestatické choroby, jejichž hlavním zástupcem je primární biliární cirhóza, a na choroby necholestatické, mezi něž můžeme zařadit Wilsonovu chorobu, chronickou aktivní hepatitidu a jaterní cirhózu. Etiologie jednotlivých typů jaterních chorob s sebou přináší i další rizika, například malnutrici, zvýšený přísun alkoholu, kouření, nedostatek pohybu a slunění.

Riziko jaterního postižení může být ve vztahu ke kostnímu metabolismu akcentováno současně podávanou terapií, především kortikoidy a imunosupresivy. Mezi etiologické faktory osteopatie je nutno v současné době řadit i transplantaci jater, po níž je nemocný s možnou osteopatií vystaven nárazu vysokých dávek kortikoidů a imunosupresiv, a ohrožen tak rizikem fraktury do několika měsíců po výkonu.

Vývoj jednotlivých typů metabolické kostní choroby u pacientů s jaterním onemocněním je ovlivněn charakterem a délkou trvání základního onemocnění, současně podávanou terapií, přidruženými chorobami gastrointestinálního traktu a přítomností samostatně stojících rizikových faktorů, například menopauzy. Podle typu osteopatie pak hovoříme o preosteomalacii, osteomalacii, osteoporóze s nízkým nebo vysokým metabolickým kostním obrátem.

Stanovením základních biochemických parametrů, markerů kostního metabolismu a doplněním informace o hustotě kostní hmoty různými typy zobrazovacích metod získáme informaci o typu a stupni postižení skeletu. Podle ní je pak rozhodnuto o další terapii, která doprovází léčbu základního jaterního onemocnění se zajištěním adekvátní nutriční a přiměřených hladin kalcia a vitamínu D. Dalším krokem je pak v případě nutnosti podávání blokátorů kostní resorpce, doplněné o analgetickou a rehabilitační terapii.

Osteopatie u nemocných s jaterními chorobami může být významným rizikovým faktorem pro akcentaci úbytku kostní hmoty v životních etapách náročných na stav skeletu, jakými jsou adolescence, těhotenství a laktace nebo menopauza.

Také další onemocnění gastrointestinálního traktu (mimo choroby jater) jsou spojena s vyšším rizikem vzniku metabolické kostní nemoci a navazujících komplikací.

Metabolická kostní nemoc provází choroby gastrointestinálního traktu často, mnohdy není včas rozpoznána, zpravidla má multifaktoriální genezi a nezřídka je obtížně léčebně ovlivnitelná. Například nespecifické střevní záněty jsou často spojeny s kostními změnami. Kromě základního onemocnění se může negativně spolupodílet malnutrice a některé používané léky (kortikoidy, cytokiny, imunosupresiva, heparin, fosfát vázající antacida a další).

Metabolická kostní nemoc po resekcích žaludku (ale i po vagotomii s pyloroplastikou) je multifaktoriální (malabsorpce vitamínu D, méně efektivní vstřebávání kalcia, snížený energetický příjem, laktózová intolerance). Riziko fraktur je zvýšeno (snížená denzita kortikální i trabekulární kosti).

Celiakie je s metabolickou kostní nemocí spojena pravidelně. Geneze změn je rovněž multifaktoriální: zvýšené ztráty kalcia až o 100 % (slinami, žaludečními a pankreatickými šťávami, sliznicí střeva) a porucha vstřebávání kalcia postiženou sliznicí tenkého střeva. Steatorea je spojena s dalšími ztrátami kalcia vázaného ve formě mýdel na nevstřebatelné mastné kyseliny a se ztrátami v tučích rozpustného vitamínu D. Zkoumána je možná interference glutenu s kalcíem a vitamínem D. Paratyreoideální aktivita je stimulována (v extrémních případech až terciální hyperparatyreoza).

Exokrinní pankreatická insuficience je spojena se steatoreou, na kostních změnách se výrazně spolupodílí i malnutrice. Etylické pankreatopatie jsou navíc spojeny se zvýšeným výdejem kalcia pankreatickou šťávou.

Dlouhodobě podávaná úplná parenterální výživa (z jakékoliv indikace) je rovněž spojena s vyšším rizikem metabolické kostní nemoci. Kromě možného negativního vlivu základního onemocnění, hyperkatabolismu, vlivu léků se mohou uplatňovat také vlivy metabolické (acidóza, acetat, deficit fosfátu, deficit stopových prvků, deficit biotinu a taurinu). Výdej kalcia močí je zpravidla zvýšen, je snížena citlivost na vitamin D, i.v. podávané kalcium ovlivňuje produkci parathormonu. V minulosti byl významným faktorem i negativní vliv aluminia. Úplná parenterální výživa jako taková je spojena se změnami sekrece gastrointestinálních hormonů, se změnami jaterních funkcí (metabolismus parathormonu a vitamínu D, izoenzymy cytochromu P-450). Jsou narušeny metabolické biorytmy (chybění vlivu periodického p.o. příjmu potravy). Negativně se mohou uplatnit inhibitory kostní mineralizace (pyrofosfáty). V minulosti negativní vliv sehrávala i stopová množství toxických látek (aluminium, olovo, kadmium, stroncium).

Možnosti léčebného ovlivnění metabolické kostní nemoci multifaktoriální geneze je v mnoha případech obtížné.

Abnormality sliznice tlustého střeva spojené s přípravou ke koloskopickému vyšetření Na-fosfátovými solemi

L. Slezák, J. Bureš, S. Rejchrt, M. Široký, M. Kopáčová
KCVL, II. interní klinika FN, Hradec Králové

Na endoskopickém pracovišti KCVL FN v Hradci Králové provádíme přípravu ke koloskopickému vyšetření u převážné většiny pacientů Na-fosfátovými solemi. Do sledování možného vlivu fosfátových solí na sliznici tlustého střeva jsme zařadili konsektivní nemocné koloskopicky vyšetřované v roce 1997.

U 24 nemocných (tj. 3,3 % z celkového počtu 730 zařazených osob) byly endoskopicky zjištěny lokální abnormality na sliznici kolorekta: edém, zarudnutí, prokrvácení, eroze, aftoidní léze až drobné ulcerace. (Pacienti s nespecifickým střevním zánětem a pacienti užívající NSAID nebyli do tohoto souboru zařazeni.)

Nejčastěji jsme se setkávali s lokálním nálezem drobných bělavých aftů se zarudlým lemem („halo“) v okolí na jinak makroskopicky normálně vyhlížející sliznici kolorekta.

Nejvíce uvedených změn bylo patrné na sliznici rekta a sigmatu, ojediněle i na sliznici sestupného tračnicku.

Histologická vyšetření bioptických vzorků ze sliznice postižených oblastí prokazují edém v lamina propria s extravazací erytrocytů a fokální povrchní slizniční disrupci, často centrovanou nad podslizničními nebo slizničními shluky lymfatické tkáně, a infiltraci zánětlivými buňkami s neporušenou architekturou žlázek. V některých případech nebyla mikroskopicky zjištěna porucha integrity povrchových zón kolorektální sliznice a makroskopicky bledá centrální oblast byla histologicky označena za dobře ohraničený lymfatický uzlík a červený kruh v jeho okolí jako hyperemie slizničních cév.

Závěr: Orálně aplikované Na-fosfátové sole pravděpodobně mohou indukovat spektrum lokálních makroskopických i histologických slizničních abnormalit v jinak normální sliznici kolorekta.

Je pak možné, že endoskopická a histologicko-patologická diagnóza aftů a ulcerací v rektosigmatu a tračnicku - bez zřetele k ostatním důležitým souvislostem (anamnéza, klinický stav, laboratorní vyšetření) - může hrát roli v mylné diagnóze nespecifického střevního zánětu.

Morbus Whipple - popis dvou případů

M. Kopáčová, J. Bureš, S. Rejchrt, P. Řehořková, T. Špaček, L. Kubeš
KCVL, Fingerlandův ústav patologie FN, Hradec Králové

Autoři prezentují kasuistiky dvou nemocných s Whippleovou chorobou, v obou případech se jedná o muže, kteří byli v průběhu roku 1997 hospitalizováni v Komplementárním centru vnitřního lékařství Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Prvním z prezentovaných mužů je 53letý muž, který byl na naše pracoviště přijat k vyšetření pro výrazný váhový úbytek, občasný průjem, dušnost a bolesti kloubů a hlavy, v anamnéze uvádí opakované kolapsové stavy. Předchorobí je bez pozoruhodnosti. Objektivně byla zjištěna proteinoenergetická malnutrice, hepatosplenomegalie se stopo-

vým ascitem, otoky dolních končetin a zpomalené psychomotorické tempo, plicní hypertenze byla prokázána UZ vyšetřením srdce.

Druhým nemocným je 57letý muž, který v anamnéze udává revmatoidní artritidu léčenou steroidy v posledních 7 letech, před 30 lety vředovou chorobu žaludku, ostatní anamnestické údaje jsou nezávažné. Byl přijat na lůžkovou část našeho pracoviště k vyšetření pro těžkou osteoporózu s patologickými frakturami skeletu, anémií, váhový úbytek s proteinoenergetickou malnutricí, dyspeptický syndrom horního typu.

U obou mužů bylo vzhledem k charakteru obtíží pátráno po primárním tumorózním procesu, který nebyl prokázán. Nemocní byli vyšetřeni enteroskopicky, byly odebrány bioptické vzorky na klasickou i elektronovou mikroskopii. Histologicky byly potvrzeny změny typické pro Whippleovu chorobu (pěnovité makrofágy a bakterie Tropheryma Whipplei v makrofázích sliznice jejunum). Byla proto zahájena terapie antibiotiky (prvních 10 dní parenterálně kombinací penicilinu a gentamicinu s následným přechodem na dlouhodobou perorální terapii kombinací doxycyklinu se sulfasalazinem). Zároveň substituovány minerály dle mineralogramu. V obou případech byl efekt terapie velmi příznivý.

Whippleova choroba je závažným onemocněním s projevem malabsorpce. Diagnostika a diferenciální diagnostika choroby je obtížná (nutné histologické vyšetření bioptického vzorku sliznice jejunum). Terapie je dlouhodobá (rok i více), přesto však dochází až ve 40 % případů k recidivám. Prognóza je nejistá.

Volvulus žaludku jako následek posttraumatické ruptury bránice - popis případu

T. Douda, M. Kopáčová, Z. Vacek, K. Kabeláč, S. Rejchrt, J. Bureš
KCVL, Radiodiagnostická klinika, Chirurgická klinika FN, Hradec Králové

Autoři prezentují kasuistiku nemocného s posttraumatickou rupturou bránice a volvulem žaludku. Nemocný byl hospitalizován v Komplementárním centru vnitřního lékařství a následně na Chirurgické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové v dubnu 1998.

Prezentovaný je 49letý muž, který byl na naše pracoviště přijat k dovyšetření pro dyspepsi s váhovým úbytkem, zvracením po jídle a dušností zejména po uložení do horizontální polohy. Obtíže nemocného trvaly více než 1/2 roku a manifestovaly se do 1 měsíce po prodělané autonehodě, kdy byl ošetřen pouze pro povrchová zranění. V předchorobí má pacient kromě četných úrazů také údaj o rentgenologicky diagnostikovaném vředu na normálně tvarovaném žaludku. Před hospitalizací měl pacient provedenu gastroskopii s nálezem přetočení žaludku v oblasti gastroezofageální junkce, mírnou erozivní pangastritidu a přenesené pulsace prepyloricky. Fyzikálním vyšetřením měl nemocný zjištěnou zvýšenou peristaltiku ve ventrální části levého hemithoraxu. Následným rentgenologickým vyšetřením hrudníku, pasáží jícnem a žaludkem a CT vyšetřením hrudníku a břicha byla zjištěna ruptura levé části bránice s hernií volvulovaného žaludku, klíček jejunum a lienálního ohbí tračnicku. Pacient byl indikován k operačnímu řešení, které jeho zdravotní obtíže plně vyřešilo.

Ruptura bránice není vzácná, v 90 % vzniká po tupých poraněních břicha a hrudníku. V 80 % je postižena levá polovina. Diferenciálnědiagnosticky je na ni v případě anamnézy úrazu třeba myslet, zvláště pokud se manifestuje příznaky porušené evakuace žaludku.

Buddův-Chiariho syndrom léčený pomocí TIPS - první zkušenosti

V. Šafka, P. Hůlek, A. Krajina, T. Vaňásek, M. Volfová, O. Pozler, J. Erben, Z. Papík, J. Žížka, P. Eliáš

Katedra fyziologie LF UK, I. interní klinika, Radiodiagnostická klinika, Dětská klinika, Oddělení lékařské genetiky FN, Hradec Králové

Léčba Buddova-Chiariho syndromu s komplikacemi vyplývajícími z často rychlého rozvoje portální hypertenze představuje závažný klinický problém. Ten je umocněn rizikem ischemické nekrózy jater při současné trombóze větví porty. V literatuře je jako terapeutická možnost navrhován TIPS, ovšem zprávy o výsledcích jeho použití jsou zatím spíše sporadické. Předkládáme zde zkušenosti našeho pracoviště.

V naší fakultní nemocnici již bylo pomocí TIPS léčeno přes 200 nemocných. Z nich 7 bylo k zákroku indikováno s diagnózou Buddova-Chiariho syndromu. Čtyři byli léčeni pro závažný ascites, dva pro krvácení z jicnových varixů a jeden pro akutní jaterní lézi. U všech sedmi nemocných bylo jako základní diagnóza určeno myeloproliferativní onemocnění.

Ve všech případech bylo zavedení TIPS úspěšné, a to i v případě, kdy byl vstup do jaterních žil zcela uzavřen a parciální trombóza zasahovala i dolní dutou žílu. U nemocné s krvácením při suspektní trombóze portální žíly byl TIPS proveden až 6. den po začátku klinických příznaků, a přes úspěšnou drenáž portálního systému tato nemocná zemřela pod obrazem jaterního selhání při ischemické nekróze jater. U jiné nemocné se v dalším průběhu nepodařilo udržet průchodnost zkratu a bez možnosti jiného léčebného zákroku tato pacientka zemřela o rok později rovněž v důsledku jaterního selhání. Čtyři další nemocní, u nichž bylo dosaženo uspokojivé kontroly základního onemocnění, prospívají dobře, bez ascitu a bez dalších epizod krvácení do GIT: u jednoho bylo možno po třech letech ponechat spontánně vzniklou okluzi zkratu; zbylí tři nemocní jsou pravidelně sonograficky a klinicky kontrolováni a ošetřováni podle stejného schématu jako jiní pacienti s TIPS. Nemocná s akutní jaterní lézí byla ošetřena před 2 týdny a úspěšně vytvoření zkratu u ní vedlo k rychlému a přesvědčivému zvratu klinického vývoje.

Závěr: TIPS představuje výhodný způsob léčby Buddova-Chiariho syndromu. Jsou-li však známky akutního vývoje s jaterní lézí, je třeba jeho indikaci považovat za urgentní.

5 let TIPS v Hradci Králové

Fejfar T., Hůlek P., Krajina A., Šafka V., Vaňásek T., Volfová M., Pozler O., Erben J., Papík Z., Lojik M., Eliáš P., Michl A., Žížka J., Ryska P.

Katedra fyziologie LF UK, I. interní klinika, Radiodiagnostická klinika, Dětská klinika, Oddělení lékařské genetiky FN, Hradec Králové

V Hradci Králové byl k 10.3.1998 v rámci terapie komplikací portální hypertenze zaveden TIPS u 200 pacientů. Soubor tvořilo 33 % žen a 67 % mužů, věkový medián činil 51,9 roku. Do souboru bylo zahrnuto i 6 pacientů s Buddovým-Chiariho syndromem (3 %). Jaterní postižení bylo etiologicky podmíněno alkoholem v 49 %, virovou hepatidou B či C v 22 %, primární biliární cirhózou u 4 % cystickou fibrózou u 2 %, autoim-

nitní hepatidou u 2 %, metabolické jaterní postižení, primární sklerózující cholangitida a kongenitální fibróza se podílely vždy 1 %. V 15 % jsme etiologii hodnotili jako kryptogenní. Stupeň jaterního postižení byl hodnocen pomocí Child-Pugh klasifikace s rozložením: Child A 32 %, Child B 44 %, Child C 17 %. U 7 % nebyla klasifikace provedena (Budd-Chiari sy, cystická fibróza, neúplná klinická data). Nejčastější indikací k výkonu tvořilo recidivující krvácení do GIT (56 %), dále pak neztišitelné krvácení do GIT (22 %) a refrakterní ascites (20 %). U dvou pacientů byl TIPS proveden pro hepatorenální syndrom a jaterní selhání při trombóze portální žíly. U více jak 40 % bylo nutno do jednoho roku provést revizi s dilatací zkratu. V přednášce budou uvedena i další data popisující soubor nemocných.

Závěr: TIPS se stal nedílnou součástí péče o nemocné se závažnými projevy portální hypertenze (neztišitelné krvácení z jicnových varixů, prevence opakovaného krvácení z jicnových varixů, nemocní s refrakterním ascitem).

Hepatorenální selhání u nemocné s komplikovanou primární sklerózující cholangitidou - kasuistika

Voda J., Nožička J., Vaňásek T., Hůlek P.

Radiodiagnostická klinika, I. interní klinika, Fingerlandův ústav patologie FN, Hradec Králové

38letá nemocná, po prodělané virové hepatitidě B, s úplnou sérokonverzí (2/88), od r. 1989 léčená pro primární sklerózující cholangitidu. Postupně dochází k rozvoji portální hypertenze a vzniku stenóz žlučových cest, které byly od r. 1993 opakovaně endoskopicky dilatovány. Choroba byla od r. 1996 komplikována závažným průběhem idiopatické proktokolitidy. Od října 1997 byla nemocná hospitalizována pro refrakterní ascites, na rozvoji kterého se kromě portální hypertenze mohl podílet i tumor ovaria, který byl radikálně operačně odstraněn v únoru 1996. V průběhu hospitalizace postupně dochází k rozvoji hepatorenálního syndromu, pro který byl 10.10.1997 zaveden TIPS, nemocná je opakovaně dialyzována. 26.10.1997 nemocná zemřela.

Touto kasuistikou dokumentujeme efekt endoskopické léčby stenóz žlučových cest, progresi jaterního onemocnění, rozvoje hepatorenálního syndromu a jeho léčbu pomocí TIPS. Případ dobře charakterizuje problematiku léčby komplikací sklerózující cholangitidy a s ní související otázky indikace transplantační léčby.

Návaznost restaurace klinické korunky zubu na ošetření kořenového kanálku - prevence dlouhodobého selhání endodontického ošetření

Kritériem úspěchu endodontického ošetření je absence jakýchkoli klinických a rentgenologických symptomů po dobu 4 let od provedení ošetření. Prospektivní studie uvádějí úspěšnost endodoncie v 95 %, i když podle některých studií je procento selhání kořenových výplní po této době mezi 20-40 %. Výzkumy z posledních let ukázaly, že přibližně 50 % kořenových výplní je nekvalitních.

Některé studie se zabývají nejen kvalitou kořenové výplně, ale též následnou rekonstrukcí klinické korunky zubu. Jejich non lege artis zhotovení může vést k znehodnocení celého ošetření i při sebedokonalejší kořenové výplni.

Autoři sdělení se pokoušejí zhodnotit faktory ovlivňující úspěšnost endodontické léčby. Mezi nejdůležitější patří:

- vlastní technika plnění kořenového kanálku,
- smear layer (jedná se o dentinový detrit vzniklý při preparaci, který zůstává na vnitřních stěnách kořenového kanálku),
- použitý sealer (materiál sloužící k utěsnění gutaperčových čepů uvnitř kanálku),
- dočasná výplň,
- definitivní rekonstrukce klinické korunky zubu.

Neustále narůstá množství důkazů o tom, že hlavní příčinou selhání endodontického ošetření je mikrobiální infekce (opětovné pomnožení mikrobů v nedostatečně ošetřeném kořenovém kanálku, nebo jeho rekolonizace mikroby z dutiny ústní při nekvalitně zhotovené rekonstrukci klinické korunky). Jakákoliv chyba v některém z výše zmiňovaných aspektů může být hlavním, nebo vedlejším faktorem vedoucím k selhání endodontického ošetření, byť i jinak sebelépe provedeného.

Saunders WP, Saunders EM. The Root Filling and Restoration Continuum- Prevention of Long Term Endodontic Failures, Alpha Omegan 1997;90:4.

P. Bednář

Cytotoxicita tří kořenových výplňových pryskyřičných sealerů testovaných in vitro

Autoři práce se rozhodli porovnat cytotoxicitu 3 kořenových sealerů, které patří do skupiny non-eugenolových kořenových výplňových materiálů. Testovali AH 26 (Dentsplay/DeTrey), AH plus (Dentsplay/DeTrey) a Topseal (Dentsplay/Maillefer) na 2 buněčných liniích fibroblastů myši dřene (L929) a na buňkách krysí dřene (RPC-C2A). Kolorimetrickou zkouškou se sulforodaminem B a hemocytometrickým měřením zjišťovali počet životaschopných buněk po 24 a 48hodinové expozici.

Nejvyšší cytotoxický vliv na testované buňky měl preparát AH26, naopak AHplus a Topseal (oba mají shodné složení) vykazaly cytotoxický vliv nižší. Zatímco AH26 usmrtil po 24 hodinách přibližně 80-90 % buněk, AHplus a Topseal pouze 40-50 %. Po 48 hod. působení AH26 se počet životaschopných buněk blíží k nule, u AHplus a Topsealu je jich asi 40-50 %.

Koulauzidon EA, Papazisis KT, Beltes P et al. Cytotoxicity of three resin-based root canal sealers: an in vitro evaluation. Endod Dent Traumatol 1998;14:182-5.

S. Ságlová

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové, 43, 1998, 7-8, 201-203

SEZNAM PRACÍ UVEŘEJNĚNÝCH V LÉKAŘSKÝCH ZPRÁVÁCH LF UK V HRADCI KRÁLOVÉ, 43, 1998, 1-8

(abecedně podle prvního autora)

Čápová E., Hanuš H., Hosák L., Panoušek V., Tůma I.
Pohled na drogovou scénu mezi studenty lékařské fakulty, s. 11-16

Červinka M.
Pokroky molekulární biologie v roce 1997, s. 97-103

Fiala Z.
Biologické monitorování chemické expozice (polycyklické aromatické uhlovodíky), s. 139-140

Hámpel V.
Úloha oxidu dusnatého v normálním plicním oběhu a při plicní hypertenzi, s. 145-151

Hejmanová D., Bedřich P., Náhlowský J., Jebavá R., Langrová H.
Tersonův syndrom - terapeutické možnosti, s. 17-23

Hloušek J.
O vztahu mladých lékařů k Armádě České republiky, s. 93-96

Hodačová L., Bavor J.
Health promotion - posilování, podpora a rozvoj zdraví, s. 41-44

Chrobok V., Vokurka J.
Současné možnosti využití laseru v otorinolaryngologii
I. část: Vliv laserové energie na tkáň, typy laserů, s. 111-115

Chrobok V., Vokurka J.
Současné možnosti využití laseru v otorinolaryngologii
II. část: Vlastní využití laseru v chirurgii hlavy a krku, s. 117-125

Chrobok V.
Adenoidní vegetace. I. část - diagnostika a léčba, s. 167-178

Kaška M.

Akutní pankreatitida - poznámky k etiologii a klasifikaci, s. 105-110

Krajičková D., Vyroubalová I., Široký O.

Neurologické projevy primární trombocytémie, s. 25-28

Král B.

Inhalace oxidu dusnatého v terapii plicní hypertenze, s. 141-144

Král B.

Oxid dusnatý, s. 153-154

Langmaeier M.

Akutní kindling a plasticita neokortexu - II. morfologické změny, s. 47

V Mandák J., Lonský

Zvyšuje použití mamární tepny při chirurgické revaskularizaci myokardu pooperační krevní ztráty?, s. 67-76

Nožička Z., Podzimek K., Rešl M., Eliáš P.

Imunocytární amyloidóza s makroglosií, s. 29-35

Nožička Z., Plíšek S., Hovorková E., Eliáš P., Krajičková D., Němečková J.

Karcinomatózní meningopatie při rakovině plic, s. 179-185

Paráková Z.

Oxid dusnatý (NO) ve vydechovaném vzduchu astmatiků - sledování aktivity zánětu, s. 163-166

Pařízková R., Černý V., Dostál P.

Význam oxidu dusnatého u kriticky nemocných, s. 155-162

Pidrman V., Pařízek P., Hodač M.

Proarytmie, s. 55-60

Procházka E., Karpaš K., Hejzlar M.

Působení infračerveného laserového záření na osteomyelitický kmen *Staphylococcus aureus*, s. 133-135

Rožánek P.

Novinky v chemoterapii plicních nádorů, s. 37-39

Rožánek P., Molnár V., Rešl M.

Tři případy plicní granulomatózy z Langerhansových buněk, s.127-132

Slabá L.

Psychologická pomoc pacientkám na uzavřeném oddělení pro ženy Psychiatrické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové, s. 61-66

Šimek J.

Výživa a krevní srážení, s. 49-50

Šlaisová I., Hosák L.

Modely v ošetrovatelské péči a jejich aplikace na Psychiatrické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové, s. 89-92

Šteiner I., Cerman J., Eliáš P., Nožička Z., Bednářová J.

Aspergilová septikopyemie po transplantaci ledviny, s. 77-88

Tejral J., Srb V., Šmejkalová J., Fiala Z., Bednářík P.

Výšetření zdravotního stavu osob ve svářečských provozech, s. 137-138

Tichý M.

Biochemická diagnostika akutního infarktu myokardu, s. 1-9

2. krajský gastroenterologický seminář Východočeského regionu. Sborník abstraktů, s. 187-199

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY, 43, 1998, č. 7 - 8

**LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Vydala Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové v nakladatelství
Karolinum, Praha

Editor: doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Redakční rada: předseda: prof. MUDr. B. Král, CSc.

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Horáček, CSc.,
doc. MUDr. J. Jandík, CSc., MUDr. J. Mokrý, CSc., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,
MUDr. I. Tůma, CSc., prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Mgr. Marcela Macháčková

Adresa redakce: Redakce LF UK, Dlouhá ul. 91-92, 500 01 Hradec Králové
Tel.: (049/ 5816 532)

Sazba a tisk: Bartošova tiskárna, s.r.o., Kalendova 688, Hradec Králové

Náklad 450 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v prosinci 1998