

## NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

### ***Využití plasticity kmenových buněk představuje příslib pro buněčnou terapii některých onemocnění***

Recentní informace o problematice kmenových buněk, zejména o jejich plasticitě a možném využití této vlastnosti pro buněčnou terapii některých chorob v budoucnu přináší přehledový článek autorů Duspivová a Mokřý. Navíc podávají autoři informaci o fenoménu mikrochimerismu a jeho možné účasti na etiopatogenezi některých autoimunitních onemocnění, jako jsou např. systémová skleróza a sklerodermie.

### ***Klinický a rentgenologický obraz mykobakterióz je prakticky shodný s projevy nemoci způsobené Mycobacterium tuberculosis***

V přehledovém článku seznamuje dr. Špášová čtenáře s těmito vzácnými infekcemi plic. Jejich klinický obraz je podobný jako u klasické tuberkulózy, ale včasná identifikace netuberkulózních mykobakterií je důležitá pro indikaci užití adekvátních antituberkulotik, protože většina netuberkulózních mykobakterií je rezistentních na běžně užívaná antituberkulotika. Léčba těchto onemocnění je podstatně delší než u tuberkulózních procesů.

### ***Snížit riziko poranění žlučových cest při cholecystektomii je možné docílit kvalitní výukou začínajících chirurgů, využitím správné operační techniky a znalostí anatomických odchylek***

Autoři z chirurgické kliniky – Pospíšil, Vobořil – v přehledovém článku rozebírají nejčastější příčiny poranění žlučových cest při cholecystektomii. Odvozují, že při užití správného operačního postupu, při dokonalých znalostech možných anatomických odchylek průběhu biliárního systému je počet poranění minimální a neliší se mezi klasickou a laparoskopickou cholecystektomii. V léčení vzniklého poranění je nejdůležitější jejich včasná diagnóza a určení adekvátního terapeutického postupu podle závažnosti vzniklé léze.

### **Nová naděje pro selhávající srdce**

V kasuistice na str. 27 dokumentují Malý a spol. na případu 60letého nemocného s dilatační kardiomyopatií a závažným srdečním selháváním spolu s prodloužením nitrokomorového vedení využití biventrikulární kardiostimulace. Tato nová metoda začíná být dostupná i v naší nemocnici a v přísně indikovaných případech dává naději zlepšit funkční zdatnost pacientů rezistentních na klasickou léčbu, a tím zvýšit i kvalitu jejich života.

### **Úmrtí 23letého muže s projevy trombofilního stavu vyvolaného okultním adenokarcinomem plic**

Recidivující trombózy pánevních a hlubokých žil na dolních končetinách u mladého muže byly jedinou klinickou manifestací trombofilního stavu při okultním adenokarcinomu levé plice. Autoři v práci rozebírají problematiku karcinomů plic v mladém věku, dotýkají se paraneoplastických projevů u nádorových onemocnění a podrobně se zabývají trombofilními stavy u maligních procesů.

V rubrice **Ze života fakulty** se dočtete o významném životním jubileu nestora české kardiologie prof. MUDr. Jaroslava Procházky, DrSc. a jeho podílu na založení hradecké lékařské fakulty.

Další součástí této rubriky jsou autoreferáty prací přednášených na VIII. hradeckém internistickém dni konaném 4.10.2002.

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(1-2):3-10

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

### **PLASTICITA KMENOVÝCH BUNĚK: AKTUÁLNÍ POZNATKY**

*Dana Duspivová, Jaroslav Mokřý*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Ústav histologie a embryologie

#### **Summary: Stem cell plasticity: actual knowledge.**

The article brings a review on the latest discoveries in the area of stem cells research with a focus on remarkable plasticity of stem cells. The review summarizes the most relevant findings, which give evidence of stem cell plasticity, and mentions possible explanations of this phenomenon. The authors pay also their attention to another phenomenon of microchimaerism that is closely related to stem cell plasticity.

---

**Key words:** Plasticity; Stem cells; Microchimaerism

---

**Souhrn:** Přehledný článek se zabývá problematikou kmenových buněk s důrazem na jejich jedinečnou vlastnost – plasticitu. Vedle výčtu publikovaných dokladů plasticity kmenových buněk jsou nabídnuta i možná vysvětlení tohoto jevu. Autoři rovněž věnují pozornost fenoménu mikrochimerismu, který s plasticitou kmenových buněk úzce souvisí.

### **Vlastnosti kmenových buněk a jejich původ**

Informace o výsledcích výzkumu kmenových buněk (KB) se stále častěji objevují nejen v nejrůznějších odborných časopisech, ale i ve sdělovacích prostředcích a časopisech pro laickou veřejnost. Tento zájem vzbudily především jedinečné vlastnosti KB odlišující je od všech ostatních buněk těla, díky nimž by mohly být použity při léčbě mnoha závažných onemocnění pomocí tzv. buněčné terapie. Podstatou této metody léčby je transplantace buněk do těla pacienta s cílem podpořit regenerační procesy a obnovit funkci postižených tkání.

Kmenové buňky jsou elementy nezralé, nediferencované, s neomezenou schopností sebeobnovy a s možností vysoké proliferační aktivity (10). Nacházejí se ve všech tkáních a orgánech po celý život, tzn. i v dospělých a stárnoucích tkáních. Organismus vzniká

z jediné buňky – zygoty, která vznikla splynutím samčí a samičí gamety. Přestože se zygota nepovažuje za kmenovou buňku, protože není schopna sebeobnovy (jejím dělením se netvoří buňky s ní identické), dává vznik buňkám, které již kmenové jsou. Tyto první kmenové buňky se označují jako totipotentní, tzn. jsou prakticky identické a schopné diferencovat se v jakýkoli buněčný fenotyp. Vývojově nejčasnějšími kmenovými buňkami, které se podařilo izolovat a vytvořit z nich linie, jsou buňky embryoblastu blastocysty. Nazývají se ES buňky (*embryonic stem cells*). V průběhu gastrulace buňky embryoblastu tvoří základy ektodermu, entodermu a mezodermu, jejich KB se chovají jako pluripotentní, předurčené k tvorbě tkání vyvíjejících se z daného zárodečného listu. V počátcích organogeneze se z buněk zárodečných vrstev odvozují KB tkáňově (orgánově) specifické. Jsou to klíčové elementy pro tvorbu tkání a orgánů při embryonálním a fetálním vývoji. Během života vykazují různou míru proliferační aktivity a schopnosti sebeobnovy. Velmi aktivní jsou v rostoucím dětském organismu.

V dospělých tkáních se chovají jako relativně klidové. Do buněčného cyklu vstupují jen tehdy, je-li potřeba doplnit počet buněk v tkáni na normální hodnotu; jsou to klíčové elementy pro udržení tkáňové homeostázy a regeneraci tkání. Nejlépe patrná je jejich činnost ve tkáních s vystupňovanou fyziologickou obměnou jako např. v epidermis, vlasových folikulech, tenkém střevě a hematopoetickém systému.

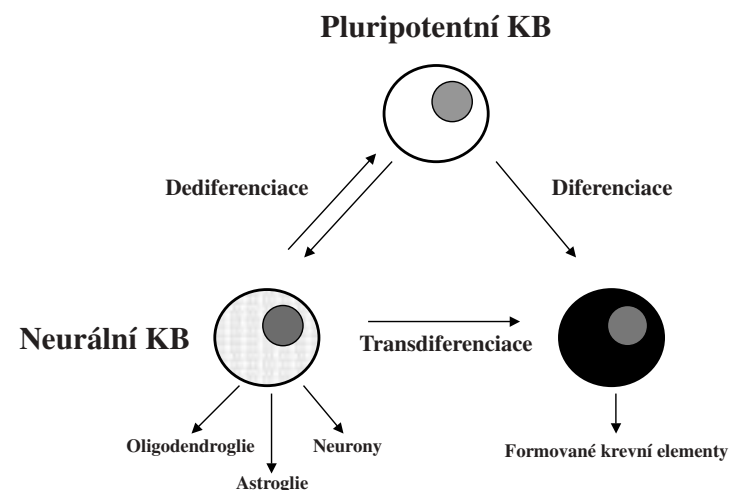
### Plasticita kmenových buněk

V posledních třech letech se pozornost odborníků zaměřila na plasticitu KB (tento jev bývá také ne zcela správně označován jako transdiferenciace nebo přeprogramování buněk). Plasticitu lze popsat jako vzájemnou zastupitelnost orgánově specifických KB (viz obr. 1). V určité tkáni produkuje orgánově specifická KB diferencované elementy charakteristické pro danou tkáň. Např. neurální KB v mozkové tkáni generuje neurony, oligodendrocyty, astrocyty a pravděpodobně i ependymové buňky; je tudíž multipotentní. Za určitých podmínek (viz dále) lze takovéto orgánově specifické KB přimět k tvorbě elementů, které se v nervové tkáni vůbec nevyskytují, např. k tvorbě hematopoetických (3) nebo myogenních buněk (4). Dalším vhodným příkladem jsou stromální KB kostní dřeně, které se mohou změnit v nervové a gliové buňky (9,7), kardiomyocyty (12), pneumocyty (8) aj. Nejprve byla schopnost přeměny KB zaznamenána v případech, kdy orgánově specifická KB tvořila buňky sice odlišného typu, ale shodného embryonálního původu, tzn. orgánově specifická KB a buňky z ní vzniknuvší pocházely ze stejného zárodečného listu (*intra-germ layer conversion*). Např. svalové prekurzorové buňky se mohou změnit v buňky hematopoetické linie; oba tyto typy buněk jsou tudíž mezodermového původu (6). Posléze byla prokázána i přeměna orgánově specifické KB v buňky pocházející z jiného zárodečného listu, než z jakého je odvozena původní KB (*trans-germ layer conversion*). Výstižným příkladem jsou již zmiňované neurální kmenové buňky (neuroektodermového původu) se schopností přeměny v buňky hemopoetické linie (pocházející z mezodermu) (3) a v buňky myogenní (rovněž mezodermového původu) (4). Literálně doložené příklady experimentů dokládajících plasticitu KB uvádí tabulka 1.

Poznatky o plasticitě KB zřejmě výrazně ovlivní metodu buněčné terapie. V současné době nedokážeme KB izolovat ze všech tkání (které mohou být postiženy chorobným

procesem). KB se daří získávat jen z CNS, sítnice, kostní dřeně, tukové tkáně, svalové tkáně a dermis. KB těchto tkání by se však použily i v terapii onemocnění jiných orgánů. Díky plasticitě KB by bylo možné odebrat od pacienta nebo vhodného dárce KB určitého typu, které jsou snáze dostupné, *in vitro* je přimět k produkci buněk požadovaného typu a ty posléze transplantovat pacientovi.

Plasticita KB je dána mikroprostředím, v němž se tyto buňky nacházejí (13). Toto tzv. niche (z franc. výklenek, okénko) má v různých tkáních odlišné složení. Je tvořeno buňkami (především podpůrnými a vazivovými) a také extracelulárními komponentami. Jeho velikost (rozdílná v různých tkáních) determinuje, kolik KB toto niche pojme. Niche pomáhá udržovat KB v nediferencovaném stavu a ovlivňuje produkci diferencovaných elementů. Pokud tkáňově specifická KB opustí své původní niche, přestane jím být determinována a získává schopnost tvořit i jiné typy buněk. Po jejím vcestování do



**Obr. 1:** Plasticita kmenových buněk. Plasticitu KB by bylo možné vysvětlit přímou transdiferenciací jedné tkáňově specifické KB (zde např. neurální KB) v jinou zadanou KB (např. hemopoetickou KB). Tento mechanismus je však pokládán za méně pravděpodobný vzhledem ke skutečnosti, že transdiferenciace je omezena na tkáň nižších živočichů. Pravděpodobnější alternativou je možnost dediferenciace tkáňově specifické KB vlivem jiných faktorů (po uvolnění z původního niche), čímž se KB ve svém vývoji dostane jakoby o krok zpět a získá širší diferenciací potenciál (typický pro vývojově časnější KB). To znamená, že z původně multipotentní KB vznikne KB pluripotentní. Jakmile tato „dediferencovaná“ KB vcestuje do nového mikroprostředí, vydiferencuje se opět (vlivem signalizace specifické pro danou tkáň) v pluri- či multipotentní KB, která začne produkovat buňky, potřebné pro danou tkáň (bez ohledu na původ KB).

**Tab. 1:** Příklady experimentů dokládajících plasticitu kmenových buněk

Model	Druh	Výsledek	Literární odkaz
Bb KD → jaterní buňky	Potkan	Samčí hepatické oválné buňky v samičích játrech	Petersen BE et al., Science 1999
Bb KD → jaterní buňky Hematopoetické kmenové bb KD → jaterní buňky	Myš Myš	Samčí zralé hepatocyty v samičích játrech Regenerace jater	Theise ND et al., Hepatology 2000 Lagesse E et al., Nat Med 2000
Bb KD → jaterní buňky	Člověk	Bb KD přítomné v játrech	Theise ND et al., Hepatology 2000
Bb KD → jaterní buňky	Člověk	Extrahepatické buňky kolonizovaly játra	Alison MR et al., Science 1997
Hematopoetické buňky KD → glie	Myš	Samčí gliové buňky v samičím mozku	Eglitis MA et al., Proc Natl Acad Sci USA 1997
Stromální bb KD → astrocyty	Myš	Stromální bb KD migrují předním mozem a mozečkem a diferencují se v astrocyty aj.	Kopen GC et al., Proc Natl Acad Sci USA 1999 (7)
Bb KD → kosterní sval	Myš	Regenerace poškozeného svalu	Ferrari G et al., Science 1998
Bb KD → kardiomyocyty	Myš	Regenerace myokardu s navozeným IM ligaturou koronární arterie	Orlic D et al., Nature 2001 (12)
Stromální bb KD → pneumocyty I. řádu	Myš	Pneumocyty I. řádu původem z bb KD přítomné v plicích poškozených bleomycinem	Kotton DN et al., Development 2001
Mezenchymové bb z KD → bb mozku, retiny, plic, myokardu, kost. svalu, jater, plic, střeva, ledviny, KD, krve, kůže	Myš	a) Mezenchymové bb KD injikovány do blastocysty, podílejí se na stavbě jmenovaných orgánů u postnatálních myši	Jiang Y et al., Nature 2002
Mezenchymové bb KD → bb krve, KD, sleziny, plic, jater, střeva	Myš	b) Mezenchymové bb KD podány intravenózně postnatálním myším, nalezeny součástí jmenovaných orgánů	
Neurální KB → krevní buňky	Myš	Neurální KB v KD, účastní se hemopoézy	Bjornson CRR et al., Science 1999 (3)
Neurální KB → myogenní buňky	Myš	Neurální KB v regenerujícím se kosterním svalu	Galli R et al., Nat Neurosci 2000 (4)
Neurální KB → bb CNS, myokardu, jater, střeva	Myš	Neurální KB injikované do blastocysty se podílejí na stavbě jmenovaných orgánů	Clarke D et al., Science 2000
Linie KB jaterní tkáně → kardiomyocyty	Potkan	Bb původem z jater přítomné v myokardu	Malonf NN et al., Am J Pathol 2001

Model	Druh	Výsledek	Literární odkaz
Myoblasty → osteoblasty	In vitro	BMP-2 inhibuje tvorbu myotub z myoblastů a indukuje přeměnu myoblastů v osteoblasty	Katagiri T et al., J Cell Biol 1994
Myoblasty → adipocyty	In vitro	Inhibice myogeneze zvyšuje přeměnu myoblastů v adipocyty	Yeow K et al., FEBS Letters 2001
Svalové satelitní buňky → bb myogenní, osteogenní, adipogenní	In vitro	Satelitní svalové bb izolované z koster. svalu se diferencují v bb myogenní, osteogenní a adipogenní linie	Asakura A et al., Differentiation 2001
Osteoblasty → neurony	In vitro	Osteoblasty diferencující se ze stromálních bb KD produkovaly neurony	Kohyama J et al., Differentiation 2001
Bb z aspirátu tukové tkáně → adipogenní, chondrogenní, osteogenní, myogenní bb	In vitro	Bb získané aspirací tukové tkáně se diferencují v bb adipogenní, chondrogenní, osteogenní, myogenní	Zuk et al., Tissue Engineering 2001
Kožní prekurzory → neurony, glie, bb hladké svaloviny, adipocyty	Myš	Prekurzory izolované z dermis jsou schopné sebeobnovy a diferencují v bb neurálního i mezodermového původu	Toma G.T. et al., Nat. Cell. Biol. 2001

Zkratky:

bb, buňky; BMP-2, bone morphogenic protein - 2; IM, infarkt myokardu; KB, kmenové buňky; KD, kostní dřev

jiného prázdného niche, které může přijmout i exogenní KB, dojde pod vlivem odlišného prostředí k jejímu přeprogramování tak, že začne produkovat nové typy buněk charakteristické pro novou příslušnou tkáň. Počet niche se mění, mohou zanikat i vznikat. Jsou ovlivňována řadou exogenních i endogenních faktorů (např. chronickou iritací), které je mohou změnit, a tím vystavit endogenní KB odlišné situaci, což může vést k narušení tkáňové homeostázy.

Tento názor je přijímán většinou odborníků, kteří se touto problematikou zabývají. V časopisu Nature z dubna r. 2002 byly publikovány dva články, které přináší další možné vysvětlení fenoménu plasticity. Ying a kol. (15) kokultivovali neurální KB s myšimi ES buňkami, výsledkem byla zjevná „dediferenciace“ v buňky podobné ES, které ale obsahovaly tetraploidní počet chromozomů. Podle autorů byla „dediferenciace“ způsobena spontánním vznikem hybridních buněk. Terada a kol. (14) poukázali na schopnost myších buněk kostní dřevě spontánně fúzovat s kokultivovanými ES buňkami; takto vzniknuvší elementy se podobaly ES buňkám. Obě sdělení upozorňují na riziko vzniku určitých abnormalit (např. genetických), které by měly být v případě terapeutického použití minimalizovány.

### Mikrochimerismus

Plasticita KB se může projevovat i při mikrochimerismu.

Fetální buňky (tzn. buňky nezralé, včetně KB) plodu se dostávají během těhotenství do těla matky a jsou-li tolerovány, mohou zde dlouhodobě, i několik desítek let, přežívat. K tomuto fenoménu dochází při každém těhotenství, ale vyskytuje se v různé míře. V některých případech mohou tyto KB vyžrávat a tvořit různé typy buněk, aniž by došlo k poškození matčina organismu. Lze spekulovat, že takové exogenní KB by mohly přispět k regeneraci tkání těla matky. Nyní se zjišťuje, že mikrochimerismus může hrát důležitou roli při vzniku některých onemocnění. D. Bianchi a kol. (2) separovali z krve těhotných žen CD 34<sup>+</sup> hematopoetické KB. U několika žen zmíněné buňky obsahovaly chromozom Y. Tyto ženy měly plod mužského pohlaví nebo již dříve porodily chlapce. Při testování zdravých žen byl u matek chlapců opět nalezen Y chromozom. Tento nálezk dokládá, že fetální buňky přestupují do těla matky a tam přežívají. L. Nelson a kol. (11) formuloval hypotézu o možné účasti fetálních buněk na vzniku autoimunitních onemocnění, jako je např. sklerodermie nebo systémová skleróza. Tento názor podporují některá známá fakta. Symptomy zmíněných chorob připomínají reakci štěpu proti hostiteli (*graft-versus-host*), přičemž se onemocnění vyskytují především u žen, často se projeví nebo exacerbují v období po porodu. Fetální buňky jsou přítomné v krvi žen postižených sklerodermií zhruba ve třicetinasobně vyšším množství než u žen zdravých. Identifikované „cizí“ buňky pocházely z fetálního imunitního systému (B-lymfocyty, T-lymfocyty, NK buňky, monocyty). Fetální buňky lze nalézt přímo v kožních lézích pacientů se sklerodermií. Zvýšený počet těchto elementů byl odhalen také u nemocných s Hashimotovou tyreoiditidou.

Výskyt fetálních buněk v mateřském organismu se studoval i v souvislosti a výskytem některých patologických stavů v těhotenství. Aractingi a kol. (1) našli fetální buňky v lézích u těhotných s PEP (*polymorphic eruption of pregnancy*), jejichž plod byl

mužského pohlaví. Holzgreve a kol. (5) zjistili mnohonásobně vyšší množství fetálních buněk cirkulujících v krvi žen s preeklampsií ve srovnání se zdravými těhotnými.

Transport buněk v těhotenství probíhá i opačným směrem, z matky do plodu, kde také dlouhodobě přežívají. Předpokládá se, že se tyto mateřské buňky mohou podílet na vzniku autoimunitních onemocnění u svých dětí. Objevily se v zánětem postižené svalové tkáni u mladých dospělých s juvenilní dermatomyozitidou a polymyozitidou. U zdravých dětí byly matčiny buňky přítomny v mnohem menším počtu.

Mikrochimerismus byl prokázán také u lidí po opakovaných četných krevních transfuzích.

### Kmenové buňky a buněčná terapie

V současné době probíhá intenzivní výzkum KB a jejich vlastností s cílem použít je k léčbě nejrůznějších onemocnění buněčnou terapií. Příklad dokládající možnosti buněčné terapie předložil Orlic a spol. (12). Experimentálně doložili funkční (hemodynamické) zlepšení myši s navozeným infarktem myokardu po lokální transplantaci purifikovaných KB izolovaných z kostní dřevě. Plastické KB injikované do čerstvého ložiska infarktu se vydiferecovaly ve funkční kardiomyocyty a cévní elementy (endotelové buňky a myocyty) a umožnily nahradit původně ischemické ložisko funkční tkání a zajistit jeho vaskularizaci. Úspěšnost experimentů na zvířecích modelech naznačuje, jaký příslib pro budoucí léčbu znamená využití KB v buněčné terapii. Přes nadějně výsledky lze však praktické využití v humánní medicíně očekávat nejdříve v příštím desetiletí.

*Práce vznikla za podpory grantu GAČR č. 304/00/0338.*

### Literatura

1. Aractingi S, Berkane N, Bertheau P et al. Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. *Lancet* 1998;12:352(9144):1898-901.
2. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;23:93(2):705-8.
3. Bjornson CRR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: adult neural stem cells adopt a hematopoietic fate in vivo. *Scienc* 1999;283: 534-7.
4. Galli R, Borello U, Gritti A et al. Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells. *Nature Neurosci*. 2000;3:986-91.
5. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, Ganshirt D, Maymon E, Hahn S. Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;91(5 Pt 1):669-72.
6. Jackson KA, Mi T, Goodell MA. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14482-6.
7. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10711-6.
8. Krause DS, Theise ND, Collector MI et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105:369-77.
9. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000;290:1779-82.
10. Mokry J. Nové poznatky o kmenových buňkách. *Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové* 2000;45(5-6):133-9.
11. Nelson JL, Furst DE, Maloney S et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998;21:351(9102):559-62.

12. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:701–5.
13. Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature* 2001;414:98–104.
14. Terada N, Hamazaki T, Oka M et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous fusion. *Nature* 2002;416:542–5.
15. Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 2002;416:545–8.

*MUDr. Dana Duspivová,  
Univerzita Karlova v Praze,  
Lékařská fakulta v Hradci Králové,  
Ústav histologie a embryologie,  
Šimkova 870, poštovní příhrádka 38,  
500 38 Hradec Králové 1.  
e-mail: duspivovad@lfhk.cuni.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(1–2):11–17

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

## DIAGNOSTIKA A LÉČBA MYKOBAKTERIÓZ

*Irena Špásová*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Plicní klinika

### **Summary: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria.**

Nontuberculous, opportunist or atypical mycobacteria are identified as a cause of disease in humans only occasionally. They have been isolated from many environmental locations, principally soil water, food or vegetable. The atypical mycobacteria may survive even in a healthy host tissue for a long time and are a cause of disease only under special circumstances, i. e. after development of an immunological defect. The opportunist mycobacteria are ubiquitous in the environment and the exposure to them is unavoidable. The infections that they cause are indistinguishable both clinically and radiologically from those caused by *M. tuberculosis* and it is only when the microbiological laboratory has isolated and identified the organism that the clinician can be aware that he is dealing with an opportunist mycobacterial infection rather than classic tuberculosis. The clinical significance of an isolate can be doubtful because the ubiquity of these mycobacteria means that they can be present in a specimen as contaminants. The treatment of a progressive lung disease is very difficult without clear results. In 1997 American Thoracic Society published official statement for the diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria (2).

---

**Key words:** Nontuberculous mycobacteria; Opportunist mycobacteria; Atypical mycobacteria; Diagnosis; Treatment

---

**Souhrn:** Mykobakteriízy jsou onemocnění způsobená atypickými mykobakteriemi. Mluvíme též o netuberkulózních, oportunních nebo podmíněně patogenních mykobakteriích. Prvotním rezervoárem je zevní prostředí, jako jsou prach, hlína, voda, potraviny nebo rostliny. Mykobaktérie mohou přežít dlouhou dobu i ve zdravých tkáních hostitele a teprve při snížení imunity vyvolají onemocnění. Atypické mykobaktérie mohou kolonizovat tracheobronchiální strom. U jedinců s významným poškozením obranných mechanismů mohou způsobit progresivní plicní onemocnění. Oportunní mykobaktérie jsou ubikviterní a jejich expozici se nelze vyhnout. Onemocnění, která způsobují, nelze

klinicky ani rentgenologicky odlišit od onemocnění způsobeného *M. tuberculosis*. Odlišení je možné pouze izolací a identifikací oportunního mykobaktéria. Až laboratorní výsledky lékaře upozorní, že má před sebou oportunní mykobakteriální infekci a ne klasickou tuberkulózu. Klinický význam jednotlivých nálezů oportunních mykobaktérií je pochybný, protože jejich ubikviternost způsobuje, že mohou být přítomny ve vzorcích jako kontaminace. Léčba progresivního plicního onemocnění je velmi svízelná a její výsledky jsou nejisté. Proto American Thoracic Society v roce 1997 uveřejnila doporučení pro stanovení diagnózy a následně léčby mykobakterií (2).

## Úvod

Mykobakterií jsou onemocnění způsobena atypickými mykobaktériemi, tj. mykobaktériemi ze zevního prostředí, netuberkulózními, podmíněně patogenními mykobaktériemi. Prvotním rezervoárem je zevní prostředí, jako jsou prach, hlína, voda, potraviny nebo rostliny. Mykobaktérie mohou přežít dlouhou dobu i ve zdravých tkáních hostitele a teprve při snížení imunity vyvolávají onemocnění. Zvláštního významu nabyla mykobakterií v souvislosti se spojením mezi mykobakteriální infekcí a získaným syndromem deficitu imunity (AIDS).

U mykobakterií obvykle není možno prokázat zdroj nákazy. Předpokládá se, že k nazeze dochází cestou inhalační nebo deglutinační. Interpersonální přenos u mykobakterií nebyl prokázán. U kontaktů se pozoruje nanejvýš vznik kožní senzibilizace (4). Atypické mykobaktérie mohou kolonizovat tracheobronchiální strom nebo způsobit progresivní plicní onemocnění.

*Mycobacterium tuberculosis* a *M. leprae* jsou obligátními patogeny. Patří k nejčastějším mykobakteriím způsobujícím onemocnění lidí. Během posledního století však bylo identifikováno několik desítek dalších mykobaktérií, které způsobují onemocnění jen zřídka a pouze za zvláštních okolností. Většina z nich jsou oportunními mikroorganismy a patogeny se stávají pouze u jedinců s významným poškozením obranných mechanismů.

Oportunní mykobaktéria jsou ubikviterní a v prostředí, kde žijeme, se jejich expozici nelze vyhnout. Onemocnění, která způsobují, nelze klinicky ani rentgenologicky odlišit od onemocnění způsobeného *M. tuberculosis*. Odlišení je možné pouze izolací a identifikací oportunního mykobaktéria. Až laboratorní výsledky lékaře upozorní, že má před sebou oportunní mykobakteriální infekci a ne klasickou tuberkulózu. Oportunní mykobaktéria mohou být nalezena ve sputu při přímé mikroskopii a po obarvení Ziehl-Neelsenovým barvením odečtena jako acidorezistentní tyčky (ART), neboť jejich morfologie je velice podobná *M. tuberculosis*. Klinický význam jednotlivých nálezů oportunních mykobaktérií je pochybný, protože jejich ubikviternost způsobuje, že mohou být přítomny ve vzorcích jako kontaminace.

## Epidemiologie

Většina netuberkulózních mykobaktérií byla izolována z vody a půdy. Nejlépe je v tomto směru prostudováno *M. avium complex*. V USA bylo toto mykobaktériem pro-

kázáno v přírodních vodních zdrojích, zejména ve venkovských oblastech států na jihovýchodě. V jedné studii dosahovala pozitivita kožních testů aviárním senzitivem u farmářů žijících v těchto oblastech 75–80 %. *M. avium complex* byl v jiné studii izolován u 7 % zdravých obyvatel farem v Georgii. Předpokládaná cesta získání těchto mikroorganismů se děje vzduchem pomocí aerosolů.

Ačkoliv je *M. avium* důležitou příčinou onemocnění drůbeže a vepřů, sérologické analýzy prokázaly, že přenos mykobaktérií ze zvířat na lidi není důležitým zdrojem infekce. Molekulárně biologické studie prováděné v posledních letech potvrdily odlišnost kmenů infikovaných lidí a zvířat (1). Nyní je tedy všeobecně přijímán názor, že rezervoárem *M. avium complex* je přírodní prostředí, především vodní zdroje. Zdroj *M. avium complex* není u většiny nemocných identifikován. Předpokládá se však, že je stejný nebo obdobný u HIV séropozitivních i séronegativních nemocných s plicní formou aviární mykobakterií. V jedné studii bylo prokázáno, že zdrojem diseminované aviární mykobakterií u nemocných s AIDS byla voda z nemocničních rozvodů (5).

Voda je také pravděpodobným zdrojem infekce četných dalších netuberkulózních mykobaktérií včetně *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* a *M. simiae*. *M. marinum* je obvykle prokazováno ve slané mořské vodě, ve sladké vodě, v nádržích s rybami a v plaveckých bazénech. *M. kansasii* nebylo prokázáno v půdě nebo přírodních vodních zdrojích, opakovaně však bylo prokázáno ve vodě z vodovodních rozvodů ve stejných komunitách, kde se vyskytuje i mykobakterií *M. kansasii*. Rychle rostoucí mykobaktérie *M. fortuitum*, *M. chelonae* a *M. abscessus* byly izolovány z půdy a z přírodních vodních zdrojů a jsou také nejčastějšími mykobaktériemi zjišťovanými v souvislosti s nozokomiálními onemocněními. Studie nozokomiálních infekcí za použití metody DNA fingerprintingu prokázaly, že obvyklým nozokomiálním zdrojem mykobakterií je voda z vodovodních kohoutků, led připravený z této vody, dále upravená voda používaná pro dialýzu a destilovaná voda používaná k přípravě roztoků, jako jsou např. genciánová violet (3). *M. xenopi* je obligátní termofil, který požaduje ke svému růstu teplotu 28 °C a vyšší. Toto mykobaktériem bylo izolováno téměř výhradně z horké vody z nemocničních vodovodních rozvodů. Ve dvou studiích byly metodou DNA fingerprintingu prokázány identické kmeny *M. xenopi* z horké vody nemocničních rozvodů a z klinického materiálu nemocných.

Výsledky epidemiologických studií, tuberkulinových kožních testů a DNA fingerprintingu naproti tomu naznačují, že interpersonální přenos netuberkulózních mykobaktérií je velmi vzácný. Předpokládá se, že většina nemocných s plicními mykobakterií se infikuje vzdušnou cestou z přírodních zdrojů.

V České republice byl počet hlášených onemocnění mykobakterií v roce 1999 následující:

<i>M. avium complex</i>	9
<i>M. kansasii</i>	69
<i>M. xenopi</i>	8
Jiné	20
Celkem	106
Z toho mimoplicních	6

Z výčtu je patrné, že mykobakteriomy v České republice tvoří jen malé procento hlášených mykobakteriálních infekcí. Nicméně s výrazným ústupem tuberkulózy se začínají množit případy netuberkulózních mykobakteriomy, jak tomu nasvědčují např. endemie mykobakteriomy v Severní Americe nebo v Austrálii, a lze předpokládat, že k podobnému vývoji dojde i v našem státě.

### Klasifikace

Z klinického hlediska je užitečné rozdělit mykobakteriomy podle růstových vlastností mykobakterií na:

- a) **pomalou rostoucí** (3–6 týdnů), ke kterým řadíme většinu mykobakterií, především *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. szulgai*, *M. haemophilum*, *M. marinum*, a
- b) **rychle rostoucí** (2–5 dnů), ke kterým řadíme *M. fortuitum*, *M. chelonae* a *M. abscessus*.

Existuje několik dalších klasifikací mykobakteriomy, především Ranyonova klasifikace, rozlišující mykobakterie do čtyř skupin podle produkce pigmentu za přítomnosti nebo nepřítomnosti světla a podle rychlosti růstu (fotochromogenní, skotochromogenní, nonchromogenní a rychle rostoucí). Dále je možné mykobakterie rozlišovat a definovat podle biochemických vlastností. Z klinického pohledu však mají tyto klasifikace jen okrajový význam.

Některé druhy mykobakterií jsou sdruženy s onemocněním lidí častěji než jiné a předpokládá se, že je to způsobeno jejich větší virulencí. Následující přehled uvádí relativní virulenci některých druhů při srovnání s virulencí *M. tuberculosis*:

<i>M. tuberculosis</i>	4
<i>M. avium complex</i>	3
<i>M. kansasii</i>	3
<i>M. marinum</i>	3
<i>M. szulgai</i>	3
<i>M. xenopi</i>	2
<i>M. malmoense</i>	2
<i>M. fortuitum</i>	1
<i>M. haemophilum</i>	1
<i>M. gordonae</i>	0

### Laboratorní průkaz

Ke klíčovému laboratorním vyšetřením netuberkulózních mykobakterií patří:

#### 1. Barvení a kultivace

Běžné metody barvení a kultivace používané pro *M. tuberculosis* jsou použitelné i pro netuberkulózní mykobakterie. Je dáována přednost metodě fluorescenčního barvení přímých nátěrů a kultivaci v tekutých půdách nebo na Middlebrookově 7H10 nebo 7H11 agaru. Mykobakterie způsobující onemocnění kůže vyžadují inkubaci při nižší teplotě.

#### 2. Identifikace mykobakterií

Metody rychlé identifikace zahrnují komerční DNA proby (*M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. gordonae*) a vysokotlakovou kapkovou chromatografii. Těmto metodám je dáována přednost před pomalejšími tradičními biochemickými metodami.

#### 3. Testy citlivosti

Testy citlivosti u netuberkulózních mykobakterií nejsou standardizovány a obvykle nejsou zjišťovány korelace mezi laboratorními testy citlivosti a klinickými výsledky léčby. Často je zjišťována pozitivní klinická odpověď navzdory laboratorně ověřené rezistenci mykobakterie. Na druhé straně, pokud je ověřená citlivost na určitý lék, měl by tento lék být zařazen do podávané lékové kombinace.

U *M. avium complex* není doporučováno provádět rutinní testy citlivosti na rifabutinu, klaritromycin, ani na základní antituberkulotika. Testy by však měly být provedeny v případě selhání předchozí léčby nebo profylaxe makrolidy.

U *M. kansasii* by testy citlivosti měly zahrnovat pouze rifampicin, neboť běžně užívané hodnoty rezistence pro isoniazid a streptomycin dávají často chybné výsledky a metody pro vyšetření citlivosti na jiné léky nebyly doposud zavedeny.

Testy citlivosti pro rychle rostoucí mykobakterie (*M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*) by neměly být prováděny se základními antituberkulotiky. Tato mykobakterie by měla být testována na amikacin, doxycyklin, imipenem, fluorované chinolony, sulfonamidy, cefoxitin a klaritromycin.

### Diagnostická kritéria plicních mykobakteriomy

Za jakých okolností je tedy potřebné zahájit léčbu? Podle doporučení American Thoracic Society z roku 1997 (2) musí být pro diagnózu aktivní mykobakteriomy splněna následující kritéria:

Nemocný s příznaky onemocnění dýchacího ústrojí, s rentgenovým nálezem infiltrátů, uzlových nebo dutinových útvarů v plicním parenchymu, popřípadě multifokálních bronchiektázií nebo mnohočetných malých uzlíků patrných na plicních scanech při vyšetření pomocí HRCT (high resolution computed tomography), a

A. pokud jsou k dispozici tři vyšetření sputa nebo bronchiálních výplachů v průběhu předcházejících 12 měsíců:

1. laboratorní průkaz tří pozitivních kultivací při mikroskopické negativitě, nebo
2. dvě pozitivní kultivace a jedno pozitivní mikroskopické vyšetření na ART.

B. pokud je k dispozici pouze jeden výplach bronchu:

1. jedna pozitivní kultivace a nejméně dva pozitivní nálezy ART.

C. v případě, že sputum a výplach bronchu jsou nedagnostické a nemůže být vyloučeno jiné onemocnění:

1. transbronchiální nebo jiná plicní biopsie s následným kultivačním průkazem netuberkulózní mykobakterie, nebo
2. histopatologický průkaz mykobakterií (granulomatózní zánět a/nebo ART) a jedno nebo více sput nebo bronchiálních výplachů kultivačně potvrzujících netuberkulózní mykobakterie, a to i v malém množství.



Tato kritéria nejlépe vyhovují diagnostice *M. avium complex*, *M. abscessus* a *M. kansasii*. Málo informací je k dispozici o jiných netuberkulózních mykobaktériích, takže není možno určit, nakolik jsou tato kritéria platná i pro ně. U každého nemocného je potřeba vyšetřit minimálně tři vzorky materiálu z dýchacích cest. Vždy je nutno vyloučit jiné možné příčiny onemocnění.

V nepřítomnosti klinických známek onemocnění je možno považovat přítomnost netuberkulózních mykobaktérií v respiračním nebo gastrointestinálním traktu za normální flóru. Jednotlivá pozitivní kultivace ze sputa, zvláště při malém počtu mykobaktérií, obvykle nedostačuje k diagnóze mykobakteriomy. Pravděpodobnost této diagnózy zvyšuje opakovaná kultivační pozitivita, izolace mykobaktérií z míst obvykle sterilních, přítomnost současných patologických změn (konióza, malignita) v plicním parenchymu a deficitní imunita.

### Klinický obraz

Klinická symptomatologie stejně jako rentgenový nálezy mykobakteriomy se neliší od klasické tuberkulózy. U nemocných bez poruchy imunity je mykobakteriomy nejčastěji diagnostikována u mužů středního nebo staršího věku s předcházejícím onemocněním plic, jako je chronická obstrukční plicní nemoc, vyléčená tuberkulóza, bronchiektázie, silikóza a karcinom plic. Mykobakteriomy se může vyskytnout i u dětí s cystickou fibrózou.

Z klinického hlediska rozeznáváme formy mykobakteriomy plicní, uzlinové, kožní a generalizované, přičemž plicce jsou nejčastějším místem postižení. Mimoplicní postižení se nejčastěji váže k určitým podskupinám nemocných. Krční lymfadenopatie způsobená *M. avium complex* je obvyklá u dětí. Diseminované onemocnění je nejčastější u nemocných s AIDS. Klinická manifestace se liší podle lokalizace. Symptomatologie plicní mykobakteriomy zahrnuje chronický kašel, produkci sputa, slabost, později dušnost, horečky, hemoptýzu a váhový úbytek. Nález je komplikován symptomy základního plicního onemocnění.

### Léčba

Onemocnění může být stabilní měsíce a roky, ale může také velmi rychle progredovat. Netuberkulózní mykobaktérie jsou obvykle na antituberkulotika rezistentní. Navíc rezistence zjišťovaná *in vitro* se často nekryje s rezistencí *in vivo*. Z těchto důvodů je léčba velmi obtížná a zdoluhavá a výsledky jsou nejisté. U každého nemocného je proto nutno individuálně zvážit, zda je vůbec vhodné zahajovat léčbu. Pokud je po několika-měsíčním pozorování zjištěno stabilní onemocnění a symptomy jsou mírné či chybí, je možné neléčit a onemocnění pouze monitorovat kontrolami v rozmezí přibližně šesti až dvanácti měsíců.

Pokud je léčba mykobakteriomy indikována, pak je možné ji zahájit bez znalostí výsledků testů citlivosti, jen na základě empirických doporučení. U lokalizovaných forem onemocnění je nevhodnější indikovat léčbu chirurgickou. Doporučenou kombinaci léků obvykle tvoří:

- izoniazid 300 mg
- rifampicin 600 mg

- ethambutol 25 mg/kg (po 2 měsících 15 mg/kg)
- streptomycin 1 g i.m. (úvodní 2 měsíce)

Léky je vhodné podávat denně po dobu 18–24 měsíců, nejméně však 12 měsíců po dosažení kultivační negativity. Při selhání léčby je vhodné použít náhradní léky, mezi které patří:

- deriváty rifampicinu (*rifabutin*, *rifapentin*)
- fluorochinolony (*ofloxacin*, *ciprofloxacin*)
- antileprotika (*clofazimin*)
- makrolidy (*erythromycin*, *clarithromycin*)
- aminoglykosidy (*amikacin*, *capreomycin*).

*M. kansasii* má obvykle zachovalou citlivost vůči rifampicinu. Doporučovaný režim spočívá v denním podávání kombinace léků:

- izoniazid 300 mg
- rifampicin 600 mg
- ethambutol 25 mg/kg (po 2 měsících 15 mg/kg).

Léky je vhodné podávat denně po dobu 18–24 měsíců, minimálně 12 měsíců po dosažení kultivační negativity. Při selhání léčby je vhodné aplikovat náhradní léky (*ethionamid*, *cycloserin*, *streptomycin*, *capreomycin*, *kanamycin*) v kombinaci.

Krční lymfadenitida u dětí, způsobená *M. avium complex*, má obvykle lokální charakter a je indikována chirurgická léčba. U aviárních plicních forem dospělých jsou doporučené následující lékové kombinace, které je nutno podávat nejméně po dobu 24 měsíců:

- *clarithromycin* + *rifabutin* + *ethambutol* + *streptomycin*
- izoniazid + *rifampicin* + *erythromycin* + *cotrimoxazol*
- *streptomycin* + *rifampicin* + *ethambutol* + *cycloserin*
- izoniazid + *ethambutol* + *rifabutin* + *clofazimin*.

Vždy je vhodné zvážit kombinaci konzervativní a chirurgické léčby, pokud to lokalizace onemocnění umožní. Optimální je dosáhnout kultivační negativity před realizací chirurgické léčby. Pokud však není dosaženo negativity sputa v průběhu 4 měsíců a nebo v průběhu 2–3 měsíců není patrná tendence ke snižování počtu vylučovaných mykobaktérií, měla by být chirurgická léčba indikována, neboť zvyšuje naději na vyléčení.

### Literatura

- Ahrens P, Giese SB, Klausen J, Inglis NF. Two markers, IS901–IS902 and p40 identified by PCR and by using monoclonal antibodies in *Mycobacterium avium* strains. *J Clin Microbiol* 1995;33:1049–53.
- American Thoracic Society. Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S1–S25.
- Bolan G, Reingold AL, Carson LA. Infections with *Mycobacterium chelonae* in patients receiving dialysis and using processed hemodialyzers. *J Infect Dis* 1985;152: 1013–9.
- Křepela K. Tuberkulóza dětí a dorostu a její diferenciální diagnostika. 1st ed. Praha: Maxdorf-Jessenius, 1995:223.
- Von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW, Falkinham JO, Arbeit RD. Persistent colonization of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet* 1994;343:1137–41.

MUDr. Irena Špásová, CSc.,  
Balbínova 6,  
120 00 Praha 2.  
e-mail: [spasovairena@quick.cz](mailto:spasovairena@quick.cz)

## Kardiální Münchhausenův syndrom – Cardiopathia fantastica

V r. 1951 zavedl Asher do medicínské terminologie Münchhausenův syndrom pro dospělé nemocné, kteří vyhledávali opakovaně na různých místech pobyt v nemocnici pro vylhané symptomy a známky různých nemocí. V r. 1953 Davidson poprvé popsal pacienta s Münchhausenovým syndromem, který se prezentoval s kardiovaskulárními potížemi. Autoři této práce vyhledali v literatuře 58 případů s kardiálním Münchhausenovým syndromem. Největší počet hospitalizací byl 29. Věk pacientů byl od 23 do 71 let a 93 % z nich byli muži. Nejčastěji simulovali bolest na hrudi (86 %), další uváděli dušnost a synkopální stavy. Většinou byli pacienti přijati s podezřením na infarkt myokardu, obvykle prodělali celou řadu vyšetření, včetně katetrizace, elektrofyziologických vyšetření, koronarografií. Dvacet čtyři (41 %) mělo v anamnéze mnoho prodělaných invazivních vyšetření, ale jen 9 to přiznalo. Téměř všichni měnili své údaje a většina z nich náhle opustila nemocnici, když bylo vysloveno podezření na Münchhausenův syndrom. Žádný z nemocných se nevrátil ke kontrolnímu vyšetření. Münchhausenův syndrom (Cardiopathia fantastica dle Kounise) vede často k nepotřebným invazivním vyšetřením a někdy k orgánovým poškozením, vyvolaným těmito procedurami. Nejsou data o prognóze těchto nemocných.

Mehta NJ, Khan IA. Cardiac Münchhausen syndrome. Chest 2002;122:1646.

*B. Král*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(1-2):19-25

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

## PORANĚNÍ ŽLUČOVÝCH CEST PŘI CHOLECYSTEKTOMII: JAK SNÍŽIT RIZIKO VÝSKYTU TĚCHTO KOMPLIKACÍ?

*Iva Pospíšil, René Vobořil*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Chirurgická klinika

**Summary: Injury of the biliary tract during cholecystectomy: how to decrease the risk of the occurrence these complications?**

Cholecystectomy is usually quite a simple and safe surgical performance. Nevertheless, even during these operations we may encounter an infrequent but rather severe complication – a bile duct injury. The authors are dealing these cases from the points of view of diagnostics and correct treatment and at the same time they consider possible preventive measures to secure maximum safety for patients.

---

**Key words:** Cholecystectomy; Biliary tract; Injury

---

**Souhrn:** Cholecystektomie je poměrně jednoduchý a bezpečný chirurgický výkon. Jednou z méně častých, ale o to více závažnějších komplikací je u těchto operací výskyt poranění žlučových cest. Autoři se zabývají těmito nehodami z pohledu diagnostiky a správné léčby. Zamýšlejí se nad možnostmi preventivních opatření k zajištění maximální bezpečnosti pro nemocné.

### Úvod

Cholecystektomii je možno zařadit mezi relativně jednoduché operace v břišní chirurgii. Ovšem i takové výkony bývají provázeny rozličnými komplikacemi. Mezi nejzávažnější patří poranění biliárního systému, která mohou ve svém důsledku značně poškodit nemocného a výrazně ovlivnit kvalitu jeho života. Cílem každého chirurga je odvedení dokonalé práce ke spokojenosti pacienta. Proto je nutné položit si otázku, proč komplikace vznikají a zda je možno těmto závažným stavům předcházet.

První cholecystektomii provedl Langenbuch v roce 1882. Plných 105 let byla tato operace prováděna bez podstatných změn. Mezníkem se stal rok 1987, když Mouret od-

stranil žlučník laparoskopicky. Nová metoda se velmi rychle ujala a rozšířila se po celém světě. Ale významné výhody, které nabízí nemocným i chirurgům, byly zpočátku vykoupeny nárůstem závažnějších komplikací. Mezi nimi dominuje především poranění biliárního systému.

### Výskyt biliárních lézí

Léze žlučových cest se při klasické cholecystektomii vyskytují podle literárních údajů u 0,2–0,5 % operovaných (7,23). U laparoskopické operace to je 0,1–1,1 % nemocných (6,15). Pokud laparoskopicky řešíme těžkou chronickou cholecystitidu se svráštělým žlučníkem, stoupá incidence lézí až na 3 % (12). Existuje přibližně dvojnásobná pravděpodobnost poranění žlučodů u laparoskopického odstranění žlučníku ve srovnání s klasickým řešením (1). Díky zdokonalování techniky a získávání dalších zkušeností chirurgů se však daří v posledních letech tento nepříznivý stav měnit. Na mnoha pracovištích je v současné době vykazován výskyt iatrogenních biliárních komplikací ve stejné míře u laparoskopické jako u otevřené cholecystektomie.

Zajímavé je zjištění, že 2/3 peroperačně vzniklých nehod se stávají při tzv. „snadné“ cholecystektomii (20). Je to vysvětlováno tím, že takové případy operují především mladší chirurgové. U zkušených chirurgů se to stává zejména z důvodu podcenění na první pohled jednoduché situace operačního pole a přehnanou snahou o bravurní rychlý postup.

### Dělení poranění žlučových cest a jejich příčiny

Podle McMahona dělíme poranění biliárního systému vzniklé během operace na „velké“ a „malé“ léze (16). K velkým patří lacerace více než 25 % obvodu hepatocholelochochu, úplné přetětí ductus hepaticus nebo ductus choledochus a následné stenózy. Stenózy jsou dále děleny na 5 klasifikačních stupňů podle Bismutha (16). K malým poraněním jsou zařazeny trhliny biliárního stromu méně než 25 % obvodu a natržení junkce ductus cysticus s ductus hepaticus communis, tzv. „buttonhole tear“. Tato léze vzniká nepřiměřeným tahem za žlučník během preparace v oblasti Calotova trojúhelníku.

Častou příčinou nehod způsobených během operace jsou nejasné anatomické poměry v okolí žlučníku, způsobené pozánětlivými změnami ve formě srůstů, a dále rozličné anatomické variace extrahepatického biliárního systému. Chybou je také snaha o zastavení krvácení v operačním poli naslepo podvazy nebo opichy. Tak je možno zapříčinit vznik stenózy nebo úplného uzávěru žlučodů. Nedostatečný přístup, špatné osvětlení, nedokonalá narkóza s nekvalitní relaxací a neklidná atmosféra na operačním sále jsou dalšími obecnými důvody výskytu problémů, které mohou chirurga potkat během výkonu.

Převážná většina žlučodů je dnes odstraňována laparoskopicky a laparoskopická cholecystektomie je tzv. „zlatým standardem“ při řešení cholecystolitíazy. Tato metoda je založena na zcela novém principu vedení operace. To vysvětluje, proč se setkáváme s dosud neobvyklými příčinami komplikací. Operační pole je snímáno kamerou a obraz

je přenášěn na monitor. Struktury pak nejsou vnímány prostorově, což může činit značné problémy především chirurgům, kteří s laparoskopií teprve začínají. Potíže mohou nastat při chybné technice operování, zejména při koagulaci v blízkosti Calotova trojúhelníku, pokud používáme monopolární elektrodu. Vysoká teplota se přitom přenáší i do relativně vzdáleného okolí od koagulovaného místa, a může tak vzniknout koagulační nekróza důležitých struktur, jakými jsou cévy nebo žlučodvy. Následně dochází k sekundární perforaci nebo stenóze zmíněných struktur (21). Častou příčinou nehod je záměna choledochu za d. cysticus. Choledochus je klipován a prořezán, společný hepaticus resekován a na pahýl biliárního stromu je aplikován další klip. Tak bývá poraněna i pravá jaterní tepna (18). Další variantu tzv. klasického poranění vidíme tehdy, když je klipován choledochus a správně klipován a prořezán d. cysticus. To vede ke kompletní biliární píštěli. Neméně frekventní je uzávěr a přetětí pravého jaterního žlučodů. Poranění biliárního systému u laparoskopie bývají závažnější než u klasické operace. Typicky až v 61 % totiž dochází k přerušení žlučodů proximálně (následkem je 3.–4. stupeň striktury dle Bismuthovy klasifikace). U otevřeného výkonu to bývá nejčastěji 1.–2. třída Bismuthova dělení (10). Kovové klipy mohou rovněž způsobit stenózu choledochu při uzavírání cystiku, který je s Hartmannovou výchlípkou žlučníku a společným žlučovodem tažen příliš laterálně. Může vzniknout i biliární píštěl, pokud klip pronikne dekubitální nekrotizací do žlučodů (3). Stenózy se mohou projevit za týdny nebo měsíce po operaci. Méně závažná jsou i peroperačně nepoznaná přerušení aberantních žlučodů.

Zkušenější operátor se jen velmi nerad smíruje s momentem, kdy je třeba ustoupit od pokračování výkonu laparoskopicky a provést konverzi, i když je situace značně nepřehledná. Přejít k otevřenému způsobu pokračování cholecystektomie by neměl být chápán jako prohra, nýbrž výraz vytrvalosti a soudnosti chirurga, který je schopen dokonale s chladnou hlavou zhodnotit své schopnosti a možnosti ve vztahu k hrozícím rizikům.

Laparoskopická zařízení a nástroje jsou složité mechanismy, které mohou být postiženy různými závadami. Ty pak vedou k technickým problémům, které případně zapříčiní komplikace. Sesunutí klipu z cystického ductu je jednou z podobných nepřijemností.

### Anatomické variace biliárních cest

Kongenitální anatomické odlišnosti bývají zdrojem omylů a relativně častou příčinou poranění žlučodů. Ve 25 % případů bývá pravý a levý jaterní žlučovod zdvojen. Zřídka může být zdvojený i ductus choledochus nebo ductus cysticus. Může se objevit i ageneze cystiku (14). Vzácnou anomálií je popisované vústění pravého hepaticu do cystiku. V písemnictví bylo popsáno jen 9 těchto abnormalit (9,22). Stejně neobvyklé je vyústění cystiku do pravého jaterního žlučodů. Tyto anomálie jsou nebezpečné především proto, že protětím cystiku pod junkci je přerušeno zároveň i pravý hepaticus. V některých případech je d. cysticus spojen s levým jaterním žlučovodem. Zvláštností, která může být příčinou problémů, je tzv. transpozice žlučníku. Jde o uložení žlučníku nalevo od ligamentum teres hepatis, přičemž ductus cysticus směřuje laterálně, tedy opačně než je tomu běžně (11,26).

Ductus cysticus ústí v 80 % do ductus hepaticus communis, a to v 75 % zprava a asi ve 25 % zleva, když spirálně obtáčí jaterní žlučovod zepředu nebo zezadu. Spojení d. cysticus a d. hepaticus communis má anatomické variace určené délkou cystiku a úhlem, pod kterým vstupuje do společného žlučovodu. Angulární spojení pozorujeme v 75 % případech, ve 20 % jde cystikus paralelně s hepatickem a v 5 % případů se vyskytuje spojení spirální (4). Delší d. cysticus se může napojovat na společný žlučovod velmi nízkou nad duodenem nebo až ve stěně duodena (25).

Stejně jako kongenitálně založené variace, velmi nebezpečně bývají změny způsobené opakovaným zánětlivým drážděním. Zdrojem omylů pak bývají situace, kdy ductus cysticus je zánětem a svršťováním spotřebován nebo vtažen společně s jaterním a společným žlučovodem ke stěně žlučnicku.

### Diagnostika poranění žlučových cest

Časná diagnostika biliárních lézí, pokud možno peroperační, sehrává významnou úlohu ovlivňující další osud nemocného v období po rekonstrukci žlučovodů a dává předpoklad k dobrým dlouhodobým výsledkům po rekonstrukční operaci. Můžeme říci, že čím delší je interval mezi poraněním a následnou rekonstrukcí, tím více je možno počítat se závažnějšími komplikacemi, především časnými stenózami v krajině anastomózy. Zdá se, že biliární poranění jsou diagnostikována během operace častěji u klasické cholecystektomie než při laparoskopii. Gouma (7) ve své práci uvádí 55 % peroperačně zjištěných lézí při otevřeném odstranění žlučnicku proti 34 % při laparoskopické cholecystektomii. Jiné studie však prokazují časnou peroperační diagnostiku i u laparoskopické cholecystektomie. Krähenbühl (12) prezentuje 80,6 % takto diagnostikovaných lézí žlučovodů, v 64 % za pomoci cholangiografie.

Pokud není zjištěno biliární poranění během výkonu, povětšinou se projeví v následujících hodinách a dnech nárůstem ikteru u pacienta v případě stenózy nebo uzavěru žlučového stromu. Při přerušení nebo defektu žlučovodu pozorujeme vydatnější odtok žluči z břišního drénu. Tato sekrece nemusí ještě znamenat závažnou lézi extrahepatických žlučových cest, ale například přerušení aberantního ductu. Při dobré drenáži podjaterní krajiny a volném odtoku žluči do střev se v takovém případě aberantní žlučovod zalepí a uzavře bez nutnosti operační revize. Avšak neustávající výdej žluče ve velkém množství, případně známky peritonitidy nebo cholangoitidy provázené vysokou tělesnou teplotou, signalizují závažnější problém. Diagnózu léze usnadní ERCP a podle jejího výsledku je nutno přistoupit k endoskopickému výkonu nebo akutní chirurgické intervenci. Menší část biliárních traumat je diagnostikována s odstupem až několika měsíci, pokud se projeví symptomatologií provázející stenózu žlučovodů.

### Terapie biliárních poranění

Léčba poranění žlučového systému při cholecystektomii záleží do jisté míry na závažnosti léze. Pokud jde o malá traumata dle dělení McMahona, můžeme provést prostou suturu defektu žlučovodu a drénovat jej T drénem, zavedeným ze samostatné incize pod lézí. V případě, že je podezření na poranění ductu v pooperační době, pak je

kromě sonografického vyšetření na místě provedení ERCP. Tento výkon objasní příčinu problému a lokalizuje úroveň léze. Dnešní možnosti ERCP však nekončí diagnostikou stavů, ale často sehrává významnou úlohu i při jejich konečné léčbě. Menší poranění, sesunutý klip z ductus cysticus nebo přerušení aberantního žlučovodu je výhodně řešit za pomoci stentu zavedeného do biliárního stromu (8,24).

Velká poranění je nutné řešit chirurgicky. Ve starší literatuře je v určitých případech doporučována primární sutura žlučovodu konec ke konci na T drénu, avšak takto provedené rekonstrukce bývají v 60–70 % případů komplikovány strikturami v místě anastomózy (4). V posledních letech je za jediné správnou považována rekonstrukce biliodigestivní anastomózou, nejlépe hepaticojejunoanastomózou s exkludovanou klíčkou jejunu podle Rouxe (1,13). Místo anastomózy může být modelováno zavedenými diahepatálními drény, které mají zabránit stenóze. Tato drenáž bývá ponechávána 1–1,5 roku s výměnou po 3–4 měsících. Zanesení a inkrustace drénu žlučovými solemi bývá důvodem pravidelné výměny. Takový postup dává předpoklad k dobrým pooperačním výsledkům i v dlouhodobém časovém horizontu.

### Jak předcházet poraněním žlučových cest při cholecystektomii

Preventivní opatření, která mají zabránit lézím biliárního systému při cholecystektomii nebo alespoň minimalizovat možnost jejich výskytu, vycházejí z rozboru příčin, které k těmto komplikacím vedou. Samozřejmostí by měla být kvalitní výuka a operační trénink začínajících chirurgů pod vedením zkušených operatérů. Archer se spolupracovníky srovnávali počet poranění žlučových cest při laparoskopické cholecystektomii u chirurgů v rezidentním tréninku a u těch, kteří se tuto metodu učili až později. Rezidenti mají nižší výskyt těchto komplikací, ale jen při snížení jejich frekvence v průběhu vlastního kurzu. Po ukončení rezidentního výcviku se počet biliárních lézí stabilizoval u obou skupin. Při absolvování 200 laparoskopických výkonů způsobili 30 % všech poranění žlučových cest (2). Z toho můžeme vyvodit závěr, že plná 1/3 těchto případů není závislá na malé zkušenosti chirurga, ale souvisí s chybnou operační technikou.

Chirurg musí být dokonale seznámen s možnými anatomickými variacemi, se kterými se může při operaci setkat. Důraz by měl být kladen především na pečlivou preparaci struktur bez neodůvodněného chvatu (12). S tím souvisí rovněž zásada neprovádět zástavu krvácení „naslepo“ provedenými ligaturami nebo opichy. Při nejasných poměrech je třeba přistoupit k antegrádnímu odstranění žlučnicku. Při trvající nejistotě je nutné identifikovat žlučové cesty v hepatoduodenálním ligamentu a teprve poté přerušit cystikus. Samozřejmostí musí být zajištění kvalitního přehledu operačního pole, dobrého osvětlení, klidné anestezie s dostatečnou relaxací a zručné asistence.

Diskutovanou otázkou je provedení peroperační cholangiografie. Vyskytují se rozdílné názory na její přínos ve smyslu předcházení iatrogenním lézím žlučových cest. Moreaux připouští, že peroperačně standardně prováděná cholangiografie poněkud zvyšuje náklady a prodlužuje dobu výkonu, nicméně kromě jiného diagnostikuje choledocholitíazu, striktury a anatomické anomálie (19). Ve své prospektivní studii uvádí provedení cholangiografie během operace u všech nemocných, u kterých to bylo technicky možné, celkem v 88 %. Flum se spolupracovníky tvrdí, že systematické používání

peroperační cholangiografie během laparoskopické cholecystektomie snižuje signifikantně výskyt poranění žlučových (5). Tento názor sdílí někteří další autoři (22). Na druhé straně jiní popírají větší význam a nezbytnost rutinního provádění tohoto vyšetření ke snížení počtu biliárních lézí (17). White a Hard zjistili dokonce u 8 z 18 poranění biliárního stromu bezprostřední souvislost s provedenou cholangiografií, která byla přímou příčinou způsobené léze při manipulaci s cystikem (27). Zdá se, že v současné době většina pracovišť rutinní peroperační cholangiografií nepoužívá a doporučuje ji jen v případech nejasné anatomické situace. Ani toto vyšetření totiž nezaručuje vyloučení traumatu žlučového s ohledem na možné problémy s jeho interpretací a kvalitou.

Laparoskopická cholecystektomie vyžaduje kromě obecně platných preventivních opatření dodržování zásad specifických pro tento způsob operování. V žádném případě není možno doporučit koagulaci v blízkosti Calotova trojúhelníku, zejména při použití monopolární elektrody. Přehled operačního pole významně zkvalitňuje použití úhlové optiky. Chirurg by neměl provádět v případech krizových situací, zejména při krvácení nekontrolované klipování. Při nejistotě a nepřehledné situaci je vždy lépe provést konverzi a nerefuzovat se na laparoskopii jako jedinou možnost řešení stavu.

### Závěr

Poranění žlučových cest při cholecystektomii patří mezi velice závažné peroperační příhody, které mohou značně ovlivnit život nemocného a vést k jeho trvalé invaliditě. Nejsou to komplikace časté, nicméně četnost jejich výskytu není zanedbatelná. Z toho důvodu je třeba na možnost biliární léze během výkonu myslet a všemi dostupnými prostředky se jí snažit předejít. Lidské konání je však obecně provázeno výskytem omylů a pochybení, které nelze nikdy vyloučit. Stejně tak si nemůžeme myslet, že zcela odstraníme možnost poranění žlučového systému při operaci žlučníku. Nicméně při dodržení správných postupů, opatření a doporučovaných zásad je možno snížit počet iatrogenických lézí na nejnižší možnou míru. V případě, že se nehoda přesto objeví, je nutno provést co nejdříve přesnou diagnostiku a časnou rekonstrukci žlučových cest podle zásad moderní chirurgie zkušeným operátorem. Takový postup je prvním předpokladem rychlé rekonvalescence pacienta s nejlepšími výsledky.

### Literatura

- Ahrendt SA, Pitt HA. Surgical therapy of iatrogenic lesions of biliary tract. *World J Surg* 2001;25:1360-5.
- Archer SB, Brown DW, Smith CD, Branum GD, Hunter JG. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of national survey. *Ann Surg* 2001;234:549-58; discussion 5258-9.
- Birks E, Tate JJT, Dooley JS, Davidson BR. Occult biliary injury after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994;81:1366-7.
- Černý J a kolektiv. *Špeciálna chirurgia 2. Chirurgia brušných orgánov a retroperitonea*. Martin: Osveta, 1992;s.111, 204.
- Flum DR, Koepsell T, Heagerty P, Sinanan M, Dellinger EP. Common bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy and the use of intraoperative cholangiography: adverse outcome or preventable error? *Arch Surg* 2001;136:1287-92.
- Go PM, Schol F, Gouma DJ. Laparoscopic cholecystectomy in the Netherlands. *Br J Surg* 1993;80:1180-3.
- Gouma DJ, Go PM. Bile duct injury during laparoscopic and conventional cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1994;253:229-33.

- Gouma DJ, Rauws EA, Keulemans YC, Bergman JJ, Huibregtse K, Obertop H. Bile duct injuries after a laparoscopic cholecystectomy. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:606-11.
- Hashimoto M, Hashimoto M, Ishikawa T, Iizuka T, Matsuda M, Watanabe G. Right hepatic duct emptying into the cystic duct: report of a case. *Surg Endosc* 2002;16:359.
- Chaudhary A, Manisegran M, Chandra A, Agarwal AK, Sachdev AK. Reoperative surgery for postcholecystectomy bile duct injuries. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001;11:187-91.
- Idu M, Jakimowicz J, Iuppa A, Cuschieri A. Hepatobiliary anatomy in patients with transposition of the gallbladder: implications for safe laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1996;83:1442-3.
- Krähenbühl L, Sclabas G, Wente MN, Schäfer M, Schlumpf R, Büchler MW. Incidence, risk factors, and prevention of biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. *World J Surg* 2001;25:1325-30.
- Kune GA. Bile duct injury during cholecystectomy: causes, prevention and surgical treatment. *Aust NZ J Surg* 1979;49:35-40.
- Lamah M, Dickson GH. Congenital anatomical abnormalities of the extrahepatic biliary duct. *Surg Radiol Anat* 1999;21:325-7.
- Litwin DE, Girotti MJ, Poulin EC, Mamazza J, Nagy AG. Laparoscopic cholecystectomy: trans - Canada experience with 2201 cases. *Can J Surg* 1992;35:291-6.
- McMahon AJ, Fullarton G, Baxter JN, O'Dwyer PJ. *Br J Surg* 1995;82:307-13.
- Madhavan KK, Macintyre IMC, Wilson RG, Saunders JH, Nixon SJ, Hamer-Hodges DW. Role of intraoperative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:249-52.
- Mathisen O, Soreide O, Bergan A. Laparoscopic cholecystectomy: bile duct and vascular injury management and outcome. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:476-81.
- Moreaux J. Prospective study of open cholecystectomy for calculous biliary disease. *Br J Surg* 1994;81:116-9.
- Niederle B. *Chirurgie žlučových cest*. Praha: Avicenum, 1977;s.384.
- O'Hanlon DM, O'Donoghue JM, Flynn JR. Unusual biliary injury following laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994;81:1367.
- Prinz RA, Howell HS, Pickleman JR. Surgical significance of extrahepatic biliary tree anomalies. *Am J Surg* 1976;131:755-7.
- Roslyn JJ, Binns GS, Hughes FFX, Saunders-Kirkwood K, Zinner MJ, Cates JA. Open cholecystectomy. A contemporary analysis of 42474 patients. *Ann Surg* 1993;218:129-37.
- Tsakamoto T, Hirohashi K, Osugi H et al. Percutaneous management of bile duct injuries after cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2002;49:113-5.
- Uetsuji S, Okuda Y, Komada H, Yamamura M, Kamiyama Y. Clinical evaluation of a low junction of the cystic duct. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:85-8.
- Walia HS, Abraham TK, Baraka A. Gall-bladder interposition: a rare anomaly of the extrahepatic ducts. *Int Surg* 1986;71:117-21.
- White TT, Hart MJ. Cholangiography and small duct injury. *Am J Surg* 1985;149:640-3.

*MUDr. Iva Pospíšil,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
Chirurgická klinika,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: Ipospisi@seznam.cz*

## Pacienti s plicní arteriální hypertenzí mají vysokou prevalenci autoimunitních chorob štítné žlázy

Autoři ze stanfordské univerzity prospektivně sledovali 63 nemocných, u nichž katetrizací zjistili plicní arteriální hypertenzi (střední tlak v plicnici vyšší než 25 mm Hg). Šlo 24x o primární plicní hypertenzi (PH), 13x o PH u systémových chorob pojiva, 11x o PH u drogově závislých, 6x o PH spojenou s užíváním anorektických preparátů, 6x o PH s jaterním postižením a 3x o PH u HIV pacientů. U 31 těchto nemocných (49 %) identifikovali autoimunitní postižení štítné žlázy. Z toho bylo 14 s Hashimotovou tyreoiditidou, 8 s Gravesovou chorobou, u 8 nemocných zjistili protilátky proti štítné žláze s normální produkcí tyreoidálních hormonů. Autoři uvažují o možné společné imunogenetické vnímavosti těchto dvou patologických stavů.

Chu JW, Kao PN, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. Chest 2002;122:1668

*B. Král*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(1-2):27-32

KASUISTIKA

## RESYNCHRONIZAČNÍ TERAPIE U NEMOCNÉHO S TĚŽKÝM CHRONICKÝM SRDEČNÍM SELHÁNÍM - VYUŽITÍ BIVENTRIKULÁRNÍ KARDIOSTIMULACE

*Radovan Malý<sup>1</sup>, Petr Pařízek<sup>1</sup>, Luděk Haman<sup>1</sup>, Miloslav Tauchman<sup>2</sup>*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika<sup>1</sup>, I. interní klinika<sup>2</sup>

**Summary: Cardiac resynchronization therapy in a patient with severe chronic heart failure - the use of biventricular pacing.**

Biventricular pacing is a new nonpharmacological method proved being able to increase the quality of life in symptomatic patients suffering from severe heart failure and intraventricular conduction delay. The authors describe the case of a 60-year-old man with dilated cardiomyopathy, low ventricular ejection fraction, prolonged QRS duration and progressive left ventricular dysfunction. After the installation of the resynchronization therapy an improvement in NYHA functional status by at least one class was observed, exercise tolerance was increased and heart transplantation could be postponed.

**Key words:** Heart failure; Intraventricular conduction delay; Biventricular pacing

**Souhrn:** Biventrikulární kardiostimulace je nová nefarmakologická metoda, která umožňuje zlepšit kvalitu života symptomatických nemocných se závažným srdečním selháním a prodlouženým nitrokomorovým vedením. Popisujeme případ 60letého muže s dilatační kardiomyopatií, nízkou ejekční frakcí a výrazně prodlouženým trváním QRS komplexu s progredujícím levokomorovým selháváním, u kterého vedla resynchronizační terapie pomocí biventrikulární kardiostimulace k významnému zlepšení funkčních potíží NYHA o nejméně jednu třídu, ke zvýšení tolerance zátěže a k oddálení ortotopické transplantace srdce.

### Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) je se svoji prevalencí (3,9 % v Evropě) a incidencí (1,3 případů/1000 jedinců ve věku nad 25 let) závažným zdravotnickým a socioekonomickým problémem (11). Celková roční mortalita se u nemocných s CHSS pohybuje

buje kolem 15 % (14). Výrazně vyšší je však roční mortalita při významném stupni CHSS (III-IV. třída funkční klasifikace NYHA, tj. New York Heart Association), která dosahuje až 40–60 % (9). V průměru 25–30 % nemocných se závažným stupněm CHSS má poruchu nitrokomorového vedení s prodloužením QRS komplexu (více než 120 ms) (6), při které dochází k opoždění kontrakce levé komory srdeční ve srovnání s pravou komorou. Zpomalení nitrokomorového nebo mezikomorového vedení vzruchu porušuje synchronizaci obou komor a postihuje výkonnost srdce jako pumpy (abnormální pohyb mezikomorového septa, pokles ejekční frakce levé komory srdeční, snížení minutového srdečního výdeje a arteriálního tlaku, prodloužení trvání mitrální regurgitace). U pacientů s CHSS je nález prodlouženého nitrokomorového vedení spojován s klinickou nestabilitou a se zvýšeným rizikem úmrtí (12,13). Na základě uvedených znalostí vznikla myšlenka resynchronizační terapie prostřednictvím biventrikulární kardiostimulace (BKS).

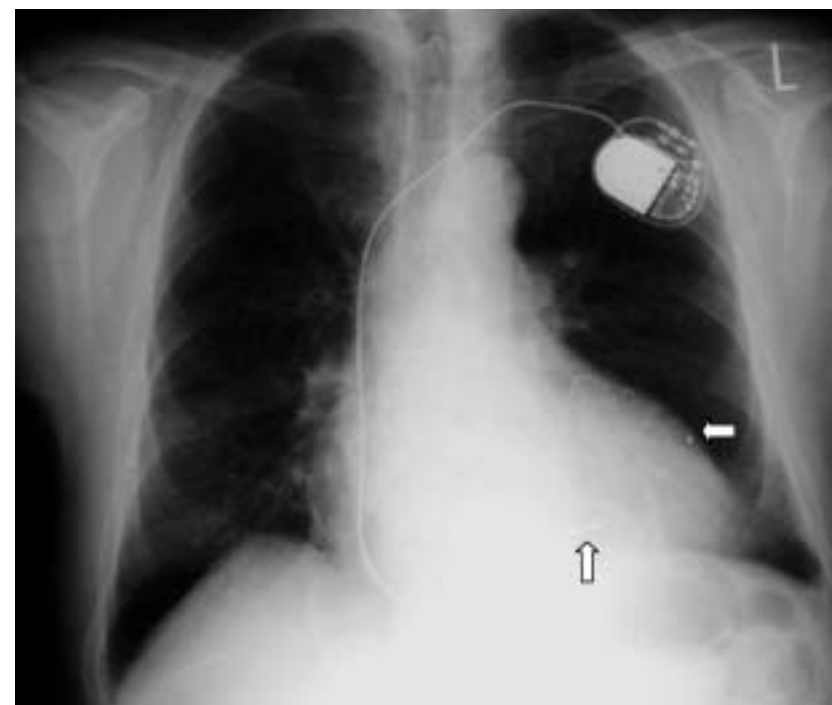
### Popis případu

Nemocný byl 60letý muž, bývalý kuřák, léčený dietou pro diabetes mellitus II. typu, s chronickou fibrilací síní se sklonem k rychlejší odpovědi komor od roku 1985 a dilatační kardiomyopatii s nízkou ejekční frakcí levé komory (15–20 %). Od roku 1998 se u nemocného stupňovaly projevy oboustranného městnavého srdečního selhání odpovídající v posledním roce funkční třídě III-IV. klasifikace NYHA. Na EKG záznamu bylo dokumentované výrazně prodloužené nitrokomorové vedení (QRS-210 ms) charakteru blokády levého Tawarova raménka. Byl přeložen ze spádového interního zařízení s projevy městnavého srdečního selhání nedostatečně reagující na standardní terapii. Krátce po přijetí stav progredoval do obrazu plicního edému. V této době byla poprvé kontaktována transplantáční poradna IKEM v Praze a shodně bylo rozhodnuto o využití biventrikulární kardiostimulace i jako případného „mostu“ k srdeční transplantaci. Při intenzivní parenterální diuretické a vasodilatační (nitráty) léčbě došlo k relativní stabilizaci stavu. Dále byl podáván digoxin a antikoagulační léčba pro fibrilaci síní. Koronarografické vyšetření s volumetrií nezjistilo stenózy na věnčitých tepnách a potvrdilo ultrasonografický obraz dilatační kardiomyopatie a významnou systolickou dysfunkci levé komory. Vzhledem k fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor, rezistentní na kombinovanou antiarytmickou terapii, bylo přistoupeno k neselektivní katetrizační ablacii atrioventrikulární junkce. Následně byla provedena implantace kardiostimulátoru s možností biventrikulární stimulace, kdy byla zavedena jedna elektroda do oblasti septa v pravé komoře a druhá do anterolaterální větve koronárního sinu (obr. 1). Na EKG došlo k významnému zúžení QRS komplexu o 50 ms (QRS-160 ms) (obr. 2). V odstupu 3 týdnů kontrolní echokardiografické vyšetření prokázalo vymizení asynchronie mezikomorového septa. Postupně byla nastavena medikamentózní léčba v této kombinaci: diuretikum, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ramipril), betablokátor (carvedilol) a warfarin. V celkově dobrém stavu byl nemocný 46. den pobytu propuštěn domů s II. funkční třídou klasifikace obtíží dle NYHA. Během plánovaného vyšetření v IKEM v Praze, v odstupu 3 měsíců, se nemocný subjektivně cítil dobře, beze změny ve funkční třídě obtíží. Během spiroergometrického vyšetření měl maximální spotřebu kyslíku ( $VO_2$  max/kg) 14,7 ml/kg/min s metabolickým ekvivalentem (METS) 4,2. Proto

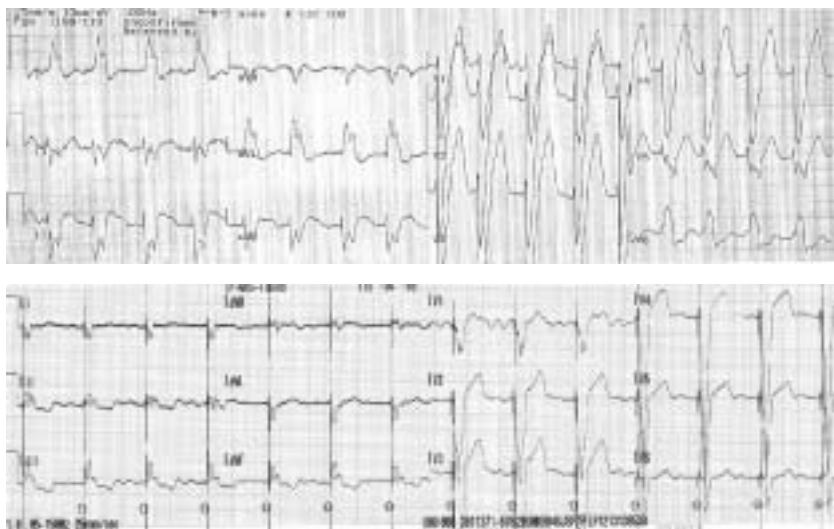
nebyl indikován k ortotopické transplantaci srdce a byl doporučen nadále konzervativní postup. Nyní po uplynutí 10 měsíců od implantace kardiostimulátoru zůstává stav nemocného nezměněný.

### Diskuse

První kasuistické práce o resynchronizační léčbě CHSS se začaly objevovat v polovině 90. let. Hodnocení přínosu resynchronizační terapie u nemocných s dočasnou BKS později ověřily studie, které prokázaly zlepšení hemodynamických parametrů: například pokles plicních tlaků levé komory se vzestupem středního tlaku v aortě, prodloužení doby diastolického plnění komor a zmenšení mitrální regurgitace (4,7). Data o klinickém zlepšení nemocných přinesla především multicentrická studie InSync (8), která měla následující vstupní kritéria: přítomnost CHSS (III-IV. třída NYHA), trvání kom-



**Obr 1:** Rentgenový snímek hrudníku nemocného v zadopřední pozici: velký oboustranně dilatovaný srdeční stín se znázorněním umístění stimulačních elektrod do oblasti septa pravé komory srdeční (šipka dole) a do anterolaterální větve koronárního sinu (vpravo).

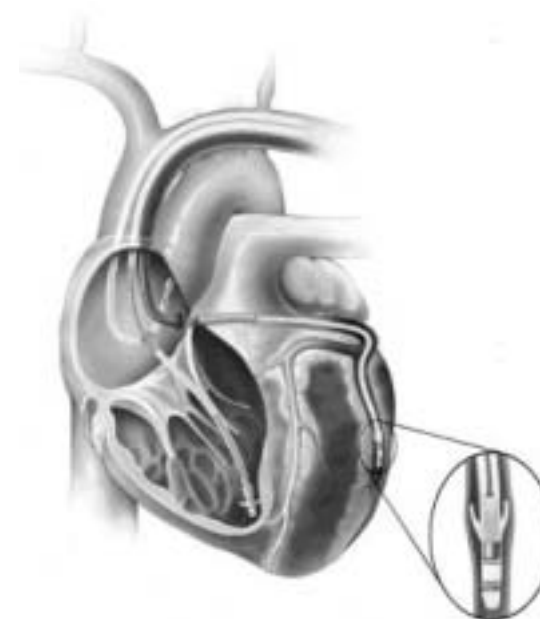


**Obr 2:** EKG popisovaného pacienta před resynchronizační terapií (nahore): fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, prodloužené nitrokomorové vedení s obrazem blokády levého Tawarova raménka. Po implantaci biventrikulární kardiostimulace je patrné zúžení QRS komplexu z 210 na 160 ms (dole).

plexu QRS 150 ms a více, dilatace a významná dysfunkce levé komory srdeční. BKS vedla ke zkrácení trvání QRS komplexu a ke vzestupu ejekční frakce levé komory srdeční. Během 3 až 6 měsíců léčby bylo dosaženo zlepšení sledovaných klinických parametrů jako funkční třída klasifikace NYHA, dosažená vzdálenost během 6minutového testu chůze a kvalita života hodnocená podle Minnesotského dotazníku. Tento efekt se v průběhu jednoročním sledování jevil jako trvalý. Jasný důkaz o klinickém zlepšení nemocných indikovaných k BKS ukázaly teprve randomizované studie MUSTIC (10), MIRACLE (1), PATH-CHF (2).

K dosažení resynchronizace je třeba zajistit stabilní stimulaci levé komory srdeční simultánně se stimulací komory pravé. V současné době se používá katetrizační metoda se zavedením elektrody stimulující levou komoru do jednoho z vhodných přítoků koronárního sinu (obr. 3). Implantace bývá úspěšná až v 95 % případů, komplikace (například disekce koronárního sinu nebo perforace jeho stěny) jsou naštěstí vzácné.

Přes řadu poznatků o resynchronizační terapii zůstává mnoho otázek, které se týkají rozpoznávání respondentů, mechanismu účinku resynchronizační léčby a jejího dlouhodobého hemodynamického a prognostického efektu. V současné době probíhá několik větších randomizovaných studií jako například COMPANION (3) a CARE-HF (5), které mají přinést očekávané odpovědi na ovlivnění celkové morbiditativy a mortality při BKS.



**Obr 3:** Schematické zobrazení elektrod při biventrikulární kardiostimulaci: transvenózním přístupem je zavedena jedna elektroda do hrotu pravé komory a druhá (detail) do přítoku koronárního sinu s nevhodnějšími parametry pro stimulaci volné stěny levé komory srdeční.

Upraveno dle: Providing resynchronization therapy to coordinate cardiac function (CD-ROM). GUIDANT corporation;2000.

### Závěr

Biventrikulární kardiostimulace se ukazuje jako bezpečná a účinná nefarmakologická metoda v léčbě nemocných s těžkým stupněm chronického srdečního selhání, se závažnou systolickou dysfunkcí levé komory srdeční a poruchou nitrokomorového vedení (QRS nad 130 ms). Z výsledků klinických studií i zkušeností pracovišť používajících tuto resynchronizační terapii vyplývá, že BKS přináší prospěch u většiny nemocných s CHSS. Dochází ke klinickému zlepšení stavu funkční klasifikace obtíží nejméně o jednu třídu, prodloužení tolerance zátěže (1,2,8,10), zvýšení maximální spotřeby kyslíku (1,2,10) a k příznivému ovlivnění kvality života (1,2,8,10). Kontrolované randomizované studie zaměřené na mortalitu by měly v blízké budoucnosti prokázat zařazení BKS do standardní léčby CHSS.



## Literatura

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
2. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
3. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2000;6:276-85.
4. Cazeau S, Rittner P, Lazarus A et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1748-57.
5. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E et al. The CARE-HF study (CArdiac Resynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur Heart Fail* 2001;3:481-9.
6. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000;21:1246-50.
7. Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg* 1995;59:294-300.
8. Gras D, Mabo P, Tang T et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(Pt 2):2249-55.
9. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65:421-81.
10. Linde C, Leclercq Ch, Rex S et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the multisite stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
11. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.
12. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999;70:171-8.
13. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002; 122:528-34.
14. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1417-23.

**MUDr. Radovan Maňý,**  
**Fakultní nemocnice v Hradci Králové,**  
**II. interní klinika,**  
**500 05 Hradec Králové,**  
**e-mail: malyr@volny.cz**

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2003;48(1-2):33-45

KLINICKO-PATOLOGICKÁ KONFERENCE 18. PROSINCE 2002

## TROMBOFILNÍ STAV PŘI OKULTNÍM KARCINOMU PLIC U 23LETÉHO MUŽE

*Ivo Šteiner<sup>1</sup>, Jaroslav Gregor<sup>2</sup>, Jaroslav Maňý<sup>2</sup>, Aleš Kohout<sup>1</sup>, Antonín Krajina<sup>3</sup>*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Fingerlandův ústav patologie<sup>1</sup>, II. interní klinika<sup>2</sup> a Radiologická klinika<sup>3</sup>

### Souhrn klinického průběhu

23letý nemocný, hospitalizovaný na II. interní klinice FN v Hradci Králové od 3. do 24.10.2002, byl odeslán z okresní nemocnice pro trombózu pánevních žil.

1. hospitalizace

Anamnéza:

RA: babička prodělala 2x žilní trombózu, jinak se v rodině tromboembolická nemoc nevyskytla.

OA: v r. 2000 zhmoždění krční páteře a otřes mozku po pádu na snowboardu.

Kouřil 5 cig. denně, pil 1 pivo denně (někdy až 10 piv). Před 3 lety užíval pervitin a heroin, v poslední době kouřil pouze marihuanu.

Žil sám, pracoval jako zlatník.

NO: 8.8.2002 utrpěl úraz při jízdě na skateboardu – parciální ruptura adduktoru levého stehna – léčen konzervativně. 7.9. se objevil otok celé levé dolní končetiny – UZ žil údajně s negativním nálezem. Od 10.9. postupně progredovala dušnost, pleuritická bolest vlevo, hemoptýza – přijat na spádové interní oddělení, kde potvrzena diagnóza plicní embolie (převážně levostranná) – plicní SCAN, spirální CT. Byl léčen nízkomolekulárním heparinem (Fraxiparine) – převeden na Warfarin. Při této hospitalizaci byly zjištěny laboratorní známky hepatopatie. 27.9. byl propuštěn na vlastní žádost domů.

3.10. se při chůzi náhle objevila krutá bolest levé dolní končetiny, provázená zarudnutím a otokem. Byl vyšetřen na interní ambulanci okresní nemocnice – CT vyšetřením prokázán trombus ve v. iliaca interna bilat. a dále ve v. iliaca externa a communis vlevo. Tromby nedosahovaly dolní duté žíly. S tímto nálezem byl odeslán na naše pracoviště ke zvážení trombolytické terapie a zavedení kaválního filtru. Při přijetí si stěžoval na bolest levé dolní končetiny s maximem v třísele, jiné obtíže neměl.

Z objektivního nálezu při přijetí:

Astenik (178 cm, 60 kg), TK 120/70 mmHg, TF 93/min., Tax. 37,8 °C. Při vědomí, orientovaný, bez klidové dušnosti, tetovává na pravé horní a pravé dolní končetině, piercing.

Dýchání čisté, sklípkové, vlevo při bázi s ojedinělými krepitacemi, akce srdeční pravidelná, akcentovaná II. ozva nad plicnicí, bez šelestů. Břicho měkké, nebolestivé, játra nepřesahovala žeberní oblouk, slezina nehmatná. Mírný otok levé dolní končetiny s maximem kolem kotníku, palpační citlivost v levém tříse, pulzace na periférii symetrické. Neurologický náález orientačně v mezích normy.

Vyšetření:

FW: 30/56...40/62...28/64

leukocyty 12.5...8.6.10<sup>9</sup>/l, erytrocyty 4.9...4.3.10<sup>12</sup>/l, hemoglobin 138...114 g/l, hematokrit 0.383, trombocyty 111...125.10<sup>9</sup>/l

dif.leuko: tyče 0.04, segment neutrofil. 0.72, eosinofily 0.01, monocyty 0.06, lymfocyty 0.17, D-dimery 20 mg/l, antitrombin III 114..103%, fibrinogen 2.39..3.3..1.7 g/l,

tromboplast.test 3.13..1.4, APTT 5.32..1.18, trombinový test 13.5 s

Index APTT - LA 2.36, LA korekce 1:1/1h 1.71 (ovlivněno současnou antikoagulační terapií), LA - test na hexagonální fosfolipidy negativní, antikardiolipinové protilátky negativní, protein C 34..99 %, protein S 40..90 %, APC rezistence - negativní. V normě

byly výsledky vyšetření glykémie, urey, kreatininu, kyseliny močové, minerálů, cholesterolu, triacylglycerolů, celkové bílkoviny, albuminu, amyláz, osmolality. Bilirubin 12..7.5 l (mol/l, ALT 2.02..0.79 (kat/l, AST 0.92..0.85, (kat/l, GMT 1.49 (kat/l, ALP 3.0..1.15 (kat/l, CRP 86.0..158..11.1 mg/l. Vyšetření moči chemicky a sedimentu bylo s normálním nálezem. V normě byly i hormony štítné žlázy.

ASTRUP: pH 7.539, pCO<sub>2</sub> 3.40 kPa, BE 0.9 mmol/l, HCO<sub>3</sub> 21.1 mmo l/l, pO<sub>2</sub> 15.44 kPa, O<sub>2</sub> sat.99 %.

Toxikologický screening negativní.

EKG: rytmus sinusový, 89/min., nespecifické repolarizační změny.

Na snímku hrudníku vleže: 8.10.2002 - Zmnoženější kresba, nezvětšené srdce, lehce širší levý hilus - susp. centrální drobná počínající bronchopneumonie vlevo (obr. 1).

Na UZ srdce: normální velikost srdečních oddílů, levá komora bez lokálních poruch kinetiky, ejekční frakce 75 %, bez známek chlopňové vady, normální šíře dolní duté žily, stopa tekutiny v perikardu.

UZ žil levé dolní končetiny: ileofemorální expanzivní trombóza.

Plicní scintigrafie: stav po plicní embolizaci ve stadiu částečné reperfuze s převažujícím (i čerstvým?) poškozením perfuze levé plice.

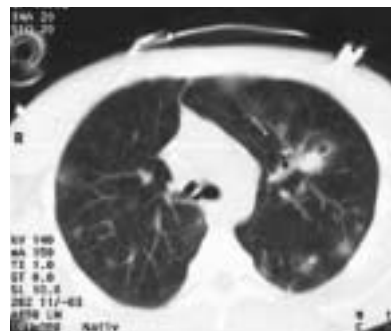
13.10. flebografie - oboustranná flebotrombóza, vpravo nástěnná ve v. iliaca ext. a zčásti i communis, vlevo iliofemorální. Byl zaveden kavální filtr, provedena rekanalizace levostranných ilických žil mechanickou trombektomii se zbytkovými nástěnnými tromby, s následnou PTA v. femoralis, v. iliaca externa a communis. Poté bylo pokračováno v kontinuální aplikaci heparinu.

14.10. kontrolní flebografie s nálezem přetrvávající flebotrombózy, následně zahájena lokální trombolytická terapie Actilyso 20 mg na levou dolní končetinu.

15.10. další kontrolní flebografie - s nálezem úspěšné rekanalizace pánevních a femorálních žil vlevo pomocí trombolýzy, PTA a fragmentace, přetrvávala trombóza v pánevních žilách vpravo a dále zjištěny tromby v oblasti kaválního filtru v dolní duté žile - bylo doporučeno pokračovat v trombolýze pravé dolní končetiny (obr. 2-4).



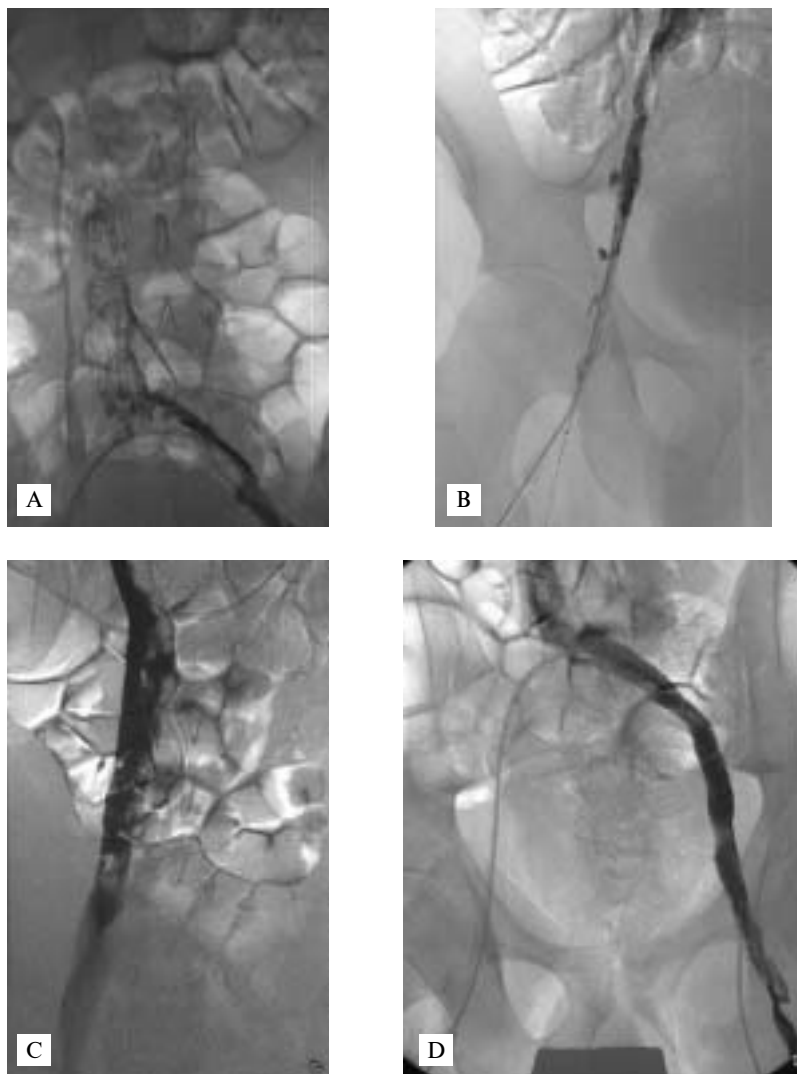
**Obr. 1:** Snímek plic zobrazující nápadný levý hilus. Přes neostře ohraničené ložisko vlevo v blízkosti hilu se sumuje kovová elektroda EKG. Lze vyjádřit podezření na přítomnost mediastinální lymfadenopatie.



**Obr. 2:** Axiální CT scan zobrazující vlevo cípate ložisko primárního tumoru. Jsou přítomna další vícečetná ložiska.



**Obr. 3:** Axiální CT scan cílený na mediastinum, zobrazující asi 1,5 cm velkou uzlinu uloženou dorzálně od kořene aorty.



**Obr. 4:** A - Flebografie dolní duté žíly se zavedeným kaválním filtrem.  
 B - Flebografie ilických žil vpravo vyplněná nesouvisle tromby.  
 C, D - Stav po lokální trombolýze pánevních žil zobrazující obnovení jejich průchodnosti.

#### Souhrn hospitalizace:

V úvodu hospitalizace po vysazení Warfarinu zahájena antikoagulační terapie nízkomolekulárním heparinem (Fraxiparine). Po normalizaci tromboplastinového testu (k urychlení normalizace byla podávána plazma, což bylo komplikováno alergickou reakcí kožního typu) a vzestupu počtu trombocytů byl 13.10. zaveden kavální filtr, provedena fragmentace trombů a PTA pánevních a femorálních žil vlevo s následnou kontinuální heparinizací, 14.10. byla pro přetrvávání flebotrombózy provedena lokální trombolýza vlevo a 15.10. vpravo. Průběh byl komplikován braunylou infekcí.

2. hospitalizace na II. interní klinice FN v Hradci Králové od 6. do 11.11.2002 pro recidivu trombózy obou ilických žil, hlubokých žil dolních končetin a dolní duté žíly pod kaválním filtrem.

Od propuštění 24.10. do domácí péče údajně přesně dodržována léčebná a režimová opatření (matka zdravotní sestra). 27.10. došlo opět k progresi otoku a bolestivosti pravé dolní končetiny - dle UZ vyšetření žil dolních končetin nezjištěna progresse trombózy, zvýšena dávka Fraxiparinu na terapeutickou - otok pravého lýtka ustoupil, ale postupně narůstala bolestivost pravé dolní končetiny, pro kterou asi týden nemohl chodit. Neměl dechové potíže, od dimise přibral asi 10 kg.

Kontrolní UZ vyšetření 6.11. prokázalo trombózu ilických žil a hlubokého systému obou dolních končetin a trombózu dolní duté žíly zasahující ke kaválnímu filtru (současně provedeno UZ vyšetření břicha bez další zjevné patologie). Přijat k další léčbě a vyšetření event. trombofilního stavu.

Flebografie 7.11. - nález kompletní trombózy pánevních žil oboustranně, trombózy subrenální dolní duté žíly včetně kaválního filtru, distálních úseků femorálních žil. Následně lokální trombolýza Actilysou 2 mg/1 h. Kontrolní flebografie 8.11. - obnovení průtoku v obou ilických žilách a v dolní duté žíle, s reziduálním trombem 8 mm nad kaválním filtrem. Poté bylo pokračováno v kontinuálním i.v. podávání Heparinu za kontrol APTT. Pro výrazné bolesti dolních končetin opakovaně podávány opiáty.

10.11. se objevily silné bolesti hlavy, 11.11. byl nemocný nalezen ve 3:45 h v bezvědomí bez korneálních reflexů. Po kardiopulmonální resuscitaci byla zahájena umělá plicní ventilace. Při CT mozku bylo zjištěno rozsáhlé tříštivé krvácení 7x6 cm temporoparietálně vlevo zasahující do kapsuly, známky tentoriální herniace, přesun středočárových struktur o 1.5 cm doprava. Byla doporučena jen konzervativní léčba. 11.11.2002 ve 20:25 h nemocný zemřel.

#### Klinická diagnóza

- Akutní tříštivé krvácení temporoparietálně vlevo (7x6cm), edém mozku s nemožností chirurgického zásahu.
- Stav po kardiopulmonální resuscitaci 11.11.2002 a umělé plicní ventilaci.
- Recidivující oboustranná trombóza ileofemorálních žil, trombóza subrenálního úseku dolní duté žíly, trombofilní stav?
- Stav po zavedení kaválního filtru.
- Stav po oboustranné plicní embolizaci (9/2002).
- Stav po parciální traumatické ruptuře adduktoru levého stehna 8/2002 řešené konzervativně.

- Febrilní stav při 1. hospitalizaci, v.s. při braunylvé sepsi (Staph. epidermidis).
- Laboratorní známky hepatopatie.
- Mírná mikrocytární anémie.
- Alergická reakce kožního typu po podání plazmy.
- Abusus drog v anamnéze.
- Tetováž na pravostranných končetinách. Piercing.

### Patologická data

Pitva (jen pozitivní nálezy):

Tělo 23letého muže (180 cm, 70 kg). Na kůži končetin rozsáhlá umělecká tetování; v levém uchu náušnice. Jinak bez výraznějších zevních změn.

Mozek - v levé hemisféře temporoparietálně rozsáhlé čerstvé tříštivé krvácení průměru až 70 mm.

Dutina hrudní - v pravé pleurální dutině blanité srůsty.

Plice pravá - ve větvích plicnice postembolizační můstky.

Plice levá - v periférii horního laloku je neostře ohraničený bělavý nádor průměru 15-20 mm (obr. 5). Ve větvích plicnice I. řádu na intimě přiorganizované zbytky tromboembolů. Hilové uzliny nádorově zvětšené do prům. 12 mm; obdobně změněné uzliny jsou i v horním mediastinu paratracheálně.

Dutina břišní - bez nálezu. Játra lehce zvětšená (1700 g), se známkami venostázy. V dolní duté žíle je zaveden kavální filtr („košík“), na jehož drátech jsou jednak tromby, jednak zachycené trombemboly. Distálně od filtru jsou na intimě DDŽ četné nástěnné tromby, které pokračují i do obou ilických a femorálních žil, kde mají charakter obliterující (obr. 6).

Nadledvina pravá - 3 metastázy do prům. 20 mm.

Histologie:

Nádor plic - adenokarcinom, málo diferencovaný, s rudimentární hlenotvorbou (obr. 7).

Plice - ve větvích plicnice vazivově změněné emboly (fibróza intimy, vazivové můstky - obr. 8); karcinomatózní lymfangiopatie; ojedinělé drobné nádorové emboly.

Uzliny hilové a paratracheální - metastázy karcinomu.

Játra - venostáza; karcinomatózní lymfangiopatie.

Obratel - ve dřeni karcinomatózní lymfangiopatie (obr. 9).

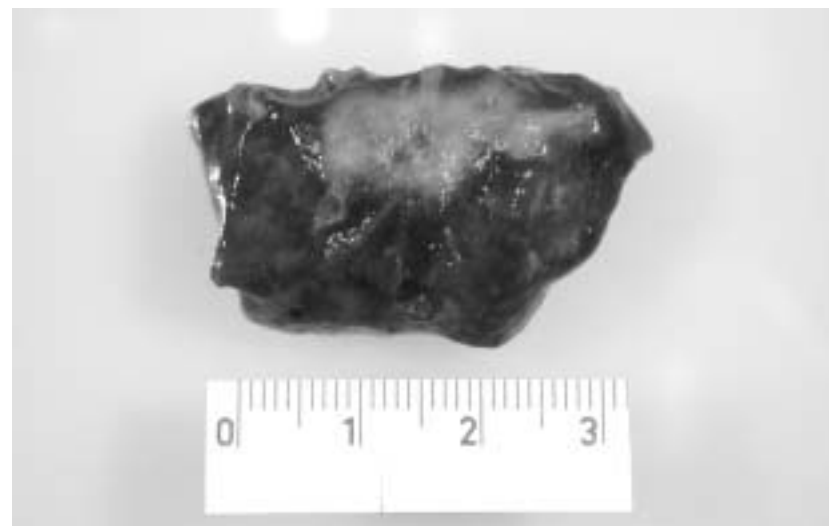
Dolní dutá žíla a ilické a femorální žíly - tromby různého stáří (vazivově změněné, organizující se i čerstvé).

Trombotické hmoty z kaválního filtru - vazivově se měnící ze spodiny (od drátů) (obr. 10).

Mozek - čerstvé masivní krvácení (cévní malformace ani metastáza nádoru neprokázány).

### Patologická diagnóza

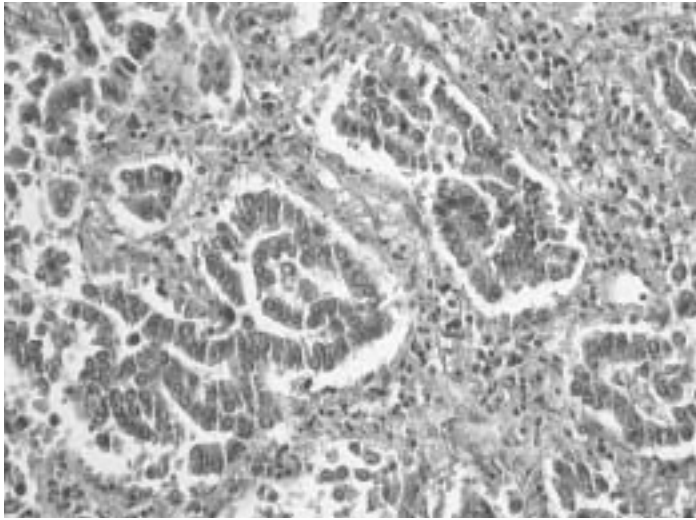
- Adenokarcinom (málo diferencovaný) horního laloku levé plic.
- Generalizace karcinomu - lymfogenní (hrudní uzliny, lymfangiopatie) i hematogenní (plic, pravá nadledvina).



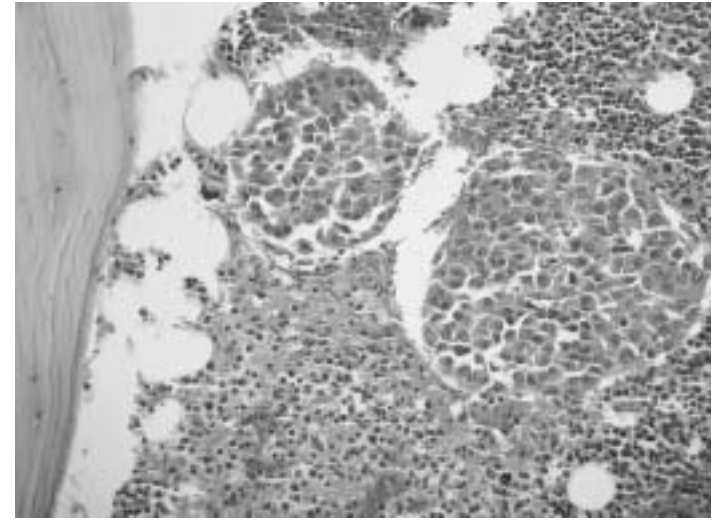
Obr. 5: Primární ložisko plicního karcinomu.



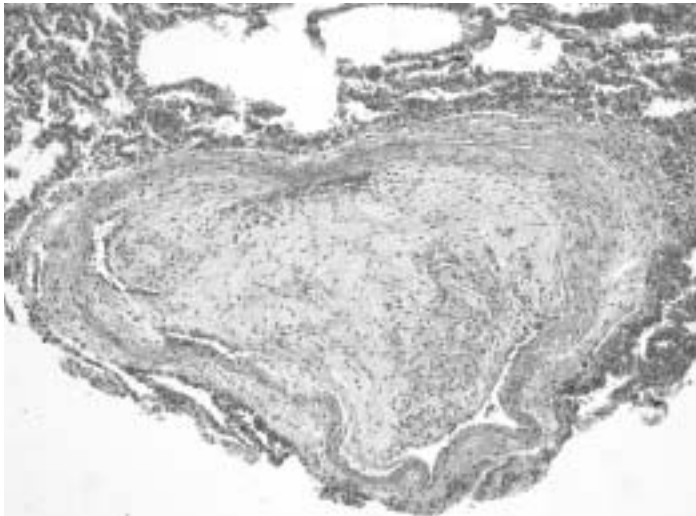
Obr. 6: Trombóza dolní duté žíly a obou společných ilických žil. Kraniaálně od bifurkace je patrný kavální filtr se zbytky trombotického materiálu.



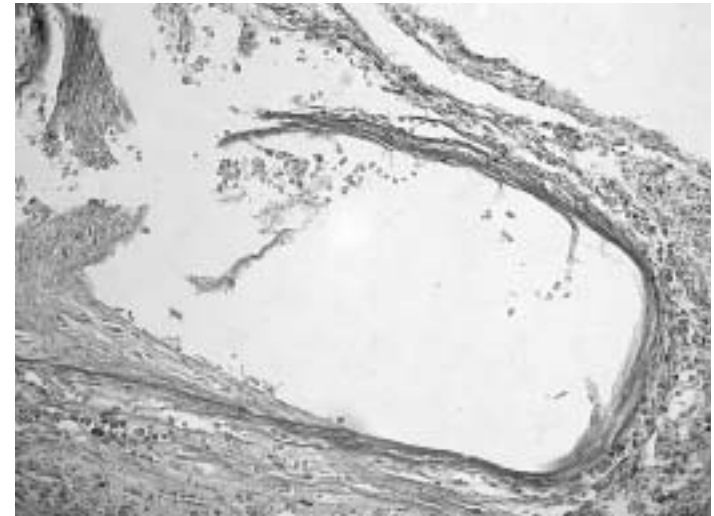
**Obr. 7:** Naznačené žlázné struktury nízce diferencovaného adenokarcinomu. Hematoxylin – eosin, objektiv 40x.



**Obr. 9:** Nádorové mikrometastázy v kostní dřeni. Hematoxylin – eosin, objektiv 40x.



**Obr. 8:** Obliterace drobné větve plicnice vazivově organizovaným trombem. Hematoxylin – eosin, objektiv 40x.



**Obr. 10:** Organizovaný trombus vyjmutý z kaválního filtru, s impresí drátu, kolem níž je patrná tvorba kolagenu. Elastika, objektiv 40x.

- Trombofilní stav, jako paraneoplastický syndrom - recidivující trombózy hlubokých žil dolních končetin a dolní duté žily; embolizace plicnice staršího data; zavedený kavální filtr; trombózy filtru.
- Stav po opakované lokální trombolýze a po heparinizaci.
- Masivní krvácení do levé hemisféry mozku; centrální smrt.

## Diskuse

Demonstrováný případ lze diskutovat ze tří aspektů: (1) karcinom plic v mladém věku, (2) paraneoplastický syndrom a (3) trombofilní stav.

ad 1) Většina karcinomů plic vzniká ve věku 40–70 roků, s maximem mezi 50 a 60 lety (2,13). Jen 1–2 % jich vzniká u osob mladších 40 let (4,8). Nádor je velmi vzácný před 20. rokem věku a zcela výjimečný u dětí (2).

Klinická studie z roku 1991 (8) analyzovala skupinu 52 pacientů mladších než 40 let s karcinomem plic. Poměr mužů a žen byl 2:1. Osmdesát procent nemocných byli pravidelní kuřáci, většinou již od adolescence. Nejčastějším histologickým typem plicního nádoru byl adenokarcinom (54 %). Tim se tato skupina výrazně lišila od nádorů u osob starších než 40 let, kde byly nejčastější dlaždicobuněčný a malobuněčný karcinom, zatímco adenokarcinom byl méně častý. Průměrné přežití nemocných bylo 5,5 měsíce.

Hlavním etiologickým činitelem karcinomu plic je kouření cigaret. Rizikové je zejména začít kouřit v mladém věku (pod 15 let) (13). To se zřejmě týká i našeho případu. Je jasné, že pacient byl kuřák, údaje v jeho anamnéze však nebyly věrohodné, takže nelze přesně říci, v jakém věku začal kouřit ani kolik cigaret denně vykouřil. Lze však předpokládat, že se současnou drogovou závislostí byl kuřácký návyk výrazný. Celý průběh tromboembolické choroby při okultním plicním nádoru u něj trval jen asi 2 měsíce. Přitom nelze ani odhadnout, jak dlouho karcinom v organismu rostl, než ve věku 23 roků vedl ke smrti.

ad 2) Paraneoplastické syndromy jsou komplexy symptomů u nemocných s maligním nádorem, které nelze vysvětlit místním či vzdáleným růstem nádoru ani tvorbou hormonů vlastních mateřské tkáni nádoru. Vznikají u 10–15 % nemocných s maligním nádorem. Mohou být prvním projevem nádoru - jako u našeho pacienta. Mohou být klinicky velmi významné, až smrtelné. Někdy imitují metastatický rozsev a problematizují léčbu. Nejčastější jsou u karcinomů plic a prsu a u hematologických malignit (9).

Paraneoplastický syndrom může mít charakter endokrinopatie (Cushingův syndrom, hyperkalcémie, hypersekrece ADH, karcinoidový syndrom, polycytémie), postihovat nervový a svalový systém (poruchy centrálního či periferního systému, myasthenia gravis), kosti, klouby a měkké tkáně (hypertrofická osteoartropatie, paličkové prsty, polymyositida), či být poruchou hematologickou (hyperkoagulace, projevující se žilními trombózami - Trousseauův fenomén, nebakteriální trombotická endokarditida či DIC) (1,9).

ad 3) Rizikové faktory žilní trombózy a plicní embolie - trombofilní stavy lze rozdělit na vrozené, získané a smíšené/neurčené (tabulka 1).

Tab. 1: Rozdělení rizikových faktorů (trombofilních stavů).

Vrozené trombofilní stavy	Získané trombofilní stavy	Trombofilní stavy smíšené/ neurčené
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rezistence na aktivovaný protein C (APC-R) v důsledku mutace faktoru V Leiden (FVL), Cambridge mutace</li> <li>• mutace protrombinu (20210 G-A)</li> <li>• deficit antitrombinu</li> <li>• deficity proteinu C a proteinu S</li> <li>• termolabilní mutace metylen-tetrahydrofolát reduktázy (C677T MTHFR) při hyperhomocysteinémii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vyšší věk</li> <li>• těhotenství a šestinedělí</li> <li>• hormonální terapie (kontraceptiva i substituční terapie)</li> <li>• trauma, imobilizace, velké chirurgické a ortopedické operace (určité riziko i při menších výkonech)</li> <li>• malignity</li> <li>• myeloproliferativní onemocnění, nefrotický syndrom, jaterní onemocnění, DIC, paroxysmální noční hemoglobinurie</li> <li>• antifosfolipidový syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperhomocysteinémie</li> <li>• vysoká hladina faktoru VIII</li> <li>• APC rezistence při absenci faktoru V Leiden</li> <li>• abnormality fibrinolýzy (tPA, PAI-1, plasminogen)</li> <li>• dysfibrinogemie, hypofibrinogemie, deficit heparinového kofaktoru II, nedostatek faktoru XII a vysoká hladina faktoru XI</li> </ul>

Vzájemnou souvislost mezi nádorovými onemocněními a žilními tromboembolismy popsal v roce 1865 Trousseau. Až 15–20 % pacientů s žilním tromboembolismem má nepoznanou malignitu, což představuje prevalenci 2–3 % v populaci (10). Z toho vyplývá relativní riziko nově diagnostikované malignity, které je vyšší během prvního roku po žilním tromboembolismu (prevalence 2,3–6 %) (10). Migrující tromboflebitidy (saltans et migrans) jsou poměrně specifickou známkou u nádorů, především u nádorů pankreatu.

U nemocných s nádory bylo popsáno více způsobů aktivace hemostatického potenciálu. Nádorové buňky aktivují především zevní koagulační systém a jeho aktivace vede k přímé tvorbě trombinu. Přítomnost trombinu má klíčovou roli při vzniku arteriální i žilní trombózy. Trombin štěpí fibrinogen v řetězci alfa a beta a odstěpuje fibrinopeptidy A a B, současně vznikají fibrinové monomery, které spolu s fibrinogenem vytvářejí tzv. rozpustné fibrinmonomerové komplexy, které polymerizují, stabilizují se faktorem XIII a mohou vytvářet fibrinové mikrotromby. Volný trombin současně aktivuje fibrin-stabilizující faktor (F XIII). Dále aktivizuje faktory V, VIII a protein C, čímž nepřímo ovlivňuje antitrombotickou aktivitu. Trombin stimuluje agregaci krevních destiček a stimuluje uvolňování destičkového faktoru 3, který zase akceleruje tvorbu trombinu na povrchu destiček. Destičkovou aktivitu zvyšují i rozpustné fibrinmonomerové komplexy. Trombin zasahuje i do aktivace fibrinolýzy tím, že stimuluje uvolňování t-Pa z endoteliálních buněk. Trombin rovněž účinným způsobem snižuje kapacitu retikuloendoteliální

soustavy (RES) indukci uvolňování destičkového aktivačního faktoru (PAF), prostacyklinu (PGI<sub>2</sub>), von Willebrandova faktoru, interleukinu 1, trombospodinu, tkáňového aktivátoru plasminogenu (t-PA) a inhibitoru tkáňového aktivátoru plasminogenu (PAI-1). Kromě toho vede vznik trombinu k indukci chemotaxe granulocytů a ke zvýšení prokoagulační aktivity trombocytů.

Ke vzniku hyperkoagulace u nádorů přispívá vysoká koncentrace fibrinogenu (jako výsledek reakce akutní fáze), vznik nádorových prokoagulantů, aktivace krevních destiček a získaný antifosfolipidový syndrom (3,5,7,14).

K aktivaci krevního srážení u onkologických nemocných dochází:

- a) generací trombinu navozenou tkáňovým faktorem
  - b) přímou aktivací F X - nádorovým prokoagulantem (CP - onkofetální cysteinová proteáza)
  - c) nepřímo aktivitou monocytů, které exprimují tkáňový faktor
- d) vlivem samotných tumorózních buněk a jejich mediátorů - tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF alfa) a interleukinu 1 (IL 1).

Zvýšená generace trombinu vede ke kontraregulačnímu snížení inhibitorů koagulace zejména antitrombinu a proteinu C. Tyto změny jsou laboratorně provázeny vzestupem prokoagulačních markerů (fragменты protrombinu 1+2, trombin-antitrombinové komplexy a fibrin monomery) (11,12).

Podle způsobu vzniku hyperkoagulačního stavu můžeme dělit nádory na:

- a) typ I. (se zvýšenou tvorbou trombinu)
- b) typ II. (se zvýšenou expresí urokinázového typu aktivátoru plasminogenu)
- c) typ III. (bez uvedených změn) (tabulka 2).

**Tab. 2:** Nejčastější zastoupení nádorů podle typu hyperkoagulačního stavu a možnost prevence tromboembolie.

Typ nádoru	Lokalizace	Prevence tromboembolie
Nádorový typ I.	Karcinom ovaria, adenokarcinom ledvin, malobuněčný karcinom plic	Hepariny, včetně nízkomolekulárních heparinů
Nádorový typ II.	Kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic	Aprotinin, vitamin E
Nádorový typ III.	Sarkomy, mezoteliom, maligní lymfomy	Žádná známá

Inhibice fibrinolýzy prokázána vzestupem inhibitorů aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1) byla prokázána u hepatocelulárního karcinomu a má prognostický význam. Nemocní s vysokou koncentrací PAI-1 mají horší prognózu. Stejně tak bylo prokázáno statisticky významné zkrácené přežití u žen s karcinomem prsu a změnami fibrinolýzy (změny poměru uPa a PAI-1) (6).

## Závěr

Trombofilní stav při okultním adenokarcinomu plic u 23letého muže, projevující se recidivujícími trombózami žil dolních končetin s embolizací plicnice.

## Literatura

1. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Makri GG, Alexiou D, Papalambros EL. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Intern Med* 1996;239:153-6.
2. Bednář B a kol. *Patologie*. Praha: Avicenum, 1983:s. 906.
3. Bick RL. The antiphospholipid thrombosis syndromes: a common multidisciplinary medical problem. *Clin Appl Thromb/Hemost* 1997;3:270-83.
4. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6. vyd. Saunders, 1999:s.741-2.
5. Dahl OE. Mechanisms of hypercoagulability. *Thromb Haemostas* 1999;82:902-6.
6. Harbeck N et al. Clinical relevance of the plasminogen activator inhibitor type 1- a multifaceted proteolytic factor. *Onkologie* 2001;24:238-44.
7. Huisman M, Rosendaal F. Thrombophilia. *Current Opin Hematol* 1999;5:291-7.
8. Jubeliler SJ, Wilson EA. Lung cancer in patients younger than 40 years of age. *Cancer* 1991;67:1436-8.
9. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Robbins Basic Pathology*, 7. vyd., Saunders, 2002:s. 205-6.
10. Prins MH. Cancer and thrombosis. *Proc. Symposium Deep vein thrombosis. State of the art - Geneve*, 1999:56 s.
11. Riess H. Hemostasis in malignancy. *Biomed Progress* 1998;10:51-4.
12. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
13. Spencer's Pathology of the Lung, 5. vyd., Mc Graw-Hill, 1996:s.1009-11.
14. Widimský J, Malý J. Akutní plicní embolie a žilní trombóza. Nakl. Triton, 2002:304 s.

*Prof. MUDr. Ivo Šteiner, CSc.,  
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,  
Fingerlandův ústav patologie,  
500 05 Hradec Králové.  
e-mail: steiner@lfhk.cuni.cz*

ZE ŽIVOTA FAKULTY

## CHIRURGICKÁ KLINIKA V HRADCI KRÁLOVÉ A JEJÍ LÉKAŘSKÁ FAKULTA

*Zbyněk Voboril*

Předneseno dne 24. ledna 2003 na Slavnostním chirurgickém semináři při příležitosti 90. narozenin II. přednosta chirurgické kliniky prof. MUDr. Jaroslava Procházky, DrSc.

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové vznikla v roce 1945. Po ukončení II. světové války a fašistické okupace naší země byla první nově otevřenou vysokou školou v našem státě. Byla však historicky i první vysokou školou v oblasti východních Čech vůbec. Svoji činnost zahájila dne 25.11.1945, pouhých šest a půl měsíců po osvobození republiky. Za 57 let své činnosti dosáhla fakulta význačných úspěchů v práci pedagogické – ve výchově i postgraduálním vzdělávání nových lékařů – v oblasti léčebně preventivní i v oblasti vědecké, a zaujala tak pevné místo mezi ostatními sesterskými lékařskými fakultami v našem státě.

To, že nová fakulta byla otevřena právě v Hradci Králové, nebylo náhodné. Prezident Republiky československé dr. Edvard Beneš o tom v projevu na královéhradecké lékařské fakultě dne 30.6.1946 řekl: „ ... Bylo pochopitelné, že vysoká škola byla zřízena právě ve vašem městě, v Hradci Králové. Hradec Králové si již dříve vybudoval pověst města škol, města krajového průmyslu, centra průmyslu i zemědělství, centra inteligence ...“ To samo by však k založení nové vysoké školy nestačilo. Hradec Králové měl i další předpoklady, které umožnily vznik nové vysoké školy. Důležitou okolností bylo, že představitelé veřejného života i přední lékařské osobnosti v našem městě se myšlenkou samostatné lékařské fakulty zabývali již před započatím II. světové války. Od roku 1933 byla prosazena myšlenka, aby uvolněné primariáty královéhradecké nemocnice byly obsazovány habilitovanými pracovníky. Primářem chirurgického oddělení byl doc. Jan Bedrna, žák prof. Petřivalského, prosektura vedená MUDr. Antonínem Fingerlandem prováděla pitvy všech zemřelých – až 320 pitev ročně, což umožňovalo korelaci klinických diagnóz s pitevními nálezy. Profesor Fingerland o tom později vyprávěl, že chtěli před válkou, kdy ještě nikdo o fakultě neuvažoval, vytvořit s doc. Bedrnou takovou malou hradeckou Mayo Clinic. Ztráta samostatnosti, fašistická okupace a zavření českých vysokých škol nedovolily postupně silící myšlenku zabývající se vybudováním nové lékařské fakulty v Hradci Králové realizovat. Přední osobnosti hradeckého lékařského prostředí však na tyto plány nezapomněly a dále tajně připravovaly půdu pro zřízení nové lékařské fakulty. Tak se začala v době protektorátu myšlenka na vybudování nové lékař-



ské školy konkretizovat. Při osvobození republiky byly již podmínky pro otevření fakulty v Hradci Králové vyzrálé. Především zde byla skupina osobností kolem doc. Bedrny, MUDr. Fingerlanda, doc. Maršálka a doc. Vavrdu, celkem 14 osob (buď habilitovaných, nebo k habilitaci připravených), které se mohly stát přednosty nových klinik, a byly tak připraveny vytvořit první učitelství sbor fakulty. Důležitou okolností bylo, že také rektor univerzity prof. MUDr. Jan Bělehrádek, dále ministr školství, vláda i prezident republiky byli myšlenky vzniku fakulty v Hradci Králové nakloněni. Doc. Bedrna se s myšlenkou královéhradecké fakulty ztotožnil celou svou osobností. Nebyl sám – měl kolem sebe skupinu nadšených spolupracovníků, kteří tvořili předpoklad pro vznik chirurgické univerzitní kliniky. Mezi těmito spolupracovníky zaujímal čelné místo tehdy mladý sekundární lékař, později asistent, docent a profesor MUDr. Jaroslav Procházka. Osobní angažovanost každého ze zúčastněných byla velice nutná – zřízení nové lékařské fakulty bylo aktem velké odpovědnosti vůči státu, vůči Univerzitě Karlově i vůči městu.

Tak vidíme, že přímo u kolébky pobočky, později samostatné lékařské fakulty, stáli mezi ostatními hradečtí chirurgové, kteří se i v dalších letech významnou měrou účastnili budování fakulty. Díky pracovní atmosféře, kterou docent a později prof. Bedrna na hradecké chirurgii prosazoval, význam hradecké chirurgické školy po předčasném Bedrnově úmrtí v roce 1956 nepoklesl a hradecká chirurgická klinika hrála i nadále nemalou úlohu v novodobé české chirurgii. V tradici plodné tvořivé spolupráce jak s VLA, tak později opět s vlastní lékařskou fakultou pokračovali i II. přednosta prof. MUDr. Jaroslav Procházka, DrSc. a po něm i III. přednosta chirurgické kliniky prof. MUDr. Vladimír Brzek, CSc.

Významným rysem práce hradeckých chirurgů byla mezioborová spolupráce, a to spolupráce nejen s ostatními klinickými, ale i s teoretickými obory. Tato spolupráce fakultu tmelila a posilovala. Jednotlivé kliniky a ústavy byly misty, kde se setkávali lidé a osudy, a jejich genius loci umožňoval blahodárnou výměnu představ a názorů. Klinikové zpravidla vznášeli dotazy, ostatní se na ně snažili odpovídat. Jestliže odpověď nebyla nalezena, museli si klinikové dojít do pitevny nebo do laboratoře pro odpověď sami. Vznikaly tak nové diagnostické a léčebné postupy, nové operace, často prioritní.

Bylo darem pro Lékařskou fakultu Univerzity Karlovy, že v čele klinik a ústavů stály velké osobnosti, které byly ozdobou fakulty a které svým nadáním, pílí, entuziasmem a rozhledem vychovávaly celé generace hradeckých mediků a doma i za hranicemi šířily dobré jméno školy. Naplňuje nás radostí, že osobnosti královéhradecké chirurgie, zejména její první přednostové, stály přímo u zrodu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a svojí činností ji upevňovaly a pomáhaly rozvíjet. Zasloužily se o rozvoj kliniky i lékařské fakulty v Hradci Králové. Patří jim náš dík.

*Zbyněk Vobořil*

## ZE ŽIVOTA FAKULTY

### VÝZNAMNÉ JUBILEUM ČESKÉ A SLOVENSKÉ CHIRURGICKÉ OBCE



Dne 15.1.2003 oslavil v kruhu představitelů české a slovenské chirurgické obce, spolupracovníků, přátel a rodiny své významné životní jubileum univerzitní prof. MUDr. Jaroslav Procházka, DrSc., druhý přednosta chirurgické kliniky v Hradci Králové, přední osobnost československé chirurgie, kardiouchirurgie a hrudní chirurgie.

Prof. Procházka se narodil 15.1.1913 v Kolině. Po ukončení gymnazijních studií začal studovat v r. 1932 lékařství na Lékařské fakultě Masarykovy Univerzity v Brně, studium ukončil v r. 1938 na Lékařské fakultě Karlovy Univerzity v Praze. Od r. 1939 pracoval na královéhradeckém chirurgickém oddělení pod vedením doc. Jana Bedrny. Stál u zrodu pobočky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové, na jejíž chirurgické klinice

působil od r. 1946 jako odborný asistent. Díky své pílí i talentu se stal předním členem kolektivu prof. Bedrny. S elánem se věnoval hrudní chirurgii. V roce 1952 byl jmenován docentem a v roce 1958 profesorem chirurgie. Po smrti akademika Bedrny v r. 1956 byl pověřen vedením královéhradecké chirurgické kliniky. Prof. Procházka se stal uznávaným průkopníkem plicní chirurgie a kardiouchirurgie. Jeho monografie o plicní resekcii se stala vyhledávanou učebnicí plicní chirurgie a je dosud považována za klasické dílo ve svém oboru. Díky nezměrnému úsilí se prof. Procházkoví podařilo v Hradci Králové vytvořit nejprve pneumochirurgické a později i kardiouchirurgické středisko světové úrovně, první svého druhu v Československu, hojně navštěvované předními domácími i zahraničními odborníky a vyhledávané nemocnými nejen z celého našeho státu ale i ze zahraničí.

Spektrum výkonů prováděných v královéhradeckém chirurgickém středisku se postupně rozrůstalo. Od r. 1956 začal prof. Procházka užívat při operacích srdce hypotermii, v r. 1958 prvně použil přístroj pro mimotělní oběh. Nebylo prakticky žádné chirurgicky korigovatelné vrozené nebo získané vady, o jejíž nápravu by se prof. Procházka s úspěchem nepokusil.

Velice významné jsou aktivity prof. Procházky ve vědecké i pedagogické činnosti. Úspěšně přednášel a publikoval doma i v zahraničí, byl oblíbeným vysokoškolským učí-

telem, jehož přednášky byly studenty hojně navštěvovány. Významná byla také činnost odborná a organizační, kterou vykonával nejen jako přednosta hradecké chirurgické kliniky, ale také jako krajský a hlavní chirurg.

Česká i slovenská chirurgická veřejnost i celá akademická obec vyjadřuje svoji úctu k celoživotnímu dílu prof. Procházky, který patří mezi čelné představitele československé chirurgie moderní doby. Prof. Procházka se neobyčejně zasloužil o rozvoj oboru, spolu s prof. Bedrnou a dalšími spolupracovníky stál při zrodu královéhradecké chirurgické školy a svým celoživotním působením ji výrazně ovlivnil.

Vážený pane profesore, při příležitosti Vašeho významného jubilea Vám všichni přejeme pevné zdraví, neutuchající životní elán, hodně uspokojení z vykonané práce a hodně osobní pohody.

*Zbyněk Vobořil*

Redakce Lékařských zpráv se připojuje k blahopřání a panu profesorovi přeje do dalšího života co nejméně zdravotních potíží, aby kromě jiných radostí mohl ještě dlouho sledovat pokroky v oblasti oboru, ve kterém vchoval řadu vynikajících odborníků, a těšit se z nich.

## VIII. HRADECKÝ INTERNISTICKÝ DEN 4. 10. 2002

### AUTOREFERÁTY PŘEDNESENÝCH PRACÍ

#### **Proarytmické účinky antiarytmik**

*M. Pleskot, P. Pařízek, L. Haman, J. Kajzr*

I. interní klinika FN Hradec Králové

Antiarytmika (léky ovlivňující poruchy srdečního rytmu) mají pro nemocné kladný i záporný význam. Kladným významem ovlivňují kvalitu života, vedou ke zmenšení nebo ústupu symptomů a v důsledku jejich vlivu při dlouhodobém sledování nemocných dochází u některých lékových skupin k prodloužení přežívání především na podkladě poklesu náhlých arytmiických úmrtí. Záporným působením antiarytmik je především jejich negativně inotropní účinek a zvláště jejich schopnost vyvolání proarytmii.

Proarytmie při podávání antiarytmik patří k jejich nejzávažnějším vedlejším účinkům. První vedlejší účinky antiarytmika digitalisu jsou zmiňovány v roce 1779 (Withering). Proarytmické účinky byly poprvé popsány na povrchovém EKG u chinidinu v letech 1921 až 1925 (Lewis, Scott, Kerridin). Charakteristický popis proarytmických komorových tachykardií „torsades de pointes“ uvádí Dessertenne v roce 1966. K potvrzení nebezpečných proarytmických účinků antiarytmik přispěly rozsáhlé klinicko-epidemiologické studie. Podle studií byla u určitých skupin nemocných během dlouhodobého sledování při podávání antiarytmik prokázána zvýšená letalita. Známé jsou z tohoto pohledu klinické studie s chinidinem u osob s fibrilací síní (Coplen, Morganroth) a studie s flekainidem, enkainidem, moricizinem (CAST I, II), d-sotalolem (SWORD) u osob po srdečním infarktu a se sníženou systolickou funkcí levé komory srdce.

Proarytmii definujeme jako nově vzniklou tachy - bradyarytmii nebo jako zhoršenou již existující poruchu srdečního rytmu při podávání léčiv, nejčastěji antiarytmik. Zhoršením již existující arytmie rozumíme vzestup počtu a kvalitativní závažnosti komorové extrasystolie, manifestaci komorové tachykardie, popřípadě zvýšení její frekvence i délky, vzestup frekvence komorové odpovědi při síňové ektopické arytmii (např. flutter síní) a změny v dromotropii (manifestace komorové preexcitace, sick sinus syndromu). Proarytmie se projevuje i při farmakologickém testování v průběhu invazivního elektrofyzilogického vyšetření srdce (např. při podávání ajmalinu u bradyarytmii, propafenonu u komorových tachyarytmii) a po elektrické kardioverzi (manifestace bradyarytmie u sick sinus syndromu). Přírozeným úskalím farmakoterapie arytmii a nebezpečím vzniku proarytmie je, že velká část antiarytmik má velmi úzké „léčebné okno“ a že existuje velká heterogenita odpovědi pacienta na podávání antiarytmika. Proarytmie vznikne i při subterapeutických dávkách léků. Plazmatická koncentrace léčiva není zárukou bezpečnosti podávání antiarytmika.

Ektopická arytmie je výsledkem působení několika vzájemně se ovlivňujících činitelů. Základními činiteli jsou arytmogenní substrát (jizva, aneurysma, hypertrofie myokardu, dysfunkce srdečních komor), modulující (ischemie, elektrolytová dysbalance, hypoxémie, acidóza, neurohumorální faktory) a spouštěcí faktory (extrasystoly). Podáme-li antiarytmikum, vytváříme nové podmínky, jejichž výsledkem je buď vymizení arytmie, nebo její změna, tj. manifestace proarytmie. Vymizení arytmie neznamená však vždy zlepšení prognózy nemocného (studie CAST I, CAST II). Zvláště důležité pro posouzení rizika proarytmie je stupeň závažnosti organického poškození myokardu. S progresí závažnosti organického onemocnění myokardu vzrůstá nebezpečí proarytmie, zhoršuje se tolerance a účinnost léčby antiarytmikem. Mezi nejzávažnější organická onemocnění srdce ve vztahu k proarytmiím zařazujeme stav po srdečním infarktu, dysfunkci levé komory a hypertrofii myokardu.

V klasifikaci antiarytmik podle Vaughana-Williamse (podle vlivu na membránový akční potenciál) uvádíme léky s výrazným proarytmickým účinkem:

**Třída I:** *blokátory Na kanálu*

**IA** *prodlužují akční potenciál (chinidin, disopyramid)*

**IB** *délku akčního potenciálu nemění*

**IC** *zkracují akční potenciál (propafenon, flekainid)*

**Třída II:** *betablokátory*

**Třída III:** *blokátory K kanálu (sotalol, dofetilid, ibutilid)*

**Třída IV:** *blokátory Ca kanálu s bradykardizujícím efektem*

Rozdělení proarytmií podle mechanismu vzniku:

- 1) Do skupiny **blokád Na kanálů** zahrnujeme antiarytmika podtříd IA, IB a především IC. Tyto léky působí negativně na srdeční dromotropii a automacii. Výsledkem jejich účinku je změna vodivosti v okruzích návratného podráždění (reentry) i v celém převodním systému srdce. Na povrchovém EKG paradoxně zaznamenáváme incessantní komorové tachykardie i fibrilace komor. Tyto tachyarytmie jsou důsledkem snížení dromotropie v reentry okruzích, a tím nemožnosti ovlivnění excitační ektopické aktivity. Pokles ektopické aktivity i dromotropie v síních u flutteru síní či sínové tachykardii vede k jejich deblokovaní při převodu na komory. Uvedená antiarytmika zvláště u skrytých poruch vedení (při organickém poškození myokardu) vedou ke klinické manifestaci těchto poruch, tj. až ke kompletním atrioventrikulárním (AV) blokádám i asystolii.
- 2) **Prodloužení membránového akčního potenciálu** je nejčastějším mechanismem proarytmie. Prodloužení zapříčiní antiarytmika podtřídy IA a III. Základním proarytmogenním mechanismem je časná následná depolarizace, což je spouštěná aktivita v sestupné repolarizační části akčního potenciálu vznikající většinou při blokádě draslíkového kanálu. Prodlužuje se repolarizace a refrakterita myokardu, klesá srdeční frekvence. Na povrchovém EKG se výrazně prodlužuje QT a QTc interval. Prodloužení QT intervalu je podkladem pro vznik polymorfni komorové tachykardie typu „torsade de pointes“. Tento proarytmický účinek nalézáme velmi často u chinidinu (5–10 %), sotalolu (do 5 %), dofetilidu a ibutilidu. Běžně podávaný amiodaron má malý proarytmický účinek.

4) **Blokáda Na/K ATPázy** je charakteristická pro digitalis. Na membránovém akčním potenciálu popisujeme po dokončení repolarizace opožděnou následnou depolarizaci. Tato depolarizace je způsobena nadměrnou nitro-buněčnou koncentrací vápníku v důsledku jeho opakovaného uvolnění ze sarkoplazmatického retikula. Toxické účinky digitalisu se projeví na povrchovém EKG širokým spektrem síňových a komorových ektopických arytmií i poruchami AV vedení. Nebezpečné je podávání digitalisu zvláště u komorové preexcitace, u níž zrychluje vedení akcesorní AV spojkou.

6) **Blokáda Ca kanálů, receptorů (beta-adrenergních, M2, P)**. Proarytmie z poruch vedení v oblasti AV uzlu způsobují blokátory vápníkového kanálu (verapamil), beta-blokátory a blokátory purinergních receptorů (adenosin). Naopak zrychlené vedení oblastí AV uzlu svým parasympatikolytickým účinkem přes blokádu muskarinových receptorů zapříčinuje atropin. Vazodilatační účinek některých blokátorů vápníkového kanálu vede přes catecholaminy vzácně ke komorovým tachyarytmiím.

Pravděpodobnost vzniku proarytmie závisí též na farmakokinetice a farmakodynamice antiarytmika. Velmi důležité jsou podmínky pro vstřebávání léků a počasí vylučování léků. Metabolismus antiarytmik významně ovlivňuje funkce jater a ledvin. Také aktivní metabolity léků a jejich poločasy eliminace hrají důležitou roli. Ve farmakodynamice má význam kvalita vazby na receptory a iontové kanály ( fáze aktivace, časové ukazatele uvolňování z vazby apod.).

K zachycení proarytmie využíváme řady diagnostických metod. V anamnéze pátráme po palpitacích, synkopách (chinidinová synkopa). Při popisu povrchového EKG nezapomínáme na hodnocení intervalů, zvláště nezapomínáme na intervaly QT a QTc. Hledáme přítomnost U vln. Důležité je monitorování EKG při postavení, během zátěže (Holter, ergometrie). K průkazu proarytmických účinků antiarytmik přispívá i invazivní elektrofyziologické vyšetření srdce – programovaná stimulace komor.

Programovaná stimulace komor prokazuje proarytmii při použití jednoho kritéria u vysokého procenta nemocných (30 až 50 % osob). Ke kritériím průkazu proarytmie tímto vyšetřením při opakovaném vyšetření (již během léčby) patří: vyvolání komorové tachyarytmie závažnějšího typu, vyvolání tachyarytmie menší agresivitou stimulace a výraznější symptomatologie nemocného při arytmií. V našem souboru 95 nemocných jsme jedno kritérium pro proarytmii našli ve 45 % (ve skupině s amiodaronem u 40 % ze 72 osob, ve skupině s propafenonem u 61 % ze 23 osob).

Shrneme-li naše a literární údaje, docházíme k závěrům, že diagnostika proarytmie je velmi obtížná. Nelze vždy určit, zda nová arytmie je proarytmií nebo je variabilitou původní arytmie. Na proarytmii pomýšleme především v průběhu prvních tří dnů podávání antiarytmika. Pozorně vyhodnocujeme povrchové EKG (QT intervaly!). Identifikujeme nemocně zvýšeně ohrožené proarytmií, tj. nemocné s organickým poškozením myokardu. Při léčbě arytmie používáme nejnižší možné účinné dávkování (úzké „léčebné okno“). Nekombinujeme antiarytmika ze tříd IA a III, IC a III. Pozor na podávání dalších léků s proarytmickým účinkem, např. erytromycinu, terfenadinu, tricyklických antidepresiv (prodloužení QT intervalu), inhibitorů fosfodiesterázy (hromadění nitro-buněčného vápníku). Vždy sledujeme minerály v séru (zvláště při podávání diuretik!) a podle klinického stavu vyhodnocujeme i acidobazii.

## Literatura

1. Byešník J, Čihák R. Arytmie v medicínské praxi. 1. vyd., Praha: TRITON, 1999:180s.
2. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6. vyd., Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company, 2001:2297s.
3. Pleskot M, Pidrman V, Tilšer P, Pařízek P. Význam programované stimulace srdečních komor pro posouzení proarytmických účinků antiarytmik podávaných per os. Vnitř Lék 1995;41:581-5.

### Nefarmakologická léčba arytmií

P. Pařízek, L. Haman, M. Tauchman, Z. Tušl, M. Pleskot

Katedra interních oborů LF UK, I. interní klinika, Kardiocentrum FN Hradec Králové

Nefarmakologická léčba arytmií zahrnuje kardiostimulační, chirurgické a katetri-zační (ablační) metody. U některých pacientů je používána tzv. hybridní terapie, tj. kombinace výše uvedených metod s antiarytmickou léčbou. Zavedení **kardiostimulačních metod** v 60. a 70. letech znamenalo významný přínos v léčbě nemocných s bradykardií. Záslouhou dalšího rozvoje se tato terapie stala běžnou a velmi technicky propracovanou léčebnou metodou u nemocných s bradyarytmii. V současné době jsou u některých nemocných s tachyarytmii využívány kardiostimulátory s možností antitachykardické stimulace. Účinnou léčbu pacientů s maligními komorovými tachyarytmii, tj. s vysokým rizikem vzniku náhlé srdeční smrti (NSS) představuje implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Přesto zde zůstává řada otázek stran identifikace nejvíce ohrožených nemocných a indikací k implantaci ICD v primární i sekundární prevenci NSS. Pro **chirurgické metody** v léčbě arytmií zůstává v současnosti vymezen relativně malý prostor. Kardiochirurgická léčba komorových tachykardií (peroperační mapování endokardu s ablací, resekcí aneurysmatu...) je zvažována u některých nemocných s ischemickou chorobou srdeční indikovaných k aortokoronárnímu bypassu apod. Slibně se jeví především výsledky peroperačně provedených lineárních lézí v levé síni u nemocných s fibrilací síní, kteří podstupují kardiochirurgickou operaci (především náhradu chlopní). Data z dlouhodobého sledování dostatečně velkých souborů však zatím chybí.

Přístup k léčbě nemocných s tachykardií se zcela zásadně změnil zavedením **katetrizační radiofrekvenční ablace** (RFA), která se začala rozvíjet v posledních dvou dekádách minulého století. Do té doby spočívala léčba tachykardií v empirickém podávání antiarytmik, které však málokdy znamenalo pro nemocného úplné zbavení obtíží a naopak mnohdy představovalo riziko vzniku nežádoucích vedlejších projevů včetně nebezpečného proarytmického účinku. Díky pochopení elektrofyziologických mechanismů arytmií, narůstajícím zkušenostem a technickému rozvoji začali kardiologové přistupovat k problematice tachykardií se snahou pochopit a nalézt vlastní příčinu (tj. arytmogenní substrát) a mechanismus arytmie. V případě průkazu jasně definovaného substrátu může totiž RFA vést k jeho úplnému odstranění s výsledným vyléčením nemocného. Proto je RFA v řadě případů považována za léčbu první volby. Neméně důležitá je skutečnost, že se tento postup daří úspěšně aplikovat u většiny supraventrikulárních tachykardií (SVT) i u některých komorových tachykardií (KT).

Velmi vděčnou indikací k RFA představují dvě nejčastěji se vyskytující supraventrikulární tachykardie (až 90 % všech paroxysmálních SVT) – *atrioventrikulární nodální*

*reentry tachykardie*, která vzniká na podkladě různě rychlého vedení vzruchu v oblasti atrioventrikulárního uzlu, a *atrioventrikulární reentry tachykardie* při přítomnosti akcesorní síňokomorové spojky. U těchto dvou typů arytmií dosahuje RFA vysoké úspěšnosti (95–100 %) s nízkým výskytem recidivy arytmie (< 5 %) i závažných komplikací (< 3 %). Nejobávanějším rizikem je vznik kompletní atrioventrikulární blokády s nutností implantace kardiostimulátoru (< 1 %). Další makroreentry tachykardií je *flutter síní I. typu*, jehož okruh je lokalizován v pravé srdeční předsíni. Zde je úspěšnost RFA nad 90 %, určitou limitaci však představuje následný výskyt fibrilace síní s nutností antiarytmické léčby, zejména u nemocných s těžkým strukturálním srdečním postižením. Definování arytmogenního substrátu zůstává zatím problematické u flutteru síní II. typu a fibrilace síní, čemuž odpovídají i dosavadní výsledky RFA, která je v těchto případech stále ve fázi klinického experimentu. Nicméně jsou známy příznivé výsledky RFA u nemocných s fibrilací síní, která je spouštěna jasně určeným faktorem (např. SVT nebo fokální síňovou aktivitou, která je nejčastěji lokalizovaná v ústích plicních žil). RFA zde dosahuje až 80% úspěšnosti. U ostatních nemocných s fibrilací síní je v poslední době sledován efekt mnohočetných ablačních lineárních lézí, které se provádějí převážně v levé síni s využitím elektroanatomického mapování. Úspěšnost se pohybuje mezi 50–80 %, přičemž u 30–50 % nemocných je nezbytné pokračovat v antiarytmické léčbě. Dlouhodobé výsledky této léčby nejsou dosud známy. U malého zlomku nemocných s fibrilací síní s rychlou odpovědí komor, která nereaguje na antiarytmickou terapii, je indikována paliativní RFA s ablací AV junkce a implantací kardiostimulátoru.

Výsledky RFA u komorových arytmií závisí především na přítomnosti či nepřítomnosti strukturálního srdečního onemocnění. U většiny *idiopatických komorových tachykardií* je RFA indikována v případě selhání antiarytmické terapie a dosahuje úspěšnosti nad 90 %. Prakticky 100% úspěšnost má RFA u tzv. *bundle branch reentry tachykardie*, se kterou se setkáváme vzácně, a to u nemocných s výrazně dilatovanou levou srdeční komorou. Vzhledem k tomu, že reentry okruh této arytmie využívá raménkový převodní systém, ablace pravého Tawarova raménka vede k definitivní eliminaci arytmie. Méně příznivými výsledky je provázána RFA u nemocných se *strukturálním onemocněním srdce*. Nejčastějším příkladem jsou monomorfní KT u nemocných po infarktu myokardu, kde na okraji jizvy obvykle nalézáme složitý substrát pro mnohočetné reentry KT. Podobnou skupinu tvoří nemocní s arytmogenní kardiomyopatií (arytmogenní dysplazii pravé komory). RFA je prováděna úspěšnosti kolem 60–70 % s vyšším výskytem recidiv arytmií (30–40 %). Je známo, že i přes úspěšné odstranění tzv. klinické KT často přetrvává při elektrofyziologickém vyšetření srdce (resp. programované stimulaci komor) vyvolatelnost dalších KT, což představuje nadále přítomné vysoké riziko NSS a nutnost zajištění nemocného implantací ICD.

Závěrem lze konstatovat, že RFA je kurativní metodou s vysokou úspěšností a nízkým rizikem komplikací u velké skupiny nemocných s tachykardií. Nicméně v některých případech má své anatomické a elektrofyziologické limitace. V nejbližších letech lze očekávat rozšíření využití RFA u dalších typů arytmií. Nepochybně bude pokračovat další rozvoj technických možností mapovacích systémů a navigace pro vedení ablačního katétru. Ve vývoji jsou i nové zdroje energie (kromě běžně používané radiofrekvenční energie např. kryoablace, mikrovlnná energie, laser atd.). Ostatní možnosti nefarmakologické léčby tachyarytmii zůstávají vymezeny pouze pro malou část našich pacientů.

## „PRAGUE-2 Study“. Definitivní výsledky studie

J. Štásek

I. interní klinika FN Hradec Králové

### „PRAGUE“ study group

P. Widimský, T. Buděšinský, L. Groh, M. Branny, M. Želízko, J. Štásek, P. Formánek, M. Ascherman za kolektiv „PRAGUE study“ z 51 nemocnic v České republice.

Název studie vznikl jako zkratka z počátečních písmen celého anglického názvu studie: **PR**imary Angioplasty in acute myocardial infarction patients from General community hospitals transported to **PTCA** Units versus Emergency thrombolysis.

Studie probíhala od 23. září 1999 do 7. ledna 2002.

**Cíle studie:** „PRAGUE-2 Study“ byla národní multicentrická mortalitní studie, jejímž cílem bylo zjistit, zda je v léčbě nemocných s akutním infarktem myokardu (IM) lepší transport do kardiocentra ke koronární intervenci nebo podání trombololytické léčby (TL) v místě. Primárním „end-pointem“ studie byla 30denní mortalita v jednotlivých skupinách podle randomizace. Sekundárními „end-pointy“ byly a) kombinace mortality, reinfarktu a mozkové příhody do 30 dnů, b) 30denní mortalita ve skupině do 3 hod. od vzniku obtíží proti ostatním, c) 30denní mortalita podle skutečné léčby.

**Vstupní kritéria do studie:** Klinické známky IM do 12 hod. od vzniku obtíží, elevace ST úseků > 1mm ve více jak 2 svodech, příjem do oblastní nemocnice bez katetizační laboratoře, podpis informovaného souhlasu pacientem.

**Vylučovací kritéria ze studie:** Nehmatné pulzace v tříslech, terminální stadium kardiogenního šoku, nemožnost transportu do 30 minut, kontraindikace TL.

**Pacienti:** Do studie bylo randomizováno celkem 850 nemocných, 421 k TL a 429 nemocných k intervenční léčbě (PCI). Mezi oběma skupinami nebyl rozdíl ve sledovaných parametrech (věk, pohlaví, rizikové faktory).

**Výsledky:** Z 429 nemocných randomizovaných k PCI nebylo možno transportovat 4 pacienty kvůli těžkému šoku, byla podána TL, 3 tito nemocní zemřeli. Během transportu zemřeli 2 nemocní, 3x byla během transportu úspěšně vertována fibrilace komor. Závažné komplikace se tedy během transportu vyskytly u 1,2 % transportovaných nemocných. Průměrná doba od začátku bolesti po dokončení TL byla 245 min. (173 min. začátek bolesti - příjem, 12 min. randomizace, 60 min. TL). V intervenční skupině 277 min. do první dilatace balónu (183 začátek bolesti-příjem, 20 min. randomizace, 48 min. transport, 26 min. interval dveře-balón). Celková 30denní mortalita činila 10 % v TL skupině proti 6,8 % ve skupině PCI ( $p=0,12$ ). Pokud se jednalo o léčbu v prvních třech hodinách, mortalita byla v obou skupinách podobná - 7,4 proti 7,3 %. Při léčbě nemocných mezi 3-12 hod. byla mortalita v TL skupině 15,3 % proti 6 % ( $p<0,02$ ) ve skupině PCI. Při hodnocení podle provedené léčby byla obdobně statisticky významně nižší mortalita v intervenované skupině proti trombolýze (6 % proti 10,4 %  $p<0,05$ ). Při hodnocení 30denního kombinovaného „end-pointu“ byly výsledky statisticky významně lepší ve skupině PCI proti TL skupině (15,2 % proti 8,4 %,  $p<0,003$ ).

**Závěry:** 1) Transport nemocných k PCI je bezpečný a tato léčba je pro pacienta výhodnější. 2) 30denní prognóza nemocných po PCI je lepší než po TL. 3) PCI by měla

být preferovanou reperfuční léčbou nemocných s AIM. 4) PCI je zvláště výhodná u nemocných po 3. hodině od vzniku obtíží.

### Balónková mitrální valvuloplastika – jak omezit výskyt komplikací

J. Endrys<sup>1</sup>, N. Hayat<sup>2</sup>, B. Uthaman<sup>2</sup>

I. interní klinika FN Hradec Králové<sup>1</sup>; Dept. of Cardiology, Chest Hospital, Kuwait<sup>2</sup>

**Úvod:** Balónková mitrální valvuloplastika (BMV) je obecně uznaná metoda. Od r. 1984 byly provedeny tisíce BMV. Největší soubory pocházejí z Indie a Číny, kde jsou dosud revmatické srdeční vady častým onemocněním. BMV je dobrou alternativou operace u mitrální stenózy (MS) a je metodou volby u nemocných s významnou stenózou a vhodnou morfologií mitrální chlopně. Je sice považována za bezpečnou metodu, avšak malý počet komplikací se stále objevuje i ve velkých studiích.

**Cíl studie:** Pokusili jsme se modifikovat standardní techniku a strategii BMV, a tím jsme se snažili malý výskyt komplikací dále snížit na možné minimum.

**Metodika:** BMV jsme provedli u 287 nemocných. U 28 nemocných šlo o restenózu. Velikost nemocných, posuzována podle plochy povrchu těla, byla 1,63 (1,0-2,15) m<sup>2</sup>. Nemocné jsme rozdělili do 2 skupin: do první skupiny jsme zařadili prvních 119 nemocných. U 47 pacientů jsme provedli BMV technikou 2 balónů a u dalších 72 nemocných metodou jednoho balónu podle Inoue. V této skupině jsme se snažili dosáhnout maximální dilatace stenotického ústí a minimalizovat mitrální gradient. Nevyžadovali jsme přísnou antikoagulaci. Ve druhé skupině následujících 168 nemocných jsme použili u všech Inoue metodu jednoho balónu s postupnou dilatací a cílem zvětšit index plochy mitrálního ústí (IPMÚ) na  $\geq 1,0$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Po dosažení této hodnoty jsme upustili od další dilatace. Nemocné jsme důsledně antikoagulovali 6 týdnů před a po BMV a heparinizovali po 36 hodin po BMV s cílem zhojit punkci septa bez trombu. U všech nemocných této skupiny jsme použili nové metody transseptální katetrizace (1), která virtuálně vylučuje srdeční tamponádu. Charakteristika obou skupin je v tabulce 1:

Tab. 1:

	Skup. 1	Skup. 2
Počet nem.:	119	168
Věk:	32,9	37,0
Pohlaví: ženy:	71 %	58 %
muži:	29 %	42 %
Rytmus: sinus.:	72 %	70 %
fibr. síní:	28 %	30 %

U obou skupin jsme použili stejná, běžně známá indikační kritéria pro BMV (2,3).

**Kritéria úspěšnosti BMV:** Rozšíření mitrálního ústí na 1,5 cm<sup>2</sup> a více je obecně přijímáno za úspěšnou BMV (USA guidelines). Tato hodnota představuje jistě dobrý výsledek u malé ženy s plochou povrchu těla (PPT) 1,2 m<sup>2</sup>. Její IPMÚ je 1,25 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Avšak tatáž hodnota pro urostlého muže s PPT 2,2 je známkou střední až závažné MS s IPMÚ 0,68 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, což je indikací pro provedení BMV. Tato norma nebere zřetel na

to, že velikost orgánů je závislá na vzrůstu individua, ačkoli každý si kupuje oblečení, obuv, atd. podle své velikosti. Tento problém právě řeší indexace, tj. vztažení na PPT, což umožní srovnatelnost hodnot u jedinců různého vzrůstu. IPMÚ je optimální ukazatel závažnosti MS: mírná MS má IPMÚ > 1,0 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, střední MS 0,7–1,0 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, závažná MS 0,5–0,7 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> a extrémní MS má IPMÚ < 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Hodnotu IPMÚ 1,0 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> jsme zvolili jako dolní hranici úspěšnosti BMV, což odpovídá mitrálnímu ústí 1,9 cm<sup>2</sup> pro průměrného muže v Evropě, takže naše kritéria jsou přísnější než v USA guidelines.

**Hemodynamické výsledky.** Jsou shrnuty v tabulce 2, která udává hemodynamické změny po provedené BMV. Statisticky významné hodnoty jsou tištěné kurzívou.

**Tab. 2:**

	$\Delta$ LS	$\Delta$ AP	$\Delta$ MGR	$\Delta$ PMÚ	$\Delta$ IPMÚ	IPMÚ>1.
Skup. 1	-10,3	-10,8	-9,9	<i>1,45</i>	<i>0,91</i>	<i>94 %</i>
Skup. 2	-9,3	-9,6	-8,4	<i>1,04</i>	<i>0,62</i>	<i>87 %</i>

**Snížení výskytu komplikací.** Sumárně jsou shrnuty v % výskytu ve srovnání s literárními údaji v tabulce 3. Klinicky nejzávažnější jsou úmrtí, srdeční tamponáda, mitrální regurgitace a cerebrální embolizace.

**Tab. 3:**

Komplikace	Skup.1	Skup.2	Lit. údaje
Mortalita	0,8	0	0–1,4
Tamponáda	2,5	0	0–4,1
Embolizace	1,7	0	0–3,1
Regurgitace (3–4/4)	3,4	0,6	1–5,2
Bakter. endokarditis	0	0	0–0,2
L–P zkrat	64	58	15–80
Cévní komplikace	0	0	2,6
Technické selhání	0,8	0	1,4

**Mortalita.** Příčinou může být cerebrální embolizace, která je v zásadě neléčitelná, nebo tamponáda, již je možno zvládnout perikardiální punkcí nebo operací. Dále to může být plicní edém, způsobený těžkou regurgitací. Obojí je řešitelné chirurgicky. Jediné úmrtí v naší 1. skupině způsobila cerebrální embolizace.

**Srdeční tamponáda.** Příčinou je nejčastěji perforace levé nebo pravé síně při transeptální katetrizaci (TSK), což jsme pozorovali u 1 nemocného. Tento mechanismus se nám podařilo vyloučit novou bezpečnou metodou TSK (1). Druhou příčinou je perforace levé komory při použití dvojitého balónku bez pig-tailového zakončení. Vlastní perforaci způsobí zúžená klička vodiče. Tento mechanismus se uplatnil u 2 nemocných naší 1. skupiny. U obou nemocných byla tamponáda vyřešena chirurgicky na katetrizačním stole. Použitím Inoue metody jednoho balónku lze tuto komplikaci vyloučit (3).

**Systemová embolizace.** Příčinou je buď dislokace trombu, nebo nedostatečná heparinizace během výkonu. Nejčastěji se rozpoznává mozková lokalizace. Zaznamenali jsme ji u dvou nemocných 1. skupiny. U první z nich vedla k úmrtí. U druhé nemocné

došlo k embolizaci za 36 hodin po BMV. U obou šlo o nedostatečnou antikoagulaci a první měla fibrilaci síní. Poučení těmito komplikacemi jsme zásadně změnili přístup k antikoagulaci u 2. skupiny. Uvědomili jsme si, že žádná metoda (včetně transezofageální echokardiografie) nerozpozná čerstvé, malé, křehké tromby (2–3 mm), které se nejsnáze dislokují. Proto jsme zavedli standardně 6týdenní antikoagulaci warfarinem před a po BMV s předpokladem, že předjdeme tvorbě nových, křehkých trombů a umožníme organizaci, tj. fixaci a endotelizaci, stávajících a po BMV umožníme zhojit perforaci septa bez trombu. Před výkonem snížíme dávku tak, aby INR ≤ 2,2. Nebezpečí tamponády nehrozí při použití naší nové TSK (1), která navíc vylučuje vstup katétru do levého ouška, což je nejčastější místo trombů.

**Regurgitace.** Mírná, tj. stupně 1–2/4 není klinicky významná. Závažná (3–4/4 stupně) je způsobena rupturou chlopně, šlašinek nebo papilárního svalu, což má vztah k velikosti balónu. Je řešitelná operací. Snížení jejího výskytu bylo nejspíše dosaženo postupnou dilatací a ukončením další dilatace větším balónem, jakmile jsme dosáhli IPMÚ ≥ 1,0 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

**Bakteriální endokarditis.** Vyskytuje se vzácně a souvisí většinou s neadekvátní resterilizací při opakovaném použití balónu.

**Levo-pravý zkrat (L-P).** Je způsoben dilatací septální punkce dilatačním balónem, jehož průměr je 5 mm. Výskyt závisí na citlivosti použité metody. Oximetrie zjistí L-P v 10–15 % nemocných, zatímco diluční křivky nebo echokardiografie prokáže L-P až v 80 % nemocných. Je klinicky bez významu a u převážné většiny pacientů spontánně vymizí do 2 měsíců.

**Cévní komplikace.** Vytvoření femorální arteriovenózní píštěle jsme vyloučili kontralaterální punkcí femorální tepny (vlevo), zatímco Swan-Ganzův termokatétr a balónový Inoue katétr jsme zaváděli pravou femorální vénou. Trombóze jsme předcházeli důslednou antikoagulací.

**Technické selhání.** Vyskytuje se vzácně a souvisí se zručností a zkušenostmi operátora.

**Omezení studie.** Nejkritičtější faktorem je různá zkušenost operátorů v 1. a 2. skupině, což by mohlo ovlivnit nižší % komplikací 2. skupiny. Částečně proti tomu svědčí prevalence komplikací v 1. skupině, která je dobře srovnatelná s literárními údaji. Další okolností je použití metody dvou balónů u více než 1/3 nemocných 1. skupiny, zatímco u všech nemocných 2. skupiny byla užita metoda podle Inoue.

**Závěry.** Zkušenosti s tisíci BMV, provedených od r. 1984, ukázaly, že BMV je úspěšná metoda s nízkým výskytem komplikací. BMV výrazně zlepšuje hemodynamiku u vybrané skupiny nemocných s mitrální stenózou a odstraňuje symptomy u většiny nemocných. Domníváme se, že je možné dále snižovat malé procento závažných komplikací modifikací standardního postupu.

#### Literatura

- Endrys J, Hayat N, Uthaman B, Thomas ChS, Varghese K. Transseptal catheterization made safe – free of cardiac tamponade. *Cor Vasa* 2001;43:164–71.
- Alfonso F, Macaya C. Percutaneous mitral valvuloplasty. *Curr Opin Cardiology* 1993;8:229–36.
- Chen CR, Cheng TO. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty by the Inoue technique: A multicenter study of 4832 patients in China. *Am Heart J* 1995;129:1197–202.

## Primární PTCA v léčbě AIM. Zkušenosti ve FN Hradec Králové.

P. Červinka<sup>1</sup>, J. Dušek<sup>1</sup>, J. Štásek<sup>1</sup>, D. Černožský<sup>2</sup>, M. Brtko<sup>3</sup>,

P. Polanský<sup>1</sup>, M. Pleskot<sup>1</sup>, J. Malý<sup>4</sup>

II. interní klinika FN Hradec Králové<sup>1</sup>, Gerontologická a metabolická klinika<sup>2</sup>,  
Kardiologická klinika<sup>3</sup>, II. interní klinika<sup>4</sup>

**Úvod:** Primární koronární angioplastika je v současné době plně akceptovaná a celosvětově rozšířenou metodou léčby akutního infarktu myokardu. Jak prokázala celá řada randomizovaných studií, je tento způsob léčby spojen s vyšší četností průchodnosti tepny, menším infarktovým ložiskem a lepšími klinickými výsledky ve srovnání s trombolytickou léčbou.

**Metoda:** Autoři analyzovali registr 464 konsekutivně léčených nemocných s provedenou primární koronární angioplastikou ve FN Hradec Králové pro akutní infarkt myokardu s obrazem elevací ST úseků při elektrokardiografickém vyšetření v období září 1997–září 2002.

**Výsledky:** Akutní úspěch, definovaný jako reziduální stenóza < 30 %, normalizovaný průtok cévou (TIMI III) a přežití prvních 24 hodin, byl 95 % a bez nemocných v kardiogenním šoku dokonce 98 %. Celková hospitalizační mortalita dosáhla 6,7 %. Mortalita nemocných bez kardiogenního šoku byla pouze 1,9 %. Vysokou mortalitu vykazovali nemocní v kardiogenním šoku (62 %). Stent byl implantován u 74 % nemocných, subakutní tromboza stentu se vyskytla u 1,9 % pacientů. Nemocných bez jakékoliv kardiiovaskulární příhody za 6 měsíců po propuštění (event. free survival-EFS) bylo 81 %.

**Závěry:** Autoři prokázali, že primární koronární angioplastika je bezpečná a vysoce přínosná metoda v léčbě akutního infarktu myokardu. Je spojena s celkovou hospitalizační mortalitou okolo 7 % a s mortalitou méně než 2 % u nemocných bez kardiogenního šoku. Kardiogenní šok naproti tomu zůstává problémem navzdory intenzivní léčbě, jako je inotropní podpora, mechanická perfuze a balonková intraaortální kontrapulzace. V prezentované práci dosáhla mortalita šokových nemocných 62 %. Implantace stentu nepředstavuje pro nemocného vyšší riziko, výskyt subakutní trombozy stentu je nízký (< 2 %) a neliší se od elektivních výkonů. Osud nemocných během sledování po primární angioplastice je příznivý, EFS byl v 6. měsíci 81 %.

## Chirurgická revaskularizace myokardu u nemocných ve vyšších věkových skupinách – dobré nebo špatné zprávy?

P. Žáček<sup>1</sup>, J. Dominik<sup>1</sup>, J. Harrer<sup>1</sup>, V. Lonský<sup>1</sup>, J. Mandák<sup>1</sup>, P. Kuneš<sup>1</sup>, M. Solar<sup>2</sup>

Kardiologická klinika<sup>1</sup>, I. interní klinika FN Hradec Králové

Chirurgická revaskularizace ischemického myokardu (CABG) se během více než 35 let stala široce užívanou a efektivní metodou léčby projevů koronární aterosklerózy. Rozsáhlé klinické zkušenosti vedly ke standardizaci operačních postupů a minimalizaci operačního rizika. Výborné výsledky, ale i celkové stárnutí obyvatelstva vyspělých zemí se podílejí na tom, že operační léčba je nabízena stále většímu počtu nemocných ve vyšších věkových skupinách. Přes dosažené pokroky jsou však operace starších nemocných

spojeny s vyšším rizikem, souvisejícím s přítomností četných přidružených onemocnění a celkově sníženou vitální kapacitou těchto nemocných. Indikace k operační léčbě nemocných ve vyšším věku by se měly opírat o znalost operačních výsledků i dlouhodobého efektu chirurgické léčby.

Do studie bylo zahrnuto 1475 nemocných, operovaných v letech 1995–1997, u kterých byla provedena izolovaná koronární revaskularizace (nemocní se současně provedenou náhradou chlopně, uzávěrem poinfarktového defektu komorového septa či aneurizmektomií levé komory nebyli zahrnuti). Z tohoto souboru bylo 1324 nemocných mladších 70 let (skupina I) a 151 ve věku 70 a více let (skupina II). Analyzovaná data se týkala průběhu operace (předoperační charakteristiky souboru, operace a následné hospitalizace) a 3letého sledování souboru (sběr dat dotazníkovou formou).

Obě skupiny se významně lišily již v řadě předoperačních charakteristik. Pokročilejší stadium srdečního onemocnění u starších nemocných bylo vyjádřeno v klasifikaci CCS (3,3 vs 2,8;  $p < 0,001$ ) i NYHA (2,4 vs 2,2;  $p = 0,001$ ). Starší nemocní měli nižší BMI (27,5 vs 26,4;  $p < 0,001$ ) a BSA (1,94 vs 1,86;  $p < 0,001$ ). Prevalence rizikových faktorů byla významně vyšší u starších nemocných: diabetes mellitus (41,7 % vs 27,4 %,  $p < 0,05$ ), renální dysfunkce (19 % vs 11 %,  $p < 0,05$ ), projevy obliterativní aterosklerózy periferních tepen (20,5 % vs 14,2 %,  $p < 0,05$ ). Naopak skupiny se nelišily ve výskytu hypertenze, hypercholesterolemie, chronické obstrukční choroby bronchopulmonální, prodělaného infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo TIA, provedené kardiologické nebo kardiologické intervence. Ejekční frakce byla shodná u obou skupin (56 % vs 58 %, NS).

Operace byla provedena jako neelektivní (urgentní nebo časný výkon) častěji u starších nemocných (62 % vs 38 %,  $p < 0,001$ ). Technika operace se nelišila u obou skupin (počet distálních anastomóz  $\varnothing$  2,6, doba naložení aortální svorky  $\varnothing$  45 min, krvní ztráty z operačních drénů  $\varnothing$  1043 ml, nutnost použití kontrapulzace 2–2,6 %). Významně delší byla pouze celková doba mimotělní cirkulace u starších nemocných (81,3 min vs 73,8 min,  $p < 0,05$ ).

Operační výsledky byly horší u starších nemocných. Mortalita starších nemocných byla 7,3 %, zatímco u mladších pouze 2,3 % ( $p = 0,002$ ) (celková mortalita všech nemocných byla 2,9 %). Výskyt pooperačních komplikací byl rovněž vyšší u starších nemocných v souhrnu (56,3 % vs 34,6 %,  $p < 0,005$ ) i podle jednotlivých typů komplikací. Významně častější byl u starších nemocných výskyt renálního selhání, neurologických a neuropsychologických poruch, arytmií a syndromu malého srdečního výdeje.

Komplikovanější pooperační průběh u starších nemocných se odrazil v delší době strávené na jednotce intenzivní péče (66,0 vs 56,3 hod,  $p < 0,04$ ) i v delší celkové době hospitalizace (13,1 vs 11,8 dnů,  $p < 0,006$ ). Rovněž počet podaných jednotek autologní krve byl vyšší u starších nemocných (3,3 vs 2,2 T.U.,  $p = 0,001$ ).

Během 3letého období po operaci došlo k 23 úmrtím ve skupině starších nemocných a 60 úmrtím ve skupině mladších nemocných (15,2 % vs 4,5 %,  $p < 0,001$ ). Dominantní příčinou pozdního úmrtí byl infarkt myokardu a srdeční selhání. Výskyt závažných kardiiovaskulárních komplikací byl shodný v obou skupinách (nefatální infarkt myokardu  $\varnothing$  2,7 %, rekoronarografie  $\varnothing$  10 %, PTCA 4,7 %) s výjimkou výskytu cévní mozkové příhody, která byla významně častější u starších nemocných (8,6 % vs 3,0 %,  $p < 0,001$ ).

Pozdní efekt chirurgické revaskularizace byl hodnocen podle funkčních klasifikací CCS a NYHA i podle subjektivní spokojenosti nemocného se svým zdravotním stavem: subjektivní percepce vlastního zdraví, fyzické výkonnosti, změna stavu v porovnání s předoperačním stavem. V obou skupinách došlo k významnému zlepšení v klasifikaci CCS i NYHA a cílové hodnoty CCS (1,5 vs 1,3, NS) a NYHA (1,6 vs 1,5, NS) se nelišily. Rovněž i subjektivní hodnocení prospěchu z operace bylo identické v obou skupinách. Více než 80 % operovaných v obou skupinách udávalo zlepšení svého zdravotního stavu.

**Závěr:** Chirurgická revaskularizace myokardu u nemocných ve vyšším věku je stále častějším výkonem v současné éře kardiochirurgie. Předpokládané zvýšené riziko operací u starších nemocných, pramenící z pokročilého stadia srdečního onemocnění i četných přidružených komorbidit, zůstává reálnou součástí těchto výkonů přes soustavnou snahu o vylepšení léčebných postupů. Pokročilá ateroskleróza je i příčinou vyšší střednědobé mortality u starších nemocných. Naopak těm nemocným, kteří operaci úspěšně absolvují, přináší chirurgická revaskularizace stejný funkční prospěch jako mladším nemocným.

### Magnetická rezonance v detekci viabilního myokardu

M. Solar<sup>1</sup>, J. Žižka<sup>2</sup>, J. Āiměra<sup>3</sup>, L. Křoz<sup>2</sup>, J. Dolězal<sup>4</sup>

I. interní klinika<sup>1</sup>, Radiologická klinika<sup>2</sup>, Oddělení nukleární medicíny<sup>4</sup> FN Hradec Králové; ZRIR IKEM Praha<sup>3</sup>

Určení rozsahu viabilní tkáně u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční má význam nejen z prognostického, ale i léčebného hlediska. Z chirurgické revaskularizace jasně profitují ti, kteří mají větší množství viabilního (dysfunkčního viabilního) myokardu.

Ke zhodnocení množství viabilní tkáně myokardu se v současnosti standardně využívají metody nukleární medicíny zobrazující perfuzi a metabolismus myokardu. Zátěžová echokardiografie je založena na detekci kontraktálních rezerv myokardu. Žádná z těchto metod není všeobecně považována za metodu referenční.

Novou zobrazovací metodou používanou v detekci viabilního myokardu je magnetická rezonance (MR). Počátky zobrazení myokardu pomocí magnetické rezonance se datují do 80. let. K zobrazení myokardu se využívá jak dynamický kinematický MR záznam, tak statické zobrazení myokardu po podání kontrastní látky. MR spektroskopie zobrazuje zastoupení různých metabolických substrátů v myokardu, čímž se velmi podobá metodám nukleární medicíny.

Dynamický kinematický záznam je obdobou ultrazvukového vyšetření srdce, ve srovnání s echokardiografií poskytuje vyšší rozlišovací schopnost a možnost zobrazit srdce v libovolných tomografických vrstvách. Na rozdíl od UZ srdce ale neposkytuje zobrazení v reálném čase. V predikci zlepšení systolické funkce o revaskularizaci dynamický MR záznam neposkytuje větší prediktivní hodnotu ve srovnání s konvenčním ultrazvukovým vyšetřením. Ani MR spektroskopie zatím neprokázala vyšší diagnostickou hodnotu ve srovnání se zobrazením myokardu metodami nukleární medicíny.

Kvalitativně novým zobrazením myokardu je vyšetření MR po podání paramagnetické kontrastní látky. Paramagnetická kontrastní látka obsahující gadolinium se signifikantně více vychytává v místech akutní nekrózy i následně fibrózně změněné tkáně myokardu. Přesný mechanismus tohoto jevu není znám, ale předpokládá se rozdílná farmakokinetika tohoto farmaka ve fibrózní a normální tkáni myokardu. Myokard je při tomto vyšetření zobrazen v end-dia stole, 10–15 minut po podání paramagnetické kontrastní látky. Rozsah kontrastem zvýrazněné tkáně tak dává přesnou informaci o rozsahu ireverzibilního poškození myokardu. Velký přínos v rozvoji této vyšetřovací techniky přinesly práce Kima a spol., kteří zdokonalením MR technologie dosáhli velmi dobré kvality zobrazení během krátké doby. Zobrazení jedné vrstvy je tak možné provést během jednoho zadržetí dechu, čímž se podařilo eliminovat respirační artefakty.

Stejná skupina provedla první práci popisující závislost transmuralního rozsahu fibrózy na zlepšení systolické funkce levé komory po revaskularizaci. Při srovnání s pozitronovou emisní tomografií umožňuje postkontrastní MR vyšetření srdce přesnější rozlišení viabilní a neviabilní tkáně. V práci Kleina a spol. byly při postkontrastním MR vyšetření přítomny známky viability ve 13 % segmentů myokardu, které se při vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) jeví jako plně neviabilní. 5 % plně neviabilních segmentů dle PET nejevilo žádné známky ireverzibilního poškození při vyšetření MR. Tyto výsledky jsou jistě velmi zajímavé, není však jasné, zda mají tyto rozdíly mezi vyšetřovacími technikami zásadní klinický význam.

Postkontrastní zobrazení myokardu přináší novou zobrazovací kvalitu v detekci viabilního myokardu, která zobrazuje anatomickou lokalizaci ireverzibilně poškozených struktur myokardu.

Postkontrastní MR vyšetření myokardu se tak zdá být novou, do budoucna velmi slibnou metodou v hodnocení viabilního myokardu. Na druhou stranu je třeba brát v potaz, že jde o metodu novou, a tedy že interpretace některých výsledků může být obtížná. Metoda jistě stanovuje hranice anatomické viability, ale zatím není známo, kde je hranice viability z pohledu klinika a konkrétního nemocného. Pochybnosti o vhodnosti revaskularizace nejsou v případech nepřítomnosti fibrózní tkáně nebo transmuralní jizvy. Není jasné, jaký má význam revaskularizace v případech, kde je rozsah ireverzibilního poškození netransmuralní, zejména překračuje-li jeho rozsah 50 % stěny levé komory. Prospektivní data, která by poskytla odpověď na tyto otázky, zatím chybí.

### Literatura

1. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *EJH* 2002;23(8):602–19.
2. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM et al. Assessment of Myocardial Viability with Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Comparison with Positron Emission Tomography. *Circulation* 2002;105:162–7.
3. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100(19):1992–2002.
4. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation* 1996;94(12):3318–26.

*Podporováno grantem IGA MZ ČR  
č. NA 7248-3/02*



## 100 let EKG aneb 100 let kvalitního záznamu elektrické aktivity srdce člověka

J. Kvasnička<sup>1</sup>, J. Herzová<sup>2</sup>

I. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové<sup>1</sup> a Státní lékařská knihovna v Praze<sup>2</sup>

**Úvod:** Proč bylo a je EKG tak důležité? Je důležité proto, že jde o objektivní metodu, nezávislou na vyšetřujícím, vysoce reprodukovatelnou, snadno kvantifikovatelnou a vysoce senzitivní i specifickou pro celou řadu klíčových kardiologických syndromů a onemocnění. Nejstručněji řečeno, byla a je to právě elektrokardiografie, díky které se kardiologie stala vědou. Následující řádky by měly velmi stručně ilustrovat postavení elektrokardiografie v medicíně minulosti i současnosti.

**Kardiogram před Einthovenem:** V roce 1878 byl fyziology Burden-Sandersonem a Pagem získán obraz průběhu potenciálových změn na povrchu srdce želvy, pořízený důmyslným zařízením, tzv. potenciálovým rheotomem. Výsledná křivka je spojnici bodů získaných měřeními v krátkých časových intervalech. Elektrická aktivita spojená s kontrakcí srdce byla předmětem zájmu již v době, kdy technika měření představovala téměř neřešitelný problém. V roce 1872 zkonstruoval Gabriel Lippmann kapilární elektrometr. V principu šlo o tenkou skleněnou kapiláru, ve které je rozhraní mezi rtutí a kyselinou sírovou. Do rtuti byl zaveden jeden ze vstupů elektrometru a do kyseliny sírové druhý. Změna napětí na vstupech se projevila výchylkou rtuťového sloupce. Zapsat elektrickou aktivitu srdce však nebylo snadné. Přístroj byl nespolehlivý, často ukazoval spíš artefakty než změny napětí a vyžadoval obrovskou spolupráci vyšetřovaného. Vědci té doby proto vysoce oceňovali zásluhy Wallerova psa Jimmyho, díky jehož trpělivosti (vydržel dlouhou dobu nehnuté stát v „elektrodách“ – vaničkách s roztokem soli) bylo možné získat zajímavé záznamy. V roce 1887 zapsal Waller kardiogram člověka a řada autorů se proto domnívá, že 100 let EKG mělo být s náležitou pompou oslavováno před 15 lety. Bylo by zcela mylné domnívat se, že na přelomu století – tedy v době, kdy elektrická aktivita srdce nebyla v klinice vyšetřována – arytmie lékaře nezajímaly. Opak byl pravdou. Téměř k dokonalosti byly přivedeny jednoduché metody umožňující registrovat arteriální a žilní puls. Sfygmografie (a nikoliv elektrokardiogram!!) umožnila např. Karlu Frederiku Wenckebachovi identifikovat inkompletní atrioventrikulární blokádu s typickými, po něm označovanými periodami již v roce 1899. Kapilární elektrometr sice stimuloval (zejména u fyziologů!) zájem o elektrickou srdeční aktivitu, vadily však inherentní a neodstranitelné artefakty. Nejvíce pravděpodobně Einthovenovi.

**Einthoven – tvůrce moderního elektrokardiografu:** Holandský fyziolog Willem Einthoven se narodil v roce 1860. Vystudoval vojenskou medicínu ze stejných důvodů, pro které se studuje v r. 2002 v České republice – je to totiž finančně výhodné. Během studia se spíš zajímal o dívky, veslování a překážkový běh, to mu však nezabránilo publikovat v té době práci o mechanice loketního kloubu. Krátce po promoci byl jmenován přednostou fyziologického ústavu v Leidenu. Kapilární elektrometr používal od r. 1894, rozhodl se však, že vyvine zařízení, jež mu umožní „očistit“ měřené elektrické jevy od artefaktů. Princip přístroje je vcelku jednoduchý. Do pole silného magnetu je umístěn velmi tenký „strunový“ vodič, který je vychylován i tokem proudu o velmi nízké intenzitě. Na vychýlení svítí lampa v průzoru magnetem a výchylka je registrována na fotogra-

fický papír za šterbinovou clonou. Z dnešního pohledu je ovšem téměř nepochopitelné, že Einthoven – pouze medicínsky vzdělaný 35letý fyziolog bez vysokoškolsky vzdělaných spolupracovníků – zkonstruoval sám jak velmi silný magnet, tak i strunový vodič. Hlavně je ale nepochopitelné to, že získal finance potřebné ke zhotovení přístroje, který ve své době neměl obdoby a byl určen pro klinické využití, jemuž v té době věřil pravděpodobně jenom sám Einthoven. Galvanometr, detailně popsán v r. 1901, nakonec vážil 270 kg, byl obsluhován pěti laboranty a byl umístěn v laboratoři vzdálené asi 1,5 km od nemocnice. Signál od nemocného k přístroji byl odeslán telefonními kabelemi. Výsledkem Einthovenova snažení byl záznam elektrické aktivity srdce člověka (1902), jehož kvalita nebyla vlastně nikdy překonána. Einthoven sám se až do konce života věnoval popularizační metodě, kterou přivedl na svět. V roce 1924 byl odměněn Nobelovou cenou za lékařství a o 3 roky později zemřel. První klinicky použitelné zařízení bylo „továrně“ vyrobeno někdy na přelomu let 1906 a 1907, ve Spojených státech se dostalo k lékařům v r. 1909, v Praze byl elektrokardiograf užíván již v roce 1908 na Německé univerzitě. Technologie měřicího i registračního zařízení se rychle zlepšovaly, od roku 1914 do roku 1938 klesla například hmotnost přístroje z 85 na 3 kg.

**Elektrokardiogram v údobí studia arytmií:** Aktuálním problémem výzkumně zaměřených kardiologů a fyziologů byly na začátku století arytmie. Poruchy rytmu byly nejnádněji identifikovatelnou poruchou činnosti srdce a vyskytovaly se, alespoň u mladých lidí, podstatně častěji než dnes. Byla vysoká prevalence postrevmatických vad. Terapeuticky bylo jen některé z nich možno příznivě ovlivnit digitalisem a po roce 1910 také chininem a později chinidinem. Kromě fibrilace síní a různých typů atrioventrikulárních blokád byla v dobrém povědomí lékařů např. paroxysmální supraventrikulární tachykardie a flutter síní. Řada lékařů objektivizovala poruchy rytmu registrací žilního a hlavně arteriálního pulsu, elektrokardiogramu nedůvěřovali. Charakteristická je historka o Wenckebachovi, fibrilaci síní a chininu. Jedním z Wenckebachových pacientů byl obchodník trpící záchvaty nepravidelného srdečního rytmu, úspěšně léčený domorodým lékem na Jávě chininem. Wenckebach nevěřil ani v efekt chininu, ani v diagnostické možnosti elektrokardiogramu a asi v r. 1908 poslal nemocného na vyšetření k Einthovenovi s tím, že chtěl prokázat neúčinnost EKG a neúčinnost chininu. V Einthovenově laboratoři byl však pořízen vynikající EKG zápis fibrilace síní před léčbou a sinusového rytmu po léčbě. Wenckebach později případ publikoval. Výjimečnou postavou té doby byl sir Thomas Lewis. Od většiny kliniků se odlišoval tím, že byl v podstatě klinickým fyziologem. V r. 1908 navštívil Einthovenovu laboratoř a okamžitě a bez výhrad rozpoznal, že elektrokardiografie je metodou budoucnosti. V době, kdy klinické publikace většinou arytmie jenom popisovaly, Lewis se snažil je interpretovat. V roce 1911 shrnul své poznatky v často citované monografii Mechanism of the heart beat a dedikoval ji Einthovenovi.

**Elektrokardiogram v údobí studia nearytmických abnormalit:** Experimentální práce zabývající se elektrokardiografickými projevy podvazu nebo krátkodobého podvazu koronární arterie se datují již do let 1911, kdy je publikoval např. pražský Richard Hans Kahn. Teprve práce Pardeeho v r. 1920 však jasně demonstrovala souvislost elevace STT a pozdějšího rozvoje vlny Q u akutní koronární příhody. Křivka se stala základem pro klinickou objektivizaci STE pozitivního infarktu myokardu. V r. 1920 byl prvně zkon-

struován „monokardiogram“, zárodek pozdějšího vektokardiogramu. Lepší diagnostice akutního infarktu dlouho bránila skutečnost, že rutinně byly snímány pouze svody z frontální roviny a nikoliv z prekordia. Užitečnost prekordiálního svodu (původně jenom jediného, lokalizovaného v místě dnešního svodu  $V_4$ ) byla plně doceněna teprve v r. 1931, kdy Wolfert a Wood ukázali, že u některých infarktů myokardu nemusejí být ani velmi výrazné změny ve svodu  $V_4$  provázeny téměř žádnými změnami v tzv. standardních svodech. Rutinní užití prekordiálních svodů a tzv. indiferentní elektrody se datuje teprve od r. 1934. Změny elektrokardiogramu způsobené akutním infarktem myokardu byly ve 20. a 30. letech studovány zejména ve Spojených státech. Pravděpodobně nejdůležitější postavou období studia nearytmických abnormalit a zápisu elektrokardiogramu jako prostorového děje promítajícího se do frontální i horizontální roviny byl Američan Frank Norman Wilson.

V českých zemích publikovali v r. 1908–1912 H. E. Hering a R. H. Khan z Německé lékařské fakulty. V roce 1912 byl tehdejšími doktorem a pozdějším profesorem Prusíkem (za jeho peníze) zakoupen elektrokardiograf pro Interní kliniku v Praze, v r. 1913 byl získán elektrokardiograf pro Polikliniku v Myslíkově ulici. Z publikací nemůže být zmíněna Weberova kniha „Arytmie, patologie a klinika poruch srdečního rytmu“ z roku 1926 a „Elektrokardiografie v praxi“, Pelnáře, Herlese, Vančury a Prusíka z r. 1933. Jenom se zanedbatelnou nadsázkou lze říci, že vše podstatné o elektrokardiografii lze ještě dnes nalézt v knize prof. Františka Herlese „Základy elektrokardiografie“, která vznikla jako zcela přepracované vydání Základů vydaných v r. 1944, 1950 a 1954. Prof. František Herles nastoupil po studiích na kliniku prof. Pelnáře, kde o 67 let později zemřel. Byl pravděpodobně prvním, kdo u nás diagnostikoval akutní infarkt myokardu v r. 1929, a byl jistě tím, kdo se o propagaci elektrokardiogramu zasloužil nejvíce.

**EKG v akutní medicíně, intrakardiální EKG, EKG a počítače:** „Základy elektrokardiografie“ shrnuly poznatky prvních 50 let minulého století. Již tehdy však bylo jasné, že u řady onemocnění by elektrokardiogram mohl vyřešit problém pouze v případě, že by byl získán v průběhu kritické situace. V roce 1949 zavedl Norman Jeff Holter dlouhodobou monitoraci EKG, rozšiřující zápis EKG na řadu hodin. V roce 1956 popsal Paul Zoll klinicky úspěšnou defibrilaci komor na sinusový rytmus. V 60. letech bylo zavedeno monitorování EKG u lůžka nemocného a na celém světě se začaly rozšiřovat koronární jednotky. Ve 40. a 50. letech se progresivní kardiologickou metodou stala katetrizace a do popředí zájmu invazivně zaměřených elektrofyziologů se dostala registrace intrakardiálního EKG. Prvým nálezem, který upoutal všeobecnou pozornost, byl zápis elektrogramu Hisova svazku Giraudem a spol., publikovaný v roce 1960. Intrakardiální EKG přineslo informace jiným způsobem nedostupné. A právě v té době vstoupily do hry počítače. Již v 70. letech byly stimulatory vybaveny záznamovým zařízením s jednoduchými diagnostickými prvky. Registrace intrakardiálních potenciálů kardiostimulatory se stala jedním z výchozích bodů pro konstrukci implantabilních defibrilátorů. Jinou novinkou, bez počítačové technologie nemyslitelnou, je např. implantovatelné zařízení pro dlouhodobou monitoraci EKG, např. systém REVEAL. V diagnóze nejasné synkopy lze pak uspět i u pacientů, kde ataky bezvědomí přicházejí po velmi dlouhých časových intervalech.

Posledních 20 let je ovšem ve znamení EKG jako metody umožňující cílený terapeutický zásah. V elektrofyziologické laboratoři, vybavené přesným navigačním systé-

mem (systém KARTO), lze sledovat časový a prostorový průběh abnormální elektrické aktivity a ablaci terapeuticky řešit vysoké procento tachyarytmií. V implantovaných kardioverterech-defibrilátorech umožňuje on-line analýza EKG automaticky spouštěným programem tachykardii ukončit. Je třeba připomenout, že jenom zdánlivě nejde o zápis elektrické srdeční aktivity. Registrace intrakardiálních potenciálů (i když ne křivky v běžném slova smyslu) je samozřejmě základním předpokladem. Je příjemné, že ohlédnutí za minulým centeniem elektrokardiogramu lze zakončit optimisticky. Jsme svědky jedinečného a zvláštního fenoménu: elektrokardiogram, zaznamenaný v paměti sofistikovaného stimulatoru nebo automatického defibrilátoru, spouští léčbu. Je to téměř neuvěřitelné: záznam projevů elektrické aktivity srdce pomáhá sám o sobě potřebným.

#### Literatura

1. Burch GE, DePasquale NP. A history of electrocardiography. Chicago: Year Book Publishers Inc., 1964.
2. Einthoven W. Galvanometrische registratie van het menschilijk electrocardiogram. In: Herinneringsbuntel Professor S.S. Rosenstein, Leiden: Eduard Ijdo, 1902:101–7.
3. Herles F. Základy elektrokardiografie. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1954.
4. Jenkins D. A (not so) brief history of electrocardiography. <http://www.ecglibrary.com/ecghist.html>.
5. Pardee HEB. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. Arch Int Med 1920;26: 244–56.
6. Waller AD. Electromotive changes accompanying the heart's beat. J Physiol (London) 1888;8:229–38.
7. Wenckebach KF. Zur Analyse des unregelmässigen Pulses. II. Ueber den regelmässig intermitterenden Puls. Z Klin Med 1899;37:475–88.

#### Endovaskulární léčba aneuryzmat břišní aorty *J. Raupach<sup>1</sup>, M. Lojík<sup>1</sup>, A. Krajina<sup>1</sup>, J. Fridrich<sup>2</sup>, A. Ferko<sup>3</sup>, J. Feix<sup>3</sup>, L. Vodíčková<sup>2</sup>*

Radiologická klinika<sup>1</sup>, I. interní klinika<sup>2</sup>, Chirurgická klinika<sup>3</sup> FN Hradec Králové

**Úvod:** O aneuryzmatu břišní aorty (AAA) mluvíme v případě jejího rozšíření na více než 30 mm. Je to onemocnění se závažnou životní prognózou. Ohrožuje pacienta rupturou, trombotizací a periferní embolizací. Nejčastěji je AAA projevem degenerativních změn při ateroskleróze a v populaci se vyskytuje v 1–4 % (1). Přesahuje-li maximální příčný průměr aneuryzmatu 50 mm, nebo je-li rychlost růstu průměru větší než 5 mm za 6 měsíců, je takový nález indikován k operačnímu řešení. **Chirurgická léčba je zlatým standardem léčby AAA a metodou volby je náhrada postiženého úseku abdominální aorty cévní protézou.** Mortalita u elektivních výkonů je 2–5 % (2). Významně však stoupá u rizikových pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory a významným koronárním postižením a u prasklých aneuryzmat. Hlavním důvodem perioperační morbidity je přechodné uzavření aorty (klamp), které vyvolává významné hemodynamické změny. Uznávanou alternativní léčbou AAA při vysokém operačním riziku a vhodných anatomických podmínkách je endovaskulární léčba pomocí stent-graftu. Tato miniinvazivní léčba byla poprvé použita v klinické praxi Parodím v roce 1991 (3). Na našem pracovišti používáme léčbu AAA pomocí stent-graftů od roku 1995 (4).

**Soubor pacientů a metodika:** Od dubna 1995 do září 2002 jsme pro AAA endovaskulárně léčili 58 nemocných. V našem souboru bylo 55 mužů a 3 ženy ve věku od 56 do 83 let, průměrného věku 71,4 let. Z etiologického hlediska se jednalo v 53 případech

o degenerativní aterosklerotické AAA, dvakrát o zánětlivé (neinfekční), jednou o infekční (tzv. mykotické), jednou o disekující AAA a jednou o pseudoaneuryzma v proximální anastomóze aortální bifurkační protězy. Nízké operační riziko (ASA II) mělo pouze 11 % nemocných, vysoké operační riziko (ASA III-IV) pak 89 %. U 4 nemocných (6,9 %) se jednalo o symptomatickou výduť (břišní dyskomfort) u ostatních 54 šlo o asymptomatické AAA. U 15 (25,8 %) nemocných jsme endovaskulární léčbu plánovali jen podle CT angiografie, 43 (74,1 %) nemocných bylo předoperačně vyšetřeno kombinací DSA angiografie a spirálního CT. Při správném technickém provedení je CT angiografie plně dostačující ke stanovení optimálního druhu a velikosti stent-graftu a k posouzení přístupových pánevních tepen. Po léčbě jsou pacienti pravidelně sledováni pomocí spirální CT angiografie v pravidelných intervalech: 7. den po operaci, 3. měsíc, 6. měsíc a poté každoročně. Hodnotíme přítomnost perfuze vaku – tzv. *endoleak*, morfologii konstrukce SG a zmenšování průměru vaku AAA.

**Výsledky EL:** Pro léčbu 58 nemocných jsme použili 14 (24,1 %) tubulárních, 21 (36,2 %) aortoiliakálních a 23 (39,7 %) bifurkačních stent-graftů. Z etiologického hlediska jsme léčili 53x sklerotické, 2x zánětlivé (neinfekční), 1x disekující a 1x infekční (mykotické) aneuryzma abdominální aorty. Stent-graft jsme úspěšně zavedli u 57 (98,2 %) nemocných. V jednom případě pro významnou proximální netěsnost byla provedena chirurgická konverze. V našem souboru jsme v *šesti případech* detekovali *primární endoleak* do 30 dnů. Pětkrát jsme primární endoleak úspěšně vyřešili endovaskulárně. Jednou došlo ke spontánnímu uzávěru kolaterálního endoleaku z lumbální tepny.

**Časné systémové komplikace** se vyskytly u 8 nemocných (13,8 %). Z důvodu krátkého proximálního krčku jsme u dvou nemocných plánovaně překryli odstup akcesorní renální tepny s vytvořením infarktu dolní 1/3 ledviny. Ledvinné funkce však v obou případech nebyly laboratorně ovlivněny.

Dva pacienti zemřeli do 30 dnů po léčbě. První, 78letý, obézní muž zemřel šestý den na respirační selhání. Druhý, 82letý muž, zemřel 20. den po léčbě v důsledku rozsáhlé cévní mozkové příhody. *Třicetidenní mortalita je tedy 3,4 %.*

Mezi nejčastější *pozdní komplikace* patřil *distální endoleak*. Domníváme se, že jeho příčinou je postupné rozšiřování a elongace břišní aorty a ilické tepny v místě distální anastomózy. Tuto komplikaci jsme řešili endovaskulární konverzí tubulárního graftu na aortoiliakální nebo extenzi aortoiliakálního stent-graftu. Pozdní chirurgická konverze byla indikována u jediného nemocného pro desintegraci a kaudální dislokaci proximální části tubulárního stent-graftu. Tento 67letý muž, soukromý zemědělec, prováděl po zavedení SG těžkou fyzickou práci (kácení dřeva, jízda v traktoru). Tato aktivita mohla přispět k fragmentaci kovového skeletu SG.

Z 58 léčených nemocných jich 7 zemřelo (5 bez souvislosti s endovaskulární léčbou) a 14 není dispenzarizováno (ztraceni z evidence). Podle našeho protokolu pravidelně kontrolujeme pomocí CT a UZ 37 nemocných, průměrná doba sledovanosti 40,5 měsíce. V tomto souboru se u 15 nemocných průměr vaku AAA nezměnil, u 17 došlo k jeho zmenšení (nejméně o 5 mm) a u 5 nemocných se vak zvětšil. Výskyt endoleaků dobře koreluje se zvětšováním vaku AAA.

**Diskuse:** Endovaskulární léčba (EL) se stala akceptovanou alternativou pro léčbu sklerotického AAA. U starších nemocných (nad 65 let) s vysokým operačním rizikem

pro klasickou chirurgickou léčbu považujeme EL stent-graftem za metodu volby. Vzhledem k miniinvazivitě EL ustupuje rizikovost pacienta v indikační rozvaze do pozadí. Naopak, v porovnání s léčbou resekční je endovaskulární metoda striktně podmíněna anatomickými poměry. Pouze 30–40 % pacientů s aneuryzmatem subrenální aorty je vhodných k endoluminální léčbě stent-graftem (5). Při srovnání se standardní chirurgickou léčbou je však endovaskulární léčba méně hemodynamicky zatěžující, což je důležité zejména u starších pacientů. Krevní ztráty jsou u EL výrazně nižší (průměrně 400 versus 1200 ml). Důležitým hlediskem je i velmi krátká doba rekonvalescence po EL. Průměrná doba pobytu na jednotce intenzivní péče je udávána 1,5 dne a průměrná doba hospitalizace 6,3 dní (6).

Největším problémem EL je zachovalá perfuze vaku AAA po zavedení stent-graftu (*endoleak*), při které pokračuje růst aneuryzmatu, a hrozí tak jeho ruptura. Časný výskyt endoleaku je možné ovlivnit správným výběrem pacientů k léčbě dle morfologie AAA. Pozdní výskyt endoleaku je spojen s elongací a postupující dilatací aorty, zmenšováním a deformací trombozovaného vaku a fragmentací stent-graftu. V našem souboru sledovaných pacientů po EL jsme nezaznamenali rupturu vaku aneuryzmatu.

Se zlepšováním konstrukčních vlastností stent-graftů se výsledky EL budou jistě dále zlepšovat. Většící se stent-grafy umožní rozšíření indikací na juxtarenální i suprarenální aneuryzmata. Rozvoj automatických šicích zařízení místa punkce tepny a zmenšení průměru zaváděcích systémů SG jistě zkrátí pooperační péči. Pravidelná kontrola nemocných po endovaskulární léčbě je nezbytně nutná k časnému zjištění možných komplikací a k naplánování nejjvhodnější reintervence.

#### Literatura

1. Scott R, Ashton H, Kay D. Abdominal aortic aneurysm in 4237 screened patients: prevalence, development and management over 6 years. *Brit J Surg* 1991;28:1122–5.
2. Ernst C. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 1993;328:1167–72.
3. Parodi J, Palmaz J, Barone H. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 1991;5:491–9.
4. Ferko A, Krajina A, Vobořil Z et al. Polyesterem potáhaný špirálový Z stent. Prvé klinické zkušenosti s endovaskulární léčbou aneuryzmy aorty. *Rozhl Chir* 1996;75(9):450–60.
5. Ferko A, Krajina A, Lojik M et al. Endovaskulární léčba aneuryzmat abdominální aorty. Morfologie aneuryzmatu jeden z rozhodujících momentů v indikaci. *Rozhl Chir* 1997;76:589–93.
6. Köcher M, Utikal P, Buriánková E et al. Čtyřleté zkušenosti se stentgraftem Ella v endovaskulární léčbě AAA. *Čes Radiol* 2001;55:159–66.

#### Aspirinová rezistence

*J. Malý, M. Pecka, P. Dulíček, M. Blažek, J. Gregor, R. Malý, R. Pudil*

II. interní klinika FN Hradec Králové

Snahou objektivizovat vliv protidestičkové léčby u nemocných s vysokým rizikem arteriálních uzávěrů se zabývá řada prací. Výsledky prací na toto téma jsou shrnuty v analýze 287 studií, které referovaly o výsledcích 135 000 pacientů s protidestičkovou léčbou proti kontrolám. Bylo porovnáno 77 000 pacientů v různých režimech protidestičkové léčby. Hlavním sledovaným výsledkem byl: výskyt závažných cévních uzávěrů, dále ne-

fatální srdeční infarkty, nefatální ikty nebo úmrtí na cévní onemocnění. Výsledky jsou shrnuty v publikaci: Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-86.

Výsledky svědčí pro tyto závěry:

- Protidestičková léčba je vhodná u všech rizikových nemocných.
- Protidestičková léčba snižuje závažné cévní příhody u rizikových nemocných, srdeční infarkt, nefatální ikty, transientní ischemické ataky, nestabilní anginu pectoris, obliterující aterosklerózu tepen dolních končetin. Dále snižují rizika embolie při fibrilaci síní a rizika cévních uzávěrů u jiných nemocných s vysokým rizikem.
- Protidestičková léčba se má podávat dlouhodobě.
- Nízkodávkovaná kyselina acetylosalicylová (ASA) (75-150 mg/denně) je stejně účinná jako vysoké dávky ASA.
- Antagonisté ADP-receptorů jsou jediné, které se ukazují jako efektivnější než ASA (% odds reduction).
- Kombinace ASA s jiným protidestičkovým lékem (clopidogrel, antagonisté GPIIb/IIIa) je pro nemocné výhodná.

Inhibice funkce krevních destiček působením acetylosalicylové kyseliny (ASA) je zprostředkována cestou nevratné inhibice cyklooxygenázy. Tato inhibice je účinná již při nízkých dávkách ASA v denní dávce 80-160 mg. Monitorování antiagregační léčby pomocí acetylosalicylové kyseliny (ASA) nebylo do současné doby dobře proveditelné. Sledování léčby pomocí kolagenové křivky, případně křivky získané za použití adenosindifosfátu (ADP), neposkytuje srovnatelné a interpretovatelné výsledky. Navíc zjištěné hodnoty mohou být ovlivněny přítomností heparinu.

Nová metoda ke sledování antiagregační léčby pomocí ASA využívá k vyvolání agregační odpovědi kationtové substance propylgalátu (Cationic Propyl Gallate - CPG).

V této studii ověřujeme možnost využití CPG k monitorování antiagregační léčby u nemocných léčených antiagregačními agens:

- U kontrolního souboru jsme stanovili normální hodnoty agregace po CPG a sledovali závislost změny agregační křivky na zvyšující se léčebné dávce.
- Soubor nemocných jsme rozdělili podle pohlaví, věku, diagnostické skupiny, úspěšnosti léčby a druhu léku ovlivňujícího destičkové funkce a pokoušíme se nalézt vzájemné vztahy mezi jednotlivými skupinami. Pro homogenní soubor léčený dlouhodobě 100 mg ASA jsme stanovili terapeutické meze pro jednotlivé sledované agregační parametry (ma, ms, T50).
- Současně diskutujeme výskyt a možnost zachycení rezistence k ASA (nonresponder).
- Pro zjištění non responderů používáme systém PFA 100 s ADP, kolagenovými a adrenalinovými kartridžemi. ( PFA 100 je systém simulující jevy v primární hemostáze.)

U přístroje PFA 100 se měří čas průchodu kapilárou - closure time CT. K adhezi krevních destiček se využívá membrány potažené kolagenem a kartridže potažené epinefrinem C/Epi a C/ADP. Teoretické maximum průchodu kapilárou přístroje PFA 100 je 300 sec. Přístroj má normální hodnoty (NR) pro ADP = 71-118 sec. a EPI = 85-165 sec. podle autorů: Gum PA et al. je rezistence na ASA rezistence měřená PFA 9,5 %.

Naše práce má za úkol prokázat účinnost sledování antiagregační léčby pomocí CPG a pomocí PFA 100. Zároveň odhadnout procento osob nereagujících na ASA.

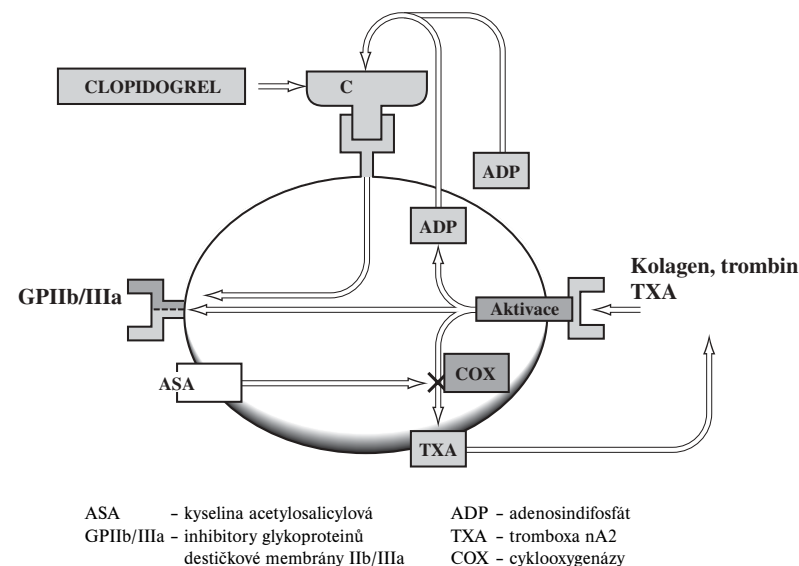
**Závěry:** Stanovili jsme normální rozmezí agregačních parametrů CPG: ma = 92-99 %, ms = 85 -115 mm/min, t 50 = 35-76 s. Ze souboru 135 nemocných léčených dlouhodobě ASA (bez známek krvácivých projevů) jsme odvodili optimální léčebné rozmezí: ma = 73-105 %, ms = 33-79 mm/min, T 50 = 52-254 s. Tyto hodnoty jsme pak použili k posouzení úspěšné (79 %) a neúspěšné léčby (nedostatečný čas - 8 % a nadměrný čas - 13 %). Po zvýšení léčebné dávky u nedostatečných časů a snížení u nadměrných časů se podařilo léčbu optimalizovat.

Nalezli jsme statisticky významné rozdíly mezi ma (p<0,01), ms (p<0,01) a T50 (p<0,01) kontrolního souboru a souboru 135 nemocných léčených dlouhodobě ASA.

Nalezli jsme statisticky významné korelace mezi hodnotami ma x T50, ms x T50 a ma x ms. Jako nejvhodnější parametr ke sledování úspěšnosti léčby se ukazuje ms. Výrazné snížení ma charakterizuje předávkování nemocného.

U souboru 237 sledovaných nemocných jsme neměli jediný potvrzený případ necitlivosti vůči CPG.

### Protidestičkové léky a jejich působení



### Literatura

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-86.
2. Gum PA, Kottke Marchant K, Poggio ED et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001;88:230-5.
3. Malý J. Protidestičková léčba. In: I. Pferovský: Sborník Arteriální a žilní trombóza. Praha: Galén, 2001:37-42.
4. Pecka M, Ženatová M, Gregor J, Malý J. Monitorování antiagregační léčby propylgalátem. Sborník abstraktů XV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí. Olomouc 7.-9.6.2001, s.19.

## Možnosti a úskali monitorování antikoagulační terapie heparinem

P. Dulíček, J. Malý, M. Pecka, O. Široký, M. Blažek

II. interní klinika, Oddělení klinické hematologie FN Hradec Králové

**Úvod:** Nefrakcionovaný heparin (UFH) byl poprvé izolován v roce 1922. Je tvořen heterogenní směsí sulfonových polysacharidů a jako glykosaminoglykan se skládá z řetězců, v nichž se střídají disacharidy. Jeho průměrná molekulová hmotnost se pohybuje od 5 000 do 30 000 D, s průměrnou hmotností 12 000 D. Je stále hojně používán v klinické praxi, a to jak v terapii, tak v prevenci venózního tromboembolismu (VTE). Jeho antikoagulační účinek je zprostředkován:

- antitrombinem, který účinek mnohokrát akceleruje a je inhibitorem serinových proteáz – F IIa, F IXa, F Xa, F XIa
- uvolněním TFPI (a inhibicí F Xa a po vazbě na F Xa i inhibicí F VIIa + TF).

Pro uskutečnění vazby heparinu s antitrombinem je důležitá specifická pentasacharidová sekvence v řetězci heparinu, která má vysokou afinitu k antitrombinu. Tu obsahují jak UFH, tak nízkomolekulární hepariny – LMWH. Inhibice F IIa však vyžaduje navíc minimální délku řetězce o 18 sacharidech, aby mohl být vytvořen komplex heparin – antitrombin – F IIa. Proto je tato inhibice – F IIa menší u LMWH.

**Monitorování terapie heparinem:** Při monitorování antikoagulační terapie bylo používáno mnoho testů – čas srážlivosti, rekalcifikační čas, trombinový čas s nadbytkem trombinu, PTT – parciální tromboplastinový čas, poslední dobou nejčastěji APTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas), stanovení anti Xa či ACT (aktivovaný čas srážení). Stanovení hladiny heparinu se běžně nepoužívá.

Monitorování antikoagulační terapie UFH pomocí APTT má několik úskalí, která vycházejí:

- z vlastního stanovení APTT. Abychom vycházeli ze správné hodnoty APTT, je nutno dodržet zásady správné laboratorní praxe – odběr musí být atraumatický, pokud možno ze žíly, nutno dodržet správný poměr krve a antikoagulans, vyšetření provést do 2 h po odběru,
- z vlastností UFH a jeho farmakokinetiky. Odpověď na podání UFH je individuální.

Problémy při monitorování vycházejí z následujících faktů:

- VTE je akutní stav, který je provázen vzestupem bílkovin rané fáze, které pak soutěží s antitrombinem o vazbu s UFH – vitronectinem, HRG (histidin rich glycoprotein), PF4
- pokles antitrombinu. Hodnoty kolem 60 % nevedou k problémům při monitorování, tyto hodnoty mohou být způsobeny jednak- konzumací – při akutní VTE – čím masivnější VTE, tím lze očekávat větší pokles
  - zvýšenou clearance – podáním UFH
  - při kongenitálním deficitu antitrombinu, kdy hodnoty jsou při akutní VTE pod 50 % a mohou vést k tzv. „heparinové rezistenci“. Pak je nutné antitrombin substituovat
- VTE je akutní stav, který vede k zvýšení aktivity F VIII (sama zvýšená aktivita F VIII je trombofilní stav) a fibrinogenu. To pak vede k zkrácení APTT před zahájením te-

rapie a APTT se neprodlužuje při podání standardní dávky UFH, přestože hladina heparinu je dostatečná, ale APTT je kratší díky vysoké aktivitě F VIII a fibrinogenu. Pak se hovoří o tzv. „nepravé heparinové rezistenci“.

APTT při VTE před zahájením podávání UFH může tedy být –

- zkráceno – vysoká aktivita F VIII a fibrinogenu
- normální hodnoty – to nejčastěji
- prodlouženo – extrémně – při deficitu F XII a faktorů kontaktní fáze (plná korekce)
  - méně – při přítomnosti protilátky typu lupus antikoagulans (LA) a ke korekci pak nedochází

Při terapii UFH lze použít několik doporučení – schémat podávání UFH, která buď vycházejí z hmotnosti nemocného, nebo jsou doporučena bez ohledu na hmotnost pacienta. Nejčastěji doporučovaným schématem, vycházejícím z hmotnosti nemocného, je dle Hirshe – kdy se podá bolus 80 j/kg a pokračujeme v kontinuální infuzi UFH, a to rychlostí 18 j/kg za hodinu. Pokud nedochází po zahájení terapie UFH k adekvátnímu prodloužení APTT, pak je v případě a) i c) nutno dávku zvýšit, ale ne přes 40 000 jednotek/24 h; pokud ani pak nedojde k prodloužení, je třeba přejít na monitorování pomocí anti Xa. V případě nízké hodnoty antitrombinu (situace b) je pak nutno antitrombin substituovat dle vzorce –  $(120 \% - \text{aktuální hodnota}) \times \text{hmotnost nemocného}$  a vydělit 2.

Hodnoty APTT by se měly při terapeutických dávkách heparinu pohybovat mezi 2,0–4,0 (ale rozmezí je dáno reagentii, která se ke stanovení používá!, tyto hodnoty jsou t.č. platné pro FN v Hradci Králové), což odpovídá hladině UFH 0,2–0,4 U/ml získané titrací protaminsulfátem. Pokud použijeme k monitorování anti Xa, pak jsou hodnoty při terapeutických dávkách UFH – 0,3–0,7 IU/ml.

Dnes jsou nefrakcionované hepariny stále více nahrazovány LMWH, v naší fakultní nemocnici – Fraxiparinem.

Výhody LMWH jsou následující: mají větší biologickou dostupnost, delší biologický poločas v plazmě, předvídatelnější terapeutický účinek, nižší riziko výskytu osteoporózy, nižší procento výskytu heparinem indukované trombocytopenie a navíc není nutno tuto terapii monitorovat.

Monitorování se doporučuje u dětí a u nemocných s renální nedostatečností, protože LMWH jsou eliminovány exkrecí ledvinami. Pro monitorování není vhodný APTT, ACT, a to pro svojí nízkou senzitivitu. Terapie se monitoruje pomocí anti Xa aktivity (většina testů však nezachycuje aktivitu proti trombinu, která se u jednotlivých LMWH liší). Terapeutické rozmezí při léčbě LMWH je 0,5 – 1,1 IU/ml.

Koagulačním testem zachycujícím obě aktivity (anti Xa a anti IIa) je Heptest (Haemachrom, St. Louis, MO, USA).

### Literatura

- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al. The weight – based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. *Ann Intern Med* 1993;119:874–81.
- Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J et al. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:333–7.

## Incidentalom nadledviny

J. Čáp

II. interní klinika FN Hradec Králové

Jako incidentalom se označuje expanze objevená náhodně při vyšetření z jiné indikace než pro podezření na onemocnění nadledvin a u nemocných bez klinických známek poruchy nadledvinové funkce. S rozvojem zobrazovacích metod začalo od počátku osmdesátých let minulého století přibývat případů náhodně objevených expanzí nadledviny – incidentalomů – geometrickou řadou. Prevalence tumorů nadledviny v pitevních studiích se pohybuje v rozmezí 1–8 % (2), v největších publikovaných sestavách byla 1,45 % z 9000 pitev a 1,92 % ze 35000 pitev. Výskyt narůstá s věkem a frekvence je stejná u mužů a u žen. Na CT je zjištěna expanze nadledviny v 0,35–4,36 % vyšetření z jiné indikace než podezření na onemocnění nadledvin (2).

**Příčina expanze nadledviny:** Daleko nejčastější je benigní korový adenom. V sekčních souborech představuje téměř 100 %, v chirurgickém materiálu je vyšší zastoupení karcinomu (okolo 10 %) jistě způsobeno výběrem nemocných k operaci. V 10 % jde o feochromocytom a v 5 % o ganglioneurom. Frekvence metastázy extraadrenální malignity je udávána v různých sestavách od 2 do 21 %, myelolipom tvoří 8–10 % incidentalomů.

**Hormonální stav:** Většina incidentalomů nadledvin nevykazuje žádnou hormonální aktivitu. Asi 10 % korových adenomů však jevi laboratorní známky autonomní sekrece kortizolu. Protože klinicky manifestní Cushingův syndrom z definice nepatří mezi incidentalomy, označuje se tento stav jako subklinický Cushingův syndrom.

Ani nemocní s klinickými příznaky feochromocytomu z definice nepatří mezi incidentalomy. Přesto v sestavách náhodně zjištěných expanzí nadledviny je feochromocytom zjištěn v 5–10 % případů. Polovina z těchto nemocných nemá hypertenzi. I asymptomatický feochromocytom ovšem ohrožuje nemocného možnými až fatálními komplikacemi při podání některých léků (např. cerucal), při úvodu do anestezie. Jakkoliv není vzácný primární hyperaldosteronismus s normálními hladinami kalia, hypertenze je přítomna prakticky vždy.

**Diagnostika malignity:** Základní otázkou při rozhodování o dalším postupu po náhodném zjištění nadledvinové expanze je pravděpodobnost maligního nádoru – karcinomu kůry nadledviny nebo metastázy. Tradičním kritériem je *velikost* incidentalomu. Velikost tumoru je zejména důležitá pro rozpoznání karcinomu kůry nadledviny. Při velikosti pod 4 cm je nebezpečí korového karcinomu 1,4–2 %, při velikosti nad 6 cm je již okolo 25 % (3). Tento vztah neplatí pro metastázy maligních nádorů, podle recentní rešerše publikovaných prací je příčinou incidentalomu metastáza v 11–14 % případů, bez ohledu na jeho velikost. Kritérium velikosti není tedy absolutní ani pro karcinom kůry nadledviny a zcela selhává při rozpoznávání nádorů sekundárních (3).

Důležitým vodítkem je *rentgenologická charakteristika nádoru*. Benigni korové adenomy jsou na CT hypodenzní a homogenní. Při použití kontrastní látky se denzita adenomu zvyšuje málo a tumor zůstává homogenní. Výhodu přináší stanovení denzity v pozdní fázi po podání kontrastu. **Magnetická rezonance** využívá k posouzení benignity porovnání intenzity signálu z nádoru a sleziny. Jinými používanými kritérii jsou poměr signálu nádor – tuk, nádor – játra a nádor – sval. V současné době se zdá, že magnetická rezonance (a to

i po použití kontrastní látky) neodliší korový adenom od jiných expanzí nadledviny s větší přesností než CT a výhodu nepřináší ani kombinace těchto dvou vyšetření.

*Scintigrafické* zobrazení korových adenomů používá deriváty cholesterolu. Pro benigní korový adenom je typický zvýšený záchyt radiofarmaka oproti druhé straně (konkordantní s nálezem na CT). *Biopsie* pod kontrolou CT nebo UZ je indikována při důvodném rentgenologickém podezření na malignitu, zejména u nemocných se známým extraadrenálním tumorem. *Laboratorní markery* jsou pro určení biologické povahy expanze nadledviny nespolehlivé.

**Výsledky dlouhodobého sledování:** Kumulativní riziko zvětšení expanze, respektive vzniku hyperfunkce je po jednom roce 8 % a 4 %, po pěti letech 18 % a 9,5 % a po deseti letech 22,8 % a 9,5 %.

**Doporučená vyšetření:** Problematikou diagnostiky, léčby a dispenzarizace nemocných s incidentalomem nadledviny se zabývala konference odborníků v NIH a vydané doporučení je dostupné na internetu (1).

*Endokrinologická vyšetření:* Subklinický Cushingův syndrom je nejednotně definován, nejpřínosnějším testem je zřejmě chybění suprese kortizolu po Dexamethasonu. Cenné je u každého korového adenomu vyšetřit vylučování kortizolu močí, protože v případě subklinického Cushingova syndromu odráží nejlépe míru hypersekrece. Suprimovaná hladina ACTH (event. abnormální CRH test) je známkou zpětnovazebné suprese na úrovni hypothalamu (a indikací k substituci hydrocortisonem po operaci).

Stanovení výdeje kyseliny vanilmandlové je pro diagnózu feochromocytomu nespolehlivé, polovina histologicky ověřených případů není diagnostikována. Vyšetření výdeje metanefrinů, adrenalinu a noradrenalinu v moči za 24 hodin vyžaduje sběr do kyseliny chlorovodíkové (pH nesmí přesáhnout 1,0) a je spolehlivější. V posledních letech se ukazuje, že daleko nejspolehlivějším vyšetřením je stanovení hladiny volného metanefrinu a zejména normetanefrinu v séru.

Protože při primárním hyperaldosteronismu je přítomna hypertenze prakticky vždy, vyšetření poměru reninu a aldosteronu ve stoje, jako screening hyperaldosteronismu, je potřebný jen u nemocných s hypertenzí a/nebo hypokalemií.

**Indikace k operaci:** Jasnou indikací k epinefektomii je i klinicky němý feochromocytom, primární hyperaldosteronismus a manifestní Cushingův syndrom. Indikováni jsou většinou nemocní s rentgenologickým podezřením na malignitu (alternativou je provedení biopsie) a tumory větší než 6 cm (s výjimkou tenkostěnných cyst a myelolipomu, jehož radiologické známky jsou tak charakteristické, že nevyžadují histologické ověření). Naopak expanze do 4 cm, které splňují rentgenologické charakteristiky korového adenomu a nejsou spojeny s endokrinní odchylkou, operaci nevyžadují. Mezi těmito dvěma póly je šedá zóna expanzí o velikosti 4–6 cm nebo se známkami subklinické autonomní produkce kortizolu, kde je vhodné epinefektomii uvážit, postupujeme však s ohledem na věk pacienta a jeho stav.

**Dispenzarizace:** Dispenzarizace by měla zajistit opakování vyšetření pomocí CT za 6 měsíců a za 12 měsíců po stanovení diagnózy. Nedojde-li ke zvětšení expanze za 12 měsíců, je malignita prakticky vyloučena a význam dalšího rentgenologického sledování není doložen (3). V ročních intervalech je dobře zajistit kontrolu endokrinních funkcí – Dexamethasonový test a stanovení catecholaminů, kontrola krevního tlaku a minerálů.

## Literatura

1. Anon. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass ("Incidentaloma"), February 4–6, 2002. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement, Final statement August 8, 2002.
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16:460–84.
3. Lau J, Balk E, Rothberg M et al. Management of Clinically Inapparent Adrenal Mass (Evidence Report/Technology Assessment No. 56 (Prepared by New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0019). AHRQ Publication No. 02-E014. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2002.

## Výživa u diabetika s akutním onemocněním

A. Šmahelová

Klinika gerontologická a metabolická FN Hradec Králové

Optimální nutriční stav je u diabetika důležitý pro udržení optimální kompenzace diabetu. Akutní onemocnění může u diabetika stav výživy významně zhoršit a přispět k významné dekompenzaci diabetu. Nedostatečně kompenzovaný diabetes, provázený poruchami výživy, je naopak příčinou vyššího ohrožení diabetika akutním interkurentním onemocněním, jehož průběh bývá komplikovanější.

Infekce močového traktu jsou u diabetiků čtyřikrát a mykotické infekce třikrát častější než u nediabetiků. Diabetici jsou častěji postiženi floridními vředy na nohou, projevy ischemické nemoci srdeční, cerebrovaskulárními příhodami či onemocněním gastrointestinálního traktu (cholecystopatie, viscerální neuropatie). Nejčastější příčinou akutní hyperglykemické komplikace u diabetika je infekce močových (zvláště při současné diuretické léčbě) a dýchacích (často i bronchopneumonie) cest a v řadě případů i dosud nediagnostikovaný diabetes. Akutní interkurentní onemocnění může také vést k manifestaci dosud subklinicky probíhajícího diabetu 1. i 2. typu.

Důležitá je prevence dekompenzace diabetu, tedy správná anti-diabetická léčba, včasná adekvátní léčba akutního onemocnění, zajištění dostatečného přísunu tekutin a vhodný způsob výživy. Prosté hladovění či izolované snížení příjmu bílkovin bývá často provázeno dehydratací, vede k dekompenzaci diabetu a vyžaduje hospitalizaci. Akutní onemocnění bývá provázeno nechutenstvím, někdy průjmami a zvracením. Tyto symptomy, které mohou být i průvodními nežádoucími účinky léčby interkurentního onemocnění, dále přispívají k ztrátě živin, tekutin a minerálů. Při každém akutním onemocnění je tedy nutno zajistit dostatečnou výživu. Způsob výživy je navíc nutno přizpůsobit často přítomné autonomní diabetické neuropatii, která způsobuje poruchy motility, trávení a resorpce.

U starších, zvláště obézních diabetiků, můžeme lehce přehlédnout známky bílkovinné podvýživy. Ta se vyvíjí při nedostatku bílkovin v přijaté stravě nebo v důsledku zvýšeného katabolismu bílkovin ve stresových situacích, při infekci, v perioperačním období, po úrazu (typická je zlomenina krčku femuru). Při nízké koncentraci albuminu v séru (pod 30g/l) je zhoršen navíc transport léků a snížení koncentrace imunoglobulinů v séru zhoršuje obrannou schopnost organismu proti infekci.

Při návrhu způsobu řešení nedostatečné výživy vycházíme z typu a stupně poruchy výživy a z individuální situace nemocného. U seniorů je takřka vždy (i při tzv. banálních onemocněních) nutná hospitalizace.

Při hospitalizaci vycházíme z nabídky nemocničního dietního systému, který nabízí dostatek možnosti k perorální výživě. Můžeme předepsat také individuální dietu a zohlednit typ potravin, jejich formu a také dobu, kdy je podáváme.

Diabetik, který přijímá méně sacharidů při nezměněné antihyperglykemické léčbě, je ohrožen akutní i chronickou hypoglykemií. Zejména u starších diabetiků je hypoglykémie se svými důsledky závažná, mnohdy podceněný klinický problém a může být provázena významnou morbiditou i mortalitou. Vždy je nutno nalézt vhodný způsob dostatečného denního přívodu energie (25–30 kcal/kg hmotnosti), polovinu energetického příjmu tvoří sacharidy. Důležitý je přívod bílkovin (nejméně 1g/kg hmotnosti/den) a dále potřebné minerály, vitamíny a stopové prvky.

Často je nutná bezeslytková, tekutá, kašovitá či nedráždivá dieta. U starších nemocných se vždy přesvědčíme o reálném příjmu potravy i tekutin. Při zajištění výživy perorální cestou kontrolujeme hladiny minerálů a dusíkatých látek v séru, případně jejich odpad do moči a podle potřeby je doplníme. Při včasné doplnění perorální stravy sip-pingem (Nutridrink, modulovaná energetická nebo bílkovinná dietetika) se často vyhneme nutnosti zavést parenterální výživu. V situaci, kdy tento způsob výživy nestačí, přecházíme na parenterální výživu, které dáváme u diabetika přednost před výživou enterální. Technika parenterální výživy je stejná jako u nediabetika. Doporučená rychlost přívodu cukrů je 2–3 mg/kg/min (celková dávka 100–150 gramů za 24 hodin), aminokyseliny 0,1g/kg/hodinu v dávce 1,0–1,5, maximálně 2,0g/kg/24 hodin a tuků 0,1g/kg/hodinu v dávce 1g/kg/24 hodin. U enterální výživy (například nutričně definované diety Nutrodrip) pečlivě monitorujeme glykémii a dávky inzulínu aktuálně upravujeme tak, aby nedocházelo k hypoglykemiím na straně jedné a hyperglykemiím s případnou acidózou na straně druhé. U starších diabetiků je někdy nutno provést perkutánní endoskopickou gastrostomii, která umožní kvalitní výživu i po odeznění akutního onemocnění.

Anti-diabetickou léčbu v katabolickém stavu je nutno většinou zásadně upravit. Potřeba inzulínu se v katabolickém stavu zvyšuje nejméně o třetinu dosavadní dávky. U diabetiků, léčených inzulínem, nepřerušujeme inzulínovou léčbu ani při hypokalorické dietě. U těch diabetiků, kde postačovala před manifestací akutního onemocnění dieta nebo perorální anti-diabetika, zahájíme (většinou přechodně) léčbu inzulínem.

Primárním úkolem je zajistit diabetikovi dostatečnou výživu, anti-diabetickou léčbu upravujeme tak, aby byl diabetik optimálně kompenzován.

Pravidelné kontroly glykemií, prováděné optimálně přímo u lůžka, jsou součástí standardního sledování diabetika u všech forem výživy. Frekvence vyšetřování glykemií musí být při akutním onemocnění častější a velikost inzulínové dávky se řídí podle aktuálního výsledku.

Při perorální výživě je vhodný režim bolusových dávek krátce účinkujícího inzulínu před každým jídlem v kombinaci se středně dlouze účinkujícím inzulínem před spaním. Před zahájením parenterální výživy je nutno korigovat případnou hyperglykémii, krátce účinkující inzulín dodáváme kontinuálně v malých dávkách pumpou. Kontinuální přívod inzulínu je prevencí hypoglykémie a hypokalémie. Obvykle doporučené dávkování 0,5–1,0 j.inzulínu za hodinu je většinou nutné několikanásobně zvýšit pro přítomnou periferní inzulínovou rezistenci, která je způsobena stresovým stavem. Před ukončením parenterální výživy musí přejít pacient na perorální stravu tak, aby nedošlo k hypogly-

kémii. Jakmile to klinická situace dovolí, aplikujeme inzulín podkožně. Zpočátku volíme systém více denních dávek krátce účinkujícího inzulínu před jídlem v kombinaci se středně dlouze účinkujícím inzulínem aplikovaným před spaním. Po odeznění akutního onemocnění a postupnému návratu k obvyklé dietě je u diabetiků 2. typu možno k zajištění postprandiální hyperglykémie aplikovat krátkodobý analog humánního inzulínu. Většinou ale stačí aplikace premixovaného inzulínu (krátce a středně účinkujícího, smíchaných ve vhodném poměru), podaná jednou či dvakrát denně. Diabetici, původně léčení dietou nebo perorálními antidiabetiky, se po přechodné léčbě inzulínem většinou vracejí k dosavadní léčbě, diabetici 1. typu pokračují ve svém obvyklém inzulínovém režimu.

Nevhodné načasování vyšetřovacích metod či léčebných výkonů, současné podání hlavního jídla s jídlem určeným k svačině či druhé večeři, zhoršení absorpce perorálních antidiabetik z gastrointestinálního traktu a již tak velmi variabilní absorpce podkožně podaného inzulínu komplikuje během hospitalizace dosažení optimální metabolické kompenzace diabetu. Mnohdy se váhá se zahájením inzulínové léčby, odkládá se zahájení parenterální výživy, vyčkává se na výsledek glykémie, a tím se oddaluje podání inzulínu. V době, kdy je pak výsledek znám, je aktuální glykémie, a tedy i potřebná velikost inzulínové dávky již jiná.

Optimální nutriční zajištění včetně dostatečné hydratace, včasný záchyt diabetu a včasná léčba akutního onemocnění je spolu s kvalitní kontrolou stavu kompenzace diabetu předpokladem pro to, aby se u diabetika nerozvinula vážná akutní komplikace (hypoglykémie nebo akutní hyperglykemická komplikace), která může ohrozit pacienta i na životě.

#### Literatura

1. Nutrition Recommendations and Principles for People With Diabetes Mellitus. American Diabetes association. Clinical Practice Recommendations 2001. Diabetes Care 2001;Suppl1, (Jan):S44.
2. Hirsch JB et al. Inpatient Management of Adults with Diabetes. Diabetes Care 1995;18(6): 870–8.
3. Pickup JC, Williams G. Textbook of diabetes. Oxford: Blackwell Science, 1997.
4. Zadak Z. Výživa v intenzivní péči. Praha: Grada, 2002.

### Játra a diabetes mellitus

*J. Štefánková, I. Dresslerová*

I. interní klinika FN Hradec Králové

Játra sehrávají důležitou roli v intermediální metabolismu. Představují glukostat organismu a glukózu nejen spotřebovávají, ale i tvoří. Po přísunu potravy je glukóza rychle přijímána do hepatocytů, zvyšuje se syntéza glykogenu a tvorba triacylglycerolů. Jen malá část dodané glukózy se dostává do jaterní žíly a do systémového oběhu. Při nedostatečném příjmu potravy játra glukózu tvoří, a to: Při krátkodobém hladovění převažuje tvorba glukózy z glykogenu glykogenolýzou a po spotřebování zásob glykogenu převládá tvorba glukoneogeneze z aminokyselin, glycerolu.

Hepatopatie, jako je jaterní cirhóza, se vyznačují poruchou funkce hepatocytů, vznikem kolaterálního oběhu – portosystémových zkratů a přítomností periferní inzulínové

rezistence. Všechny tyto složky se mohou podílet na vzniku poruchy metabolismu sacharidů. Porucha funkce hepatocytů a přítomnost zkratů je spojena se sníženým vychytáváním glukózy i inzulínu.

Výskyt poruchy glukózové tolerance a diabetes mellitus je častější u nemocných s hepatopatií než odpovídá náhodné koincidenci. Diabetes mellitus je přítomný u 9 % nemocných s hepatitidou B a je považován za rizikový faktor přechodu hepatitidy B do stadia jaterní cirhózy. U hepatitidy C je rozvoj diabetes mellitus popisován až v 24 %. Etiopatogeneze je kombinovaná, jde jak o přítomnost inzulínové rezistence na periférii, tak i poruchu 1. fáze sekrece inzulínu. B-buňky pankreatu mohou být také cílovými buňkami viru hepatitidy C, kromě hepatocytů, a tím poškozovat jejich sekreční funkci a způsobovat nedostatečnost inzulínu. Léčba hepatitidy interferonem alfa je spojována s indukci tvorby autoprotilátek, které jsou spojeny s inzulinidou (GADA) a mohou být příčinou diabetes mellitus 1. typu.

Již dlouho je známa souvislost diabetes mellitus a hemochromatózy. Až 70 % nemocných s jaterní cirhózou na podkladě hemochromatózy má přítomný diabetes mellitus. Kromě přímého vztahu k jaterní cirhóze, rozvoj poruchy metabolismu sacharidů souvisí s poškozením pankreatu depozity železa.

U jaterní cirhózy nezávisle na etiologii a stadiu byla popsána přítomná inzulínová rezistence a hyperinzulinémie. 60–80 % nemocných má přítomnou poruchu glukózové tolerance a u 20–30 % se rozvine diabetes mellitus.

Vzhledem k tomu, že incidence poruch glukózového metabolismu u nemocných s jaterními nemocemi je častá, je nutno na ni myslet a pravidelně sledovat glykémie v hepatologických poradnách. V případě, že diabetes mellitus či poruchu glukózové tolerance diagnostikujeme (a vyloučíme absolutní nedostatek inzulínu), léčbu zahájíme diabetickou dietou. V případě, že tato nepostačuje, volíme krátkodobé preparáty sulfonylurey nebo inzulinoterapii, nejspíše ve formě intenzifikovaného inzulínového režimu, vzhledem k nedostatečným zásobám glykogenu u chronických hepatopatií a s tím souvisejícím sklonem k hypoglykemiím.

Na druhou stranu u diabetiků je častější výskyt některých hepatopatií. U diabetes mellitus 1. typu je popisováno zvýšené ukládání glykogenu v jaterní tkáni. Tento stav je však při dobré glykemické kontrole reverzibilní.

U diabetes mellitus 2. typu, kde etiopatogenetickým mechanismem je přítomnost inzulínové rezistence a je ve velkém procentu přítomná obezita, se vyskytuje steatóza, která u některých jedinců může progredovat až do stadia steatohepatitidy a jaterní cirhózy.

Hepatopatie u diabetiků se projevují elevací jaterních testů, může být přítomna hepatomegalie a na ultrasonografii homogenní změnou echogenity jaterní tkáně. U jaterní steatózy, která je benigní, je poměr ALT/AST větší než 1. Když se tento poměr obrátí, můžeme předpokládat přechod do steatohepatitidy, která je nebezpečná možným přechodem do jaterní cirhózy. Tento přechod je dán geneticky a předpokládá se vliv oxidačního stresu. Na etiopatogenezi se ve velké míře podílí inzulínová rezistence. Rozlišit mezi steatózou a steatohepatitidou je možné jenom histologickým vyšetřením, kde u steatohepatitidy je přítomna zánětlivá a fibrózní reakce.

Jak postupovat u diabetiků při zjištění hepatomegalie a /nebo elevace jaterních testů? Je nutno vyloučit akutní hepatitidy, abusus alkoholu a přítomnost hepatotoxických léků.



Při ultrasonografickém průkazu steatózy, s ohledem na další nálezy (BMI, poměr pas/boky, hypertenze, lipidogram), usilujeme o přísnou metabolickou kontrolu diabetes mellitus, redukci hmotnosti. S ohledem na možnou etiologii nealkoholické steatohepatitidy, tj. inzulinovou rezistenci, z léků volíme inzulinové senzitivizéry, tj. biguanidy (metformin) nebo tiazolidindiony (rosiglitazon), při respektování jejich kontraindikací. Z dalších léků jsou ve studiích zkoušeny hypolipidemika, antioxidanty, ursodeoxycholová kyselina. Po léčbě kontrolujeme jaterní testy a v případě, že přetrvává jejich elevace, zvažujeme jaterní biopsii, která odliší benigní steatózu od steatohepatitidy, příp. jiné hepatopatie.

#### Literatura

- Holomán J, Glasa J. Non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Hepato-Pharmacol* 2001;6:5–12.
- Perušičová J, Keil R, Kvapil M et al. *Trendy soudobé diabetologie*. Svazek 6, 1. vyd., Praha: Galén, 2002:37–59.
- Pickup J, Williams G. *Textbook of Diabetes*, 2<sup>nd</sup> ed., Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1998.
- Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and biliary system*. 11<sup>th</sup> ed., Blackwell Science, 2001:431–4.

### Péče o nemocné s píštělemi na gastrointestinálním traktu

*L. Sobotka*

Klinika gerontologická a metabolická FN Hradec Králové

#### Gastrointestinální píštěle je možno rozdělit do dvou skupin:

- Vnitřní píštěle – patologické spojení dvou sousedících dutých orgánů (entero-enterální, gastroenterální, gastrokolické, kolovesikální apod.)
  - Zevní píštěle – patologická komunikace mezi trávicí trubici a povrchem těla
- Vnitřní i zevní píštěle jsou nejčastěji komplikací pooperačních stavů (asi v 1–3 % případů), mohou však vznikat i spontánně (nejčastěji jde o komplikace Crohnovy choroby, mohou však komplikovat i maligní onemocnění nebo vředovou chorobu gastroduodena).

Mezi hlavní komplikace píštělí gastrointestinálního traktu patří:

- Poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy
- Septické komplikace
- Malnutrice

#### Poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy:

Nejčastěji souvisí se ztrátami sekretu gastrointestinálního traktu z organismu. Jak vyplývá z tabulky 1, je obsah elektrolytů v sekretech GIT velmi podobný složení extracelulární tekutiny. Koncentrace kalia v sekretech jsou poměrně malé. Z toho vyplývá, že hypokalemie, která se u nemocných s píštělemi GIT často vyskytuje, je sekundární a souvisí se zvýšenými ztrátami draslíku do moči při hypovolemii. Naopak ztráty sodíku jsou poměrně značné, což koresponduje s vysokou koncentrací tohoto kationtu v sekretech GIT. Riziko hypovolemie je tedy poměrně vysoké. Úprava deficitu elektrolytů by tedy měla být upravována náhradním roztokem, jehož složení se blíží extracelulární tekutině. Jde zejména o Ringerův roztok s laktátem, Hartmanův roztok nebo 0,9% roztok chloridu sodného (tak zvaný fyziologický roztok). Deplece draslíku, fosforu a hořčíku by měla být upravována současně, nejlépe s použitím koncentrátů těchto elektrolytů (10%  $MgSO_4$ , 7,5%  $KCl$  a 6,8%  $KH_2PO_4$ ) do výše uvedených náhradních roztoků.

Sekret	Sodík [Na <sup>+</sup> ] (mmol/l)	Draslík [K <sup>+</sup> ] (mmol/l)	Choridy [Cl <sup>-</sup> ] (mmol/l)
Sliny	44	20	100
Žaludeční sekret	70–120	10	105
Tenké střevo	110–120	5–10	100
Žluč	140	5	75
Pankreatická šťáva	140	5	
Průjem			
- Cholera (dospělý)	120	15	90
- Cholera (dítě)	100	27	90
- Nespecifický (dítě)	56	25	55

**Septické komplikace:** Tyto komplikace ohrožují nemocného zejména u píštělí, které nejsou dokonale drénovány. V těchto případech dochází k retenci sekretu, který je velmi často infikován. Pokud dojde k výše uvedené situaci, je pak nebytně nutné u nemocného s retencí obsahu píštěle provést dostatečnou drenáž abscesu. Drenáž abscesu nebo chirurgické řešení by mělo být vzhledem k závažnosti stavu co nejrychlejší. Invazivita takového výkonu by měla být vzhledem k možnosti elektrolytové dysbalance a malnutrice co nejmenší a součástí pooperační péče by měla být nutriční podpora, současná péče o vnitřní prostředí. Důležitá je samozřejmě následná a dokonalá drenáž abscesu. Definitivní řešení je pak vhodné provést až po úpravě stavu a stabilizaci jak celkového stavu nemocného, tak i lokálního nálezu. Tento interval může být různě dlouhý a někdy dosahuje až několika měsíců.

**Malnutrice:** Malnutrice je velmi častou (téměř pravidelnou komplikací) píštělí gastrointestinálního traktu. To je dáno především tím, že vznik píštělí bývá spojen s vlekým onemocněním gastrointestinálního traktu (zejména Crohnova choroba, stenozující nádory gastrointestinálního traktu) a nebo s opakovanými chirurgickými výkony na trávicí trubici. Malnutrice typu kwashorku totiž vzniká v pooperačním období poměrně rychle. Hladovění za tak zvaných stresových podmínek je autokatabolický proces, kdy dospělý jedinec ztrácí až 1 kg svaloviny denně. Po 14 dnech takového stavu jsou regenerační možnosti téměř vyčerpány a možnost zhojení anastomóz na traktu jsou vyčerpány. U nemocných s píštělí je však třeba zajistit nutriční stav organismu. To je možné jak enterální, tak i parenterální cestou. Při enterální výživě je výhodné zavést konce sondy pod vnitřní ústí píštěle. Tak je možno zajistit výživu fyziologickou cestou a přitom není zvýšen výdej z píštěle. Enterální či perorální výživu je možno podat rovněž nemocnému s píštělí na distální části střeva tlustého. Podmínkou je v tomto případě však vždy dokonalá drenáž píštěle, neboť při zvýšeném množství stolice v tlustém střevě stoupá riziko infekčních komplikací.

Během umělé výživy by měla být zajištěna dodávka energie a mikronutrientů (cukry, tuky a bílkoviny) ve vyrovnaném energetickém poměru:

Cukry: Tuky: Bílkoviny (aminokyseliny) = 55 %: 30 %: 15 %

Podíl bílkovin (event. aminokyselin) se zvyšuje během kritického stavu (zejména v pooperačním období nebo během septických komplikací). Samozřejmou součástí nut-

riční podpory je úhrada všech elektrolytů (jak bylo uvedeno výše). Během nutriční podpory nesmíme zapomínat ani na hrazení vitaminů a stopových prvků, jejichž tělesné zásoby se rychle snižují.

#### Literatura

1. Foster CEIII, Lefor AT. General management of gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am* 1996;76:1019.
2. Fukuchi S et al. Nutrition support of patients with enterocutaneous fistulas. *Invited Rev Nutr Clin Pract (NCP)* 1998;13:59.
3. Meguid MM, Campos ACL. Nutritional management of patients with gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am* 1996;76:1035.
4. Ryan JA et al. Enteric fistulas. In: Rombeau JL, Caldwell MD eds. *Clinical Nutrition, vol II Parenteral nutrition*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986:419.
5. Sitges-Serra A et al. Management of postoperative enterocutaneous fistulas; the roles of parenteral nutrition and surgery. *Br J Surg* 1982;69:147.
6. Sobotka L. (editor), *Basics in Clinical Nutrition*. Praha: Galén, 2000.

### Barrettův jícen

*S. Rejchrt<sup>1</sup>, J. Nožička<sup>2</sup>, J. Bureš<sup>1</sup>*

II. interní klinika, Komplementární centrum vnitřního lékařství (KCVL)<sup>1</sup>,  
Fingerlandův ústav patologie<sup>2</sup> FN Hradec Králové

Barrettův jícen (BJ) představuje získanou změnu slizniční výstelky distálního jícnu, která ohrožuje nemocného vznikem adenokarcinomu. Kritéria nezbytná ke stanovení diagnózy BJ zaznamenala v průběhu desetiletí podstatné změny, které vedly k mnoha nedorozuměním kliniků i výzkumníků. Norman Barrett popsal v roce 1950 (1) ulcerace v tubulární struktuře vystlané žaludečním typem epitelu, o kterých se domníval, že je to žaludek vytažený do mediastina při vrozeně krátkém jícnu. V roce 1957 uznává svůj omyl a píše o „dolním jícnu vystlaném cylindrickým epitelem“ (2). Ke sjednocení histologických popisů epitelu v BJ dochází až v roce 1957, kdy Paull (3) definuje tři typy epitelů: zvláštní typ tzv. specializované intestinální metaplazie a dále epitel junkční a žaludečního fundu. V šedesátých letech převládá názor o získané etiologii BJ jako důsledku refluxní choroby jícnu (RCHJ) a v sedmdesátých letech byla objevena souvislost mezi BJ a adenokarcinomem jícnu vycházejícím ze SIM.

American College of Gastroenterology definuje BJ (4) jako endoskopicky patrnou změnu jicnové sliznice jakékoliv délky s histologicky potvrzenou intestinální metaplazií z biopsie jícnu při odlišení intestinální metaplazie v kardii. BJ do 3 cm délky se označuje jako krátký, nad 3 cm jako dlouhý segment.

Diagnóza BJ je tedy založena na nálezů endoskopickém a histologickém. Endoskopista musí bezpečně určit přechod dlaždicobuněčného a cylindrického epitelu (Z-linii) a lokalizaci makroskopicky patrné změny sliznice jícnu. Úloha patologa spočívá v průkazu a určení typu intestinální metaplazie a dále ve stanovení eventuální dysplazie. K bližšímu rozpoznání jednotlivých typů intestinální metaplazie používá patolog barvení Alcianovou modří (při pH 2,5), barvení PAS a high iron diamine k průkazu sulfomucinů u inkompletní kolonické intestinální metaplazie, v jejíž přítomnosti spočívá riziko vzniku adenokarcinomu. S ohledem na dysplazii jsou následující patologické

závěry: dysplazie nezjištěna, přítomna lehká či těžká dysplazie (LGD či HGD) a přítomnost dysplazie je nestanovitelná (patolog nedokáže odlišit regenerativní změny při refluxu od LGD).

Metaplazie představuje proces, kdy dochází k náhradě jednoho typu zralých buněk za jiný, nejčastěji v důsledku chronického zánětu. V případě BJ je příčinou metaplazie gastroesofageální reflux (synergické působení kyselého a biliárního refluxu), hojení slizničních defektů při refluxní esofagitidě nemá na vzniku BJ větší význam. Za rizikové faktory pro vznik BJ jsou považovány hiátová hernie, duodenogastrický reflux, prodloužená jicnová clearance a snížený klidový tlak dolního jicnového svěrače.

Cílem screeningu a dispenzarizace nemocných s RCHJ a BJ by mělo být snížení letality na adenokarcinom jícnu včasnou identifikací dysplazie ještě před vznikem karcinomu či záchtem časného karcinomu. Určitou limitací pro screening a dispenzarizaci představuje vysoká prevalence symptomatické RCHJ v populaci (8–12 %), nízká prevalence BJ v symptomatické populaci s RCHJ (10–15 % nemocných indikovaných k horní endoskopii pro symptomy RCHJ), nízká incidence adenokarcinomu v BJ (0,5 % ročně) a vysoká prevalence asymptomatické RCHJ u pacientů s pokročilým adenokarcinomem jícnu (40 %). V rámci screeningu by měli nemocní starší 45 let s mnohaletou anamnézou refluxních obtíží podstoupit horní endoskopii. Za standardní postup při rozpoznání BJ se považují 4kvadrantové biopsie v 2cm intervalech. Při nálezů BJ následuje dispenzarizace, přičemž frekvenci kontrolních endoskopií určuje přítomnost a stupeň dysplazie.

Hlavními úkoly v léčbě pacientů s BJ je eliminace symptomů RCHJ, zhojení refluxní esofagitidy a odstranění metaplastického epitelu. Konečným cílem by mělo být snížení četnosti výskytu adenokarcinomu jícnu.

Nemocní s BJ mají větší kyselý gastroesofageální reflux, a tudíž potlačení symptomů RCHJ může vyžadovat větší (dvojnásobnou) dávku inhibitorů protonové pumpy. Nemocní s přetrvávající regurgitací při léčbě či s extraesofageálními projevy RCHJ představují vhodné kandidáty pro antirefluxní chirurgický zákrok, který však obvykle nevede ke zmenšení BJ. BJ může být náhodně nalezen i u pacientů bez zřejmé refluxní symptomatologie, léčebný pokus s inhibitory protonové pumpy může být přínosem i pro tuto skupinu nemocných. Zatím není jasné, zda konečným cílem má být potlačení symptomů RCHJ či úplné potlačení kyselého refluxu (verifikované pH metrií), protože ani úplná eliminace kyselého refluxu nevede ke zmenšení BJ.

Skutečnost, že poškození epitelu v BJ za následné výrazné redukce kyselého refluxu vede k odstranění metaplastického epitelu a jeho náhradě epitelem dlaždicobuněčným, dala podnět k vzniku různých endoskopických ablačních technik. Používá se elektrokoagulace, argonová plazmatická koagulace, laser, fotodynamická léčba a endoskopická slizniční resekce. Nejpoužívanější ablační technikou pro nemocné s HGD je fotodynamická léčba (v České republice zatím nedostupná), nadějná se nově jeví endoskopická slizniční resekce.

Chirurgická resekce jícnu s kompletním odstraněním premaligního epitelu představuje jedinou ověřenou metodu eliminující riziko vzniku adenokarcinomu u pacientů s BJ (5). Esofagektomie je však zatížena letalitou záviselou na množství prováděných výkonů ročně. V centrech ročně provádějících více jak 15 výkonů se udává letalita 2,7 %, pro 4–15 esofagektomií ročně 12,7 % a v centrech s méně než 4 výkony za rok 16 %.

## Literatura

1. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and „oesophagitis“. Br J Surg 1950;38:175-82.
2. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. Surgery 1957;41:881-94.
3. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. N Engl J Med 1976;295:476-80.
4. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2002;97:1888-95.
5. Fennerty MB. Barrett's esophagus. In: Irvine JE, Hunt RH. Evidence Based Gastroenterology. London: Hamilton, 2001:40-50.

### Intraoperační enteroskopie Vlastní zkušenosti z období 1995-002

M. Kopáčová<sup>1</sup>, J. Bureš<sup>1</sup>, S. Rejchrt<sup>1</sup>, M. Široký<sup>1</sup>, J. Bedrna<sup>2</sup>

II. interní klinika, Komplementární centrum vnitřního lékařství (KCVL)<sup>1</sup>,  
Chirurgická klinika<sup>2</sup> FN Hradec Králové

Intraoperační enteroskopie je specializovanou vyšetřovací a terapeutickou metodou onemocnění tenkého střeva (1,2,3). První vyšetření popsané v literatuře bylo provedeno v roce 1976.

**Metodika vyšetření:** Pacienta vyšetřujeme za chirurgické asistence v průběhu operačního výkonu na chirurgickém sále v celkové anestezii. Nemocný je v poloze na zádech, intubován, má zavedenu nasogastrickou sondu (pro průběžnou desuflaci žaludku) (2,3). Profylakticky podáváme antibiotika, pacient je připraven fosfátovými solemi stejně jako ke koloskopickému vyšetření. Endoskop a veškerá akcesoria, která používáme při výkonu, musí být sterilní. Na našem pracovišti volíme k přístupu do tenkého střeva zásadně cestu enterotomie (přístroj lze zavádět i ústy přes žaludek do tenkého střeva, asistence chirurga může probíhat i laparoskopicky) (2). Sterilní přístroj přinášíme na sál, kde si jej převezme chirurgická instrumentárka a spolu s endoskopistou zavede pracovní část endoskopu do laparoskopického rukávku, který fixuje na hlavici endoskopu. Sterilní rukávek zabraňuje zanesení mikrobů do operačního pole při vysouvání endoskopu ze střeva (pracovní část přístroje kontaminovaná střevním obsahem se vsouvá zpět do igelitového rukávku). Chirurg zakládá enterotomii s cirkulárním stehem v polovině tenkého střeva, po zavedení přístroje stáhne steh okolo pracovní části endoskopu, a tím umožní insuflaci (vzduch neuniká enterotomií). Nevyšetřovaná polovina tenkého střeva je chráněna před nežádoucí insuflací nasazením svorky v blízkosti enterotomie, stejně jako tračník (svorka na terminálním ileu). Na rozdíl od běžné endoskopie přístroj nezavádí endoskopista, ale chirurg (nasouvá střevo na přístroj manuálně). Současně vizuálně kontroluje, aby nedocházelo k nepřiměřenému tahu za okruží střeva. Nejprve vyšetřujeme orální část střeva (menší bakteriální kontaminace). Vyšetřovanou polovinu střeva prohlížíme při zasouvání i vysouvání přístroje. Na závěr střevo intenzivně desuflujeme a chirurg přesouvá svorku na druhou stranu od enterotomie (tedy orálně), pokračujeme ve vyšetření aborálním směrem. Chirurg sleduje průběh vyšetření (endoskopický obraz) na obrazovce monitoru. Tím je usnadněna spolupráce a koordinace vyšetření (1). Endoskopický obraz při intraoperační enteroskopii je odlišný od

standardního enteroskopického obrazu a pro správné hodnocení je nutná velká zkušenost endoskopisty (3).

Intraoperační enteroskopie je metodou umožňující endoskopické vyšetření celého tenkého střeva. Cílem je identifikovat lokální patologický nálezu a následně jej endoskopicky či chirurgicky vyřešit. Endoskopická část výkonu by měla vždy trvat méně než 30 minut (2).

#### Hlavní indikace vyšetření

- ložiskové postižení tenkého střeva (mimo dosah push-enteroskopie)
- krvácení do gastrointestinálního traktu z nejasného zdroje (po předchozím negativním nálezu při komplexním vyšetřovacím programu)
- nejasný rentgenologický nálezu při vyšetření tenkého střeva

#### Kontraindikace

- nesouhlas pacienta
- náhlá příhoda břišní, včetně perforace
- relativní - oběhově nestabilní nemocný

**Vlastní zkušenosti:** První vyšetření jsme provedli v únoru roku 1995. Od té doby jsme indikovali k intraoperační enteroskopii celkem 18 nemocných (do června 2002).

Nejčastější indikací k vyšetření je krvácení do trávicího traktu z neurčeného zdroje. Na druhém místě je ložiskové postižení tenkého střeva (polyp, tumor). Vyšetření je metodou volby pro nemocné s Peutzovým-Jeghersovým syndromem (2). Ti bývají často akutně laparotomováni pro náhlou příhodu břišní při obturaci tenkého střeva polypem nebo při intususcepci střeva v místě polypu. Metoda umožňuje odstranění všech větších polypů z celého tenkého střeva z jedné enterotomie, bez resekcí. Zárok opakujeme podle potřeby v odstupu několika let (orientujeme se podle nálezu na enteroklyze).

Intraoperační enteroskopie se nám rovněž osvědčila u nemocných s klinickým podezřením na hormonálně aktivní tumor tenkého střeva. Primární tumor (v našem souboru karcinoid) může být velmi malý (několik milimetrů) a pro chirurga nedetekovatelný. Endoskopicky nalezené drobné ložisko chirurg označí stehem a po ukončení endoskopického výkonu pak označenou oblast exciduje či resekuje.

V souboru našich 18 pacientů bylo 6 mužů a 12 žen, průměrný věk vyšetřených osob byl 52,5 roku, nejstarší nemocný bylo 83 let, nejmladší pacientce 21 let.

Nejčastější indikací k intraoperační enteroskopii bylo krvácení z nejištěného zdroje (13 nemocných), dále polypektomie vícečetných polypů u Peutzova-Jeghersova syndromu (2 nemocní), suspekce na hormonálně aktivní tumor (2 nemocní), řadu let trvající celiakie k vyloučení lymfomu střeva (1 nemocná). Osvědčilo se nám připravit pacienty k výkonu na interním gastroenterologickém lůžku, operace pak probíhá „ambulantním“ způsobem - tj. nemocný odchází na operační sál z našeho oddělení a vrací se prakticky ihned po výkonu na lůžko naší gastroenterologické jednotky intenzivní péče.

Intraoperační enteroskopický nálezu u nemocných v našem souboru byl následující: cévní malformace 5x, ulcerace tenkého střeva 5x, krvácející polyp (histologicky chylangiom) 1x, mnohočetné hamartomy 2x, hormonálně aktivní tumor 2x, morbus Rendu-Osler-Weber 1x, celiakie 1x, Henochova-Schönleinova purpura 1x, normální nálezu 2x.

Intraoperační enteroskopie je nezastupitelnou metodou, která umožňuje vyšetřit celé tenké střevo. Současně je její výhodou možnost okamžitého řešení patologického

nálezu ať už endoskopistou či chirurgem. Velmi důležitá je správná indikace vyšetření (invazivní vyšetření v celkové anestezii). Neméně důležitá je výborná mezioborová spolupráce celého týmu. Na našem souboru je patrna efektivnost metody při dobré indikaci – z celého souboru 18 pacientů byl pouze u dvou nemocných normální nález na tenkém střevě. U nemocných indikovaných k intraoperační enteroskopii pro krvácení jsme ve všech případech ošetřili endoskopicky či chirurgicky zdroj krvácení, pouze jedna nemocná se vrátila s rekrvácením za 6 měsíců po zákroku (intraoperačním nálezem byly vícečetné ulcerace tenkého střeva a cévní malformace). U dvou nemocných indikovaných k polypektomii pro mnohočetné hamartomy se podařilo polypy odstranit endoskopicky pouze z jediné laparotomie, nedošlo k další ztrátě tenkého střeva (v anamnéze mají nemocní opakované resekce pro ileózní stavy). Hormonálně aktivní tumory byly řešeny radikálně chirurgicky v průběhu výkonu. Neměli jsme žádnou komplikaci výkonu (v literatuře popisované lacerace sliznice, perforace, pooperační ileus, ischemizace střeva) (1). Pooperační průběh byl ve všech případech nekomplikovaný.

Intraoperační metoda je vysoce specializovaným vyšetřením, které by mělo být soustředěno do center s dostatečnou zkušeností s push-enteroskopií (včetně zákroků terapeutických). Důležitá je velmi pečlivá indikace k intraoperační enteroskopii, po vyčerpání ostatních neinvazivních nebo méně invazivních metod.

#### Literatura

1. Adrain AL, Krevsky B. Enteroscopy in patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin. Dig Dis 1996;14:345–55.
2. Bureš J, Rejchrt S. Enteroskopie. In: Vyšetření tenkého střeva a Enteroskopický atlas. Bureš J, Rejchrt S a kol., eds. Praha: Grada Publishing, 2001.
3. Bureš J, Rejchrt S, Široký M, Kopáčová M. Enteroskopie: diagnostické a terapeutické možnosti endoskopického vyšetření tenkého střeva. Interní medicína pro praxi 2000;2:34–6.

## POKYNY AUTORŮM

Lékařské zprávy uveřejňují práce, které slouží k informovanosti a k dalšímu vzdělávání lékařů v celém našem státě, zejména v oblasti léčebně-preventivního působení lékařské fakulty v Hradci Králové. Jejich cílem je seznamovat lékařskou veřejnost především s výsledky teoretické a klinické činnosti pracovníků této fakulty. Záměrem redakce je publikovat hlavně taková sdělení, která budou mít význam pro práci odborných lékařů v nemocnicích i v terénu, praktických a posudkových lékařů, a která napomohou dalšímu sblížení lékařů v praxi s lékařskou fakultou. Proto práce teoretických i klinických pracovníků mají být koncipovány s tímto zřetelem.

Do časopisu Lékařské zprávy se přijímají původní klinické, experimentální a teoretické práce, kasuistická sdělení, souborné referáty vyžádané redakcí a drobné zprávy.

### 1. PŮVODNÍ PRÁCE

Největší přípustný rozsah je 8 stran včetně tabulek, grafů a literárních odkazů, kterých nesmí být více než 20. Práce má obsahovat:

- a) jasně a stručně formulovaný **souhrn** (i v angličtině)
- b) **klíčová slova** (key words) v angličtině (maximálně 5)
- c) stručný a výstižný **úvod** s jasnou formulací problému a cíle práce
- d) **materiál a metody** s přesným definováním klinického či experimentálního souboru s popisem použitých metod
- e) **výsledky** obsahující pouze zjištěná fakta s použitím tabulek nebo grafů
- f) **diskusi** k uvedeným výsledkům s vlastní interpretací a polemikou s jinými pracemi

### 2. KASUISTICKÁ SDĚLENÍ

Největší přípustný rozsah je 5 stran včetně tabulek, grafů a literárních odkazů, kterých nesmí být více než 10. Práce má obsahovat:

- a) **souhrn** (i v angličtině) – jako u původní práce
- b) **klíčová slova** (key words) v angličtině
- c) **úvod** – jako u původní práce
- d) **klinická data** s uvedením pouze těch výsledků, které mají pro danou problematiku význam
- e) **diskusi**

### 3. SOUBORNÉ REFERÁTY

Největší přípustný rozsah je 12 stran včetně významných literárních odkazů (maximálně 20). Je vhodné referát členit do kapitol se stručným nadpisem. I zde prosíme uvést **klíčová slova** a **souhrn** i v angličtině.

### 4. DROBNÉ ZPRÁVY

Podávají stručnou a výstižnou informaci o životě a práci na lékařské fakultě (zprávy z konferencí, sjezdů, studijních pobytů, příležitostně články k životním jubileím apod.). Největší přípustný rozsah jsou 2 stránky, autor se podepisuje plným jménem pod zprávu.

### ÚPRAVA RUKOPISU

Text práce dodávejte na disketě i ve vytištěné formě (2 exempláře).

Dodržujte jednotný formát stránky (textový editor Word, typ písma Times New Roman, velikost 12, řádkování 1,5).

Nedělte slova. Nezarovnávejte okraje. Enter se používá pouze na ukončení odstavce!

První řádek odstavce neodsazujte.

Zvýraznění Vašeho textu se provede při sazbě. Všechna zvýraznění vyznačte ve vytištěném textu (kurzíva – podtrhnout vlnovkou, tučné – podtrhnout čarou. Hierarchii nadpisů označujte dle vaší představy, vždy jednotně v celém textu – např. různými barvami).

Klíčová slova anglicky (podle systému Index Medicus).

**Pravopis** – redakce se řídí Akademickými pravidly českého pravopisu a dodatky k PČP.

## GRAFICKÁ ÚPRAVA

- a) název práce,
- b) plná jména a příjmení všech autorů bez titulů
- c) oficiální název pracoviště
- d) souhrn (summary) včetně názvu práce
- e) klíčová slova (key words, 5 hesel maximálně)
- f) vlastní text
- g) literatura
- h) kontaktní adresa prvního autora s tituly

Seznam literárních odkazů se uvádí pod nadpisem „Literatura“ v **abecedním** pořadí podle příjmení prvního autora: příjmení autora(ů), zkratky křestních jmen, tečka, název práce, tečka, mezinárodní zkratka časopisu (dle Index Medicus), rok, středník, svazek, dvojtečka, strana od-do. Literární odkazy v textu se udávají číslem citace v závorce. Uvádějí se všichni autoři, pokud jejich počet není vyšší než šest. Při větším počtu autorů se uvedou první tři s dodatkem „et al.“

Příklady správných citací:

### 1. Standardní články

You Ch, Lee KY, Chey RY, Manguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311–4.

### 2. Práce v Supplementech

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). *Blood* 1979;54(suppl 1):26a.

### 3. Knihy a jiné monografie

Elsen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974:406.

### 4. Kapitola v knize

Weinstein L, Swatz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: W B Saunders, 1974:457–72.

### 5. Disertace

Cairns RB. *Infrared spectroscopic studies of solid oxygen (Dissertation)*. Berkeley, California: University of California, 1965. 156pp.

## DOKUMENTACE

**Tabulky** začleňujte na závěr práce, číslyte arabskými číslicemi. Žádané grafické členění vyznačte v tištěné předloze.

**Grafy, obrázky, fotografie nebo diapositivy a pérovky** (schémata, kresby) se číslyte arabskými číslicemi tužkou na zadní straně dokumentace spolu se jménem autora.

Na zvláštní příloze musí obsahovat výstižnou **legendu**.

Stejně vyznačit po pravé straně rukopisu umístění dokumentace v textu.

Neuvádějte jména nemocných ani jejich iniciály a registrační čísla.

Adresa redakce Lékařských zpráv:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové,

Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové,

tel.: 495 816 532, e-mail: machackovam@lfhk.cuni.cz

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2003;48(1-2)

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

Vydala Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum,  
Ovocný trh 3, 116 36 Praha 1, pro Lékařskou fakultu v Hradci Králové

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., doc. MUDr. J. Mokrý, Ph.D., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,  
MUDr. I. Tůma, CSc., doc. MUDr. L. Vodičková, CSc., prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Mgr. Marcela Macháčková

Adresa redakce:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, redakce,  
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové  
Tel.: 495 816 532  
E-mail: machackovam@lfhk.cuni.cz

Polygrafická výroba: Tiskárna Aldis a.s., Eliščíno nábřeží 375, 500 02 Hradec Králové

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v březnu 2003