

NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

Některé imunopatologické rysy autoimunitních chorob štítné žlázy se vyskytují také u systémových chorob pojiva

V návaznosti na předchozí článek o klinických projevech některých tyreopatií na muskuloskeletálním aparátu předkládají autoři literární poznatky o zjištěných společných rysech autoimunitních dějů těchto nemocí. Speciální pozornost zaměřují na HLA systém, na rozvoj autoimunity pod vlivem virových infekcí, velká kapitola je věnována roli cytokinů pro rozvoj autoimunity u těchto stavů. Nechybí ani poznatky o úloze zvýšené exprese adhezivních molekul a o vlivu hormonů na imunitní reakce. Tyto nové poznatky přinášejí do určité míry i možnosti cíleného terapeutického zásahu do imunopatologického děje, např. podávání monoklonálních protilátek anti-TNF-alfa u revmatoidní artritidy či chronické hepatitidy B a C (str. 153).

Přítomnost protilátek proti tyreoglobulinu a tyreoperoxidáze v séru je významně zvýšena u nemocných s difuzními nemocemi pojiva

Autoimunitní tyreopatie (Hashimotova thyroditis a Gravesova-Basedovova struma) jsou laboratorně charakterizovány přítomností protilátek proti antigenům štítné žlázy v 76–100 %

případů. U starších zdravých osob se tyto protilátky také objevují, ale jen v nízkém procentu (8–18 %). Autoři z II. interní kliniky (Soukup, Ryška, Bradna, Hrnčíř) rozebírají literární poznatky o výskytu protilátek proti antigenům štítné žlázy a klinicky manifestních autoimunitních tyreoiditid u pacientů s jednotlivými typy difuzních nemocí pojiva (str. 161).

Nové poznatky o patogenezi aterosklerózy a rozvoj diagnostiky jejích časných stadií umožňují efektivnější terapii

Ateroskleróza středních a velkých tepen má za následek postupné zužování lumina těchto cév s klinickými projevy ischemie orgánů jimi zásobovaných. Patogeneze aterosklerózy je komplexní děj, v němž hrají závažnou roli zejména poruchy lipidového metabolismu, dysfunkce endotelové výstelky, arteriální hypertenze, poruchy hemostázy a celá řada dalších faktorů (např. kouření, cukrovka, hyperhomocystenemie a další). Autoři přehledového článku (Blažek, Malý, Bláha) sumarizují současné poznatky o patogenezi aterosklerózy, možnostech časně diagnostiky jejích klinických projevů, prevenci a terapeutickém ovlivnění sklerotických cévních změn (str. 169).

Narůstající počet paracentéz při klesajícím počtu ošetřených pacientů pro akutní otitis media na ORL klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové – proč?

Akutní zánět středouší je častým onemocněním dětského věku a jeho symptomatologie se vyznačuje výrazným zhoršením příznaků v nočních hodinách. Na ORL klinice FN v Hradci Králové vyšetřili a léčili v letech 1999–2001 ambulantně 11621 nemocných s akutním zánětem středouší. Přestože se počet pacientů mezi roky 1999–2001 snižoval (4265–3874–3482), počty paracentéz naopak stouply (385–389–528). Autoři z ORL kliniky (Dršata, Lánský, Čelakovský, Haas) analyzují tato data a pokoušejí se vysvětlit, proč ošetřující lékaři v poslední době častěji indikují paracentézu a proč jsou mezi stejně erudovanými lékaři ORL kliniky velké rozdíly v jejím provádění (str. 179).

Chybná indikace zavedení cervikokapitální protézy v léčbě zlomeniny krčku stehenní kosti u starších nemocných vede často k aseptickým komplikacím a k reoperacím

Cervikokapitální endoprotézy jsou i v dnešní době jednou z možností v řešení zlomenin a porazových stavů v oblasti hlavice a krčku femuru u starších pacientů nebo u nádorových a metastatických

procesů v oblasti hlavice femuru. Hlavní indikací k jejich použití u starších nemocných je porucha životně důležitého orgánu, špatný psychický stav pacienta nebo pokročilé degenerativní změny v oblasti kyčelního kloubu. Nesprávná indikace k zavedení cervikokapitální protézy vede často ke komplikacím a je nutno provést reoperaci. Lékaři z ortopedické kliniky FN (Procházka, Urban) prezentují ve své práci soubor 27 nemocných, u nichž bylo potřeba pro komplikace cervikokapitální protézu vyjmout a nahradit ji totální endoprotézou (str. 185).



Konverze CKP na TEP Beznoska.

Komplikovaná silikóza se může vyvinout až za několik let i při krátkodobé expozici prachu s obsahem oxidu křemičitého

Onemocnění silikózou má v ČR klesající tendenci, přesto se lze i v současnosti setkat se závažnými formami komplikovaných silikóz. Dr. Hassmanová z Kliniky nemocí z povolání LF UK a FN v Hradci Králové rozebírá případy 3

pracovníků, u nichž se objevila komplikovaná silikóza po krátké expozici SiO₂ (tryskání křemičitým pískem) až za několik let po skončení zaměstnání (str. 193).



Komplikovaná silikóza.

Původní PCR metoda na detekci DNA patogenních leptospiróz v různém biologickém materiálu urychlí diagnostiku této závažné infekce

Diagnostika leptospiróz je nesmírně obtížná klinicky a její potvrzení

v mikrobiologické laboratoři je většinou dáno až vzestupem titru sérových protilátek po 10 a více dnech. Autoři ze společného pracoviště ÚKBD a ÚKM (Laboratoř molekulárně biologických metod) Fakultní nemocnice v Hradci Králové (Čermáková, Plišková, Ryšková, Prausová, Prášil, Hanovcová) seznamují čtenáře s nově vyvinutou PCR metodou na detekci DNA patogenních leptospiróz a prezentují první výsledky získané vyšetřením vzorků krve, moči, likvoru a broncho-alveolární laváže. Vyšetření metodou PCR může přímo detekovat DNA patogenních leptospiróz s velkou citlivostí v krvi již na počátku horečnatého období ve stadiu bakteremie, a tím urychlit zahájení antibiotické léčby (str. 207).

Rubrika **Ze života fakulty** přináší soubor autoreferátů přednášek, které zazněly na IX. hradeckém internistickém dnu 3. 10. 2003. (str. 215).

**Další časopis Lékařské fakulty v Hradci Králové
- Acta Medica (Hradec Králové) obsahuje následující práce:**

Acta Medica 2004 Vol. 47 No. 2

Abstracts from "The Eighth Scientific Conference of the Charles University Faculty of Medicine and University Hospital", 28 January 2004, Hradec Králové

Emil Rudolf, Miroslav Červinka
Depletion of endogenous zinc stores induces oxidative stress and cell death in human melanoma cells

Otakar Krs, Dáša Slížová, Jan Burkert, Jaroslav Špatenka, Petr Hottmar
Impact of processing on surface structure of human cardiac valve allografts

Demetrio Tamiolakis, Ioannis Venizelos, Constantine Simopoulos, Maria Lambropoulou, Athanasia Kotini, Theodoros Jivannakis, George Alexiadis, Panagiotis Boglou, Nikolas Papadopoulos
Does neoplastic cholecystokinin expression reflect the embryonal pattern of the protein? A study in human pancreas

Kamil Kuča, Lucie Ševelová-Bartošová, Gabriela Krejčová-Kunešová
In vitro reactivation of acetylcholinesterase inhibited by cyclosarin using bisquaternary pyridinium

aldoximes K005, K033, K027 and K048

Jiří Kassa
The influence of the time of antidotal treatment administration on its effectiveness against tabun-induced poisoning in mice

Jiří Cabal, Kamil Kuča, Lucie Ševelová-Bartošová, Vlastimil Dohnal
Cyclodextrines as functional agents for decontamination of the skin contaminated by nerve agents

Demetrio Tamiolakis, Ioannis Venizelos, Maria Lambropoulou, Anna Efthymiadou, Vasiliki Arvanitidou, Panagiotis Tsikouras, Gerasimos Koutsougeras, George Chimonis, Demetrio Karamanidis, Sophia Barbagadaki, Sylva Nikolaidou, Evagelia Seliniotaki, Panagiotis Boglou, Nikolas Papadopoulos
Altered intrahepatic hematopoiesis in neonates from women with pregnancy induced hypertension/pre-eclampsia

Merih Bayram, Hakan Boyunaga, Kemal Diribas, Guler Ozer, Emin Ozgur Akgul, M Kemal Erbil
The detection of urinal neopterin concentration increases the efficiency

of cervical smear in the diagnosis of cervical cancer

Hoci Kemal Erdemli, Bahattin Adam, Nüket Bavbek
Pyrimidine 5'nucleotidase I and II activities in acute leukaemias

Günfer Turgut, Sebahat Turgut, Osman Genc, Ayfer Atalay, Erol Ömer Atalay
The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Turkish athletes and sedentary controls

Samer Kasabah, Antonín Šimůnek
One-stage maxillary sinus grafting using a modified surgical concept

Ivo Šteiner
Karl Rokitsansky: his Bohemian years and his relationship with Jan Evangelista Purkyně. On the occasion of bicentenary of birth

Dáša Slížová
Werner PLATZER: Locomotor System. Color Atlas of Human Anatomy, Vol. 1.

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

VZÁJEMNÉ VZTAHY MEZI IMUNOPATOLOGIÍ REVMATICKÝCH NEMOCÍ A TYREOPATIÍ

Tomáš Soukup, Petr Bradna, Zbyněk Hrnčíř

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika

Summary: The immunopathology and its relationships between rheumatic diseases and diseases of thyroid gland.

The association between rheumatological and thyroid disorders has long been known. A common indicator of connective tissue diseases (CTD) and most thyroid gland diseases is autoimmunity. Pathogenesis of autoimmune diseases are clearly associated with many factors, such as genetic, hormonal, and environmental factors as well as immune defects. These factors, referred to as the mosaic of autoimmunity, can interact in numerous combinations that may explain the diversity of autoimmune disease and the association of autoimmune diseases in the same patient. Autoimmune thyroid diseases include either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. These diseases are associated with other disorders (rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, polymyalgia rheumatica – giant-cell arteritis, polychondritis) that are associated with HLA-B8 and DR3 haplotypes.

Key words: Autoimmune thyroiditis; Systemic lupus erythematosus; Rheumatoid arthritis; Systemic sclerodermia; Polymyositis/Dermatomyositis

Souhrn: Asociace mezi revmatologickými a endokrinními nemocemi je již dlouho velmi dobře známa. Společným znakem difuzních nemocí pojiva a většiny nemocí štítné žlázy je autoimunita. Vznik autoimunitní nemoci je zřetelně spojen s mnoha faktory: genetickými, hormonálními, faktory zevního prostředí a defekty v imunitním systému. V chápání etiopatogeneze se hovoří o celé mozaice působků, která je příčinou rozmanitosti projevů autoimunitních nemocí a jejich asociací. Představiteli autoimunitní tyreoiditidy jsou Hashimotova a Gravesova-Basedovova tyreoiditida. Tyto nemoci jsou sdružovány s jinými autoimunitními nemocemi (revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom, systémová skleróza, polymyalgia revmatica, obrovskobuněčná arteritida, polychondritida apod.), které souvisejí s HLA-B8 a DR3 haplotypy.

1. Úvod

Před 40 lety byl poprvé prokázán imunopatologický základ některých tyreoiditid. Podařilo se totiž zjistit, že postižení autoimunitním zánětem je jednou z hlavních příčin dysfunkce většiny endokrinních orgánů. Imunopatologický proces nacházíme také u systémových autoimunitních nemocí pojiva, označovaných podle obecně přijaté nomenklatury a klasifikace jako difuzní nemoci pojiva (5). Pátrá se po možných společných mechanismech orgánově specifické a systémové autoimunity a jejich prolínání/překrývání.

Těžištěm nenádorové patologie štítné žlázy u dospělých jsou imunopatologické tyreopatie. Pro svou frekvenci, včetně projevů na pohybovém aparátu, jsou setrvale jedním z předmětů mezioborové spolupráce především z těchto přístupů: endokrinologického, revmatologického a imunologického. Metodologickou základnou jsou hlavně zobrazovací techniky, morfologická vyšetření (histologie, cytologie), testování hormonální dysfunkce a široká paleta imunologických testů od definovaných orgánově specifických autoprotilátek až po HLA systém.

2. Etiopatogeneze autoimunitních nemocí

Je známo, že není jen jeden etiologický činitel vzniku autoimunitní nemoci, nýbrž jde o souhru faktorů, jako jsou např. genetická predispozice, apoptóza, vlivy hormonální a vnějšího prostředí, např. infekce aj. V celkové predispozici jde o průmět dílčích vlivů do teorie mnohočetných průsečíků. Jde o mozaiku působků, které v souhrnu představují podmínky pro vznik patologické autoimunity.

2.1 HLA systém

HLA systém tvoří skupina genů. U některých z nich je prokázána pozitivní asociace s určitými chorobami. Mnohá z autoimunitních nemocí je asociována s HLA antigeny II. třídy, nejčastěji HLA-DR3, viz tabulka 1 (2). Geny pro tyto antigeny jsou součástí kombinace genů (tzv. haplotyp), která kóduje HLA-molekuly. Některé zřejmě souvisejí s produkcí určitých protilátek, například DR3 je asociovaný s tvorbou autoprotilátek proti antigenům Ro a La, dsDNA, Sm. Imunologický cluster B8, DR3 a DR5 je typický pro HT, GB, SLE, RA, SS, MCTD, PM (4,6). V přístupu k etiopatogenezi je však problémem fakt, že část těchto nemocných zmíněné antigeny nemá. V tomto ohledu jsou zde známé rozdílnosti při geografické variabilitě a v různých etnických skupinách. Prevalence DNP kolísá mezi různými částmi kontinentů a bývá vyšší u některých etnických skupin, zejména v Severní Americe (RA, SLE). Například SLE je 2x až 3x

Tab. 1: Antigeny HLA- systému a revmatická onemocnění u slovenské populace (2).

	frekvence HLA-DR3 antigenu u nemocných
Systémový lupus erythematodes	55,1 %
Primární Sjögrenův syndrom	70,6 %
Sjögrenův syndrom + anti-Ro/La	84,6 %

častější u amerických černochů než u obyvatel kavkazského původu; podobná četnost je uváděna rovněž u asijských populací.

2.2 Vliv virové infekce na vznik autoimunity

Expresí HLA antigenů může být indukována virovým nebo jiným podnětem, což může vést ke klinické manifestaci autoimunitního onemocnění nebo k jeho relapsu. Příkladem je vztah mezi virem hepatitidy C a autoimunitní tyreoiditidou (AT). Byla prokázána vysoká prevalence anti-HCV protilátek u nemocných s HT (7) a zároveň zvýšená frekvence antityreoidálních protilátek včetně dysfunkce štítné žlázy u nemocných s chronickou hepatitidou C (18). Přesto je spojení mezi hepatitidou C a onemocněním štítné žlázy dosud málo objasněno.

Hepatitida C hraje pravděpodobně roli v etiopatogenezi u SS a esenciální smíšené kryoglobulinemie. V etiopatogenezi klasické polyarteritis nodosa se uplatňují viry hepatitidy A, B, C, HIV, cytomegalovirus a snad i parvoviry. V poslední době jsou předmětem zájmu některé herpetické viry, jako virus Epsteina-Barrové, cytomegalovirus nebo některé retroviry. Byla prezentována teorie o etiopatogenezi SS, ve které hraje klíčovou roli virus Epsteina-Barrové (11).

2.3 Zánětlivý proces a role cytokinů

Předpokládá se, že autoimunita začíná zánětlivým procesem, možná infekčního původu, přímo ve štítné žláze. Cytokiny jsou spjaty se vstupním dějem zánětu. Buňky účastníci se zánětu produkují interferon gama (INF-gama) a další cytokiny. Na rozdíl od infekčních či systémových onemocnění je u lokalizovaných dějů, jako jsou AT, významná detekce jejich lokální, parakrinní sekrece. Cytokiny vyvolávají de novo expresi HLA DR na membránách buněk tyreoidy (tyreocytů). Tak se mohou tyreocyty projevit jako nabízeči antigenu, jimž jsou jejich vlastní buněčné proteiny. Tyto antigeny jsou rozpoznány autoreaktivními T a B lymfocyty. Následná aktivace T buněk může vyústit v produkci autoprotilátek B lymfocyty a destrukci žlázy cytotoxickými T lymfocyty.

Třímolekulový komplex antigen prezentující buňka - antigen - T buňka je silně polarizovaný na reakce typu Th1 a Th2, které mohou podněcovat různé imunopatologické reakce. Nevyváženost buněk Th1/Th2 může přispívat k převaze imunitní odpovědi určitým směrem. Th1 a Th2 buňky se odlišují spektrem charakteristických cytokinů. B-lymfocyty a makrofágy produkují IL-12, který způsobuje diferenciaci potenciálních pomocných lymfocytů (Th0) do podtypu Th1, který je zodpovědný především za rozvoj buňkami zprostředkované imunity. Oproti tomu IL4 ovlivňuje Th0 směrem k diferenciaci na fenotyp Th2, který je více zodpovědný za protilátkovou produkci. Převážně Th1 buňkami zprostředkovaná imunitní reakce je asociována s některými chorobami, jako jsou HT, RA, roztroušená skleróza, juvenilní idiopatická artritida. Převaha Th2 imunitní reakce je asociována např. s GB, SLE, HIV infekcí, SSC a alergickými onemocněními.

Významnou roli v rozvoji difuzních nemocí pojiva a AT hrají cytokiny. Tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa) se uplatňuje v patogenezi RA, HT a jiných nemocí. Je to klíčový cytokin Th1 zánětlivé odpovědi s mnohočetnými účinky, produkovaný převážně

monocyty, makrofágy a aktivovanými T lymfocyty. V posledních letech se u RA používá biologická léčba anti TNF-alfa ve formě monoklonálních protilátek anti TNF-alfa nebo solubilního TNF-alfa receptoru. Studie prováděné s těmito léky ukazují jejich dobrou účinnost při léčbě RA. Podle některých autorů (14) nebývají u nemocných s AT zvýšené sérové hladiny TNF-alfa ani jeho tkáňové koncentrace. Jiní autoři nalézají zvýšenou sérovou hladinu TNF-alfa a klesající koncentrace při tyreostatické a substituční léčbě (12).

Terapie INF-alfa je široce používána u chronické hepatitidy B nebo C a dále u různých typů maligních onemocnění. Tato léčba je provázena častým výskytem autoprotilátek a rizikem klinické manifestace autoimunitního onemocnění. Při léčbě různých nemocí pomocí INF-alfa vzniká u 5-12 % pacientů manifestní hypotyreóza nebo hyperthyreóza. Společně s anti-TNF alfa patří i INF-gama mezi léky, které mohou být příčinou léky indukovaného SLE.

Interleukin 6 (IL-6) je produkován řadou buněk: fibroblasty, monocyty, makrofágy, endotelovými buňkami, keratinocyty, B- a T- lymfocyty. IL-6 zvyšuje produkci imunoglobulinů B-lymfocyty, podporuje růst plazmatických buněk, stimuluje růst, diferenciaci a aktivaci T-buněk atd. Je považován obecně jednak za „intermediární“ zánětlivý cytokin, je však současně nejvýznamnějším „endokrinním“ cytokinem. Ve štítné žláze je exprimován zejména tyreocyty, kde jeho sekreci stimuluje TSH, ale sám IL-6 inhibuje tyreoperoxidázu a tvorbu cAMP (13). Vysoké hladiny IL-6 se vyskytují v séru u SLE a v synoviální tekutině u RA. Měření hladiny IL-6 v séru vykazuje určitý stupeň korelace s aktivitou nemoci, především RA.

Účinky cytokinů jsou velmi komplexní a jejich dopad na patologickou autoimunitu má vždy podobu určitým způsobem deformované cytokinové sítě. Uvedený nástin pouze poukazuje na některé příklady společných rysů mezi orgánově specifickou a systémovou autoimunitou.

2.4 Adhezivní molekuly

Kritickou úlohu v akutním zánětu má přísun leukocytů do místa poškození. V tom pomáhá exprese adhezivních molekul na povrchu buněk, především na endoteliích a krevních buňkách, jejich expresi zvyšuje nebo nově vyvolává řada cytokinů (např. INF-gama, TNF-alfa, interleukin-1 a další). Tato vlastnost je důležitá v mechanismu jejich účinku, patogenezi autoimunitních onemocnění. Výsledkem aktivace adhezivních molekul v mechanismu zánětu je postupné zachycení řady krevních elementů na určitých úsecích endotelií, které jsou rovněž aktivovány probíhajícím poškozením. Následuje pevnější adheze, průnik přes endoteliální stěnu a akumulace v zánětem postižené tkáni. Některé buňky jsou navíc tímto mechanismem aktivovány.

U autoimunitních nemocí nacházíme zvýšenou expresi adhezivních molekul. Bonita a spol. (1) prokázali na modelech spontánní autoimunitní tyreoiditidy u myši NOD-H2h4 významné zvýšení exprese cytoadhezivních molekul na tyreoidálních endoteliálních buňkách: E-selektin a VCAM-1 (vascular cell adhesion molekule-1). Stejní autoři popsali, že tyreocyty NOD-H2h1 myši konstitutivně exprimují ICAM-1 (intracelular adhesion molekule-1). Konstitutivní exprese ICAM-1 byla zjištěna pouze u AT. Lee a spol. (16)

zjistili zvýšené sérové hladiny ICAM-1 u HT a GB a pozitivní korelaci s hladinami autoprotilátky proti tyreoperoxidáze.

2.5 Vliv hormonů na imunitní systém, vzájemné vztahy

Cytokiny zprostředkovávají výměnu informací mezi imunitním systémem a jinými systémy v organismu, například neuroendokrinním.

2.5.1 Pohlavní hormony

Výrazná převaha žen mezi pacienty většiny autoimunitních chorob ukazuje, že jednu z permissivních funkcí při vývoji těchto chorob mohou mít pohlavní hormony. Estrogeny mají tendenci inhibovat T buňky vazbou na receptory, a tak umožňují zvýšenou produkci protilátek B-lymfocyty. U pacientů se SLE byl zjištěn abnormální metabolismus estrogenů vedoucí k jejich zvýšené tvorbě a k redukcii androgenů (3), avšak častější výskyt HT u starších žen nesvědčí pro význam estrogenů v její etiopatogenezi. Naopak výzkumy na kuřatech prokazují protektivní účinek androgenů proti tyreoiditidě, způsobený sníženou imunizací tyreoglobulinu (9).

Během gravidity je snížena funkce T a B lymfocytů a důsledkem takové imunoprese může být poporodní tyreoiditida. Imunomodulace spojená s graviditou je charakterizována změnou (shiftem) reakce zánětlivé odpovědi v Th2 reakci s následnou příslušnou změnou cytokinového profilu (19).

Tyto změny jsou spíše závislé na lidském choriogonadotropinu než na estrogenech. Přibližně u 20 % pacientek, které prodělaly poporodní tyreoiditidu, vzniká v průběhu času klasická Hashimotova tyreoiditida (17).

Fetální mikrochimerismus znamená perzistenci buněk plodu v těle matky i dlouhodobě po porodu. Podle některých představ jde o buněčný substrát pro reakci štěpu vůči hostiteli, a tedy pro „graft versus host disease“. Některá pozorování svědčí pro možnou roli tohoto patogenetického mechanismu u HT (20).

Ukázalo se, že při autoimunitních chorobách jsou přítomny změny v sekreci i dalších hormonů a že je narušen vztah mezi imunitním systémem a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikální (HPA) a laktotropní osou.

2.5.2 Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikální osa

Aktivaci imunitního systému je možno chápat jako jeden z podnětů, v důsledku kterého se aktivuje HPA osa. V místě rozvíjejícího se zánětu vznikají „poplachové“ cytokiny (IL-1, TNF-alfa, IL-6), které pak působí na HPA osu. HPA osa může být příčinou změn cirkadiálních rytmů, jak bylo prokázáno u pacientů s RA. U nemocných s těžkým průběhem RA postupně mizí cirkadiální rytmus v kolísání plazmatické koncentrace volného endogenního kortizolu, u středně těžkých nemocných se posunuje diurnální maximum endogenní kortizolemie k časnějším ranním hodinám. Přitom reakce na podání adrenokortikotropního hormonu (ACTH) si zachovává charakter jako u zdravých osob. Změny cirkadiálních rytmů endogenního kortizolu způsobují kolísání koncentrací cirkulujících cytokinů (viz výše), zvláště IL-6 a TNF-alfa. Sérové hladiny těchto cytokinů během dne pozitivně korelují se subjektivními potížemi nemocných, jako je ranní ztuh-

lost, únava, teplota, bolesti a otoky kloubů. Změny cirkadiálního rytmu lze upravit podáním exogenních glukokortikoidů.

2.5.3 Laktotropní osa

Prolaktin je hormon za fyziologických okolností secernovaný v adenohipofýze. Dokáže ovlivnit imunitní odpověď a je velmi pravděpodobné, že je cytokin. Hyperprolaktinémie se uvádí přibližně u 20 % pacientů se SLE. U některých se vyskytují prolaktinomy, u některých je hyperprolaktinémie sekundární v důsledku jiných příčin, například hypotyreózy, vyvolaná léky nebo chronickou ledvinovou nedostatečností. U některých pacientů se SLE nezjistíme příčinu hyperprolaktinémie. Implantace syngenních hypofýz myším NZB/NZW, které představují zvířecí model SLE, vyvolala stále zvýšené hladiny prolaktinu v séru. Myši, kterým se implantovala hypofýza, předčasně hynuly v důsledku autoimunitního onemocnění ledvin. Na rozdíl od toho mělo podávání bromokriptinu (potlačující sekreci prolaktinu) příznivý účinek a vedlo k významně delšímu přežívání NZB/NZW myši (10).

Prolaktinu podobné molekuly jsou secernovány také lymfocyty, především B-lymfocyty. Takto vzniklý prolaktin podporuje mitogenezi a diferenciaci lymfocytů (15).

2.5.4 Tyreostimulační hormon

Tyreostimulační hormon (TSH) je hormon s přímým významem pro imunitu. Podporuje tvorbu protilátek, proliferaci lymfocytů T a B a NK-aktivity stimulované IL-2 (8). V závislosti na působení hypotalamo-hypofyzární osy prodělává cirkadiální rytmus rovněž TSH; jeho produkce se zvyšuje v noci. Během dne je hladina TSH charakterizována pulzy; celkem pozorujeme asi 9 pulzů za den. Amplituda jednotlivých pulzů je 2,2–3,6 IU/ml. Při dysfunkci štítné žlázy se amplituda zvětšuje. Glukokortikoidy a chronické onemocnění amplitudu snižují.

6. Závěr

Imunitní i endokrinní systém jsou základními nástroji homeostázy. Endokrinní nemoci zaujímají významnou pozici u mnohých systémových revmatických chorob, zvláště u difuzních nemocí pojiva (systémových autoimunitních chorob). Imunitní a endokrinní systém spolu interagují na molekulární, buněčné a klinické úrovni. Stále více se zdůrazňuje úloha mnohých hormonů v lokální kontrole imunitní odpovědi a v léčbě specifických syndromů.

Seznam zkratk

AT - autoimunitní tyreoiditida, GB - Gravesova-Basedovova struma, HT - Hashimotova tyreoiditida, SLE - systémový lupus erythematosus, RA - revmatoidní artritida, SSc - systémová skleróza, SS - Sjögrenův syndrom, DM/PM - dermatomyositis/polymyositis, MCTD - Sharpův syndrom, smíšená choroba pojivové tkáně (mixed connective tissue disease), DNP - difuzní nemoci pojiva, anti-TPO - protilátky proti tyreoperoxidáze, anti-TG - protilátky proti tyreoglobulinu.

Literatura

1. Bonita RE, Rose NR, Rasooly L et al. Adhesion molecules as susceptibility factors in spontaneous autoimmune thyroiditis in the NOD-H2h4 mouse. *Exp Mol Pathol* 2002;73:155–63.
2. Bošák V, Žitňan D, Lukáč J et al. The major histocompatibility system in systemic lupus erythematosus (SLE). II HLA antigens in SLE in the Slovak population. *Fyziatr Revmat Vestník* 1984;2:65–70.
3. Coutinbo A, Kazatchine M. *Autoimmunity, Physiology and Disease*. New York: Willey-Liss Inc, 1994:459.
4. Deal LCh. Endocrinology in the rheumatic diseases. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P et al. *Oxford Textbook of Rheumatology*. New York: Oxford University Press Inc, 1993:146–53.
5. Decker L and Glossary Subcommittee of ARA Committees on Rheumatological Practice. American Rheumatism Association Nomenclature and Classification. *Arthritis Rheum* 1983;26:1029–32.
6. Dillmann WH. The Thyroid. In: Bennet J.C, Plum F, Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: W B Saunders Comp,1998:1227–45.
7. Duclos-Vallee VJ, Johanet C, Trinchet JC et al. High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Brit Med J* 1994;309:846–7.
8. Ferenčík M, Štvrtinová V. Základné vzťahy a prepojenia medzi imunitným, nervovým a endokrinným systémom. *Klin Imunol Alergol* 1996;6:16–22.
9. Gause WC, Marsh JA. Effect of testosterone treatments for varying periods on autoimmune development and on specific infiltrating leucocyte populations in the thyroid gland of obese strain chickens. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;39:464.
10. Hahn BH. Animals Models of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997:339–80.
11. Horiuchi M, Yamano S, Inoue H. Possible involvement of IL-12 expression by Epstein-Barr virus in Sjögren syndrome. *J Clin Pathol* 1999;11:833–7.
12. Jiskra J, Limanová Z, Rosická M et al. Serové hladiny TNF-alfa u pacientů s autoimunitními tyreopatiemi. *Diab Metab Endokrin Vyz* 2001;4:50.
13. Jones TH. Interleukin-6 an endocrine cytokine. *Clin Endocrinol* 1994;40:331–3.
14. Mašek Z, Astl J, Dušková J et al. Plazmatické a tkáňové koncentrace cytokinů a adhezivních molekul u pacientů před strumectomií. *Vnitř Lék* 1996;42:747–50.
15. Moszkorzová L, Lacinová Z, Musilová L, Marek J, Dostál C. Prolaktin u nemocných se systémovým lupus erythematosus. *Čes Revmatol* 2001;3:145–9.
16. Lee JH, An MA, Jeon JS et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in sera of patients with Graves' disease and Hashimoto disease. *Korean J Intern Med* 1995;10:10–5.
17. Othman S, Phillips DI, Parkes AB et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990;32:559.
18. Pateron D, Hartman DJ, Duclos-Vallee JC et al. Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. *J Hepatol* 1992;16:244–5.
19. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Imunol Today* 1997;18:478.
20. Sirvasta B, Sirvasta S, Johnson KL, Samura O. Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet* 2001;358:2034.

*MUDr. Tomáš Soukup,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové, II. interní klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: soukutom@seznam.cz*

PNEUMONIE POLYKAČŮ OHNĚ (FIRE-EATER'S PNEUMONIA) MÁ PŘI VČASNÉ DIAGNÓZE A ÚČINNÉ LÉČBĚ VELMI DOBRou PROGNÓZU

Pneumonie polykačů ohně vzniká akcidentální aspirací olejových hořlavých látek, které používají lidé provozující tuto činnost. Klinická symptomatologie se objevuje za 1–3 dny, nejčastějšími příznaky jsou bolesti na hrudi, kašel, často spojený s hemoptýzou, teploty. Laboratorně jsou zvýšené markery zánětu, kultivace sputa i jiného odebraného materiálu jsou negativní. Na RTG hrudníku jsou nejčastěji patrné ohraničené plicní infiltráty, zejména bazálně, výjimkou nejsou rozpady s tvorbou dutin. Samotná léčba antibiotiky je neúčinná, kombinace kortikoidů a antibiotik vede k rychlé klinické i rentgenové úpravě. Níže uvedení autoři prezentují kasuistiku 4 případů tohoto typu chemické pneumonitidy.

Loss S, Bulava A, Kolek V, Grygárková I. Pneumonie polykačů ohně. *Stud Pneumol Phtiseol* 2003;63:119–24.

B. Král

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(5–6):161–168

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

AUTOIMUNITNÍ TYREOPATIE U REVMATICKÝCH NEMOCÍ

Tomáš Soukup¹, Aleš Ryška², Petr Bradna¹, Zbyněk Hrnčář¹

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika¹, Fingerlandův ústav patologie²

Summary: Relationships between immunopathology of rheumatic diseases and autoimmune thyroid diseases.

The association between rheumatological and thyroid disorders has long been known. A common indicator of connective tissue diseases (CTD) and most thyroid gland diseases is autoimmunity. This fact is a starting point for the study of the relationship between CTD and disorders of the thyroid gland. Autoimmune thyroid diseases include either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. These diseases are associated with other disorders (rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, polymyalgia rheumatica – giant-cell arteritis, polychondritis) that are associated with HLA-B8 and DR3 haplotypes. Antibodies to rheumatoid factor and antinuclear antigens, as well as to thyroglobulin, thyroperoxidase are frequent in autoimmune thyroiditis. The studies revealed that frequency of antibodies to thyroid gland are frequent. Comparison with similar studies from other regions indicates geografic variability in both overall prevalence and that a higher frequency of the abnormalities of the functional thyroidal tests may indicate the occurrence of more severe disorders of the thyroid. Antithyroid autoantibodies may be good predictors for the detection of Hashimoto's thyroiditis developing in CTD.

Key words: Autoimmune thyroiditis; Systemic lupus erythematosus; Rheumatoid arthritis; Systemic scleroderma; Polymyositis/Dermatomyositis

1. Úvod

Před 40 lety byl poprvé prokázán imunologický základ některých tyreoiditid. Podařilo se zjistit, že postižení autoimunitním zánětem je jednou z hlavních příčin dysfunkce většiny endokrinních orgánů. Je tomu tak i u systémových autoimunitních nemocí pojiva, označovaných podle obecně přijaté nomenklatury a klasifikace jako difuzní

nemoci pojiva (DNP). Pátrá se po možných společných mechanismech orgánově specifické a systémové autoimunity a jejich prolinání/překrývání.

Volba autoimunitních tyreopatií (AT), jejichž hlavními představiteli jsou Gravesova-Basedovova struma (GB) a Hashimotova tyreoiditida (HT), jako prototypu orgánově specifické autoimunity, není náhodná. Tyreopatie jsou v tomto ohledu předmětem zvýšeného zájmu, neboť jejich projevy na muskuloskeletálním systému jsou poměrně charakteristické. Štitná žláza je dobře přístupná fyzikálnímu vyšetření, znázornění zobrazovacími metodami, laboratorním testům k depistáži dysfunkce a autoimunity, histologickému a cytologickému vyšetření.

DNP jsou zkoumány ve vztahu ke štitné žláze ve dvou směrech: z hlediska prevalence abnormalit tyreoidálních funkcí a se zaměřením na výskyt autoprotilátek proti tyreoidálním antigenům – autoprotilátek proti tyreoglobulinu (anti-TG) a tyreoperoxidáze (anti-TPO).

Dosud byla publikována rozporuplná data, která neumožňují zaujmout přesné stanovisko k problému koincidence, asociace a k míře překrývání orgánového a systémového poškození autoimunitou u obou nemocí.

2. Autoimunitní tyreoiditidy a frekvence autoprotilátek

AT jsou charakterizovány přítomností protilátek proti antigenům štitné žlázy. Nejčastěji nalézáme autoprotilátky anti-TG a anti-TPO. V běžné populaci se vyskytují anti-TPO v 8–9 % a anti-TG v 18 %. U HT nacházíme anti-TPO v 99–100 % a anti-TG v 76–100 %, u GB anti-TPO v 57–74 % a anti-TG v 33 %. Pro HT jsou senzitivnější a specifitější, zejména pak výskyt anti-TPO. Frekvence obou protilátek se fyziologicky zvyšuje s věkem. Antinukleární autoprotilátky (total ANA) nalézáme v séru pacientů s GB i HT, ale pouze v některých pracích (14,18,20).

Ve studii Morita a spol. byly v sestavě 22 nemocných prokázány antinukleární protilátky – „total ANA“ u GB v 28 %, u HT v 26 % a v 34 % protilátky proti jednovláknové DNA (anti ssDNA). U žádného z pacientů nebyly nalezeny protilátky proti dvouvláknové DNA, extrahovatelnému nukleárnímu antigenu, mitochondriím nebo revmatoidním faktorům (20).

Tab.: Prevalence anti-TPO a anti-TG (v %) u pacientů s RA podle přítomnosti revmatoidních faktorů v séru. Magnus kol. (severní Norsko) (17).

		n	Anti-TPO	Anti-TG
			n (%)	n (%)
RF séropozitivní	Ženy	47	9 (19,1)	5 (10,6)
	Muži	20	1 (5,0)	1 (5,0)
	Celkem	67	10 (14,9)	6 (9,0)
RF séronegativní	Ženy	24	5 (20,8)	(20,8)
	Muži	9	2 (22,2)	0
	Celkem	33	7 (21,2)	5 (15,2)
Celkem		100	17 (17,0)	11 (11,0)

2.1 Frekvence přítomnosti protilátek proti antigenům štitné žlázy u DNP

Autoprotilátky anti-TPO a anti-TG svědčí pro autoimunitní postižení štitné žlázy. Většina provedených studií prokazuje vyšší frekvenci abnormalit anti-TPO a anti-TG u systémového lupus erythematoses (SLE), revmatoidní artritidy (RA) (17), systémové sklerodermie (SSc) a Sjögrenova syndromu (SS) – viz tab. Z analýzy prací však vyplývá, že ne vždy jsou laboratorní abnormality doprovázeny výskytem AT. Tento náález svědčí pak více pro jejich vztah k DNP než pro překrývání s asociovanými AT. Na druhou stranu antityreoidální protilátky mohou být prediktorem vývoje HT u pacientů s DNP.

3. Vzájemný vztah difuzních nemocí pojiva a autoimunitních tyreoiditid

Od 60. let jsou vztahy mezi autoimunitními nemocemi štitné žlázy a difuzními nemocemi pojiva (DNP) předmětem zvýšené pozornosti.

3.1 Frekvence tyreopatií u DNP

Je důležité si uvědomit, že chronická autoimunitní tyreoiditida, charakterizovaná laboratorně pozitivními testy na přítomnost tyreoidálních protilátek, je častým zjištěním epidemiologických studií. Vyskytuje se mezi 10 až 20 % u žen a v 1 až 2 % u mužů (23).

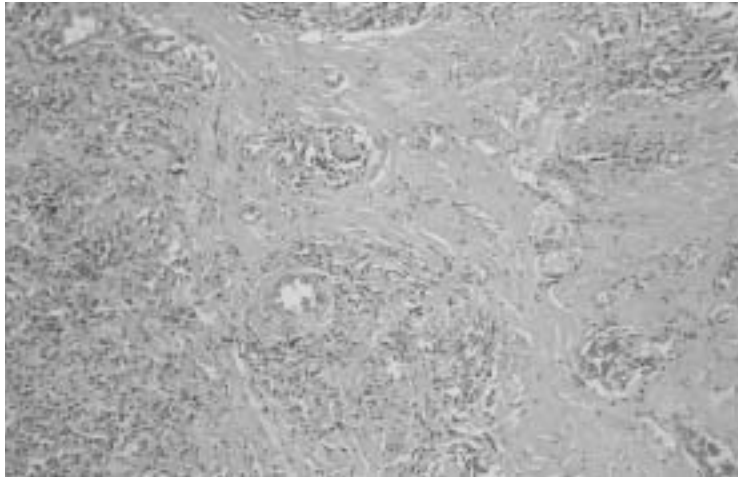
Hypothyreóza i DNP se často projevují svalovými a kloubními příznaky. Léčba používaná u DNP a DNP samotná mohou způsobit změny funkčních testů štitné žlázy. Problémem při studiu této problematiky je geografická stratifikace výskytu DNP a jeho průběhu. Většina studií probíhá na specializovaných pracovištích, a proto jsou pravděpodobně zatíženy chybou při výběru nemocných. Dosud není zřejmé, jestli výskyt obou nemocí u jednoho pacienta mění klinickou manifestaci nebo přirozený průběh nemoci. Příkladem může být SSc s fibrotickým postižením štitné žlázy, u které může být hypothyreóza, alespoň zčásti, způsobena chronickou autoimunitní tyreoiditidou.

3.1.1 Revmatická polymyalgie, obrovskobuněčná arteritida

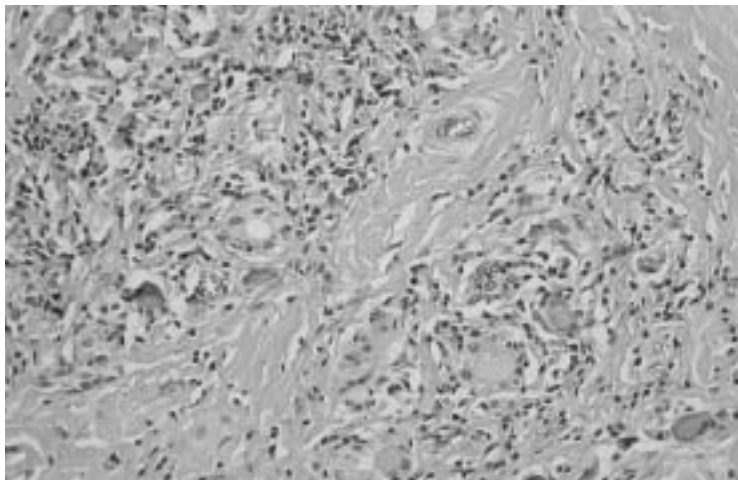
Data o prevalenci hypothyreózy u revmatické polymyalgie (PMR) a obrovskobuněčné arteritidy (GC) jsou rozporuplná. Autoři některých prací prokázali zvýšenou prevalenci (4,25) a jiní tuto asociaci zpochybňují (2,6). V největší prospektivní studii sledující 367 pacientů s PMR nebo GC byla nalezena hypothyreóza v 4,9 % ve srovnání s 1,6 % u 84 normálních subjektů. Frekvence hypothyreózy v kontrolní skupině této studie je překvapivě nízká. Proti tomu v méně početné sestavě 39 pacientů s GC arteritidou byla biochemická dysfunkce a/nebo tyreoidální protilátky v 26 % v porovnání s 31 % u kontrolní skupiny (2). V retrospektivní studii 77 pacientů s PMR se u žádného z nich nevykysly hypothyreóza (6). Na druhou stranu PMR nebo GC arteritida mohou být asociovány s AT. V jedné práci autoři zjistili frekvenci 2,8 % u 250 pacientů s AT a 9,3 % u žen starších než 60 let ve srovnání se 150člennou kontrolní skupinou bez AT, ve které nebyla PMR ani GC arteritida přítomna (7).

3.1.2 Fibromyalgie

U malých skupin pacientů s fibromyálií (FM) byly popsány změny TSH jako odpověď na TRH (8). Význam těchto nálezů není znám. Mohou být způsobeny zvýšením se-



Obr. 1: Obraz těžké fibrózy štítné žlázy, jaká se vyskytuje např. v terminálních stádiích Hashimotovy tyreoiditidy nebo u postižení sklerodermií. Původní folikulární struktury jsou prakticky totálně nahrazeny hypocelulárním vazivem (HE, 40x).



Obr. 2: Detail fibrózy štítné žlázy u Hashimotovy tyreoiditidy. Ojedinele perzistující folikly jsou obklopeny kolagenním vazivem s roztroušenými kulatobuněčnými zánětlivými elementy (HE, 200x).

krece kortizolu, které bývá přítomno u samotné FM nebo u doprovodné deprese. Samotná deprese je většinou doprovázena zvýšením kortizolemie.

3.1.3 Systémový lupus erythematoses

Přibližně u 15 až 20 % pacientů se SLE jsou přítomny anti-TG a anti-TPO protilátky (15,16,21,24), tedy o málo více než u normálních probandů stejného věku. Titry těchto protilátek mohou v čase kolísat, ale u manifestního onemocnění štítné žlázy setrvale perzistují (15). Prevalence klinicky manifestní nemoci štítné žlázy se pohybuje mezi 3 až 8 % (1,15,19,21,24). Subklinická nebo manifestní hypotyreóza se ve většině publikovaných prací vyskytuje častěji než hypertyreóza. Například v jedné studii s 175 pacienty mělo 5 % subklinickou hypotyreózu a 0,6 % hypertyreózu (1). Magaro a spol. (16) prokázali korelaci mezi aktivitou SLE a četností výskytu funkčních abnormalit štítné žlázy.

3.1.4 Sjögrenův syndrom

Okolo 10 % pacientů s primárním SS má manifestní nemoc štítné žlázy (9), zatímco u velké části (36 % v jedné práci) jsou v séru přítomny protilátky proti antigenům štítné žlázy. Na druhou stranu klinické příznaky Sjögrenova syndromu jsou přítomny ve zvýšené míře u pacientů s AT. Podle Hansena a kol. 32 % z 19 pacientů s AT má suchou keratokonjunktivitidu a xerostomií (11).

3.1.5 Revmatoidní artritida

Podle prospektivní studie Shirokeho a kol. (22) u 91 pacientů s RA je přítomna klinická nebo subklinická tyreopatie u 30 % ve srovnání s 11 % pacientů s osteoartrózou (OA) nebo FM. Chaisson a kol. (12) v rozsáhlé populační studii starších osob z USA nezjistili žádnou významnou asociaci mezi četností výskytu tyreopatií u nemocných s OA. Frekvence antityreoidálních protilátek bývá častějším nálezem u pacientů s RA (17).

3.1.6 Smíšená choroba pojivové tkáně

Není mnoho dat o frekvenci tyreopatie u smíšené choroby pojivové tkáně („mixed connective tissue disease“ - MCTD). Hammencorpi a kol. v souboru 22 nemocných MCTD odhalili v 23 % výskyt antityreoidálních protilátek a hypotyreózu v 16 % (10).

3.1.7 Systémová sklerodermie

Fibróza štítné žlázy způsobená SSc může vyústit v hypotyreózu. SSc je onemocněním vyznačující se fibroproduktivními změnami pojivové tkáně, nadprodukcí kolagenu a změnami mikrovaskulatury. Fibróza tkáně štítné žlázy u pacientů s SSc se vyskytuje asi u 15 % nemocných (5). Klinickým projevem postižení štítné žlázy je pak hypotyreóza. Toto ilustruje studie 77 pacientů s SSc: 10 % má manifestní nebo subklinickou hypotyreózu, 13 % zvýšenou sérovou hladinu TSH a supranormální odpověď TRH (13). Pouze u 50 % pacientů s SSc a s hypotyreózou nacházíme zvýšené titry protilátek proti antigenům štítné žlázy.

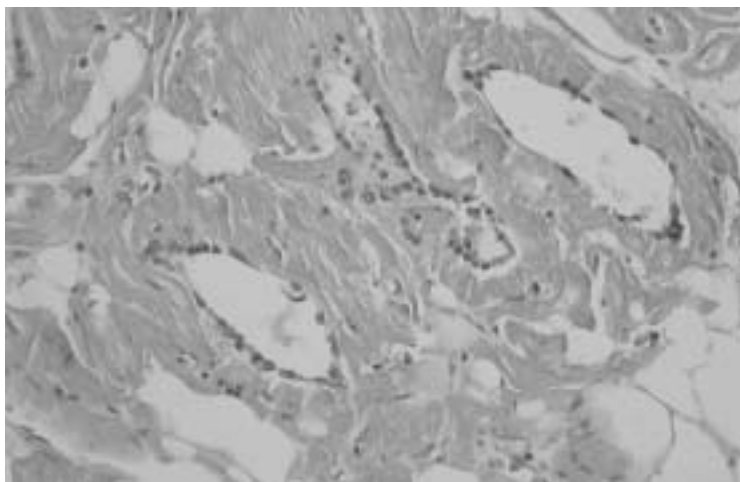
3.2 Léčba systémových nemocí pojiva a její vliv na štítnou žlázu

Některé z běžně užívaných léků mohou způsobit inhibici tvorby tyreoidálních hormonů, např. léky obsahující aminoglutethimid, lithium, thalidomid, roztok jodidu draselného nebo lokální antiseptika. Mezi léky, které mohou způsobit hypothyreózu, ale také hypertyreózu, patří interferon alfa, interleukin-2 a amidaron.

Některé léky také ovlivňují štítnou žlázu bez průvodních změn tyreoidální funkce, například snížením sérové hladiny TBG. K tomu dochází u pacientů léčených glukokortikoidy, danazolem nebo androgeny. Naopak vysoká sérová hladina TBG může být způsobena léčbou estrogeny, raloxifenem a jinými léky. Některá NSA a salicyláty mohou měnit vazbu celkového T4 na TBG, a snižovat tak sérové hladiny celkových hormonů štítné žlázy při nezměněné volné frakci. Glukokortikoidy způsobují supresi TSH sekrece, lehce snižují sérové hladiny hormonů štítné žlázy a poruchu konverze T4 na T3.

4. Polyglandulární autoimunitní syndromy

Zajímavým příkladem sdružené autoimunity jsou polyglandulární autoimunitní syndromy (PGA), charakterizované orgánově specifickým postižením některých endokrinních žláz. Dělí se na tři typy. PGA II. typu (Schmidtův syndrom) a typ III, asociované s haplotypem HLA DR 3 a DR 4, jsou charakterizovány postižením štítné žlázy. Typ II je spojením lymfocytární infiltrace nadledvin a štítné žlázy, cukrovkou 1. typu a hypogonadismem. Pacienti s PGA mají obvykle protilátky namířené proti orgánově specifickým



Obr. 3: Amyloidóza štítné žlázy – pokročilý stupeň. Ojedinelé reziduální folikly jsou zavzaty v masě amyloidu. Místy dochází k lipomatózní metaplazii (HE, 300x).

kým antigenům. Některé z nich jsou specifické markery autoimunity a rozeznávají cytoplazmatické komponenty rozličných endokrinních buněk, jako jsou anti-TG. Některé protilátky mohou být namířené proti buněčným povrchům, receptorům zde umístěným, jako např. receptory pro TSH nebo ACTH. Štítná žláza je postižena autoimunitním zánetem charakteru HT nebo hypertyreózou, nicméně většina pacientů s přítomnými autoprotilátkami anti-TG a anti-TPO nemá přítomnou poruchu funkce štítné žlázy. U PGA syndromů se v 80 % vyskytují protilátky proti jedné nebo více endokrinním žlázám, je zde zvýšená incidence autoimunitních nemocí zahrnujících neendokrinní orgány – včetně perniciózní anémie, vitiliga (způsobeného protilátkami proti melanocytům), SS, RA, primární biliární cirhózy, chronické aktivní hepatitidy, SLE.

5. Sekundární amyloidóza štítné žlázy u difuzních nemocí pojiva

Sekundární amyloidóza vzniká z nedostatečného odbourávání štěpných produktů zánětlivých bílkovin. Často doprovází chronická systémová autoimunitní onemocnění. Jedním z jejich orgánových projevů může být i postižení štítné žlázy projevující se její hypofunkcí. Bely, Apathy (3) našli u nemocných se sekundární amyloidózou při RA amyloid ve štítné žláze v 69 % případů.

Závěr

Závěry většiny prací ukazují, že existuje korelace mezi frekvencí anti-TG, anti-TPO a DNP. Z porovnání různých studií je zřejmá geografická variabilita v prevalence auto-protilátek proti antigenům štítné žlázy a poruch funkce štítné žlázy. Anti-TG a anti-TPO mohou být dobrým prediktorem vzniku Hashimotovy tyreoiditidy u DNP.

Seznam zkratek

AT – autoimunitní tyreoiditida, GB – Gravesova-Basedovova struma, HT – Hashimotova tyreoiditida, SLE – systémový lupus erythematosus, RA – revmatoidní artritida, SSc – systémová skleróza, SS – Sjögrenův syndrom, DM/PM – dermatomyositis/polymyositis, MCTD – Sharpův syndrom, smíšená choroba pojivové tkáně (mixed connective tissue disease), DNP – difuzní nemoci pojiva, anti-TPO – protilátky proti tyreoperoxidáze, anti-TG – protilátky proti tyreoglobulinu.

Literatura

1. Baker JR Jr, Miller FW, Steinberg AR et al. Thyroid stimulating and thyrotrophin binding-inhibitory immunoglobulin activity in patients with systemic lupus erythematosus having thyroid function abnormalities. *Thyroid* 1991;1:229–34.
2. Barrier JH, Abram M, Brisseau JM et al. Autoimmune thyroid disease, thyroid antibodies and giant cell arthritis: The supposed correlation appears fortuitous. *J Rheumatol* 1992;19:1733–4.
3. Bely M, Apathy A. Generalized secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Orv Hetil* 1993;134(47): 2589–94.
4. Bowness P, Shottliff K, Middlemiss A, Myles AB. Prevalence of hypothyroidism in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arthritis. *Br J Rheumatol* 1991;30:349–51.
5. D'Angelo WA. Pathologic observations in systemic sclerosis (skleroderma): A study of 58 autopsy cases and 58 matched controls. *Am J Med* 1969;46:428–40.

6. Dasgupta B, Grundy E, Steiner E. Hypothyroidism in polymyalgia rheumatica and giant cell arthritis: Lack of any association. *BMJ* 1990;301:96-7.
7. Dent RG, Edwards OM. Autoimmune thyroid disease and the polymyalgia-giant cell arthritis syndrome. *Clin Endocrinol* 1978;9:215-9.
8. Ferraceli G, Cavalieri F, Salaffi F et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *J Rheumatol* 1990;17:869-73.
9. Foster H, Fay A, Kelly C et al. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:36-40.
10. Hammencorpi R, Hakala M, Ruuska P et al. Thyroid disorder in patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1993;20:602-3.
11. Hansen BU, Ericsson UB, Henriksson V et al. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:137-41.
12. Chaison CE, McAlindon TE, Felson DT et al. Lack of association between thyroid status and chondrocalcinosis or osteoarthritis: the Framingham Osteoarthritis Study. *J Rheumatol* 1996;23(4):711-5.
13. Kahl L, Medsger A, Klein I. Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1986;13:103-7.
14. Katakura M, Yamada T, Aizawa T et al. Presence of deoxyribonucleic acid antibody in patients with hyperthyroidism in Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:405-8.
15. Kausman D, Isenberg DA. Thyroid autoimmunity in systemic lupus erythematosus: The clinical significance of a fluctuating course. *Br J Rheumatol* 1995;34:361-4.
16. Magaro M, Zoli A, Altomonte L et al. The association of silent thyroiditis with active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(1):67-70.
17. Magnus JH, Birkvedt T, Haga HJ. A Prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995;24(3):180-2.
18. McDermott MT, West SG, Eilen JW et al. Antideoxyribonucleic acid antibodies in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:509-11.
19. Miller FW, Moore GF, Weintraub BD et al. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987;30:1124-31.
20. Morita S, Arima T, Matsuda M. Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1203-6.
21. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *An Rheum Dis* 2002;61:70-2.
22. Shiroky JB, Cohen M, Ballachev ML et al. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993;52(6):454-6.
23. Vanderpump MJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid disease. In: Braverman LE, Utiger RD. *The thyroid*, 7th ed., Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:474.
24. Vianna JL, Haga HJ, Asherson RA et al. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18(8):1193-5.
25. Wiseman P, Stewart K, Rai GS. Hypothyroidism in polymyalgia rheumatica and giant cell arthritis. *BMJ* 1989;298:647-8.

MUDr. Tomáš Soukup,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
II. interní klinika, 500 05 Hradec Králové.
e-mail: soukutom@seznam.cz

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(5-6):169-177

VYŽÁDÁNO REDAKČÍ

MOŽNOSTI SLEDOVÁNÍ A OVLIVNĚNÍ ATEROSKLERÓZY, DYSFUNKCE ENDOTELU A DYSLIPIDEMIE

Martin Blažek, Jaroslav Malý, Milan Bláha

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika – oddělení klinické hematologie

Summary: Contemporary possibility of diagnosis, follow-up and modifying atherosclerosis, endothelial dysfunction and dyslipidaemia.

Atherosclerosis is the leading cause of morbidity and mortality in industrialized Western countries. Two main hypotheses have been proposed to explain the pathogenesis of atherosclerosis: the lipid hypothesis and the chronic endothelial injury hypothesis. They are probably interrelated. This overview tries to show the basic possibilities in follow-up and influencing of atherosclerosis and endothelial dysfunction. The experience in this field of medicine at the department of clinical haematology of the 2nd Department of Medicine of Faculty Hospital in Hradec Kralove has been also mentioned.

Key words: Endothelial injury; Atherosclerosis; Acute coronary syndromes

Souhrn: Ateroskleróza je dnes jednou z hlavních příčin morbidity a mortality v průmyslově vyspělých zemích. V současné době se diskutují dvě teorie, které vysvětlují patogenезi aterosklerózy a pravděpodobně se vzájemně doplňují: teorie lipidová a teorie chronického poškození cévní výstelky, endotelu. Přinášíme přehled současných možností v oblasti sledování a ovlivnění aterosklerózy, dysfunkce endotelu a dyslipidemie. Oddělení klinické hematologie při II. interní klinice FN v Hradci Králové má bohaté zkušenosti s diagnostickými a léčebnými metodami, v oblasti výzkumu této problematiky přispívá i vlastními poznatky.

Ateroskleróza

Ateroskleróza je ložiskovým degenerativním onemocněním cév s tvorbou aterosklerotických plátů, postihuje zejména velké a středně velké tepny. V průmyslově vyspělých zemích patří k nejčastějším příčinám úmrtí. V České republice je více než 50 % všech

úmrtí způsobeno kardiovaskulárním onemocněním. Snažíme se tedy o komplexní přístup v primární prevenci, dále o optimální ošetření již přítomné léze a o posouzení míry individuálního rizika společně s prevencí sekundární.

Přehled rizikových faktorů dysfunkce endotelu, aterogeneze a nestabilního plátu

Rizikové faktory je možné dělit podle různých kritérií, např. dle významnosti, na faktory první a druhé linie nebo na léčebně či režimově neovlivnitelné (věk, pohlaví, genetická dispozice aj.) a naopak ovlivnitelné. Uvedeme v přehledu ty nejvýznamnější.

Ústřední roli v patogenezi aterosklerózy má porucha metabolismu lipidů. Svoji úlohu má elevace aterogenních forem lipoproteinů s apolipoproteiny a snížení hladiny „protektivních“ forem, jako je HDL cholesterol. Zvýšené hodnoty LDL, IDL a VLDL cholesterolu se podílejí na zvýšení prostupu cholesterolu do cévní stěny. Z apolipoproteinů je Apo(a) nejvíce aterogenní a svoji kompeticí s plazminem má také protrombogenní efekt. Z dalších rizikových faktorů jmenujeme nekorigovanou arteriální hypertenzi. Psychický stres a kouření, ať již aktivní či pasivní, je v širokých souvislostech také významným rizikovým faktorem. Diabetes mellitus, resp. porucha metabolismu cukrů, má vztah k více mechanismům cévního poškození. Účinek estrogenů je komplexní a v mnoha směrech pozitivní, ale hormonální substituce může negativně zvýšit trombotickou pohotovost – estrogeny mj. snižují hladinu fibrinogenu, významnější je ale současný pokles antitrombinu (AT) a zvýšení f.VII, f.X. Je známo riziko vyplývající z hyperhomocysteinemie a poruch v metabolismu homocysteinu (genetické odchylky aktivity enzymů, deficit vitamínů aj.), stejně tak riziko související s vysokou sérovou hladinou kyseliny močové. Kraml s Andělem popsali r. 1997 vysoké hladiny železa, resp. jeho vysoké endogenní zásoby, jako faktor urychlující proces aterogeneze. Obecně patří k rizikovým faktorům též zánětlivé stavy, viry, toxiny a imunokomplexy. Některými autory byla popsána souvislost s infekcí *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* či Cytomegalovirem.

Rizika nestabilního sklerotického plátu, resp. arteriální trombózy, vyplývají z obecných rizik aterosklerózy. Nestabilita je dána vnitřními poměry a komplexním působením zevních vlivů. Je známa vazba na sezónní a cirkadiální rytmy a vztah k aktivaci sympatiku s vyplavením katecholaminů. Za rizikové jsou považovány některé změny primární hemostázy („syndrom lepivých destiček“ aj.), změny fibrinogeneze a fibrinolýzy. Zatěžující je např. elevace fibrinogenu, nízké t-PA či vysoké PAI-1, vWF, f.VIII a f.VII (3,6,7). Na iniciaci a progresi aterogeneze se komplexně uplatňuje působení různých faktorů, v jednotlivých oblastech kardiovaskulárního systému má ale každý z nich odlišnou váhu uplatnění. Tak je například kouření jedním z významných faktorů vedoucích k postižení periferních tepen, arteriální hypertenze je častěji spojena s cévní mozkovou příhodou a zvýšené hladiny sérového LDL cholesterolu koreluje s rizikem ischemické choroby srdeční.

Vyšetření sklerotických lézí a endotelová dysfunkce

Pole vyšetřovacích možností je různorodé a neustále se mění. V kontextu fyziologie a patogeneze je možné sledovat markery reflektující aterogenezi, její rizikové faktory

a komplikace: anamnéza, proporcionální index tělesné hmotnosti, resp. BMI, též bazální laboratorní profil hematologie a biochemie, vč. glykemie, v širších souvislostech též kardiologické enzymy reflektující akutní ischemii myokardu. Mezi základní vyšetření v lipidologii patří stanovení cholesterolu, triacylglycerolů, HDL a výpočet nebo měření LDL. Velké studie prokázaly důležitost a nezbytnost analýzy všech těchto parametrů současně; vyšší hodnota cholesterolu, triacylglycerolů a nízká hodnota HDL cholesterolu (tzv. aterogenní triáda) predikuje významně vznik ischemické choroby srdeční. Dalšími základními testy a analýzami jsou chylomikronový test nebo v určitých případech elektroforéza lipoproteinů. V současnosti se též kvantifikace apolipoproteinů a lipoproteinu(a) řadí mezi standardně prováděné testy. Obecně patří k základním vyšetřením kardiovaskulárního systému elektrokardiografie a metody odvozené. Dále jsou dostupné radiodiagnostické vyšetřovací postupy. Pouze orientační vypovídající hodnotu může mít nativní rentgenový snímek Achillovy šlachy či rentgen srdce a plic, kde bývají zachyceny kalcifikace aj. morfologické změny. Z neinvazivních metod lze využít duplexní sonografii, z invazivních mají svá uplatnění katetrizační vyšetření, arteriografie, invazivní cévní endoskopie a sonografie. Aktivní pláty mohou být zobrazovány i termografickým měřením, angioskopicky nebo pomocí radiofrekvenční analýzy signálu intrakoronárního ultrazvuku. Využití počítačové či emisní pozitronové tomografie, nukleární magnetické rezonance a vyšetření orgánové perfuze s použitím radioizotopů obvykle nemá přímou indikaci.

V užším smyslu je možné samotnou dysfunkci endotelu hodnotit laboratorně, metody jsou většinou založeny na sledování sérových koncentrací látek v periferní krvi, které přímo či nepřímo souvisejí s funkcí (resp. dysfunkcí) endotelu. K látkám vypovídajícím o permeabilitě endotelu patří E-selektin (ELAM-1, CD62E), P-selektin (CD62P) či L-selektin, dále cytoadhezní molekula závislá na glykaci (G1yCAM), slizniční adresinová adhezní molekula-1 (MAdCAM-1) atd. Patří sem též substance ze skupiny integrinů, zmíněná cévní cytoadhezní molekula-1 (VCAM-1), mezibuněčná adhezní molekula-2 (ICAM-2, CD120), mezibuněčná adhezní molekula-1 (ICAM-1, CD54) atd. K imunoglobulinům patří trombocytoendotelová cytoadhezní molekula-1 (PECAM-1, CD31). Expresce cytoadhezních molekul je indukována mechanickým drážděním stěny cév (turbulentním prouděním), prodlouženým stykem krevních elementů a endotelu, dále přítomností oxidovaných částic LDL. Za přímý ukazatel aktivity endotelu se považuje E-selektin, MCP-1, VCAM-1 a ICAM-1, tyto molekulární markery dobře predikují vznikající aterosklerózu. Sami jsme prokázali statisticky významný pokles E-selektinu a MCP-1 po snížení sérové hladiny LDL-cholesterolu při léčbě extrakorporální eliminací (1,2). Cytoadhezní molekuly se zvyšují také u řady zánětů a maligních onemocnění, endotelová dysfunkce je pro tato onemocnění typická. K markerům dysfunkce je některými autory řazena též kyselina sialová, neboť endotel obsahuje vysoké množství této substance. Mezi látky ovlivňující perfuzi a tonus cév patří endotelem tvořené vazodilatační substance jako např. NO či inhibitor syntázy NO, prostacyklin – PGI₂, dále vazokonstrikční faktory (endotelin-1, tromboxan) aj. K působkům souvisejícím s účastí endotelu na regulaci hemostázy patří kyselina 13-hydroxyoktadekadiénová (13-HODE), von Willebrandův faktor (vWF). Perspektivně se v diagnostice jeví vyšetření sérových koncentrací trombomodulinu (což je receptor pro trombin, je exprimován

na endoteliích), vyšetření sérových koncentrací tkáňového faktoru (TF) a propeptidu vWF (pro-vWF – je považován za ukazatel akutní stimulace endotelu), dále vyšetření vWF (naopak ukazuje na chronickou stimulaci endotelu), vyšetření faktoru aktivujícího trombocyty (PAF), tromboxanu (TXA2) aj. Endotel tvoří mnohé složky fibrinolytického systému, např. tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) a inhibitory plazminogenních aktivátorů (PAI-1, PAI-2 aj.). Komplexní sledování fibrinolýzy se potom opírá o vyšetření fibrinolytické aktivity, tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA), inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1), koncentrace plazminogenu a fibrinogenu. Přínosem je také vyšetření fibrinolytické kapacity. Je znám úzký vztah mezi zánětlivým procesem, poškozením stěny cévy a fibrinolýzou – je popsána pozitivní korelace mezi t-PA, CRP, vWF a fibrinogenem, dále mezi PAI-1, BMI a triglyceridy, také negativní korelace s HDL (5,6). Při interpretaci poruch fibrinolýzy nezapomínáme ani na možnost genetického podkladu.

Proces aterosklerózy zasahuje do poměrů primární i sekundární hemostázy a stejně tak do fibrinolytických mechanismů. Obecně rozlišujeme trombofilní stavy vrozené a získané. K základnímu odhadu trombofilních stavů je potřeba vyšetřit systém proteinu C (protein C, APC-R, protein S), AT, antifosfolipidové protilátky a polymorfismus genu protrombinu. Mohou potom následovat mnohá další a cílená vyšetření k posouzení stavu primární a sekundární hemostázy. Stanovíme též některé z koagulačních faktorů, f.V, f.VII a f.VIII. Na aktivaci koagulace soudíme z vyhodnocení sérové koncentrace komplexu t-PA/PAI-1, komplexu plazmin- α -2-antiplazmin (PAP), fragmentu protrombinu 1+2 nebo komplexu protrombin-antitrombin (TAT) a dále můžeme zmínit fibrinopeptid A, fibrin degradační produkty a D-dimery. Lze sledovat aktivitu f.VIIa a trombo-modulinu. S buněčnou reakcí korelují hladiny endotelových mitogenů a nepřímo endotelové inhibitory proliferace. Významná je monitorace známek zánětu, např. stanovením C-reaktivního proteinu či fibrinogenu. Sérový homocystein koreluje se vznikem komplikací aterosklerózy.

Z neinvazivních instrumentálních metod se používá vyšetření zevní ultrazvukovou sondou s vysokým rozlišením, kdy obvykle sledujeme funkční změny či morfologii defínovaného úseku dostupných tepen. Duplexní sonografií karotid je možné sledovat tloušťku mezi intimou a medií cévy (IMT, intima-media thickness) (7); také s touto metodou máme vlastní několikaleté zkušenosti. Při venózní okluzi je používána pletyzmografie (veno-okluzivní pletyzmografie).

Funkční stav endotelu je možné posoudit sledováním samotné cévní motility při invazivních či neinvazivních funkčních testech a detekci kinetiky a metabolismu některých značených prekurzorů. Jedním z prvních zjištěných znaků endotelové dysfunkce je nedostatečná vazodilatace až patologická vazokonstrikce po aplikaci acetylcholinu či podání dalších působků ovlivňujících vazomotoriku. Motilitu cévy po aplikaci farmaka lze hodnotit invazivně angiograficky, angioskopicky či nitrocévní dopplerovskou ultrasonografií. Používají se různé funkční angiologické testy: fyzikální (test reaktivní, postischemické hyperemie; test funkční, popracovní hyperemie; test kombinované funkční a popracovní hyperemie atd.) a farmakologické (acetylcholin, metacholin, nitráty aj.). K porovnání slouží reakce cévy po aplikaci látek navozujících vazodilataci nezávisle na funkčním stavu endotelu, zde se obvykle používají nitráty, adenosin či papaverin. Lze

také hodnotit dilataci arteria brachialis a arteria femoralis superficialis (arteria poplitea) pomocí ultrazvukové metody s vysokou rozlišovací schopností jednak v klidu, poté při reaktivní hyperemii a po sublingválním podání nitroglycerinu. Toto funkční vyšetření vychází z principu navození reaktivní hyperemie po předchozí arteriální ischemizaci arteriální okluzí, neboť ukončení ischemie má za následek zvýšení a urychlení krevního průtoku, zvýšení produkce oxidu dusnatého (NO) a dilataci příslušné distribuční arterie (vazodilatace závislá od průtoku krve, FMD – flow mediated dilation). Při endotelové dysfunkci je snížena tvorba NO a vazodilatace s reaktivní hyperemií je menší nebo chybí. Sublingválně podaný nitroglycerin vyvolává vazodilataci nezávisle na funkčním stavu endotelu (endotel independentní vazodilatace). Dle použité metody je sledována dynamika různých parametrů, např. průměr cévy (absolutní hodnota, procentuální změna atd.), průtok krve (první průtok po uvolnění arteriální okluzie – first flow, maximální průtok – peak flow, index maximálního průtoku – peak flowindex, čas potřebný do vstupu maxima průtoku – peak flow-time), lokální tlak krve, periferní cévní rezistence aj. Cévy v jednotlivých orgánech mají své specifické vlastnosti, ale funkční stav endotelu v periferním řečišti by měl korelovat s výsledky i v jiných cévních lokalitách.

V nukleární medicíně se používají radioizotopem značené přirozené působky, jejich prekurzory nebo uměle vytvořené substráty. Na molekulárně genetické úrovni je možné vyšetřit proaterogenní a protrombogenní změny jednotlivých složek hemostázy a rizikových faktorů aterosklerózy. K dispozici jsou další orgánově specifická a cílená vyšetření. Dále postupy vedoucí k vyhodnocení rizikových faktorů, a tedy ke stanovení míry celkového individuálního rizika, neboť komplexní přístup vede ke komplexním preventivním i léčebným opatřením.

Ovlivnění dysfunkce endotelu a procesu aterogeneze

Podmínkou úpravy endotelové dysfunkce i dalších funkčních a morfologických změn je komplexní přístup. V popředí je primární prevence, dále sekundární prevence a stabilizace již přítomné sklerotické léze. Již při těchto opatřeních mnozí autoři popisují zlepšení funkčního stavu endotelu, regresi ateromových změn či stabilizaci plátu přeměnou z lipido-makrofágového na plát fibro-muskulární (3,7).

Farmakoterapie aterosklerózy a komplikací

Dalším krokem v ovlivnění aterogeneze jsou farmakologické postupy v kombinaci s režimovými a preventivními opatřeními. Snahou je inhibice negativních a stimulace pozitivních změn hemostázy. Je možné ovlivnit buněčnou složku, a to systémově či lokálně, působit na různé úrovni regulace vazomotoriky, mechanismů aterogeneze a primární či sekundární hemostázy.

Praktické uplatnění mají léky ovlivňující hemostázu. Kyselina acetylsalicylová (ASA) zůstává nejrozšířenější účinnou látkou v prevenci agregace destiček, ireverzibilně inhibuje destičkový enzym cyklooxygenázu, a tím vede k potlačení tvorby tromboxanu A2. Při podání ASA dochází též ke krátkodobé inhibici tvorby prostacyklinu v endotelu. Clopidogrel a ticlopidin jsou látky, které selektivně inhibují ADP receptory na mem-

bránách destiček (čimž dochází ke snížené aktivaci IIb/IIIa receptorů), působí nezávisle na metabolismus kyseliny arachidonové, mají méně vedlejších účinků a jsou považovány za účinnější než ASA. Z přímých inhibitorů trombinu je nejvíce zkušeností s hirudinem. Uplatnění mají inhibitory destičkových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa. V současnosti jsou používány či zkoušeny monoklonální protilátky (Abciximab), peptidy (Eptifibatid) a látky peptidů podobné (Tirofiban). Jde o velmi účinné antiagregační látky, jejichž indikací je dle současných doporučení léčba akutních koronárních stavů. Dikumariny jsou antagonisté vitamínu K, který je nezbytný k syntéze proteinu C, proteinu S, f.II, f.VII, f.IX a f.X v játrech. Používají se v indikacích deficitu proteinu C, proteinu S nebo obecně při známkách zvýšené generace trombinu. Také zde zasahují svým účinkem hypolipidemika. Je popsáno, že samotné podávání statinů či fibrátů má významný antihemostatický účinek a ten se stupňuje při jejich kombinaci s jinými antiagregancii. Otázka indikace antitrombotické léčby u prostě dyslipidemie je sporná, předpokládá se přínos u osob starších 40 let. K přirozeným inhibitorům koagulace patří heparin, svá specifika má nízkomolekulární heparin (LMWH) a heparany, dále preparáty antitrombinu, fibrinolytika a další. Ovlivnění vlastní endotelové dysfunkce je založeno především na režimových opatřeních a redukci rizikových faktorů, včetně správné léčby arteriální hypertenze a diabetes mellitus. Z hlediska farmakologického byl prokázán benefit podávání statinů, když např. pravastatin zvyšuje produkci NO. Komplexně zde působí inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin II (ACEi) a tzv. blokátory kalciových kanálů. Významná je stimulace antitrombogenního působení endotelu v primární hemostáze. Na různých úrovních je možné podpořit syntézu i biologickou dostupnost NO. Například NO syntázu stimuluje bradykinin a kofaktor NO syntázy je mj. tetrahydrobiopterin, své uplatnění nachází také podání substrátu NO syntázy, L-argininu. Substitučním řešením je podání nitrátů, molsidominu. Ale zevní substituce neupraví samotnou dysfunkci endotelu, pouze relaxuje cévu a zasahuje pravděpodobně do mechanismů interakce s trombocyty. Své místo má úprava rovnováhy mezi vazoaktivními působky, přitom podněty vedoucí ke stimulaci NO syntázy a k uvolnění arachidonové kyseliny z membrány (jako substrátu pro syntézu prostacyklinu) jsou často totožné. Patří sem stimulace syntézy prostacyklinu; mechanismem snížení vzájemného poměru TXA2/PGI2 působí inhibitory cyklooxygenázy, antagonisté receptoru pro TXA2 či inhibitory jeho syntézy. Na snížení syntézy endotelinu 1 (ET-1) či snížení citlivosti jeho receptorů působí některé blokátory kalciového kanálu, ACEi či estrogyny (nespecifičtí antagonisté ET-1). V úvahu dále připadají specifičtí antagonisté jednotlivých typů receptorů. Působení endotelu ve fibrinolýze upravují např. ACEi a bradykinin. Obdobně zvyšuje poměr t-PA/PAI-1 molsidomin. Estrogyny zasahují do fibrinolýzy snížením hladiny Lp(a) a blokádou PAI-1. Můžeme různě působit i na buněčné a humorální součásti mechanismu vzniku aterosklerózy (cytokiny a některé mitogeny, selektiny, vazoadhezní molekuly aj.), stabilizovat endotel ovlivněním syntézy či exprese těchto molekul, jejich působení inhibovat. Ovlivnění zánětlivé složky aterosklerozy spočívá také v eradikaci případné infekce a sanaci zánětlivých fokusů. Mnohá farmaka svými účinky zasahují i do inhibice zánětlivých mechanismů, také statiny (především pravastatin) se vyznačují antiflogistickým účinkem. Potencionální možností je uplatnění metod genového inženýrství. Progresivní metodou je použití stentů s místním uvolňováním léků různé povahy aj.

Farmakologické možnosti ovlivnění arteriální trombózy dle Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Hematology jsou (5):

1. **Protideštičkové léky:** acetylsalicylová kyselina, dipyridamol, inhibitory tromboxan syntetázy, blokátory tromboxanu A, prostacyklin a jeho analoga, antagonisté serotoninu, thienopyridinové deriváty, inhibitory receptorů GP IIb/IIIa, omega 3 mastné kyseliny, inhibitory adenosinfosátového receptoru.
2. **Protitrombotické léky:** warfarin, heparin, nízkomolekulární hepariny, hirudin, hirulog, argatroban, hirugen, hirudisin, syntetické peptidy inhibující trombin.
3. **Léky ovlivňující proliferaci buněk:** ACEi, kolchicin, antagonisté PDGF, angiopeptin, antagonisté serotoninu, heparin, nízkomolekulární hepariny aj.
4. **Protizánětlivé léky:** kortikosteroidy, nesteroidní antiflogistika.
5. **Antilipidemika:** omega 3 mastné kyseliny, inhibitory reduktázy HMG-CoA.
6. **Trombolytika:** I. generace: streptokináza, urokináza, II. generace: t-PA, SCUP, anistrepláza (APSAC), tPA – altepláza, dutepláza, III. generace: t-PA + stafylokináza.

Významná je úprava dyslipidemií fibráty, statiny, pryskyřici a kyselinou nikotinovou dle běžných zásad. Je znám tzv. „extralipidový efekt“ statinů. Na tomto efektu se pravděpodobně účastní inhibice některých dalších mechanismů a vedlejších produktů syntézy steroidů. Inhibice HMG-CoA reduktázy statiny vede ke snížení LDL cholesterolu, triacylglycerolů a ke zvýšení HDL cholesterolu. Terapie statiny směřuje ke zvýšení aktivity NO syntázy cestou její stabilizace. I samo snížení LDL cholesterolu vede k úpravě dysfunkce endotelu, menší nabídka substrátu oxidace pak i ke snížení tvorby oxidovaného LDL, a tím je v širokých souvislostech snížena i stimulace buněčné reakce. V myocytech podporují statiny produkci mezibuněčné matrix (zejm. kolagenu), což ve svém důsledku vede ke stabilizaci plátu. Statiny zvyšují i práh citlivosti k agregaci a snižují uvolňování trombinu z destiček.

V současnosti je možné snížit hodnoty sérového cholesterolu mnoha technicky odlišnými metodami. Zejména terapie LDL-aférezou je dnes metodou volby u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemii (FH) a heterozygotů FH, kteří neodpovídají adekvátně na kombinovanou „standardní“ léčebnou opatření, a jsou tak vystaveni dalšímu navýšení rizika vzniku či progresi aterosklerózy. Dietní a kombinovaná medikamentózní opatření jsou léčebně neúčinná v základním přístupu asi u 5 % léčených pacientů. Chirurgické metody, jako ileální bypass, porto-kavální shunt a transplantace jater, vedou u těchto pacientů k jisté redukci plazmatických hladin lipidů, ale za cenu signifikantního zvýšení morbidit a mortality. Extrakorporální eliminace lipoproteinů je v těchto případech významným přínosem. U heterozygotů významně snižuje rychlost rozvoje aterosklerozy, a tedy snižuje incidenci kardiovaskulárních komplikací, u homozygotů je metodou volby a v tomto smyslu vitální indikací. Nemocní dlouhodobě a pravidelně léčení LDL-aférezou jsou vedle režimových opatření zajištění i hypolipidemiky. I přes příznivý efekt farmakoterapie jsou pacienti s vážnou homozygotní formou FH a někteří heterozygoti FH odkázáni prakticky pouze na léčebný efekt extrakorporální eliminační metody.

Ačkoliv je familiární hypercholesterolemie nejčastější indikací k použití LDL-aférezou, bývá tato eliminační metoda používána také v jiných situacích. Jde zejména o prevenci časně restenózy po perkutánní transluminální koronární angioplastice (PTCA) u rizikových pacientů a při snaze zpomalit progresi fokální glomerulosklerózy. Byla vy-

zkoušena rovněž u vážných a progredujících periferních cévních postižení, nevhodných k chirurgické intervenci. V některých dalších indikacích je význam použití LDL-aférezý ještě vymezován. V České republice se problematikou separačních technik zabývala od začátku 80. let Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Oddělení klinické hematologie při II. interní klinice FN v Hradci Králové má tak jako akreditované separační centrum bohatou zkušenost s více než 600 léčebnými výkony.

Závěr

Ateromatóza je složitý degenerativní proces, který je zajímavý badatelsky, současně ale znamená závažný klinický problém pro svůj výrazně negativní dopad na zdraví obyvatelstva. Přesto, že v posledních letech bylo dosaženo zřetelného pokroku v oblasti patogeneze, diagnostiky i léčby, zůstává řada teoretických i praktických problémů nedořešena a vyžaduje další složitý a nákladný výzkum.

Seznam použitých zkratk

ACEi	inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin II (angiotensin-converting enzyme inhibitor)
ADP	adenozindifosfát
APC-R	rezistence na aktivovaný protein C (activated protein-C resistance)
APSAC	anistrepláza (anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex)
ASA	acetylsalicylová kyselina (acetylsalicylic acid)
AT (III)	antitrombin (III)
Apo	apolipoprotein
BMI	proporcionální index tělesné hmotnosti (body mass index)
CD	označení v nomenklatuře buněčných glykoproteinů (cluster of differentiation)
CRP	C-reaktivní protein (C-reactive protein)
ELAM-1	cytoadhezní molekula endotelu a leukocytů, E-selektin (endothelial leukocyte adhesion molecule)
ET	endotelin
FMD	dilatace indukovaná změnou cirkulace (flow mediated dilatation)
f.II - XIII	koagulační faktory II -XIII
f.IIa-XIIIa	aktivované formy koagulačních faktorů II-XIII
FH	familiární hypercholesterolemie
G1yCAM	cytoadhezní molekula závislá na glykaci (glycosylation-dependent cell adhesion molecule)
GP	glykoprotein
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
HMG-CoA	hydroxy-methyl-glutaryl-koenzym A (hydroxy-methyl-glutaryl-coenzym A)
ICAM	mezibuněčná adhezní molekula (intercellular adhesion molecule)
IDL	lipoproteiny o intermediární hustotě (intermediate density lipoprotein)
IL	interleukin
IMT	vzdálenost mezi intimou a medií cévní stěny (intima-media thickness)
LDL	lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
LMWH	frakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin (low molecule weight heparin)
Lp(a)	lipoprotein (a)
MAdCAM	slizniční adresinová cytoadhezní molekula (mucosal addressin cell adhesion molecule)
MCP	chemotaktický protein monocytů (monocyte chemotactic protein)
NO	oxid dusnatý, tzv. od endotelu odvozený relaxační faktor (EDRF, endothelium derived relaxing factor)
PAF	aktivační faktor trombocytů (platelet activating factor)
PAI-1-3	inhibitor aktivátoru plazminogenu 1-3 (plasminogen-activator inhibitor)
PAP	komplex plazminu s antiplazminem
PDGF	destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor)

PECAM	trombocyto-endotelová cytoadhezní molekula (platelet-endothelial cell adhesion molecule)
PG	prostaglandin
pro-vWf	propeptid von Willebrandova faktoru
PTCA	perkutánní transluminální koronární angioplastika
SCUP	trombolytikum urokinázového typu (single chain urokinase plasminogen activator)
TAT	komplex trombin - antitrombin
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu (tissue plasminogen-activator)
TXA2	tromboxan A2
VLDL	lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)
VCAM	adhezní molekula cévních buněk (vascular cell adhesion molecule)
vWf	von Willebrandův faktor
13-HODE	kyselina 13-hydroxyoktadekadienová

Literatura

- Bláha M, Krejsek J, Bláha V et al. Selectins and monocyte chemotactic peptide as markers of atherosclerosis activity. Phys Res, přijato k publikaci do č. 3, r. 2004.
- Bláha M, Zadák Z, Bláha V et al. The importance and mutual correlation between the indicators of atherosclerosis activity after LDL-apheresis. Acta Med (Hradec Králové) 2002;45(2):48.
- Bultas J. Od endotelové dysfunkce k ICHS. In: Symposium 2, Galén: Praha, 1999:11-42.
- Ludwig M, Albrecht D, Jorger U et al. Detection of early structural wall changes in arteries by high resolution ultrasound. Herz Kreislauf 1995;27:5-25.
- Pecka M, Malý J, Dejmková J. Přehled laboratorní hematologie III. Hemostáza. Imunohematologie. Galén: Praha, 1998:7-94.
- Stejskal D. Ateroskleróza. Etiopatogeneze, diagnostika a léčba. Praha: BMS, 1999:230 s.
- Vojáček J. Akutní koronární syndromy. Grada: Praha, 1998:108 s.

Další citace a literární odkazy jsou k dispozici u autora.

*MUDr. Martin Blažek,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
II. interní klinika - oddělení klinické hematologie,
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové.
e-mail: blazemar@seznam.cz*

**ŠVÉDŠTÍ ASTMATICI JSOU OCHOTNI PŘIPLATIT SI
36 DOLARŮ MĚSÍČNĚ ZA INHALÁTOR OBSAHUJÍCÍ
KOMBINACI PROTIZÁNĚTLIVÉHO
A BRONCHODILATAČNÍHO LÉKU V JEDNOM VDECHU**

Optimální léčba bronchiálního astmatu spočívá dnes v inhalaci léku obsahujícího protizánětlivý kortikoid a léku s bronchodilatačním účinkem. V posledních 3 letech jsou k dispozici i inhalátory obsahující kombinaci obou těchto léků. Je přirozené, že výroba takových preparátů je nákladnější, a tím stoupá jejich cena v lékárnách. Nesmírná výhoda pro pacienty spočívá v tom, že stačí 1 inhalátor k optimalizaci léčby astmatu. Švédští autoři se dotázali 198 astmatiků, zda jsou ochotni připlatit průměrně 328 švédských korun měsíčně za předepsání kombinovaného inhalátoru. Ukázalo se, že až 85 % astmatiků je ochotno změnit stávající léčbu za zvýšenou cenu kombinovaného inhalátoru.

Poznámka: v ČR máme k dispozici 2 takovéto kombinované inhalátory a stále více našich astmatiků je používá, i když jsou doplatky za ně rovněž vyšší.

Johansson G et al. Asthma treatment preference study. Chest 2004;125:916–23.

B. Král

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

**SOUČASNÝ STAV INDIKACE PARACENTÉZ STŘEDOUŠÍ
NA ORL KLINICE FN HRADEC KRÁLOVÉ**

Jakub Dršata, Miroslav Lánský, Petr Čelakovský, Vojtěch Haas

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika ušní nosní a krční

Summary: The contemporary state of indications for middle ear paracentesis at the ENT Dept. of the University Hospital in Hradec Králové, Czech Republic.

In the years 1999–2001, 1300 paracenteses were performed at the ENT Dept. at the Teaching Hospital Hradec Králové. The results were obtained retrospectively from the outpatient documentation. Paracentesis was indicated predominantly at children with the diagnosis Acute Otitis Media (AOM), the procedure was almost always performed at emergency hours, often at night. A proportional representation of sex and side of paracentesis were observed. The share of individual surgeons on the total amount of performed paracenteses and the number of the paracenteses done in the particular months of the year has been further discussed. The number of performed paracenteses has been also compared with the total count of patients treated for otalgia and AOM in the selected years.

Key words: Paracentesis; Acute otitis media

Souhrn: V letech 1999–2001 bylo na ORL klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové (ORL FN HK) provedeno 1300 paracentéz – autoři se zamýšlejí nad výsledky získanými z ambulantní dokumentace. Paracentéza byla indikována s velkou převahou u dětí s diagnózou otitis media acuta (OMA), téměř vždy bylo ošetření prováděno v době lékařské pohotovosti, často v nočních hodinách. Bylo pozorováno rovnoměrné zastoupení pohlaví a stranový poměr ošetřených uší. V souboru je dále diskutován podíl jednotlivých lékařů kliniky na počtu provedených paracentéz a frekvence paracentéz v jednotlivých měsících roku. Počet provedených paracentéz je dále porovnáván s celkovými počty nemocných ošetřených v uvedeném období pro otalgiu a akutní středoušní zánět.

Úvod

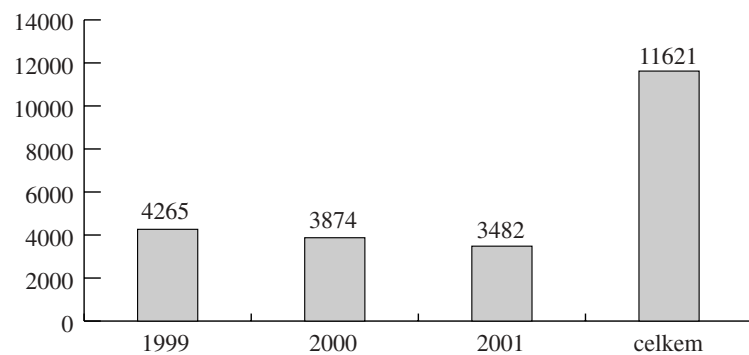
Paracentéza, jejíž první popis se připisuje Cooperovi (5), je diagnostické nebo léčebné protěti bubínku. Jedná se o jeden z nejčastějších ambulantních výkonů v oboru ORL. Indikací k tomuto zákroku je zejména otitis media acuta (OMA) ve stadiu demarkace (supurace) nebo při nedostatečné spontánní perforaci (neustupující ušní symptomatologie po rezoluci), podezření na mastoiditis aj. otogenní komplikace. Za relativní indikaci považujeme nesnesitelnou bolest při rozvíjející se OMA, dále podezření na OMA u rizikové skupiny pacientů (imunokompromitovaní, novorozenci, starci). Za nedílnou součást OMA vedle paracentézy pokládáme léčbu průvodního nachlazení (nosní de-kongescencia, analgetika – nesteroidní antiflogistika, eventuálně antitusika, mukolytika ap.) a antibiotika. Volba antibiotika je optimální podle kultivace nebo dle přehledu bakteriální flóry a citlivosti na antibiotika, vydávaného mikrobiologickou laboratoří v dané oblasti. Empiricky je první volbou amoxicilin, při alergii makrolidy (1,2,3,4,7,8,11). Paracentézu indikujeme též k odsátí tekutiny u otitis media secretoria, tento výkon provádíme na naší klinice většinou při hospitalizaci a v celkové anestezii.

Provedení paracentézy při OMA se děje v lokální anestezii (Lidocaine, Bonainův roztok), perforaci bubínku provádíme v zadním dolním kvadrantu. Nemocní jsou zváni na kontrolu při příznivém průběhu po zhojení perforace (cca za 5 dní), případné další kontroly jsou do restituce normálního sluchu.

Cílem naší práce bylo analyzovat diagnostiku a léčbu akutního zánětu středoušního na ORL klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové a sledovat výskyt a léčbu tohoto onemocnění v posledních letech.

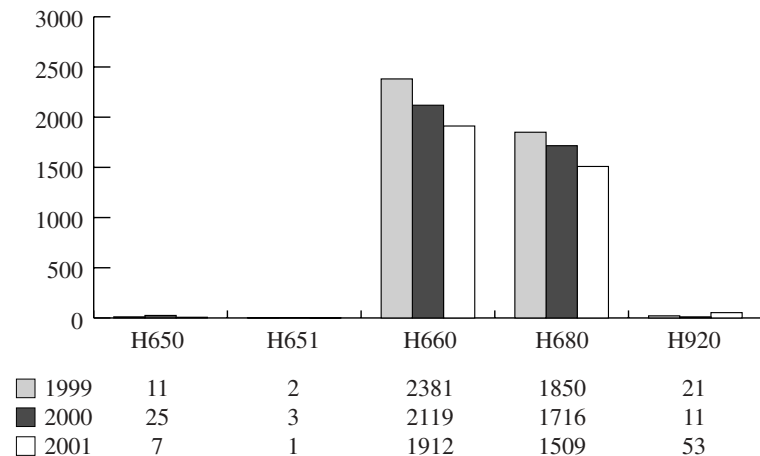
Soubor nemocných a metodika

Rozbor ambulantně provedených paracentéz jsme prováděli retrospektivně. Vycházeli jsme přitom z dostupné ambulantní dokumentace. Z ní bylo možné identifi-

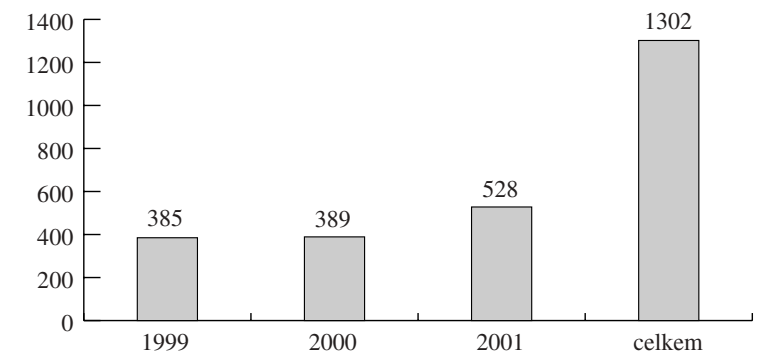


Graf 1: Počty ošetřených pacientů 1999–2001.

kovat ošetřeného, získat informaci o místu bydliště (vzdálenosti od FN), datu provedení zákroku, ošetřené straně a provádějícím lékařem. Z dokladů pro zdravotní pojišťovny lze pak zjistit počty nemocných ošetřených v uvedeném období pro určitou diagnózu. Podle MKN jsme vybrali diagnózy akutních zánětlivých onemocnění středouší (10). Pod kódem H68.0 přitom rozumíme akutní nehnisavý zánět středouší (akutní tubotympanální katar), OMA přiřazujeme kód H66.0 a jiné zánětlivé otalgie jsou zapisovány pod kódem H92.0. Na základě těchto informací jsme v aplikaci Microsoft Excel sestavili přehledy podle jednotlivých kritérií.



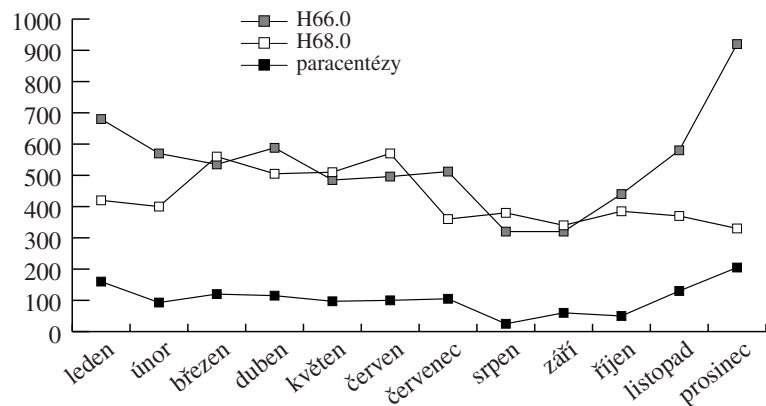
Graf 2: Počty ošetřených pacientů podle diagnózy.



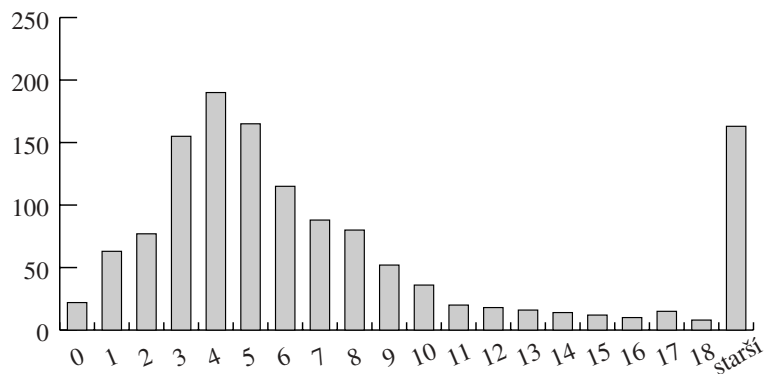
Graf 3: Počty paracentéz.

Během sledovaných 3 let (1999–2001) bylo na ORL klinice v Hradci Králové provedeno 11621 ošetření pro akutní zánět středouší, z toho 4265 v r. 1999, 3874 v r. 2000 a 3482 v r. 2001 (viz graf 1). Jednalo se o OMA a akutní tubotympanální katar, jiných a nezařazených zánětlivých otalgii bylo zanedbatelné množství (viz graf 2).

Pro tyto zmíněné diagnózy bylo v letech 1999–2001 vykonáno celkem 1302 paracentéz (z toho 54x oboustranně, tj. pouze 4 %), z toho bylo 385 ošetření v r. 1999, 389 v r. 2000 a 528 v r. 2001 (viz graf 3). Z tohoto souboru bylo 667 nemocných (tj. 52 %) mužského pohlaví a 625 (48 %) pohlaví ženského. Obě pohlaví tedy byla zastoupena shodně. Stejně tak byla vyrovnaná lateralita ošetřených uší.



Graf 4: Vztah OMA a paracentéz.



Graf 5: Věkové rozložení pacientů ošetřených paracentézou (1999–2001).

Výsledky

Při porovnání počtů paracentéz v jednotlivých měsících roku lze říci, že zatímco počet nemocných ošetřených pro bolesti ucha jiného původu než akutní zánět středouší se během roku příliš neměnil, je patrný nárůst ošetření pro OMA v pozdním podzimu (listopad až prosinec), kdy narůstá i počet paracentéz; naopak nejmenší počet těchto nemocných jsme ošetřili od srpna do září. Tento trend byl shodný ve všech sledovaných letech, přičemž jsme pozorovali postupný nárůst provedených paracentéz, zatímco celkový počet ošetřených pro sledované diagnózy naopak klesal (viz graf 2 a 4).

Při rozboru provedených paracentéz v průběhu denní doby je zřejmé, že nemocní přicházejí k ošetření pro OMA zejména v pohotovostní době, přičemž téměř třetina provedených paracentéz spadala do nočních hodin (22–6 h; nerozlišovali jsme, jde-li o pracovní či nepracovní den).

Mezi nemocnými ošetřeny paracentézou převládá dětský věk – polovina ošetřených v našem souboru byly děti mezi 4. a 6. rokem věku. 12,6 % nemocným bylo v době zákroku 18 a více let (viz graf 5).

Sledovali jsme rovněž, zda se liší počty provedených paracentéz podle jednotlivých lékařů. Zjistili jsme, že počet provedených paracentéz se lišil u jednotlivých lékařů až několiknásobně. I při porovnání počtu paracentéz na počet hodin lékařské služby byl tento rozdíl mezi ošetřujícími lékaři až trojnásobný.

Naprostá většina nemocných (82 %, n = 1068) ošetřených paracentézou jsou obyvateli města Hradec Králové. Pouze 7 % ošetřených (n = 93) mělo bydliště mimo královéhradecký okres.

Diskuse

Zánět středouší je v souladu s empirickými poznatky onemocnění s manifestací v odpoledních a nočních hodinách. Tuto skutečnost náš soubor plně potvrzuje. Rovněž se potvrdil předpoklad, že převládající mezi nemocnými s OMA je dětský věk (8), s vrcholem incidence mezi 4. a 6. rokem věku, ačkoliv dospělí nemocní tvořili v našem souboru stále více než desetinu ošetřených.

Ačkoliv 40 % obyvatel královéhradeckého okresu má bydliště mimo Hradec Králové, mimoměstských pacientů královéhradeckého okresu ošetřených paracentézou bylo pouze 11 %. Tuto skutečnost lze vysvětlovat snadnější dostupností ORL péče pro obyvatele města, větší část mimohradeckých pacientů s OMA je zřejmě též ošetřována pohotovostními lékaři – bez specializace v ORL oboru. Statistické údaje pro toto tvrzení však nejsou dostupné a nepodařilo se nám najít pro tuto hypotézu ani oporu v literatuře. Většina z celkem 7 % nemocných pocházejících mimo Královéhradecký kraj jsou obyvateli vesnic u Hradce Králové patřících do Pardubického kraje, ostatní byli ošetřeni při zdejším náhodném (rekreačním, pracovním apod.) pobytu.

Paracentéza patří k prostředkům léčby OMA (7,9). V našem souboru byla indikována u více než desetin nemocných s OMA, s mírně stoupající tendencí (6–15 %) v průběhu sledovaných let. Celkový počet nemocných ošetřených pro zánětlivou otalgiu ve sledovaném období přitom jeví klesající tendenci. Tato skutečnost je pro nás překvapivá

a nepotvrzuje naši domněnku o omezování bolestivých lékařských výkonů, tak jak by odpočívalo i situaci v západní Evropě a USA (6).

Paracentéza patří mezi základní výkony ORL lékaře. Indikační doporučení pro paracentézu (11, str. 75) dávají určitý prostor individuálnímu rozhodnutí o provedení tohoto výkonu v rámci lege artis postupu. Rovněž diagnostické závěry vedoucí k indikaci paracentézy se mohou u jednotlivých lékařů lišit. Tento individuálně odlišný přístup pokládáme za vysvětlení, proč se jednotliví lékaři sloužící pohotovostní ambulanci značně lišili v indikacích paracentézy, ačkoliv obecnou léčebnou strategii OMA i výchozí znalosti u všech lékařů ORL kliniky v Hradci Králové lze pokládat za podobné.

Závěr

V našem pozorování se potvrdila skutečnost, že OMA je onemocnění především dětského věku bez rozdílu pohlaví, manifestující se v odpoledních a večerních hodinách. Naše výsledky ukazují, že jen část nemocných s OMA podstoupí paracentézu.

Individuální rozdíly v diagnostických závěrech a indikaci paracentézy mezi lékaři jsou pravděpodobnou příčinou odlišnosti počtu prováděných paracentéz i u lékařů z jednoho pracoviště.

Naše pozorování nechává některé otevřené otázky, jako např. důvod narůstajícího počtu provedených paracentéz při klesajícím počtu ošetřených nemocných pro OMA ve sledovaných letech.

Literatura

1. Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Stuttgart: Thieme Verl., 1986:90.
2. Berendes J, Link R, Zöllner F et al. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik, Band 5 (Ohr I). 2. Aufl., Stuttgart: Thieme Verl., 1979: 25.13.
3. Block S. Tympanocentesis: why, when, how. Contemp Pediatr 1999;16:103-27.
4. Bluestone C, Stool S, Kenna M, eds: Pediatric otolaryngology. 3rd Ed. Vol. 1., Philadelphia: WB Saunders: 540-5.
5. Cooper A. Further observations on the effects which take place from the destruction of the membrana tympani of the ear; with an account of an operation for the removal of a particular species of deafness. Philos Trans R Soc 1802; 19:433-50.
6. Friedberg J, Gordon D. Acute otitis media: The evolution of surgical management. J Otolaryngol (Hamilton) 1998;27:2-9.
7. Hoerman A, Marchant CD, Kaplan L et al. Treatment of acute otitis media consensus recommendations. Clin Pediatr 2002;41(6):373-91.
8. Hybášek I, Škeřík P. Otorinolaryngologie. Praha: Avicenum, 1989:224-6.
9. Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. Pediatrics 1991;87:466-74.
10. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky, 1992:210-5.
11. Šlapák I, Horník P. Akutní zánět středouší v dětském věku. Brno: Signet s.r.o, 1995:68-77.

MUDr. Jakub Dršata,
Písečná 768,
500 09 Hradec Králové.
email: drsata@fnhk.cz

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

REOPERACE CERVIKOKAPITÁLNÍCH ENDOPROTÉZ

Egon Procházka, Karel Urban

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Ortopedická klinika

Summary: Revision operation of hemiarthroplasty of the hip.

Aim of the study: Despite a considerable development of total endoprosthesis, hemiarthroplasty of the hip is still considered to be one of possible ways how to treat fractures and traumatogenic states in the area of the caput and cervix of femur of "biologically old" patients and a possibility of palliative treatment of tumorous and metastatic processes in the area of the caput of femur. The main aim of this report is to present a group of patients who had to be reoperated. In their cases hemiarthroplasty had to be replaced by total endoprosthesis either due to wrong indication or unsuitable operating procedure causing hemiarthroplasty failure. Results: From 1992 to 2003 twenty-seven reoperations of patients suffering from hemiarthroplasty failure due to aseptic complication at our clinic were carried out. The group consisted of 27 patients, 16 women and 11 men. They were implanted hemiarthroplasty at the age of 50-81, the average age being 68.9. After the evaluation of the group none of the patients could be referred to as "biologically old". In all the cases hemiarthroplasty of the hip was implanted because of the fracture of cervix of femur. As for clinical symptoms, resting and nocturnal soreness dominated in 25 cases. A severe restriction of motility was detected in 18 cases and a slight restriction of motility in 7 cases. Contraction of the limb ranged from 0,5 to 3 cm. In X-ray findings protrusion and thinner bottom of acetabulum dominated in 20 cases, central luxation and fracture of hindcrest of acetabulum appeared in one case, deviation of trunk was registered four times, periprotetic fracture appeared once and hemiarthroplasty subluxation once. These complications were dealt with as stated above. In 24 cases cemented total endoprosthesis with femoral component Beznoska was used for conversion, in one case noncemented total endoprosthesis of Zweymüller type and in 2 cases tumorous endoprosthesis Beznoska were used. In 8 cases acetabular ring (Müller, Burch-Schneider, Beznoska) was used for the reconstruction of acetabulum defect. The time period from the implantation of hemiarthroplasty to reoperation lasted 1.5-4 years, on average 2.4 years. Conclusions: The final conclusion after the assessment of the results is that the implantation of hemiarthroplasty of the hip still remains a possible form how to treat femur cervix fractures of biologically old patients. However, it is essential to consider carefully indication criteria, so that a large number of hemiarthroplasty aseptic complications will thus be eliminated.

Key words: Complications of hemiarthroplasty of the hip

Souhrn: Cíl studie: Cervikokapitální endoprotézy (CKP) zůstávají i přes značný rozvoj totálních endoprotéz v poslední době stále jednou z možností řešení zlomenin a porúrazových stavů v oblasti hlavice a krčku femuru u „biologicky starých“ pacientů a možností paliativního řešení u nádorových a metastatických procesů v oblasti hlavice femuru. Cílem sdělení je prezentovat soubor pacientů, u kterých vlivem nedodržení správné indikace či vlivem špatné operační techniky došlo k selhání CKP a bylo nutno provést reoperaci s konverzí na totální endoprotézu (TEP). Výsledky: Na našem pracovišti jsme v letech 1992–2003 provedli celkem 27 reoperací u pacientů se selháním cervikokapitální endoprotézy vlivem aseptické komplikace. Náš soubor zahrnuje 27 pacientů, 16 žen a 11 mužů. Věk v době implantace CKP se pohyboval mezi 50–81 lety, průměrně 68,9 roku. Po zhodnocení souboru žádný pacient neodpovídal termínu „biologicky starý“. Ve všech případech byla CKP implantována pro zlomeninu krčku stehenní kosti. Z klinických příznaků u pacientů dominovala bolestivost klidová i noční – celkem u 25 nemocných. Omezení hybnosti těžšího stupně jsme zjistili u 18 pacientů a středního stupně u 7. Zkrat končetiny se pohyboval od 0,5 do 3 cm. V RTG nálezu u pacientů dominovala především protruze CKP a ztenčení dna acetabula – u 20 pacientů, centrální luxace a zlomenina zadní hrany acetabula se vyskytla 1x, varozitu dráku jsme zaznamenali 4x, periprotetická zlomenina se objevila 1x a subluxe CKP 1x. Ve 24 případech jsme použili ke konverzi cementovanou TEP s femorální komponentou Beznoska, v jednom případě jsme použili TEP typu Zweymüller necementovanou. Ve 2 případech jsme aplikovali tumorózní TEP Beznoska. V 8 případech byl k rekonstrukci defektu acetabula užít augmentační prsteneček (Müller, Burch-Schneider, Beznoska). Období od implantace CKP do reoperace trvalo 1,5–4 roky, průměrně 2,4 roku. Závěr: Po zhodnocení výsledků docházíme k závěru, že implantace cervikokapitální endoprotézy je stále možností volby při řešení zejména zlomenin krčku stehenní kosti u „biologicky starých“ pacientů. Je nutno však dodržet zejména indikační kritéria, a tím eliminovat velké procento aseptických komplikací CKP.

Úvod

Cervikokapitální endoprotézy (CKP) jsou i přes značný rozvoj totálních endoprotéz v poslední době stále jedním z možných řešení zlomenin a porúrazových stavů v oblasti hlavice a krčku femuru u „biologicky starých“ pacientů a zůstávají možností paliativního řešení u nádorových a metastatických procesů v oblasti hlavice femuru (2).

Kontraindikací implantace CKP je porucha životně důležitého orgánu, špatný psychický stav pacienta, pokročilá degenerativní změny v oblasti kyčelního kloubu, ale chybou by byla implantace CKP u staršího pacienta, avšak „biologicky mladšího“.

Úspěch implantace CKP závisí vedle správné indikace i na dokonalém technickém provedení výkonu. Nutné je dodržení velikosti hlavice CKP odpovídající průměru acetabula. Při implantaci větší hlavice hrozí přetížení a abraze chrupavky při okrajích acetabula a při použití menší hlavice CKP se přetěžují centrální části acetabula (3,4).

Nutná je i dostatečná resekce krčku femuru, přičemž střed hlavice CKP by měl být v úrovni vrcholu velkého trochanteru. Při nedostatečné resekcii se zvyšuje tonus gluteál-

ního svalstva a při nadměrné resekcii velkého trochanteru se snižuje tonus gluteálního svalstva a hrozí nebezpečí luxace CKP.

Cílem sdělení je prezentovat soubor pacientů, kteří se na naši kliniku dostali z jiných pracovišť, u nichž vlivem nedodržení správné indikace či vlivem špatné operační techniky selhala CKP a bylo nutno provést reoperaci s konverzí na totální endoprotézu kyčelního kloubu.

Klinický soubor a metodika

Na našem pracovišti jsme v letech 1992–2003 provedli celkem 27 reoperací u pacientů se selháním cervikokapitální endoprotézy vlivem aseptické komplikace.

Náš soubor zahrnuje 27 pacientů, 16 žen a 11 mužů. Věk v době implantace CKP se pohyboval mezi 50–81 lety, průměrně 68,9 roku. U žen 58–81 let, průměrně 70,3 roku a u mužů 50–79 let, průměrně 66,8 roku. Po zhodnocení souboru většina pacientů neodpovídala termínu „biologicky starý“.

Ve všech případech byla CKP implantována pro diagnózu: zlomenina krčku stehenní kosti.

Soubor jsme hodnotili z hlediska klinických příznaků a z hlediska rentgenologického nálezu. Ve 25 případech jsme selhání CKP řešili konverzí na TEP, ve 2 případech (centrální luxace CKP a zlomenina zadní hrany acetabula, periprotetická zlomenina) jsme provedli prostou extrakci CKP a osteosyntézu zlomeniny zadní hrany acetabula či periprotetické zlomeniny femuru.

Konverzi CKP na totální endoprotézu jsme prováděli v celkové nebo svodné anestezii z anterolaterálního nebo laterálního přístupu ke kyčelnímu kloubu, peroperačně byla podávána antibiotika v preventivní dávce intravenózně, částečně byl dezinfikován úpon gluteálního svalstva a provedena resekce jizevnatých tkání z oblasti hlavice a krčku CKP. Poté byla luxována endoprotéza a extrahována z dřevěné dutiny, kostní cement z dřevěného kanálu femuru byl zcela nebo částečně odstraněn. Následně jsme přistoupili k implantaci TEP. Bylo-li acetabulum defektní, provedli jsme rekonstrukci pomocí autologních spongiózních štěpů, při větším defektu bylo nutno použít augmentační prsteneček (Müller, Burch-Schneider, Beznoska). Poté byla implantována jamka a femorální komponenta, provedena repozice, zavedena Redonova drenáž a sešita operační rána po anatomických vrstvách. Končetinu jsme fixovali v derotační botičce, antibiotika byla podávána do 1. pooperačního dne, prevence tromboembolické nemoci byla zajištěna aplikací nízkomolekulárního heparinu do 10. pooperačního dne (5,6).

Pacient byl mobilizován dle rozhodnutí operátora, obvykle již 1. pooperační den.

Výsledky

Zhodnotili jsme soubor 27 pacientů se selháním CKP, u kterých jsme na našem pracovišti provedli reoperaci s extrakcí CKP a reimplantací totální endoprotézy.

Z klinických příznaků u nemocných dominovala bolestivost klidová i noční – celkem u 25 pacientů, 2 byli bez obtíží. Šestnáct pacientů hodnotilo bolest jako výraznou, 4 nemocní jako bolest středního stupně a 5 osob jako bolest mírného stupně. Omezení hybnosti kyčelního kloubu těžšího stupně (flexe v kyčelním kloubu do 45 st.) jsme zjis-



Obr. 1: Protruze CKP.



Obr. 3: Konverze CKP na TEP Beznoska.



Obr. 2: Centrální luxace CKP do pánve.



Obr. 4: Konverze CKP na TEP s použitím tumorózní endoprotézy.

tili u 18 pacientů a středního stupně (flexe v kyčelním kloubu do 80 st.) v 7 případech. Zkrat končetiny se pohyboval od 0,5 do 3 cm.

V RTG nálezů u pacientů dominovala především protruze CKP (obr. 1) a ztenčení dna acetabula – u 20 nemocných, centrální luxace (obr. 2) a zlomenina zadní hrany acetabula se vyskytla 1x, varozitu dráku jsme zaznamenali 4x, periprotetická zlomenina se objevila 1x a subluxace CKP 1x.

Tyto komplikace CKP jsme řešili výše popsaným postupem. Ve 22 případech jsme použili ke konverzi cementovanou TEP s femorální komponentou Beznoska (obr. 3), v jednom případě jsme použili TEP typu Zweymüller necementovanou. Ve 2 případech jsme aplikovali tumorózní TEP Beznoska (obr. 4). U 8 pacientů byl k rekonstrukci defektu acetabula užít augmentační prsteneček (Müller, Burch-Schneider, Beznoska). Ve 2 případech jsme provedli prostou extrakci CKP a osteosyntézu, v jednom případě periprotetické zlomeniny a v jednom případě zlomeniny zadní hrany acetabula, výhledově zvažujeme reimplantaci TEP.

Období od implantace CKP do reoperace trvalo 1,5–4,2 roky, průměrně 2,4 roku.

Pacienty po konverzi na TEP nadále sledujeme. Jeden rok po reoperaci udávalo zmírnění bolestivosti 19 osob – u 13 pacientů přetrvávaly bolesti mírného charakteru, 6 nemocných udávalo bolesti středního stupně. U dvou pacientů nedošlo ke zmírnění bolesti a čtyři byli zcela bez obtíží.

Po 5 letech od reoperace se dostavilo ke kontrole 9 nemocných, 4 jsou zcela bez obtíží, zatěžují končetinu plně, 4 pacienti udávají obtíže intermitentního charakteru a jsou mobilní s dopomocí francouzských holí, 1 pacient udává bolesti i klidové a je mobilní s oporou.

Diskuse

Po zhodnocení nálezů v souboru pacientů s aseptickými komplikacemi CKP vyplývá, že příčinou selhání CKP bylo ve 21 případech (78 %) nedodržení indikačních kritérií výkonu. V těchto případech měla být dle našeho názoru indikována totální endoprotéza, která by eliminovala zjištěné komplikace vzniklé vlivem větší zátěže, což lze u biologicky mladších pacientů předpokládat. V 5 případech (18,5 %) hodnotíme jako příčinu selhání CKP technickou chybu při implantaci. V 1 případě (3,5 %) byla příčinou traumatická léze (1).

Před rozhodnutím o implantaci CKP nebo totální endoprotézy k řešení zlomenin v oblasti krčku femuru by měla být provedena důkladná rozvaha. Kromě zvážení technických možností implantace by měl být posouzen i interní stav pacienta, psychické schopnosti a schopnosti aktivně se podílet na rehabilitaci. Zároveň je nutno spolupracovat s rodinou nemocného. Je třeba posoudit i možnosti následné péče o pacienta – rodina, LDN, lázeňská léčba (4).

Pracoviště implantující CKP by mělo pečlivě zvážit indikaci tohoto výkonu, eventuálně předat pacienta do péče ortopeda k provedení implantace TEP kyčelního kloubu v případě, že kritéria indikace CKP nejsou jednoznačná. Tim by mohlo dojít ke snížení počtu komplikací a selhání CKP i nutnosti provádět revizní výkony s konverzí na totální endoprotézu.

Závěr

Cervikokapitální endoprotéza zůstává stále metodou volby řešení zlomenin krčku femuru u „biologicky starých“ pacientů. Musíme pamatovat na to, že někdy i věkem starý pacient je stále aktivní. V tomto případě je lépe provést totální endoprotézu kyčelního kloubu.

Je nutné dbát i na správnou operační techniku a dodržení zásad přísné asepse jako u jiných kloubních náhrad a operací na skeletu.

Literatura

1. Binns S, Shardlow D, Soames R. Proximal femoral fracture. Range of hip motion as a predictor of fracture type. Clin-Ortop 2000;8:222–3.
2. Čech O, Pavlanský R. Alopastika kyčelního kloubu. Praha: Avicenum, 1979:64–9.
3. Mc Gibbon C, Krebs D, Trahan C, Trippel S, Mann R. Cartilage degeneration in relation to repetitive pressure: case study of a unilateral hip hemiarthroplasty patient. Arthroplasty 1999;8:52–4.
4. Palarčík J, Kalandra S, Kocúr I, Buček P. Cervikokapitální endoprotézy v traumatologii. Zkušenosti Výzkumného ústavu traumatologie a specialní chirurgie v letech 1985–1990. Rozhl Chir 1992;6:294–303.
5. Rizzo M, Pace T. Prematur failure of a hip hemiarthroplasty secondary to osteolysis and aseptic loosening. Am Ortho 2003;4:206–8.
6. Wachtl S, Jakob R, Gautier E. Ten – year patient a prosthesis survival after unipolar hip hemiarthroplasty in female patients over 70 years old. Arthroplasty 2003;5:587–90.

*MUDr. Egon Procházka,
Markova 562, 500 04 Hradec Králové 4.
e-mail: prochego@seznam.cz*

KASUISTIKA

KOMPLIKOVANÁ SILIKÓZA V PRŮBĚHU 20LETÉHO SLEDOVÁNÍ

Valerie Hassmanová

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika nemocí z povolání

Summary: Complicated silicosis in the course of twenty-year monitoring.

The paper presents the criteria valid in the Czech Republic for the recognition of silicosis (coal-miner's pneumoconiosis) as an occupational disease in the sense of the List of Occupational Diseases (Government Order No.290/1995 Coll.). It describes a severe form of complicated silicosis connected with active tuberculosis in an operator of a siliceous sandblasting machine for castings after a short period of exposure in the years 1941-1945. The disease was diagnosed in 1951. The paper includes x-ray documentation obtained during a twenty-year period of monitoring of the disease.

Key words: Occupational disease; Silicosis; Siliceous sandblasting

Souhrn: V práci jsou uvedena v ČR platná kritéria pro uznání silikózy (uhlokopské pneumokoniózy) jako nemoci z povolání ve smyslu Seznamu nemocí z povolání (Nařízení vlády 290/1995 Sb.) Je popsáno onemocnění těžkou formou komplikované silikózy spojené s aktivní tuberkulózou u tryskače odlitků křemičitým pískem po krátké době expozice v letech 1941-1945. Onemocnění bylo zjištěno v roce 1951. Součástí práce je rtg dokumentace za období 20letého sledování.

Úvod

Onemocnění silikózou (uhlokopskou pneumokoniózou, dále UP) je způsobeno inhalací prachu obsahujícího oxid křemičitý (SiO_2).

Kromě celé řady profesí, u kterých se s tímto onemocněním dosud setkáváme, existovaly i práce, které se dnes stávají již historickými, nebo které byly pro svoji významnou rizikovost zakázány.

V současné době se stále setkáváme se silikózami (UP) především u horníků, kameníků a slévárenských dělníků. Méně jsou zastoupeni šamotáři – „bílé zedníci“ – pracující při vyzdívání slévárenských pecí a výrobci některých druhů elektrokeramiky. Historickými se stávají silikózy u hrnčírů, pilníků, minérů a tunelářů, dělníků při výrobě směsí pro některé druhy zubních náhrad, leštičů skla tzv. tripolem (infusoriová hlinka) nebo sklářů (hladinářů) zabrušujících své výrobky na horizontálně situovaných (dříve pískovcových) brusech a dělníků při mletí směsí pro výrobu svářečských elektrod. Raritní jsou mezi našimi nemocnými silikóza u dělníka, který posypával dehtovou lepenku křemičitým pískem, a jiná silikóza jako následek práce při výrobě některých čisticích prášků používaných v domácnostech ve 30. až 40. letech minulého století.

Profesionální onemocnění plic způsobené prachem obsahujícím oxid křemičitý je v Seznamu nemocí z povolání, který je přílohou Nařízení vlády 290 /1995 Sb. pod položkou 1 (17).

Klinické diagnózy jsou:

- silikóza (uhlokopská pneumokonióza) prostá
- silikóza (uhlokopská pneumokonióza) komplikovaná
- silikotuberkulóza (stav, kdy je některá z uvedených diagnóz spojena s aktivní tbc)

Stejně jako pro všechna další profesionální onemocnění jsou i zde určeny dvě základní podmínky nutné pro uznání nemoci z povolání. První podmínkou je konkrétní diagnóza a u některých nemocí, nevylučuje silikózy, i diagnostická kritéria. Druhou podmínkou je vyjádření hygienické služby, že nemocný pracoval za takových podmínek, z nichž posuzovaná nemoc může vzniknout.

Diagnostická kritéria pro posuzování pneumokonióz, tedy i silikózy, vycházejí z Mezinárodní klasifikace pneumokonióz, kterou vydal Mezinárodní úřad práce v Ženevě (ILO) v roce 1971, respektive 1980. V ní je uvedena velikost a četnost přítomných rtg změn.

Pro silikózu prostou jsou to malá okrouhlá ložiska (rounded opacities) velikosti p (do 1,5 mm), q (1,5–3 mm) a r (3–10 mm) a četnosti 1–3.

Pro silikózu komplikovanou je velikost řazena do tří kategorií.

- A - jedno ložisko průměru 10–50 mm nebo více ložisek o průměru nad 10 mm, jejichž souhrn nepřesahuje 50 mm,
- B - jedno nebo více ložisek, jejichž souhrnná plocha nepřesahuje plochu pravého horního plicního pole,
- C - jedno nebo více ložisek přesahujících plochu pravého horního pole.

Četnost se u této diagnózy neuvádí.

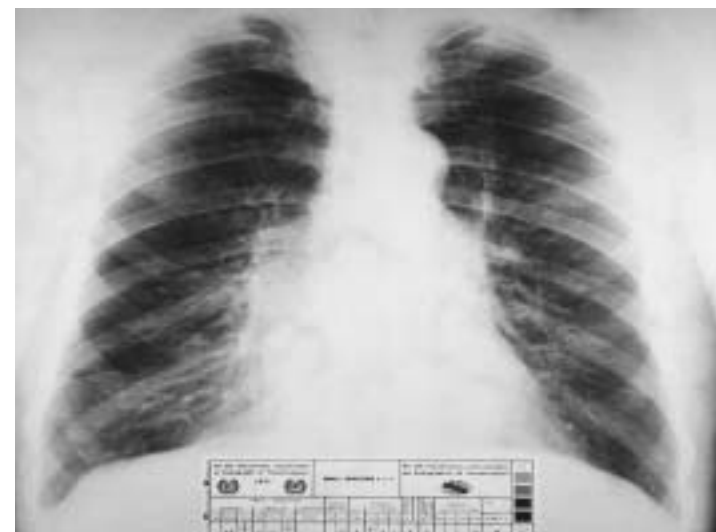
Pro uznání nemoci z povolání jsou v ČR platná následující kritéria:

Silikóza (UP) prostá

- a) četnost znaků p 2, q 1, r 1 s přihlédnutím k dynamice (věk do 40 let, expozice kratší než 15 let, respektive 3000 pracovních směn ve významném riziku)
- b) četnost znaků p 3, q 2, r 2, q 3, r 3.

Silikóza (UP) komplikovaná - změny A - B - C, četnost se neuvádí.

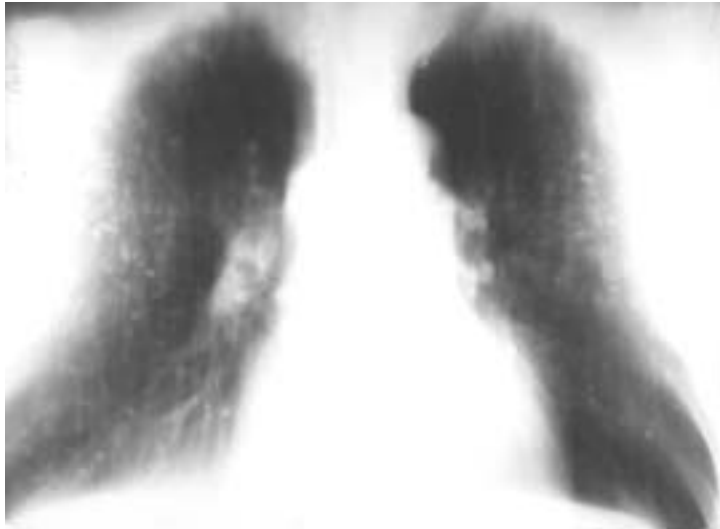
Silikotuberkulóza - četnost znaků p 1, q 1, r 1 a vyšší.



Obř. 1: Normální nález na hrudních orgánech (Mezinárodní klasifikace pneumokonióz - ILO 1971).



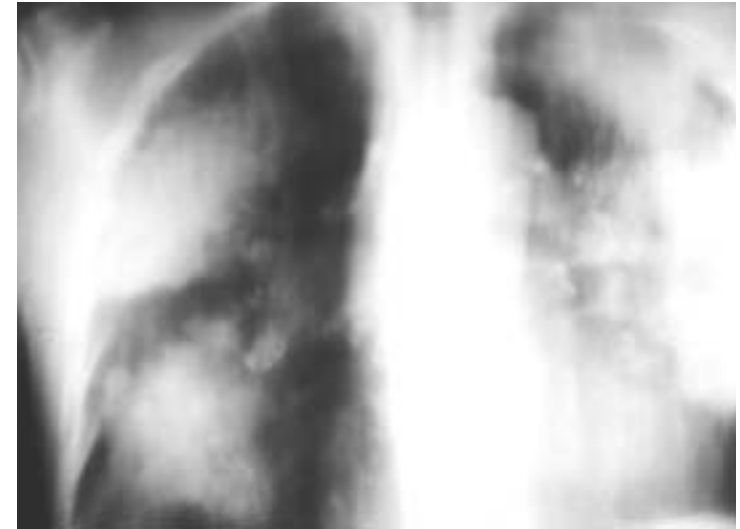
Obř. 2: Silikóza prostá u kameníka - obraz „brokové plíce“ (pískovec).



Obr. 3: Silikóza prostá u kameníka – obraz „brokové plíce“ (pískovec).



Obr. 4: Uhlokopská pneumokonióza komplikovaná.



Obr. 5: Uhlokopská pneumokonióza komplikovaná.

Pro základní informaci demonstrujeme následující rtg dokumentaci:
 Na snímku 1 (obr. 1) je rtg obraz normálního nálezu vybraný ze souboru mezinárodních standardů, v jehož dolní části jsou symboly označující přítomné změny. Další je rtg obraz silikózy prosté (obr. 2 a 3) a komplikované (obr. 4 a 5) z dokumentace naší kliniky.

Je nutné zdůraznit, že v ČR je zatím pro posouzení silikózy prosté jediným kritériem nález odpovídající citované klasifikaci na zadředním snímku plic formátu 35x35 cm, u komplikované silikózy kromě něho, především z důvodů diferenciatně diagnostických HRCT, eventuálně dnes již opouštěné klasické tomogramy, na nichž bývají prašné změny nejlépe patrné ve vrstvách 9–11cm.

Kasuistiky

Kasuistika č. 1. Pacient, narozený 1907, zemřel 1974 (67 let).
Osobní a rodinná anamnéza jsou ve vztahu k posuzovanému onemocnění nevýznamné.

Pracovní anamnéza:
 V letech 1941–1945 pracoval ve Škodových závodech v Hradci Králové při tryskání křemičitým pískem (dříve dělník v textilní továrně mimo riziko zaprášení plic). Jednalo se o výrobu mlékárenských konví, které se během války necínovaly, ale po tryskání nastříkaly barvou. Na stole bylo narovnáno vždy 14 konví a dva pracovníci stojící

proti sobě na ně tryskali vzduchem pod tlakem 7,5 atm. písek, aby povrch před nástřikem barvy zdrsnili a odstranili eventuální nálitky a nerovnosti. Používali jen jednoduché respirátory, pouze poslední rok kuklu s přívodem vzduchu. Po skončení této práce byl nemocný asi 5 let poštovním doručovatelem a od roku 1951 pobíral invalidní důchod.

Nynější onemocnění:

Pro narůstající dechové obtíže byl nemocnému v roce 1950 zhotoven rtg plic, kde byl nález v následujícím roce posouzen jako komplikovaná silikóza. Byla hlášena nemoc z povolání s trvalým zákazem práce v riziku SiO_2 . Při ambulantní kontrole v roce 1956 byla zjištěna BK pozitivita, proto byl předán k ústavní léčbě na plicní oddělení. Necelé 4 měsíce byl léčen klasickou trojkombinací (PAS, INH, STM) s rychlou negativizací. Po skončení ústavní léčby dlouhodobě užíval PAS a INH. Přesto byl v roce 1960, 1962 a 1964 znovu BK pozitivní. Pro zjištěnou rezistenci na klasická antituberkulotika mu byla terapie změněna a dále užíval asi 15 měsíců Viomycin a PZA. Od roku 1965 byl trvale BK negativní.

Posouzení rtg dokumentace v letech 1951–1972:

r. 1951 – Zastínění v obou horních polích o velikosti asi 6x5cm hodnocené jako komplikovaná silikóza (obr. 6).

r. 1956 – Zastínění vpravo se zvětšilo do rozměrů 8x8 cm a začíná se přitahovat k hilu. Nález vlevo se nemění. V této době poprvé BK pozitivita (obr. 7).

r. 1961 – Zastínění vpravo se zmenšilo a splývá s horním pólem pravého hilu. Levostranný nález se podstatně nemění (obr. 8).

r. 1966 – Zastínění vpravo se „zanořilo“ do pravého hilu, v obou uzlech jsou přítomny rozsáhlé kalcifikace (obr. 9).

r. 1971 – Brániční adheze, rozsáhlý emfyzém, uzel vpravo splynul s hilem, vlevo se podstatně nemění. Oboustranně kalcifikace (obr. 10).

r. 1972 – Na poslední dokumentaci necelé 2 roky před smrtí se zvětšuje uzel vlevo, obsahuje četné kalcifikace. Pravostranný uzel téměř není patrný, jeho umístění určují přítomné kalcifikace (obr. 11).

Sekční nález byl zajímavý. Pravá plice byla tvořena pouze dolním lalokem. Horní a střední lalok splynuly s hilem. Histologický nález koreloval s klinickou diagnózou a rtg dokumentací.

Kasuistika č. 2:

Doplněním je *rtg dokumentace jiného nemocného* se stejnou pracovní expozicí, kterému v době přítomného nálezu bylo 60 let. Na rtg dokumentaci z roku 1956 (obr. 12 a 13) je obraz rozsáhlé komplikované silikózy vpravo, hilové kalkulózy a veliké emfysematické buly vlevo.

Kasuistika č. 3:

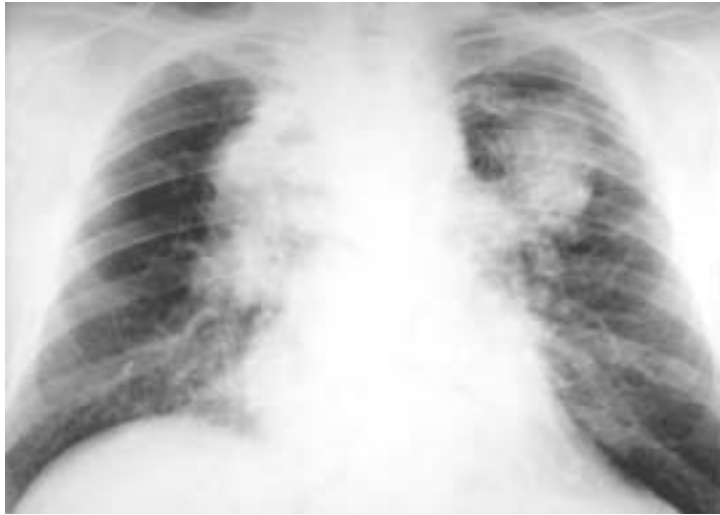
Poslední nemocný, ze stejné pracovní skupiny, jehož snímková dokumentace již není k dispozici, měl těžkou formu komplikované silikózy se současnou revmatoidní artritidou, tedy klinickou diagnózou odpovídající Caplanovu-Collinetovu syndromu.



Obr. 6: Komplikovaná silikóza v obou horních polích (nález z roku 1951).



Obr. 7: Komplikovaná silikóza – progresse nálezu vpravo (nález z roku 1956).



Obr. 8: Komplikovaná silikóza - zmenšování uzlu vpravo a jeho splývání s hilem (nález z roku 1961).



Obr. 10: Komplikovaná silikóza, uzel vpravo splynul s hilem, brániční adheze, emfyzém (nález z roku 1971).



Obr. 9: Komplikovaná silikóza - zanoření uzlu do pravého hilu a kalcifikace v obou uzlech (nález z roku 1966).



Obr. 11: Komplikovaná silikóza - zvětšování uzlu vlevo, umístění uzlu vpravo dokládají přítomné kalcifikace (nález z roku 1972).



Obr. 12 a 13: Komplikovaná silikóza vpravo a emfyzematická bula, hilová kalkulóza (nálezy z roku 1956 krátce před úmrtím).

Diskuse

Silikóza (UP) je onemocnění, které se může manifestovat nejen v průběhu práce v riziku SiO_2 , ale i po jejím skončení, a to i za mnoho let. Stejně tak, i vzdor vyřazení z rizika, může dále progredovat. Tato skutečnost je důvodem pro to, aby nejen pracovníci v riziku, ale i ti, kteří je opustili, byli dále sledováni. Silikóza je onemocnění především profesionální. V literatuře jsou ale popsány i případy neprofesionální. Příkladem je 50letá žena, která při každodenním úklidu drhla kartáčem podlahy ošetřené pastou obsahující oxid křemičitý (12). Zřejmě se jednalo o období přípravku tripol, který se u nás používal k leštění skla a do past určených pro broušení tvrdých nábytkových laků, jehož podstatnou součástí je infusoriová hlínka – amorfní oxid křemičitý.

Na klinice máme vlastní archiv rtg dokumentace všech pracovníků, kteří jsou nebo byli vystaveni expozici fibrogenních prachů, tedy i riziku SiO_2 , a byli námi vyšetřeni. Máme tak možnost porovnání vývoje prашných změn v čase, eventuálního hlášení pozdních vývojů onemocnění jako nemoci z povolání se všemi nároky, které z uznání nemoci z povolání vyplývají (19).

Stejně tak je významné sledování progresu onemocnění, a to nejen z důvodů medicínských či posudkových, ale i z ní vyplývajícího nezanedbatelného nároku na další odškodnění pro ztížení společenského uplatnění při podstatném zhoršení zdravotního stavu (18).

Onemocnění silikózou (UP) má v ČR klesající tendenci. Brhel (1) konstatuje, že v letech 1996–2000 byl celkový počet nových případů respiračních profesionálních onemocnění 2127, z nich silikózy představovaly 62 %, bronchiální astma a alergická rinitida 21 %, zbytek se dělí mezi bronchogenní karcinom a jiná onemocnění z azbestového prachu (celkem 14,4 %) a některá další onemocnění, která představují 2,7 %. Přesto se i v současnosti setkáváme se závažnými formami komplikovaných silikóz, z nichž část je, kromě chronické bronchitidy a emfyzému, spojena i s tuberkulózou, i když tato byla v minulosti podstatně častější a objevovala se především u horníků a kameníků. V literatuře je uváděna častější přítomnost chronické bronchitidy a emfyzému u osob dlouhodobě exponovaných prachu s obsahem oxidu křemičitého, aniž by byly přítomny rtg známky silikózy (3).

V práci Burukhinové a spol. (2) jsou porovnávány morfologické změny u 125 nemocných s plicní tuberkulózou pracujících v riziku pneumokonióz. Z práce vyplývá, že léčba tuberkulózy byla obtížnější a častěji se objevovaly pooperační komplikace.

Karcinogenita křemene zatím zůstává nedořešena, stejně jako vztah mezi fibroproduktivním procesem u silikózy a neoplastickým bujením (4,13,15). Dokud nebudou provedeny přesnější epidemiologické studie, je nutné obě onemocnění považovat za rozdílné entity (5). Na druhé straně je ale řada studií, které o souvislosti uvažují (16). Ogawa (10) uvádí, že v letech 1955–1995 sledoval 200 mužů, brusičů kamene. Během sledované periody 99 mužů zemřelo. Mezi nimi bylo 10 nemocných s plicní tuberkulózou, z nich 9 mělo současně silikózu. Ze 6 nemocných bronchogenním karcinomem bylo 5 silikotiků. Mezi nemocnými z rizika oxidu křemičitého, které na naší klinice sledujeme, jsme v běžné praxi nezaznamenali vyšší výskyt bronchogenních karcinomů bez ohledu na to, zda u nich byla či nebyla silikóza. Tato otázka ovšem nebyla předmětem soustavného sledování.

V ČR je, jak je již dříve uvedeno, zatím jediným kritériem pro uznání silikózy (UP) prosté jako nemoci z povolání odpovídající nález na zadopředním snímku plic a HRCT se využívá především u komplikovaných forem z diferenciálně diagnostických důvodů. Existuje již ale celá řada studií, které podávají informace o korelaci nálezů na obou typech rtg dokumentace. To ve své práci dokládá např. Ooi a spolupracovníci (11). Nodulární změny na základním snímku velice dobře korelovaly s CT parametry ($r > 0,50$). Vysoká byla korelace masivních fibróz a emfyzému ($r = 0,58$, $P < 0,001$). Analogické zkušenosti má i Moreira a spol. (8). Domnívám se, že je pouze otázkou času, kdy se i u nás podklady pro uznání nemoci z povolání ve vztahu k těmto skutečnostem změní.

Nemocní, jejichž nálezy jsou obsahem této práce, dokládají, že relativně krátká, ale významná expozice prachu obsahujícího SiO_2 může vést k závažnému onemocnění.

Kromě diagnostikovaného Caplanova-Collinetova syndromu ale v dané době nebyla možnost podpořit rychlý a závažný průběh silikózy imunologickým vyšetřením, jehož význam je v současnosti u kombinace pneumokonióz s řadou autoimunních onemocnění nezpochybnitelný (6,7,9,14).

Závěr

Je popsáno závažné profesionální plicní onemocnění, komplikovaná silikóza u tryskače odlitků diagnostikovaná za 6 let po skončení práce, kterou vykonával ve významném riziku oxidu křemičitého pouze 5 roků. Onemocnění bylo komplikováno plicní tuberkulózou s opakovanou BK pozitivitou a rezistencí na AT I. řady. Invalidizovalo nemocného ve 44 letech. Dožil se 67 let. Zajímavý byl sekční nález, v němž pravá plice byla tvořena pouze dolním lalokem, který nahradil vazivově změněný horní a střední lalok. Histologický nález koreloval s klinickými diagnózami. Podobná závažná forma onemocnění byla diagnostikována u jeho dvou spolupracovníků, u jednoho z nich se jednalo o Caplanův-Collinetův syndrom.

Tryskání křemičitým pískem se provádí pro svoji značnou rizikovost výjimečně; pokud je nezbytné, pak by tryskači měli vždy pracovat ve skafandrech s dálkovým přívodem vzduchu.

Za technickou pomoc velice děkujeme paní Ireně Šulcové z II. interní kliniky a Katedry interních oborů LF UK v Hradci Králové.

Literatura

1. Brhel P. Occupational respiratory diseases in the Czech Republic. *Ind Health* 2003;41(2):121-3.
2. Burukhina LV, Peleneva IM, Efimova NS, Zhakavaev MS, Perminova IV. Clinical and morphological comparisons in pulmonary tuberculosis in workers from pneumoconiosis- risk industries. *Probl Tuberk* 2003;(2):41-3.
3. Hnizdo E, Vallyanthan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med* 2003;60(4):237-43.
4. Horáček J, Holuša R. Současný pohled na otázku karcinogenity křemenných prachů (Z hlediska patogeneze a experimentu). *Čes Pracov Lék* 2003;4(4):162-70.
5. Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Amer J Ind Med* 2000;37(3):252-9.

6. Kroesen S, Itin PH, Hasler P. Arthritis and interstitial granulomatous dermatitis (Ackermann syndrome) with pulmonary silicosis. *Semin. Arthritis Rheum* 2003;32(5):334-40.
7. Markovits D, Schapira D, Wiener A, Nahir AM. Silica-related rheumatoid arthritis without lung involvement. *Clin Rheumatol* 2003;22(1):53-5.
8. Moreira VB, Ferreira A, Gabetto JM, Marchiori E, Lourenco PM. Comparative study high resolution computer-assisted tomography with chest radiograph in silicosis. *Rev Port Pneumol* 2003;9(1):33-40.
9. Neyer U, Woss E, Neuwailer J, Wegener's granulomatosis associated with silicosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(5):559-61.
10. Ogawa S, Imai H, Ikeda M. Mortality due to silico-tuberculosis and lung cancer among 200 whetstone cutters. *Ind Health* 2003;41(3):231-5.
11. Ooi GC, Tsang KW, Cheung TF et al. Silicosis in 76 men: qualitative and quantitative CT evaluation- clinical-radiologic correlation study. *Radiology* 2003;118(3):816-25.
12. Safa WF, Machado JL. Silicosis in a housewife. *Saudi Med J* 2003;24(1):101-3.
13. Soutan CA, Robertson A, Miller BG et al. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: Factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg* 2000;44(1):3-14.
14. Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10(1):12-7.
15. Woitowitz HJ. Kanzerogenität des alveolengängigen Ateils von Quarzstaub-Eine Standortbestimmung aus der Sicht der Arbeitsmedizin. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1999;34(12):524-32.
16. IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Silica, some silicates. Vol. 42. WHO - IARC, Lyon, 1987:s. 289.
17. Nařízení vlády 290/1995 Sb. - Seznam nemocí z povolání.
18. Vyhláška č.440 / 2001 Sb.
19. Zákoník práce - Zákon 65/1965 Sb.ve znění Zákona 155 /2000 Sb.

*MUDr. Valerie Hassmanová, CSc.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika nemocí z povolání,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: hassmanova@fnhk.cz*

PRO KLINICKOU PRAXI

ORIGINÁLNÍ METODA POLYMERÁZOVÉ ŘETĚZOVÉ REAKCE (PCR) V DIAGNOSTICE LEPTOSPIRÓZY

Zuzana Čermáková¹, Lenka Plíšková², Olga Ryšková¹, Pavlína Prausová¹,
Petr Prášil³, Irena Hanovcová¹

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Ústav klinické mikrobiologie¹, Ústav klinické biochemie a diagnostiky², Klinika infekčních nemocí³

Summary: The use of polymerase chain reaction (PCR) in diagnosis of leptospirosis.

A newly used laboratory method – PCR for detection of DNA of pathogenic *Leptospira* species: *L. interrogans*, *L. borgpetersenii* and *L. kirschneri* isolated from clinical specimens is shortly described. All till now found serovars as well as many others in Czech republic can be identified by this PCR method (“home made”). In this test non pathogenic serovars give not positive results. Positive results of PCR are confirmed by serologic reaction (microagglutination-lysis) for detection of serovars. Results “home made” PCR obtained in our laboratory and serological survey of pathogenic leptospire serovars at our district (1999–2003) are described. The indication of PCR examination in two case reports demonstrated and recommended procedures suitable for taking biological material when leptospirosis is supposed are indicated.

Key words: Pathogenic *Leptospira* spp.; PCR; Microagglutination-lysis; Survey of leptospirosis

Souhrn: Ve sdělení je uveden stručný popis a klinické využití nově zavedené laboratorní metody polymerázové řetězové reakce (PCR) na detekci DNA patogenních leptospir druhů: *Leptospira interrogans*, *L. borgpetersenii*, *L. kirschneri* (zahrnuje všechny dosud nalezené sérovary v České republice i mnohé další). Nepatogenní leptospiry nedávají v tomto testu pozitivní reakci. Nález DNA patogenních leptospir je doplněn sérologickou konfirmací (mikroaglutinace-lýza) k určení příslušného sérovaru. Dále jsou uvedeny výsledky „home made” PCR získané v naší laboratoři a sérologický přehled výskytu leptospirových infekcí z našeho spádového území (v letech 1999–2003). Na příkladech kasuistik je objasněna indikace PCR vyšetření a doporučené postupy při odběru biologického materiálu při podezření na leptospirózu.

Úvod

Leptospiroza je nákaza s přírodní ohniskovostí, přenosná ze zvířat na člověka (typická zoonóza), jejímž původcem je spirochéta z rodu *Leptospira* (2). Onemocnění je rozšířeno po celém světě, především v tropických a subtropických oblastech, ale i v mírném pásmu. V klimatických podmínkách České republiky je výskyt sporadický a většinou se pohybuje okolo 0,3 na 100 000 obyvatel. **Vyšší počet leptospiroz je zaznamenáván periodicky a souvisí především s přemnožením hlodavců (rezervoáry infekce) a záplavami, které v posledních letech postihly naše území (10).** Člověk se infikuje vodou, při koupání, popř. potravou kontaminovanou močí nakažených zvířat nebo přímým kontaktem s nemocným zvířetem (4). Onemocnění člověka (po inkubační době 5–21 dnů) může mít různý průběh – od lehkých „chřipkových“ příznaků až po těžký průběh provázený vysokou horečkou, třesavkou, bolestmi svalstva, hepatorenálním selháním, meningitidou, pneumonií (6,8), zvýšenou krvácivostí (hemoragie) a dalšími příznaky. Těžká forma onemocnění je zejména Weilova žloutenka s typickým bifázickým průběhem, jejímž původcem je *Leptospira icterohaemorrhagiae* (rezervoárovým zvířetem je potkan). Taxonomie leptospir a jejich zařazení do sérovarů je problematické, protože genetická taxonomie není shodná se sérologickou. V České republice byly dosud izolovány následující leptospirové sérovary: *L. icterohaemorrhagiae*, *grippotyphosa*, *copenhageni*, *sejroe*, *bratislava*, *pomona*, *sorex-jalná*, *canicola*. Uvedené sérovary patří podle současné klasifikace do druhů *L. interrogans*, *L. borgpetersenii* a *L. kirschneri* (ze sérovarů na území České republiky je to pouze *L. grippotyphosa*) (9).

Vzhledem k obtížím při diagnostice leptospirozy (2) **jsme na společném pracovišti ÚKBD a ÚKM (laboratoř molekulárně biologických metod) Fakultní nemocnice v Hradci Králové v roce 2002 zavedli do laboratorní praxe vysoce citlivou, specifickou a rychlou metodu detekce DNA patogenních leptospir (3) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR).** Ve sdělení jsou uvedeny první výsledky a doporučení pro odběr vzorků biologického materiálu, neboť výsledek laboratorního vyšetření metodou PCR je limitován správnou klinickou indikací a dodržáním správného postupu při odběru biologického materiálu.

Materiál a metody

Materiál

Časový interval odběru biologických materiálů: bakteriemie nastává 3–8 dní po proniknutí leptospir do organismu hostitele (výskyt leptospir v plazmě, poté v moči a likvoru). Pro přímý průkaz leptospir je důležité (pokud je možné podmínku dodržet) odebírat všechny typy vzorků před zahájením terapie antibiotiky nebo alespoň co nejdříve po jejím započetí.

1. Biologický materiál vhodný pro vyšetření PCR (průkaz DNA leptospir): moč, plazma, likvor, bronchoalveolární laváž (BAL).

1.1 Plazma – na počátku onemocnění (bakteriemie) odebíráme krev (5–10 ml) do zkumavky s protisrážlivým prostředkem (citrát sodný nebo EDTA). Heparin inhibuje PCR reakce!

1.2 Likvor – odběr při příznacích postižení mozkových plén (1–2 ml).

1.3 Moč – po ústupu první akutní fáze (osídlení ledvin), odběr 15 ml i více čerstvé moči, v období předpokládaného vylučování, tj. ke konci prvního týdne onemocnění (1).

2. Krevní sérum – protilátky se objevují v séru asi za 8 dní od počátku onemocnění, kdy leptospiry mizí z krevního řečiště a ze všech tkání kromě mozku, očí a ledvin, kde se mohou dále množit. Na průkaz protilátek odebíráme alespoň 5 ml srážlivé krve. Sérologické vyšetření doporučujeme opakovat s odstupem 2–3 týdnů (sledování dynamiky titru protilátek).

3. Uchování klinického materiálu před doručením do laboratoře na vyšetření PCR reakcí pro průkaz patogenních leptospir: při teplotě cca 5 °C. Materiál nesmí zmraznout!

4. Transport materiálu do laboratoře na vyšetření metodou PCR: je-li to možné do 24 hodin, nejdéle však do 48 hodin po odběru. Při validaci metody byly testovány časy, po které je ještě možno stanovit DNA patogenních leptospir z materiálu. Reakce byla pozitivní v požadované analytické citlivosti ještě po 48 hodinách, ale po 72 hodinách je test již nespolehlivý.

5. Odložený transport vzorků na metodu PCR: v případech, kdy vzorky nelze doručit v požadované lhůtě do naší laboratoře, je možné zajistit vzorek následujícím způsobem:

5.1 moč – centrifugování 10–15 ml moči při 2500 ot/min., po dobu 15 minut. Supernatant odsát a vzniklou peletu (sediment) resuspendovat v 0,5–1 ml fyziologického roztoku a zmrazit při – 20 °C. Takto upravený vzorek lze do laboratoře odeslat obvyklým způsobem.

5.2 plazma, likvor – 1–2 ml vložíme do chladničky a odešleme do laboratoře.

Metody

1. Metoda průkazu DNA patogenních leptospir („home made“) byla vypracována a zavedena do rutinního provozu v roce 2002 ve společné laboratoři molekulárně biologických metod Ústavu klinické mikrobiologie a Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Detekce DNA je v naší laboratoři prováděna s dosud nejvyšší dosažitelnou citlivostí (validace na 10 leptospir v 1 ml materiálu). Metoda prokazuje všechny v České republice diagnostikované sérovary patogenních leptospir a nedává pozitivní výsledek s leptospirami nepatogenními.

Laboratorní postup (5,7):

1.1 izolace DNA leptospir ze vzorku: komerčním kitem QIAampDNA Mini Kit (250) firmy QIAGEN za použití „tkáňového protokolu“.

1.2 amplifikace je prováděna paralelně z každého vzorku dvěma dvojicemi primerů G1, G2 (detekují DNA druhů *L. interrogans* a *L. borgpetersenii*) a B64-I, B64-II. (detekují DNA druhu *L. kirschneri*). Kontrolы vložené do každé reakce:

1. vnitřní inhibiční kontrola (prevence falešně negativního výsledku)
2. kontrola analytické citlivosti metody (DNA ze 10¹ patogenních leptospir)
3. pozitivní kontrola (vyšší obsah DNA leptospir než 10¹)
4. negativní kontrola (prevence falešně pozitivního výsledku)

1.3 detekce amplifikované DNA leptospir elektroforézou

2. Metoda mikroaglutinace-lýzy (MAL) byla použita k vyšetření sérových protilátek proti *Leptospira species* a současně k jejich určení a zařazení do sérovarů (2) v rámci druhu podle současné taxonomie. Jednotlivé sérovary leptospir způsobují charakteristické klinické obrazy, mají své původní zvířecí rezervoáry (2), a proto je důležité z epidemiologického hlediska určit sérovar původce onemocnění.

Hodnocení sérologického vyšetření: pozitivní reakci proti *Leptospira sp.* je titr protilátek 1: 400 a výše. Avšak i titry nižší než 400 je třeba sledovat v souvislosti s klinickým stavem pacienta a v případě trvajících podezření na leptospirózu zvážit doplnění vyšetřením PCR, které diagnózu urychlí a potvrdí. Definitivní určení sérovaru spočívá ještě v konfirmačním sérologickém vyšetření 2. vzorku séra.

3. Klinická pozorování – popis dvou případů laboratorně i klinicky prokázané leptospirózy (kasuistiky č. 1 a 2).

Výsledky

1. Modifikovanou „home made“ metodou polymerázové řetězové reakce bylo vyšetřeno 29 vzorků různých materiálů (18x moč, 9x plazma, 1x likvor, 1x BAL). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab. 1: Průkaz DNA patogenních leptospir metodou PCR v biologických vzorcích (n = 29) odeslaných k vyšetření od pacientů s podezřením na onemocnění leptospirózou.

Biologický vzorek	PCR negativní	PCR pozitivní
Moč	16	2
Plazma	8	1
Likvor	1	0
Bronchopleurální laváž	0	1

Komentář: V tabulce 1 jsou uvedeny **první výsledky vyšetření biologických vzorků v České republice**. V laboratoři molekulárních biologických metod Fakultní nemocnice v Hradci Králové byla vypracována a použita vlastní modifikace polymerázové řetězové reakce pro průkaz patogenních leptospir. **Výsledky potvrzují schopnost reakce prokázat DNA patogenních leptospir v klinickém materiálu.**

2. Sérologické vyšetření: v tabulce 2 uvádíme **přehled pozitivních výsledků detekce protilátek (MAL) proti patogenním leptospirám z celkového počtu vyšetření (4205) a počet nemocných z Královéhradeckého, Pardubického kraje a částečně z kraje Vysočina v letech 1999–2003.**

Pozn: někteří pacienti reagovali pozitivně v reakci MAL současně (popřípadě zkříženě) s více kmeny leptospir. Počet pozitivních pacientů proto neodpovídá počtu pozitivních reakcí s jednotlivými kmeny.

Kmen č.1. = *L. icterohaemorrhagiae* Fryšava Kmen č. 2. = *L. copenhageni* Lebe

Kmen č. 3 = *L. grippityphosa* P 125 Kmen č. 4 = *L. grippityphosa* Ž 6

Kmen č. 5 = *L. sejroe* M 84 Kmen č. 6 = *L. istrica* J 20

Kmen č. 7 = *L. bratislava* Jež Kmen č. 8 = *L. pomona* Šimon

Tab. 2: Pozitivní sérologické nálezy v testu mikroaglutinace – lýzy (MAL).

Kmeny	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	Celkem vyšetřeno	% pozitivních	Počet nemocných
1999	3	3	0	0	0	0	0	0	785	0,38	3
2000	2	4	2	2	0	0	1	0	713	0,84	6
2001	31	28	12	12	8	9	1	2	922	4,66	43
2002	12	10	11	11	5	8	4	0	1 012	2,47	25
2003	12	9	4	5	3	6	3	2	773	2,19	17

3. Klinické případy

Kasuistika č. 1.

Muž (48 roků) byl přijat na infekční kliniku v Hradci Králové pro febrilní stav a ikterus. V anamnéze udává trvalý pobyt v karibské oblasti. V České republice byl na návštěvě, za dva týdny po příjezdu se objevily bolesti kloubů, zvýšená teplota, bolesti hlavy, nauzea a zvracení, po dalších 10–14 dnech se postupně rozvinul ikterus.

Objektivní nález při přijetí: při vědomí, teplota 38,2 °C, ikterus kůže, sklér a sliznic, hepatomegalie (+ 4 cm). Kardiovaskulární a pulmonální nález v mezích normy.

Laboratorně zjištěna elevace zánětlivých markerů (FW, leukocytóza s posunem doleva, CRP, vysoké hodnoty jaterních testů a bilirubinu). V průběhu hospitalizace bylo provedeno sérologické vyšetření – hepatitidy A,B,C,E, tularémie, lues, HIV 1,2 s negativními výsledky. Plazmodia v krevním nátěru nenalezena.

Vzhledem k horečnatému stavu s ikterem a cestovní anamnéze bylo pomýšeno také na leptospirózu. Při přijetí byla odebrána nesrážlivá krev (plazma) na průkaz DNA patogenních leptospir s pozitivním výsledkem PCR testu. Výsledek PCR testu byl desátý den hospitalizace potvrzen sérologicky s určením sérovaru leptospiry, zjištěn hraniční titr 1:400 *L. sejroe* M 84.

Sérologické vyšetření:

1. sérum (10. den po přijetí): *L. sejroe* M 84, reakce v titru 1: 400

2. sérum (19. den po přijetí): *L. sejroe* M 84, reakce v titru 1: 1 600.

Léčba: Ciprofloxacin v obvyklém dávkování.

Komentář: Průkaz leptospir PCR metodou je pozitivní již v prvních dnech onemocnění a výsledek vyšetření bývá zpravidla k dispozici za 48 hodin po obdržení vzorku materiálu. V té době je sérologické vyšetření většinou negativní nebo poskytuje suspektní výsledky.

Kasuistika č. 2.

Muž, 59 roků, byl přijat na Interní kliniku FN v Hradci Králové pro výrazný ikterus kůže a sliznic, dehydrataci, hypotenzi, fibrilaci síní a dekompenzovaný diabetes mellitus. V anamnéze uvádí týden trvajících slabost, nechutenství, úporný kašel, únavu a bolesti kloubů. Dva dny před hospitalizací nepřijímal jídlo ani tekutiny.

Laboratorní vyšetření: vysoké hodnoty jaterních testů, bilirubinu, kyseliny močové a močoviny. Vzhledem k ikteru, alteraci funkcí jater a ledvin i způsobu života (možný

přímý kontakt s hlodavci i kontaminovanou vodou) byl naordinován, kromě dalších vyšetření, také odběr krve na průkaz protilátek proti leptospirám. První odběr byl proveden při přijetí, druhý vzorek séra s odstupem deseti dnů.

1. sérum: *L. icterohaemorrhagiae* Fryšava, reakce v titru 1: 100

L. copenhageni Lebe, reakce v titru 1: 100

2. sérum (za 10 dnů): *L. icterohaemorrhagiae* Fryšava, reakce v titru 1: 3 200

L. copenhageni Lebe, reakce v titru 1: 1 600

Léčba: kombinace Augmentinu a Ciphinu. pátý den terapie vznikla kožní alergická reakce, a proto byla léčba antibiotiky předčasně ukončena. Po infuzní terapii, stabilizaci biochemických hodnot a úpravě celkového stavu byl pacient propuštěn.

Komentář: **Kasuistika uvádí příklad správné indikace a provedení sérologického vyšetření (2 vzorky séra s odstupem 10 dnů) při podezření na leptospirózu. Je pozorován výrazný vzestup titru protilátek (v 1. séru 100, ve 2. séru 3 200). V případě doplnění sérologického vyšetření prvního vzorku séra o přímý průkaz DNA leptospir z plazmy může být konečná diagnóza stanovena zhruba o jeden až dva týdny dříve.**

Diskuse

Z popisu klinických průběhů a výsledků laboratorních vyšetření vyplývá, že na diagnózu leptospirózy je třeba myslet při prudce nastupujících horečnatých onemocněních provázených třesavkou, zimnicí, bolestmi svalstva, konjunktivitidou, gastrointestinálními potížemi, zánětem plic, lymfadenitidou i dalšími příznaky (10). Vzhledem k popisovanému bifázickému průběhu leptospiróz je třeba zvolit odběr vhodného biologického materiálu. Tabulka 2 uvádí **sérologické průkazy leptospirových infekcí ve spádové oblasti naší laboratoře, který je vyšší než celorepublikový průměr.** Důležitým faktorem vyššího počtu u nás laboratorně diagnostikovaných leptospiróz (více než pětinasobný vzestup v roce 2001 oproti předchozím rokům) je skutečnost, že **v roce 2000 byla oblast severovýchodních Čech postižena rozsáhlými povodněmi.** Vyšší záchytnost zůstává i v letech 2002 a 2003, což souvisí patrně i s faktem, že **od roku 2001 každý suspektní nález (i podhraniční titry protilátek) ověřujeme ve spolupráci s klinickým pracovištěm a eventuálně doplňujeme vyšetřením PCR.** Naše pozorování potvrzuje skutečnost, že **v počátcích onemocnění jsou protilátky zjišťované metodou MAL často na hranici průkaznosti.** **Opakované sérologické vyšetření v mnoha případech potvrdí diagnózu leptospirózy (6,10).**

Na počátku horečnatého období, ve stadiu bakteriemie, doporučujeme především **odběr plazmy na přímou detekci DNA patogenních leptospir metodou PCR** a eventuální kultivaci. Při příznacích meningitidy je **možné pokusit se o průkaz DNA *Leptospira sp.* z likvoru** k objasnění etiologie infekce. Podezření na renální postižení leptospirového původu potvrdí nebo vyloučí PCR vyšetření moči odebrané koncem prvního týdne onemocnění, kdy lze očekávat průnik leptospir do ledvin. Podezření na leptospirovou pneumonii může potvrdit vyšetření bronchoalveolární laváže metodou PCR (6,8). **Úspěšnost přímého laboratorního průkazu leptospir v klinickém materiálu závisí do značné míry i na tom, zda se podaří odebrat materiál ještě před zahájením léčby antibiotiky nebo alespoň v jejím začátku.** Jestliže materiál není možné před nasazením terapie antibiotiky ihned odeslat ke zpracování do laboratoře (víkend apod.), odebereme materiál

ve větším množství a uložíme na nezbytně nutnou dobu v chladničce tak, aby doba od odběru do izolace DNA nepřekročila 48 hodin. Vzhledem ke skutečnosti, že nelze přesně odhadnout, zda je pacient ještě v období bakteriemie nebo již leptospiry vymizely z krevního oběhu a vylučují se pouze močí, **doporučujeme současně odběr nesrážlivé krve i moči na průkaz DNA metodou PCR.** Protože metoda PCR prokazuje přítomnost DNA patogenních leptospir bez stanovení sérovaru, je k určení konkrétního původce třeba provést **ještě sérologické vyšetření, které je nutné z důvodů epidemiologických.**

V průběhu antibiotické terapie je vhodný průkaz infekce pomocí vyšetření specifických protilátek, kdy by měl být respektován odběr dvou vzorků séra odebraných s odstupem zhruba dvou až tří týdnů. Vzestup nebo pokles titru protilátek nás informuje jednak o vývoji onemocnění, a jednak současně potvrdí výsledky přímého průkazu původce.

Literatura

1. Bal AE, Gravekamp C, Hartskeerl RA. Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1994;32(8):1894-8.
2. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Infect Dis* 2003;3(12):757-71.
3. Gravekamp C, Hartskeerl RA, Terpstra WJ. Detection of seven species of pathogenic leptospires by PCR using two sets of primers. *J Gen Microbiol* 1993;139:1691-700.
4. Havlík J, Göpfertová D, Marešová V. *Infekční nemoci*, 2. vydání, Praha: Galén, 2002:115-6.
5. Křemen J, Pohlejšek P, Stříbrná J. *Techniky molekulární biologie a jejich využití v medicíně*. Praha: Karolinum, 1998:33-6, 80-3.
6. Marotto PCF, Andrade L, Sztajnbock J. Acute Lung Injury in Leptospirosis: Clinical and Laboratory Features, Outcome, and Factors Associated with Mortality. *Clin Infect Dis* 1999;29:1561-3.
7. Parma AE, Seijo A, Lucchesi PM. Differentiation of pathogenic and non-pathogenic leptospires by means of the polymerase chain reaction. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1997;39(4):203-7.
8. Trevejo TR, Rigan - Perez JG, Ashford DA. Epidemic Leptospirosis Associated with Pulmonary Hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis* 1995;178:1457-63.
9. Zitek K, Sedláček I. Taxonomie leptospir. *Remedia Klin Mikrobiol* 1999;3(7):232-5.
10. Zitek K. Leptospirozy - zdravotní riziko po povodních. *Temporus Medicorum* 2002;11(9):36-7.

*MVDr. Zuzana Čermáková,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Ústav klinické mikrobiologie,
500 05 Hradec Králové,
e-mail cermakovaz@fnhk.cz*

ZE ŽIVOTA FAKULTY

AUTOREFERÁTY PŘEDNÁŠEK Z IX HRADECKÉHO INTERNISTICKÉHO DNE 3.10.2003

Uspořádal MUDr. J. Ceral, Ph.D.

Mimonemocniční oběhová zástava ve východočeském regionu - průběžné výsledky

*Miloslav Pleskot¹, Jaroslav Kajzr¹, Zdeněk Tušl¹, Miroslav Měšťan¹, Petr Pařízek¹,
Miloslav Tauchman¹, Jakub Strátecký¹, Jiří Kvasnička¹, Vladimír Černý²*
Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika¹,
Klinika anesteziologie a resuscitace²

Úvod: Mimonemocniční oběhová zástava (MOZ) je závažný zdravotnický, sociální, ekonomický a organizační problém. Vyskytuje se v počtu 1 až 5 případů na jeden tisíc obyvatel za jeden rok. Ischemická choroba srdeční (ICHS) se manifestuje oběhovou zástavou až v 50 %.

Prognóza nemocných s MOZ je mimořádně špatná. Podle literatury je kardiopulmonální resuscitace (KPR) zahájena u méně než poloviny nemocných. Z těchto pacientů je do nemocnice přijato 50 % osob a z nich je domů propuštěno do 25 % nemocných. Z propuštěných jedinců do 3 let umírá nad 50 % osob. Celkem se tři let od propuštění z nemocnice dožívá 0,5 až 3,5 % nemocných postižených oběhovou zástavou.

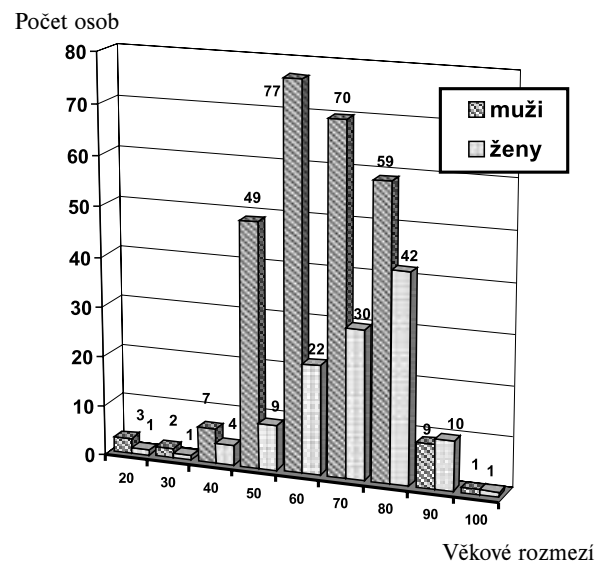
Dlouhodobé výsledky péče o nemocné závisí hlavně na kvalitě a organizaci především přednemocniční péče. Hodnocení úspěšnosti KPR s ohledem na celkovou prognózu postižených jsou však velmi odlišná (1,2).

Cíl: Autoři popisují a hodnotí klinická data a diagnosticko-léčebné postupy v jednotlivých článcích péče o nemocné s MOZ ve východočeském regionu. Posuzují především počty osob předaných do nemocniční péče (včetně péče v kardiocentru) a počty osob propuštěných do domácího ošetřování.

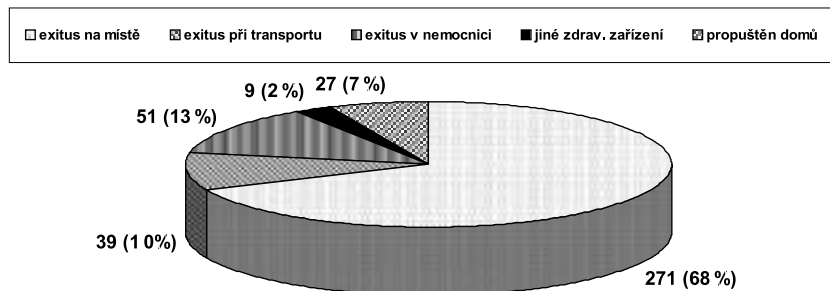
Soubor nemocných a metoda: Od 1.4.2002 do 26.7.2003 jsme zařadili pomocí dotazníků z 23 středisek záchranné zdravotnické služby, z 13 anesteziologicko-resuscitačních oddělení a z 21 interních oddělení ve východočeském regionu (4 kraje, 1 236 000 obyvatel, 11 244 km²) do souboru celkem 397 nemocných (277 mužů, 120 žen) ve věkovém rozmezí od 16 do 97 let (průměr 67 ± 13 let) s MOZ. Podle věkového rozložení dominují v četnosti postižení muži od 50 do 70 let (147 osob) a ženy ve stáří mezi 70

a 80 roky (42 osob) (obr. 1). Z metod jsme kromě dotazníků použili informativních schůzek v kardiocentru a kontrolních výjezdů na jednotlivá pracoviště.

Oběhovou zástavu definujeme jako náhlou neočekávanou poruchu vědomí vznikající v důsledku zástavy oběhu a dechu bez traumatické nebo násilné příčiny. Vyloučili jsme osoby s terminálním stavem chronického onemocnění.

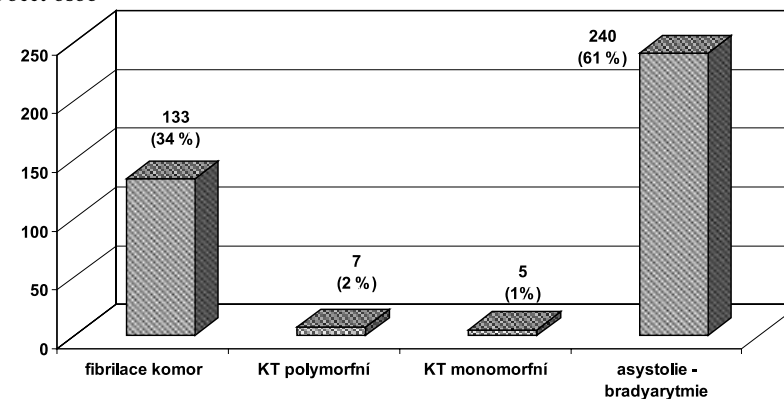


Obr. 1: Věkové rozložení nemocných s mimonemocniční oběhovou zástavou (n = 397 osob).



Obr. 2: Přežívání nemocných s mimonemocniční oběhovou zástavou (n = 397 osob).

Počet osob



KT = komorová tachykardie

Obr. 3: Arytmie při mimonemocniční oběhové zástavě (n = 397).

Výsledky: K MOZ došlo nejčastěji doma, tj. u 286 nemocných (72 %). Na ulici byla oběhová zástava u 50 lidí (13 %), na pracovišti u 19 osob (5 %) a v přírodě u 13 (3 %).

Ze 397 nemocných zemřelo na místě 271 osob (68 %) a v průběhu transportu do nemocnice 39 (10 %) (obr. 2). Podle spádu bylo na anesteziologicko-resuscitační oddělení nemocnice nebo na jednotku intenzivní péče interního oddělení přijato 87 pacientů (22 %). V nemocnici zemřelo do 48 hodin 28 osob (7 %) a po 48 hodinách 23 nemocných (6 %). Laická KPR byla poskytnuta 125 osobám (32 %). K prodlení před resuscitací došlo u 148 nemocných (37 %).

Na EKG v přednemocniční péči byla ve 133 případech (34 %) fibrilace komor, v 7 případech polymorfni komorová tachykardie (2 %), v 5 případech monomorfni komorová tachykardie (1 %) a ve 240 případech asystolie-bradyarytmie (61 %) (obr. 3).

Podle klinických a EKG známek se diagnostikoval akutni srdeční infarkt u 35 nemocných, tj. u 40 % hospitalizovaných osob. Z těchto 35 pacientů byla provedena přímá perkutánní koronární intervence (PCI) u 15 osob.

Do jiného zdravotnického zařízení bylo přeloženo 9 nemocných (2 %). Do domácího ošetřování bylo propuštěno z nemocnice 27 nemocných (7 %). Jedenáct z těchto nemocných mělo hlavní závěrečnou diagnózu akutni srdeční infarkt (10krát přímá PCI) a 8 srdeční selhání. Ze zemřelých osob (počet 361) bylo pitváno celkem 171 pacientů (47 %).

Při patologicko-anatomickém rozboru jsme našli ICHS-srdeční selhání v 64 případech (37 %), srdeční aneurysma nebo jizvu na srdci ve 33 případech (19 %), akutni srdeční infarkt ve 28 případech (16 %), hypertrofií levé komory srdce ve 37 případech (22 %).

Závěr: Převažující arytmii při příjezdu záchranné služby je asystolie-bradyarytmie (61 %). Výsledky práce ukazují na vysokou mortalitu nemocných s MOZ (7 % pacientů

propuštěno domů). Propuštění pacientů domů je i v našich podmínkách ve shodě s údaji z velkých průmyslových aglomerací v západní Evropě a USA vzácné. Přežívají nemocní s okamžitou laickou kardiopulmonální resuscitací, s krátkými dojezdovými časy záchranné služby a s provedenou přímou PCI. Otazníkem zůstává komplexní efektivita této nákladné péče.

Literatura

1. Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, Luepker R, Herlitz J. The epidemiology of out-of-hospital „sudden“ cardiac arrest. *Resuscitation* 2002;52:235–45.
2. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death, 890–940. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P et al. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 2001:2297.

Práce je podporována grantem IGA MZ NO/7254–3.

Mechanismy a klasifikace supraventrikulárních arytmií

Luděk Haman

Vojenská lékařská akademie JEP v Hradci Králové: Katedra válečného vnitřního lékařství, Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika

Mechanismy a klasifikace supraventrikulárních arytmií: Mezi základní mechanismy vzniku všech arytmií patří abnormální tvorba impulsu (abnormální automacie či spouštěná aktivita) a abnormální vedení impulsu (reentry).

Abnormální automacie: Buňky se zvýšenou automacií vykazují akcelerovanou diastolickou fázi 4. depolarizace. Tyto buňky se mohou nacházet kdekoliv ve svalovině síní, v oblasti AV junkce či v komunikujících cévách (horní i dolní dutá žíla, plicní žíly). Pokud frekvence tohoto ektopického fokusu překročí frekvenci sinusového uzlu, stane se dominantním pacemakerem.

Spouštěná aktivita: Spouštěná aktivita je mechanismus spojený s poruchami repolarizace. Spouštěné rytmy vznikají na podkladě následných depolarizací, které po dosažení prahové hodnoty spouští časný akční potenciál již během repolarizace. Podle časnosti je rozlišována pozdní a časná následná depolarizace.

Reentry: Reentry je nejčastějším mechanismem vzniku supraventrikulárních arytmií. Podstatou je kroužení elektrického impulsu po anatomicky či funkčně definovaném okruhu s repetitivní excitací srdeční tkáně. Iniciační reentry tachykardie vyžaduje jednosměrnou blokádu okruhu způsobenou nejčastěji předčasným impulsem – extrasystolou.

Klasifikace supraventrikulárních arytmií: Nejnovější klasifikace supraventrikulárních arytmií vychází z doporučených postupů ACC/AHA/ESC pro léčbu pacientů se supraventrikulárními arytmiemi, které byly publikovány v říjnu 2003.

Sinusové tachykardie: Nepřiměřená sinusová tachykardie je definována jako trvalé zvýšení klidové tepové frekvence či frekvence sinusového rytmu nepřiměřená úrovni fyzické či emocionální zátěže. Mechanismem této arytmie je zvýšená automacie SA uzlu kombinovaná s abnormální autonomní regulací.

SA uzlová reentry tachykardie vzniká na podkladě reentry v oblasti SA uzlu či přilehlé peri-sinusové tkáni.

Atrioventrikulární nodální reentry tachykardie: AVNRT je nejčastější formou paroxysmální SVT. Mechanismem je reentry okruh v oblasti AV uzlu tvořený oblastí buněk s různou refrakterností a rychlostí vedení vzruchu. V nejčastější typické (slow-fast) variantě je vzruch antegrádně veden pomalou dráhou a retrográdně rychlou dráhou. Ve vzácnější atypické variantě dochází k opačné propagaci vzruchu (fast-slow) či obě dráhy vedou podobnou rychlostí (slow-slow).

Fokální a neparoxysmální junkční tachykardie: Fokální junkční tachykardie je vzácnou arytmií vyskytující se převážně v dětské populaci. Mechanismem je abnormální automacie či spouštěná aktivita.

Neparoxysmální junkční tachykardie je benigní arytmií o nižší frekvenci, vznikající nejčastěji při elektrolytové dysbalanci, intoxikaci digitalisem či při myokardiální ischemii.

Atrioventrikulární reentry tachykardie: Podkladem těchto tachykardií je přítomnost akcesorní síňokomorové spojky, která slouží jako jedna z větví reentry okruhu. Při ortodromní AVRT je vzruch antegrádně veden AV uzlem a retrográdně akcesorní spojkou, při vzácnější antidromní AVRT je směr reentry opačný.

Síňové tachykardie: Fokální ST mohou vznikat kdekoliv v tkáni síní či komunikujících cévách. Mechanismem je abnormální automacie, spouštěná aktivita či mikro-reentry.

Multifokální ST je charakterizována 3 a více morfologiemi P vln o různých frekvencích.

Makroreentry síňové tachykardie: Pro klasifikaci makroreentry ST a její řešení RF ablaci je zásadní zjištění, zda je či není součástí reentry okruhu kavotrikuspidální isthmus (oblast mezi dolní dutou žílou a trikuspidálním anulem).

Isthmus dependentní flutter síní je tachykardií, při které vzruch krouží v pravé síni okolo trikuspidální chlopně proti směru hodinových ručiček (vzácněji po směru hodinových ručiček) a v dolní části okruhu prochází kavotrikuspidálním isthmem.

Non-isthmus dependentní fluttery síní jsou vzácnější makroreentry ST, jejichž reentry okruh je lokalizován v pravé či levé síni. Impuls většinou krouží okolo oblasti jizevnaté tkáně a kavotrikuspidální isthmus není součástí tohoto okruhu. Pokud jizva byla způsobena předchozím kardiokirurgickým výkonem (např. korekce vrozených srdečních vad), pak je tato arytmie nazývána *incisionální makroreentry ST*.

Kardiostimulační terapie u nemocných s reflexní neurogení synkopou

Zdeněk Tušl, Martin Hodač, Miloslav Tauchman, Petr Pařízek, Martin Sívák

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika

Stavy krátkodobého porušení vědomí, zvláště vyskytující se sporadicky, často pouze jedenkrát během několika měsíců, způsobují velké diagnostické problémy. Sdělení by mělo poukázat na některé problémy v diagnostice, ale i v terapii poměrně malé skupiny nemocných s reflexní neurogení synkopou.

Co je to synkopa? Synkopa je náhlá, krátkodobá ztráta vědomí a posturálního tonu, obvykle vedoucí k pádu, s následnou rychlou, spontánní a kompletní úpravou; jde o přechodný symptom a nikoliv o chorobu. Je důsledkem přechodného snížení mozkové perfuze v oblastech kontrolujících vědomí.

Příčiny:

- 1) reflexně zprostředkovaná
 - vazovagální (8–37 %)
 - situační (1–8 %) – kašel, močení, defekace, polykání
 - ostatní – syndrom dráždivé karotidy (0–4 %)
- 2) ortostatická hypotenze
 - (4–10 %)
- 3) kardiální
 - organické postižení srdce (1–8 %) – Ao stenóza, HOKMP, plicní hypertenze, embolie, mitrální stenóza, myxom, IM, tamponáda, disekce aorty
 - arytmie (4–38 %) – bradyarytmie, tachyarytmie
- 4) neurologická
 - vertebrobazilární insuficience, epilepsie, migréna
 - křeče, cefalea, diplopie (3–32 %)
- 5) psychiatrická
 - panická reakce, deprese
 - časté symptomy bez úrazu (1–7 %)
- 6) poléková
 - léky navozené symptomy (1–7 %)
- 7) nejasné etiologie
 - negativní vyšetření (13–41 %)

Synkopa jako problém...

Údaje z Framinghamské studie ukazují, že incidence je 7,2 na 1000 obyvatel a rok, vyskytuje se u 3 % mužů a 3,5 % žen, tvoří 3 % akutních vyšetření v nemocnici a až 6 % hospitalizací a 3 % na JIP; je vysoká jednorocní mortalita u kardiálních synkop 18–33 %, u nekardiálních 12 %, v 10% je synkopa spojena s poraněním v důsledku pádu.

Diagnostika:

- Anamnéza, fyzikální vyšetření, masáž karotického sinu, ekg, Holter, ergometrie, UZ, pozdní potenciály, elfyz a další cílené metody (plicní scan, rtg atd.) Dif. dg. vertigo, koma, epilepsie.
- Test na nakloněné rovině (HUT) – slouží k rozlišení jednotlivých typů kardiálních synkop. Test se provádí podle různých protokolů, které se liší úhlem sklonu polohovacího stolu (60–90st.) i dobou působení ortostatického stresu (10–80minut), může být modifikován farmakologickou provokací (NTG, isoproterenol) – pak se nazývá aktivní tilt table test.

Hodnocení testu (Sutton 1992):

- Typ I: smíšená odpověď – pokles TKs pod 80 Torr a pokles TF, bez přítomnosti těžké bradykardie (40 a méně tepů/min)
- Typ II: kardioinhibiční – pokles TF
 - A) setrvalá bradykardie pod 40/min, bez asystolie
 - B) asystolie 3s a více
- Typ III: vazodresorický – pokles TKs (většinou pod 60Torr + synkopa), TF nevykazuje významný pokles, spíše sklon ke kompenzatorní tachykardii

Terapie vazovagální synkopy (VVS) a kardiostimulace:

- Indikována jen v malém množství případů s dominující kardioinhibiční složkou.
- Většina nemocných má smíšený typ, vazodeprese je pak příčinou neúspěchu stimulace.
- Zvýšení frekvence a MO přispívá k zmírnění hypotenze a pacient má čas na protioopatření.
- Nelze použít VVI – ztráta synchronizace, PM syndrom.
- Optimální způsob stimulace DDI s hysterézou.
- Peterson: v 89.% zlepšení symptomů.
- Redukce synkop ze 136/rok na 11/rok u 50 pacientů sledovaných 24 měsíců.
- Efekt stimulace u pacientů, u kterých předchází bradykardie hypotenzí, protože KS je spouštěn poklesem frekvence.

Naše zkušenosti:

- 615 pacientů (49,5 %) s pozitivním HUT vyšetřením
- implantovaný kardiostimulátor
- 20 pacientů (3,3 %)
- Recidivující synkopy u pacientů s PM
- 7 pacientů (35 %)

VVS a kardiostimulace – problémy:

- Dosavadní studie, přestože ukazovaly pozitivní efekt stimulace (VPS-The North American Vasovagal Pacemaker Study), byly buď malé, nezaslepené nebo nerandomizované.
- VPS II (2003) – 15 center 1998–2002 100 pacientů nepotvrzuje výsledky dřívějších malých studií o efektivnosti zvláště v souvislosti s rizikem komplikací (dislokace, trombóza, tamponáda)
- Nedoporučuje KS jako první volbu léčby VVS

VVS kardiostimulace výhled:

- Nové typy senzorů: situace dle měnící se dynamiky kontraktility srdečního svalu (CLOSED LOOP) získává informace o autonomním nervovém systému vyjádřené signálem intrakardiální impedance mezi hrotem a KS. Změny reflektují dynamiku srdeční kontrakce. Impedance použita pro řízení parametru k nastavení stimulační frekvence u pacientů s chronotropní inkompetencí.

Adekvátní a neadekvátní terapie u pacientů po implantaci ICD

Miloslav Tauchman

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika

Implantabilní kardiovertery – defibrilátory (ICD) jsou součástí chronické nefarmakologické léčby nemocných, kteří jsou ohroženi náhlou srdeční smrtí, jejíž příčinou jsou komorové tachyarytmie (KT). Svou ideu přístroje, který je dokáže terminovat, uskutečnil Michael Mirowski v roce 1980 první implantací ICD. Během následujících 20 let došlo k významnému zdokonalení funkcí. Původní přístroje byly schopny detekovat a elektrickým výbojem (EV) terminovat komorovou fibrilaci. Jejich možnosti byly zatíženy velkým počtem neadekvátní terapie (bolestivě vnímané EV).

Současné přístroje jsou multiprogramovatelné, mají možnost stimulace jedno- i dvoudutinové, schopnost rozlišit tachyarytmie supraventrikulární a komorové. Kromě možností EV jsou vybaveny algoritmy pro antitachykardickou stimulaci (ATS), kdy pomocí sekvence extrastimulů je terminováno 80 až 85 % komorových tachykardií. Terapie ATS není bolestivě vnímaná na rozdíl od elektrických výbojů, které v případě, že pacient je při vědomí, výrazně zhoršují kvalitu života. Další významnou součástí jsou holterovské funkce, které dokumentují detekci arytmií a následně terapeutické kroky.

Nejčastějšími příčinami neadekvátní terapie jsou sinusová tachykardie, flutter nebo fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, kdy rychlá komorová akce může být detekována jako komorová tachyarytmie s následnými (neadekvátně dodanými) terapeutickými kroky.

Rovněž detekce zevních vlivů (např. magnetického pole) nebo artefakty při poruchách elektrod mohou být detekovány jako KT a následovány neadekvátně dodanou terapií ATS nebo EV.

Řešení nejčastějších příčin neadekvátních výbojů spočívá v úpravě medikace, změně parametrů ICD a eventuálně ovlivnění arytmogenního substrátu (RF ablace, aneuryzmatektomie nebo revaskularizace). Při mechanickém poškození elektrody je nutná její výměna.

V našem souboru je 120 pacientů, u kterých byl v Kardiocentru FN v Hradci Králové v období 1996 až 2003 implantován ICD. Během doby sledování 25 měsíců (1 až 87) je adekvátní terapie dokumentována u 27 pacientů (23 %), ATS u 4 pacientů a EV u 23 pacientů. Kombinace ATS + EV u 8 pacientů. Neadekvátní terapii jsme zaznamenali u 20 nemocných (17 %), z toho 2x ATS a 18x EV.

Efektivita terapie ICD v souboru našich pacientů odpovídá literárním údajům. Pravidelná sledování nositelů ICD (anamnéza a analýza holterovských záznamů) umožňují optimální nastavení parametrů, úpravu farmakologické léčby a eventuální využití dalších nefarmakologických postupů.

Postavení sartanů v léčbě hypertenze

Jiří Kvasnička

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika

Systémová hypertenze ohrožuje nemocného postižením řady orgánů (zejména srdce, ledviny, mozek). Lokální poruchy funkce mohou být důsledkem akcelerace aterosklerózy nebo specifického orgánového poškození. Geneze tzv. esenciální hypertenze – choroby kvantity, jak ji označil prof. Pickering – je nepochybně multifaktoriální. Není proto překvapením, že antihypertenziva různých farmakologických skupin, účinkující různými mechanismy, mají v mnoha aspektech podobný příznivý efekt a liší se zejména specifickými nežádoucími účinky. V posledních letech se čím méně ukazuje, že i příznivý efekt může být do určité míry specifický, tj. jednotlivé skupiny antihypertenziv mohou pro nemocné s různým typem orgánového postižení přinést určité specifické výhody. Cílem sdělení bylo poukázat na specifické výhody sartanů.

Sartany představují novou skupinu léků, jejichž společným základním mechanismem účinku je blokáda AT₁ receptorů pro angiotensin II. Hlavní efektor renin-angiotensin-

-aldosteronového systému, angiotensin II, se váže nejméně na 3 typy membránových receptorů: receptory AT₁, AT₂ a AT₃. Protože blokáda AT₁ receptorů vede ke zpětno-zebnému zvýšení hladin angiotensinu II v extracelulární tekutině, naskytá se otázka, do jaké míry se na příznivém působení sartanů podílí, kromě blokády AT₁ receptorů, i zvýšená stimulace receptorů AT₂ a AT₃. Stimulace AT₂ receptorů má, alespoň v experimentu na zvířeti, příznivý vazodilatační a protirůstový efekt. Řada patofyziologických otázek humánní medicíny souvisejících s léčbou sartany zůstává otevřena. Již dnes je však zřejmé, že specifický efekt blokády angiotensinových receptorů v ledvinách (výraznější ovlivnění tonu postglomerulární kapiláry než kapiláry preglomerulární) má, zřejmě prostřednictvím vlivu na intraglomerulární tlak, příznivý vliv na průběh nefropatie u diabetiků II. typu (studie REENAL). Je možné, že protirůstový efekt sartanů je jedním z důvodů, proč sartany vedou k výraznějšímu ústupu hypertrofie levé komory než betablokátory, i když vliv na krevní tlak je srovnatelný (studie LIFE). Metaanalýzy dosud provedených randomizovaných studií se zdají napovídat tomu, že v běžně doporučených efektivních dávkách může mít terapie sartany nižší výskyt nežádoucích klinických projevů než kterákoliv jiná skupina antihypertenziv. Nejvýznamnější data z analýzy efektu klinické aplikace sartanů přinesla studie LIFE, která v multicentrické studii více než 9000 rizikových hypertoniků s hypertrofií levé srdeční komory srovnávala efekt losartanu a atenololu na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Celková mortalita byla ve skupině nemocných léčených sartany téměř identická jako ve skupině nemocných léčených betablokátořem. Významně nižší však byla mortalita v podskupině diabetiků léčených sartanem než v podskupině diabetiků léčených betablokátořem ($P < 0,02$). U nediabetiků léčených sartany byla navíc významně nižší incidence nově vzniklého diabetu ($P = 0,001$). Zatím co efekt léčby oběma antihypertenzivy na výskyt fatálních a nefatálních infarktů myokardu se nelišil, výskyt fatálních a nefatálních mozkových příhod byl klinicky významně nižší u nemocných léčených sartany ($P < 0,02$).

Sartany jsou nepochybně lékovou skupinou s velmi nízkým výskytem nežádoucích klinických účinků. Jejich současné postavení v terapii hypertenze vystihují speciální indikace doporučené americkým National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure z roku 2003: jsou indikovány u hypertoniků se srdečním selháváním, po infarktu, u diabetiků a nemocných s nefropatií. Jejich indikace u nemocných s vysokým koronárním rizikem nebo po koronární příhodě nejsou zatím (v rámci evidence based medicine) dostatečně známy a jsou předmětem současně probíhajících multicentrických studií (např. studie VALIANT).

Změny v pohledu na arteriální hypertenzi – nová americká a evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu

Jiří Ceral

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika

Na jaře letošního roku byla uveřejněna nová doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. Evropská doporučení byla publikována jako společný dokument evropské společnosti pro hypertenzi a evropské kardiologické společnosti. V těchto „ná-

vodech“ byla akceptována klasifikace krevního tlaku dospělých tak, jak ji známe z dokumentu WHO z roku 1999. Za hypertenzní hodnotu je nadále považován při vyšetření v ordinaci krevní tlak 140/90 mm Hg, při domácím měření TK 135/85 mm Hg. Změna nastává při hodnocení 24hodinového monitorování TK, kde je za rozhodující považován průměr tlaků za 24 hodin. Za hranici hypertenzních hodnot byla doporučena hodnota 24hodinového průměru TK 125/80 mm Hg. Doporučení stran zahájení léčby se odvíjí od rizikovosti pacienta. Při posuzování rizikových faktorů, postižení cílových orgánů a přidružených chorob dochází oproti minulosti k řadě změn. Obezita je jako rizikový faktor hodnocena obvodem pasu, nově bylo doporučeno vyšetření CRP jako rizikového faktoru. Při hodnocení hypertrofie levé komory srdeční je krom Sokolowova-Lyonova indexu doporučen Cornellův index, důraz je kladen na echokardiografické vyšetření s výpočtem indexované hmotnosti levé komory srdeční. K hodnocení postižení cílových orgánů je doporučeno dále ultrazvukové vyšetření karotid a femorálních arterií. Za postižení cílového orgánu v případě ledvin je považován mírný vzestup kreatininu; u mužů 115–133 $\mu\text{mol/l}$, u žen 107–124 $\mu\text{mol/l}$. Doporučeno je i standardní vyšetřování mikroalbuminurie. V tzv. přidružených onemocněních je jedinou rozhodující změnou definice nefropatie. Za renální insuficienci jsou u mužů považovány hodnoty kreatininu $> 133 \mu\text{mol/l}$ a u žen $> 124 \mu\text{mol/l}$. Vyšetření očního pozadí je naopak doporučeno pouze u těžkých hypertoniiků. Důležitým nálezem jsou až hemoragie, exsudáty, případně edém papily. V léčbě je považováno za rozhodující snížení krevního tlaku. Základní léky, tedy betablokátory, diuretika, Ca-blokátory, ACE inhibitory a AT_1 blokátory jsou považovány za rovnocenné pro zahájení léčby. Cílovou hodnotou krevního tlaku u diabetiků je TK pod 130/80 mm Hg. V sekundární prevenci a u rizikových pacientů je doporučeno nasazení statinů při celkovém cholesterolu $> 3,5 \text{ mmol/l}$, za cílové hodnoty je považován LDL pod 2 mmol/l.

V letošním roce byla publikována i 7. zpráva amerického společného národního výboru pro hypertenzi (JNC VII). Součástí tohoto dokumentu je změněná klasifikace krevního tlaku u dospělých.

Klasifikace krevního tlaku u dospělých dle JNC VII

normální TK	< 120	< 80
prehypertenze	120–139	80–89
hypertenze I. st.	140–159	90–99
hypertenze II. st.	≥ 160	≥ 100

JNC VII klade důraz právě na hodnoty krevního tlaku jako hlavního rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění. Zdůrazňuje, že již od TK 115/75 mm Hg stoupá riziko kardiovaskulárních onemocnění. Každé zvýšení sTK o 20 mm Hg nebo dTK o 10 mm Hg zdvojnásobuje riziko KVS onemocnění. Dalším zdůrazňovaným faktem je zjištění, že normotenzní jedinci v 55 letech mají 90% riziko, že se u nich rozvine hypertenze. U osob starších 50 let je systolický TK považován za mnohem důležitější rizikový faktor než diastolický TK. V léčbě jsou na základě výsledků studie ALLHAT preferována thiazidová diuretika (její výsledky však byly ovlivněny vysokým počtem zařazených afroameričanů s nízkoreninovou hypertenzí). Zdůrazněn je známý fakt, že většina hypertoniiků potřebuje k dosažení cílového TK ($< 140/90$, $< 130/80$ mm Hg u DM a nefropatie) kombinaci léčby. Pokud je TK vyšší o 20/10 mm Hg oproti cílové hodnotě, mělo by být zváženo zahájení léčby dvojkombinací.

Pokud bychom chtěli srovnat evropská a americká doporučení, je třeba říci, že evropská doporučení jsou rozsáhlým, komplexním materiálem obsahující návody k léčbě v kontextu rizikových faktorů. V řadě doporučených postupů však daleko předbíhají současnou praxí, což ztěžuje jejich praktické rozšíření. Jejich důsledné zavedení do širokého používání by výrazně zvýšilo náklady na vyžádanou péči současně s prudkým nárůstem nákladů za léčbu statiny. Tento bezprostřední nárůst ekonomických nákladů bude mít však až odložený zdravotní a ekonomický efekt, což není nejlepší zpráva pro stát a zdravotní pojišťovny.

Americká doporučení kladou důraz na hodnoty krevního tlaku a zdůrazňují riziko, které TK přináší v průběhu života. Stran hodnot krevního tlaku je třeba celé populaci doporučit zdravý životní styl. „Všichni“ budeme hypertoniiky.

Stran výběru léků upřednostňují přístup evropských doporučení. Rozhodující je dostatečné snížení TK na cílové hodnoty, pouze v některých případech preferujeme určitá konkrétní antihypertenziva. V našich podmínkách lze pro většinu hypertoniiků považovat všechny základní lékové skupiny za rovnocenné, navíc cílových hodnot stejně dosáhneme kombinací, málokdy monoterapií.

Literatura

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560–72.
2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011–53.

Čtyřicetihodinové ambulantní monitorování krevního tlaku a domácí měření krevního tlaku – současné indikace a výhled do budoucna

Jiří Veselý

Broumovská nemocnice: Interní oddělení

Ambulantní monitorování krevního tlaku (AMBP) je metoda stará několik desetiletí, která se v poslední době znovu dostává do centra pozornosti lékařů zabývajících se hypertenzí. Jedná se o jednoduchou, neinvazivní, levnou metodu, která oproti měření kauzálního krevního tlaku vykazuje vyšší spolehlivost a reprodukovatelnost. Zejména však přináší kvalitativně širší informaci – umožňuje posouzení chování krevního tlaku v průběhu celých 24 hodin.

Výsledkem AMBP je zhruba sto tlakových a pulsových hodnot, ze kterých vypočítáme denní, noční a 24hodinové tlakové průměry, posuzujeme tlakovou zátěž (procento hodnot krevního tlaku vyššího než 140/90 během dne a vyššího než 120/80 během noci), přítomnost nočního poklesu krevního tlaku („dip“ fenomén) a variabilitu krevního tlaku.

Průměrný 24hodinový krevní tlak a zejména průměrný noční krevní tlak koreluje těsněji než kauzální krevní tlak s orgánovými komplikacemi hypertenze, jako jsou hypertrofie levé komory, tloušťka intima-médie, změny na očním pozadí či mikroalbuminurie. Data z francouzské studie OCTAVE II ukazují, že nejsilnějším prediktorem CMP je průměrný noční tlak, zatímco nejsilnějším prediktorem kardiálních příhod je pulzní tlak v denní fázi.

Kromě průměru absolutních hodnot krevního tlaku existuje výrazná korelace s orgánovými změnami i pro variabilitu krevního tlaku a chybění „dip“ fenoménu. Tento fenomén častěji chybí u diabetiků, u pacientů s některými formami sekundární hypertenze a u pacientů po orgánových transplantacích. Data z poslední doby navíc ukazují, že „non dip“ fenomén se častěji vyskytuje u již medikamentózně léčených hypertoniků (oproti neléčeným), a to zejména u pacientů s diabetem, kde je popisován až u více než 75 % pacientů (Hermida et al., 2002). Tyto nálezy ukazují na nedostatečnou 24hodinovou kontrolu krevního tlaku i přes uspokojivou kontrolu kauzálního krevního tlaku v současnosti užívanými léčebnými schémata u zvláště rizikových skupin pacientů. Vzhledem ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku vázanému na abnormální tlakový profil by někteří pacienti mohli profitovat z léčebných schémat „šitých na míru“ na základě výsledků ambulantního monitorování TK. Zatím ale neexistují data potvrzující přínos léčebné strategie založené na ambulantním monitorování krevního tlaku oproti léčbě založené na měření kauzálního krevního tlaku. V přednášce budou dále uvedena některá nová data o prognostickém významu domácího měření krevního tlaku u starších pacientů (studie SHEAF) a recentní doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi týkající se domácího měření a ambulantního monitorování krevního tlaku včetně normálních hodnot.

Neinvazivní plicní ventilace

Miroslav Solar

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika

Mezi novější metody v léčbě akutní respirační insuficience patří neinvazivní plicní ventilace (NIVP). Tato metoda je založena na poskytnutí dechové podpory bez nutnosti sedace a intubace nemocného. Je výhodná zejména u stavů akutní dušnosti, kde je předpoklad rychlého zlepšení v souvislosti s léčbou základního onemocnění. V podmínkách intenzivní péče je NIVP zvláště vhodná u nemocných přijímaných pro dušnost při akutním srdečním selhání, astmatickém záchvatu nebo exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci. NIVP je dále vhodná tam, kde není napojení na klasickou umělou ventilaci indikované. NIVP pak slouží jako velmi vhodný paliativní prostředek u nemocných v terminálních stádiích kardiálních a plicních onemocnění. Příznivý efekt neinvazivní plicní ventilace lze očekávat přibližně u 60 % nemocných, kteří se prezentují s akutní dechovou nedostatečností.

Mezi základní kontraindikace NIPV patří porušený stav vědomí (GCS <10), nespupráce nemocného, výrazná oběhová nestabilita, zástava dechu a poranění v oblasti obličeje. NIVP dále není vhodná tam, kde lze očekávat nutnost dlouhodobější umělé plicní ventilace.

Ve srovnání s klasickou orotracheální intubací neinvazivní ventilace snižuje počet komplikací spojených s klasickou plicní ventilací. Při srovnání NIVP s klasickým způsobem léčby akutního respiračního selhání bylo pozorováno snížení nutnosti intubace, infekčních komplikací a nemocniční mortality u nemocných léčených NIPV.

Technické provedení neinvazivní plicní ventilace je relativně jednoduché a vyžaduje kvalitní dýchací přístroj a vhodnou obličejovou masku, která je fixována k obličeji. Volba ventilačního režimu závisí na zkušenostech ošetřujícího personálu. Nejčastěji doporučované je dýchání s tlakovou podporou. Výše PEEP a FiO₂ závisí na toleranci nemocného a charakteru respiračního selhání.

Častou komplikací NIVP je poranění obličeje dýchací maskou. Zástava dechu v důsledku hyperoxygenace je rizikem u nemocných s chronickou respirační insuficiencí a hyperkapnií. Netolerance NIVP bývá zhruba u 20 % nemocných.

Levosimendan v léčbě akutního srdečního selhání

Jaroslav Kajzr

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika

Srdeční selhání je klinický syndrom charakteristický výraznou neurohumorální aktivací, desenzitizací receptorů sympatiku a změnami intracelulárního metabolismu vápníku. Současné možnosti farmakologické léčby jsou poměrně chudé, zahrnují diuretika v kombinaci, nitráty a jiné intravenózní vazodilatátory, opiáty a skupinu pozitivně inotropních látek. Mezi ně patří digitalis, jehož aplikace je v akutním podání velmi problematická vzhledem k pomalému nástupu účinku a k možným arytmiickým komplikacím, zejména u nemocných s hypertrofickou a nezávěšenou levou komorou nebo u nemocných s ložiskovou ischemií. V akutním stavu lze použít také katecholaminy, event. fostodiesterázové inhibitory. Účinek katecholaminů je zajištěn prostřednictvím aktivace G-stimulačního proteinu, která vede ke zvýšené produkci cAMP a ve svém důsledku k vzestupu množství kalcia dostupného pro kontrakční proteiny. Výsledkem je vzestup kontraktility, vzestup tepové frekvence, spotřeby kyslíku, zvýšený výskyt arytmií a případně také prohloubení ložiskové ischemie. Navíc vzhledem k desenzitizaci adrenergických receptorů postupně i v akutních stavech účinek katecholaminů slábne. Další skupinou pozitivně inotropních látek jsou fostodiesterázové inhibitory, které blokují rozpad cAMP. I tyto látky zvyšují množství intracelulárního kalcia a tím inotropii. Stejně jako katecholaminy zvyšují tepovou frekvenci a spotřebu kyslíku. Jedinou obecně uznávanou indikací pro jejich použití je syndrom nízkého minutového srdečního výdeje u nemocných po operaci v mimotělním oběhu.

Relativně novou látku v léčbě akutního srdečního selhání je levosimendan. Působí dvojím mechanismem, jednak vazbou ke kalcium nasycené formě troponinu C, což vede ke vzestupu kontraktility bez vzestupu množství intracelulárního kalcia. Levosimendan by neměl působit tachykardii a zvyšovat spotřebu kyslíku. V hladkém svalstvu cévní stěny stimuluje kaliumsenzitivní kanály, což vede k vazodilataci. Snižuje preload afterload a koronární cirkulaci. Aktivní látka má poločas přibližně 1 hodinu, účinek nastupuje velmi rychle a umožňuje přesnou titraci. Levosimendan má jeden aktivní metabolit. Jeho poločas je přibližně 80 hodin, což vede k dlouhotrvající hemodynamické odpovědi i po ukončení infuze.

V současné době jsou známy 2 studie, které se zabývaly bezpečností podání levosimendanu u nemocných s těžkým srdečním selháním. První z nich je studie LIDO.

Studie srovnávala hemodynamickou odpověď při podání levosimendanu (L) a dobutrexu (D) převážně u nemocných se zhoršením chronického srdečního selhání. Primárním cílem byl podíl pacientů, kteří dosáhli buď zvýšení srdečního výdeje o 30 a více %, a nebo poklesu PCWP o alespoň 25 %. Primárního cíle bylo v L skupině dosaženo u 28 nemocných, v D skupině u 15 % ($p=0,02$). Účinek byl více vyjádřen ve snížení APWP než v CI. Podstatná část nemocných v obou skupinách byla léčena betablokatory. V obou skupinách došlo k vzestupu minutového srdečního výdeje/srdečního indexu a k poklesu zaklíněného tlaku v plicních kapilárách, které bylo více vyjádřeno v L skupině. Sekundárními cíli této studie byl medián doby bez další závažné kardiální příhody. V L skupině se další příhoda neobjevila u 157 nemocných, v dobutaminové skupině u 133 nemocných. Tento rozdíl byl statisticky významný ($p=0,027$). Lišil se také výskyt smrti v rozmezí 180 dnů po ukončení infuze. V L skupině zemřelo 27 % a v D skupině 38 % nemocných. I tady byl rozdíl statisticky významný ($p=0,029$). Zajímavým zjištěním byl vliv terapie betablokatory. Jak se očekávalo, tak účinek dobutaminu u nemocných, kteří byli současně léčeni betablokatory, na vzestup CI a APWP byl oslaben. Nebyl ovlivněn v L skupině, naopak lze konstatovat, že u nemocných, kteří současně užívali betablokatory, byl účinek levosimendanu ve statistickém trendu vyjádřen více.

Další studií, která se zabývala účinností a bezpečností levosimendanu, byla studie RUSLAN. Jde o dvojité slepou, multicentrickou studii s paralelními skupinami s různými dávkováním L. Porovnává účinnost a bezpečnost levosimendanu ve srovnání s placebem (primární cíl). Sekundárními cíli bylo riziko smrti a zhoršení srdečního selhání v 6. a 24. hodině po začátku infuze, změna dušnosti, únavnosti a změna v mortalitě ve 14. dni a dlouhodobá mortalita. Ve studii v placebové skupině bylo zařazeno 102 nemocných, v levosimendanové skupině celkem 402 pacientů, kteří dostali různé dávkování úvodního bolusu a různý posun kontinuální infuze. Dosažení primárního cíle bylo ve všech skupinách srovnatelné. Bylo prokázáno, že levosimendan je minimálně stejně bezpečný jako placebo (P). Vyšší výskyt nežádoucích účinků se objevil pouze ve skupině nemocných léčených levosimendanem ve vstupním bolusu 24 microg/kg a udržovací infuzi 0,4 microg/min/kg. V prvních 24 hodinách se zhoršení srdečního selhání + výskyt smrti objevilo u 2 % nemocných v L skupině a 5,9 % ve skupině placebo ($p=0,033$), a to v 6. hodině. Ve 24. hodině to byla 4 % v L skupině a 8,8 % v P skupině ($p=0,04$). Celková mortalita za 180 dní byla 22,6 % v L skupině a 31,4 % v P skupině ($p=0,053$), tedy na hranici statistické významnosti.

Autor předkládá také první zkušenosti se 7 nemocnými z vlastního pracoviště. Léčení byli nemocní s akutním srdečním selháním, u nichž hodnota APWP byla 27,2 (19–42 mmHg), CI 1,37 (0,76–2,01/min/m²). Průměrný krevní tlak byl 104/58 (65–134/40–68 mmHg), tepová frekvence 88,8 (62–115). Levosimendan byl podán v úvodním bolusu 12–24 microg/kg tělesné hmotnosti v desetiminutovém bolusu a dále v kontinuální infuzi dle snášenlivosti a hemodynamické odpovědi. U všech nemocných byla zaznamenána při dalším měření vzestup CI, v dalším průběhu pak již byly změny individuální. Změnu APWP nelze hodnotit. V průběhu infuze byly podávány tekutiny k udržení hodnoty APWP kolem 20 mmHg. Nebyly zaznamenány významné

změny systolického krevního tlaku po začátku infuze ani významné změny tepové frekvence po začátku infuze. V průběhu hospitalizace zemřeli 4 nemocní. Soubor zatím nedovoluje statistiku, ale u tohoto souboru nemocných nebyly zaznamenány závažné nežádoucí účinky a lze konstatovat, že u všech pacientů došlo k vzestupu srdečního indexu.

Závěr: Levosimendan může být nadějnou molekulou v léčbě akutního srdečního selhání. Má dobře definovaný hemodynamický efekt, který je do jisté míry srovnatelný s dobutaminem. Jeho aplikace je limitována absencí dat z prospektivních studií včetně mortalitních. Současné poznatky jsou získány ze značně heterogenních skupin léčených nemocných (jde o nemocné s akutním infarktem myokardu nebo se zhoršením chronického srdečního selhání). Mortalitní data jsou navíc získána jako sekundární cíle v odkrytých fázích studií. Další nevýhodou je jeho relativně vysoká cena, jedna infuze stojí kolem 25000,- Kč, což je však na druhou stranu cena zcela srovnatelná např. s intrakoronárním stentingem.

Perkutánní koronární intervence u pacientů po předchozí chirurgické revaskularizaci myokardu. Srovnání diabetiků a nediabetiků

Pavel Polansky¹, Miroslav Brtko¹, Josef Štásek², Pavel Červinka², Josef Bis², Dušan Černožský³

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Kardiochirurgická klinika¹, I. interní klinika²,
Klinika gerontologická a metabolická³

Úvod: v souvislosti s rozmachem kardiochirurgie v České republice výrazně stoupá počet pacientů podstupujících chirurgickou revaskularizaci myokardu, a tedy stoupá i podíl pacientů vyšetřených a následně intervenovaných na pracovištích intervenční kardiologie pro rekurenci anginózních obtíží po tomto zákroku.

Cíl práce: srovnat periprocedurální průběh a přínos perkutánní koronární intervence (PCI) u diabetiků a nediabetiků po předchozí chirurgické revaskularizaci myokardu (coronary artery bypass grafting CABG).

Soubor pacientů: 88 pacientů (43 diabetiků, 45 nediabetiků) po prodělaném CABG podstoupilo PCI pro recidivu syndromu angina pectoris (AP).

Výsledky: u diabetiků byl častější výskyt arteriální hypertenze (86 % vs. 72 %, $p=0,01$), odstup PCI od CABG byl kratší (5,3 roku vs. 7,8 roku, $p=0,04$). Mezi skupinami nebyl rozdíl v procedurální úspěšnosti PCI (98 % vs. 95 %, NS), v dosaženém TIMI-toku (2,8 vs. 2,9, NS) a ve výskytu periprocedurálních komplikací (12 % vs. 13 %, NS). Ve skupině diabetiků se podařilo méně často dosáhnout kompletní revaskularizace (45 % vs. 63 %, $p<0,01$) a bylo častěji nutné provést ještě následnou intervenci (45 % vs. 22 %, $p<0,01$). Žádný z pacientů nezemřel v průběhu hospitalizace v souvislosti s provedeným výkonem.

Závěr: U diabetiků po CABG lze očekávat opakovanou potřebu reintervence PCI, méně často lze dosáhnout kompletní revaskularizace. Procedurální úspěšnost PCI a výskyt periprocedurálních komplikací se v obou skupinách neliší.

Srdeční myxomy

Pavel Žáček¹, Jan Dominik¹, Egon Procházka¹, Marcela Tomšová²

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Kardiologická klinika¹,
Fingerlandův ústav patologie²

Srdeční myxomy jsou nejčastější benigní srdeční nádory. Typickou lokalizací srdečních myxomů je levá síň (90 %), méně často pravá síň, případně srdeční komory. Myxomy způsobují nemocnému závažné potíže plynoucí z obstrukce toku krve, imitující stenózu atrioventrikulární chlopně. Embolizace myxomových hmot do systémového i plicního oběhu vyvolává příznaky v závislosti na lokalizaci embolu (CNS, periferní tepenné řečiště, věnčité tepny, plicní řečiště). Mezi systémové příznaky myxomu, přítomné u 5–10 % myxomů, patří febrilie, únavnost, slabost, váhový úbytek, myalgie, artralgie, polycytémie, polyklonální hypergamaglobulinémie, hemolytická anémie aj. Tyto symptomy souvisejí s nádorovou produkcí cytokinu IL-6.

Naprostá většina myxomů (98 %) jsou tzv. nefamiliární myxomy: postihují nejčastěji levou síň, jsou solitární a po extirpaci nerecidivují. Pouze 2 % myxomů jsou tzv. familiární myxomy (myxomový syndrom). Jedná se o autozomálně dědičné postižení. Myxomy jsou obvykle vícečetné, recidivují, častěji embolizují. Ve spojení s dalšími projevy (kožní névy, kožní myxomy, Cushingův syndrom, nádory varlete aj.) je onemocnění označováno jako Carneyův syndrom.

Myxomy jsou v současnosti dobře diagnostikovatelné pomocí řady zobrazovacích metod. Vedoucí postavení mezi nimi zaujímá echokardiografie zejména pro svou neinvazivitu, přítomnost myxomu však lze prokázat i počítačovou tomografií, magnetickou rezonancí nebo angiografií. Diagnóza srdečního myxomu je indikací k chirurgickému odstranění. Odstranění myxomu ze srdeční dutiny se provádí po zavedení mimotělního oběhu v srdeční kardioplegické zástavě. Autoři prezentují sestavu 40 nemocných operovaných v letech 1970–2002. Jednalo se o nefamiliární (sporadické) myxomy s typickou lokalizací v levé síni (82,5 %), převážně u žen (57,5 %) v průměrném věku 59 let. Vůdčím příznakem byla obstrukce levého žilního ústí – námahová dušnost, kašel, únavnost, fibrilace síní. Vzdálené embolizace byly přítomny u 30 % nemocných, nejčastěji do CNS. Mortalita v souboru byla 5 % (2 nemocní), nebyly zachyceny recidivy myxomu.

Chirurgické odstranění srdečních myxomů je jediným a radikálním způsobem léčby, spojeným s nízkou mortalitou a nízkým rizikem recidivy myxomu.

Posouzení reprodukovatelnosti radionuklidové ventrikulografie u pacientů s ischemickou chorobou srdeční

Jiří Doležal¹, Miroslav Solar², Ladislav Strnad³

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Oddělení nukleární medicíny¹,
I. interní klinika², Oddělení analýz a zdravotní statistiky³

Úvod: Radionuklidová rovnovážná ventrikulografie patří mezi standardní metody hodnocení systolické funkce levé komory. Cílem této studie bylo ověřit reprodukovatelnost této metody na našem pracovišti.

Metoda a materiál: Vyšetřili jsme celkem 14 pacientů s ischemickou chorobou srdeční (12 mužů, 2 ženy). Průměrný věk pacientů byl 57 let (od 42 do 74 let). U každého pacienta byla provedena 2x klidová, rovnovážná radionuklidová ventrikulografie za stejných akvizčních podmínek. Pauza mezi jednotlivými akvizicemi dat byla 30 minut.

Pro posouzení reprodukovatelnosti jsme hodnotili ejekční frakci z první a druhé akvizice dat. Hodnotu ejekční frakce z první a druhé akvizice jsme od sebe odečetli a získali jsme rozdíl ejekčních frakcí. Z těchto rozdílů ejekčních frakcí jsme vypočítali aritmetický průměr a směrodatnou odchylku a Pearsonův korelační koeficient.

Výsledky: Hodnoty ejekční frakce a srdeční frekvence u pacientů jsou uvedeny v tabulce. Průměrný rozdíl ejekčních frakcí mezi první a druhou studií v skupině 14 pacientů byl 1,6 % ± 1,1 % (SD). Pearsonův korelační koeficient byl 0,988, což svědčí o velmi vysoké míře podobnosti (shodě) mezi výsledky první a druhé akvizice dat.

	EF 1 %	EF 2 %	EF 1-EF 2 %	SF 1 min ⁻¹	SF 2 min ⁻¹
1	42,8	43,5	0,8	96	96
2	45,1	43,8	1,3	78	81
3	66,2	69,2	3,0	68	63
4	54,8	52,1	2,7	57	61
5	62,9	58,8	4,1	64	66
6	56,2	54,6	1,6	68	74
7	56,4	57,1	0,7	76	76
8	44,5	46,2	1,7	66	66
9	40,2	38,8	1,4	81	83
10	44,5	45,1	0,6	108	104
11	63,3	65,2	1,9	81	83
12	26,7	25,4	1,3	89	86
13	69,4	70,5	1,1	71	69
14	53,4	53,0	0,4	96	93

Závěr: Reprodukovatelnost radionuklidové ventrikulografie prováděné na našem pracovišti výše popsanou metodikou je velmi dobrá, což dokazuje srovnání s literaturou a velmi dobrá hodnota Pearsonova korelačního koeficientu.

Naše zkušenosti s perkutánní léčbou postkatetrizačních pseudoaneuryzmat trombinem

Michal Hudík¹, Jan Fridrich¹, Jan Raupach², Vendelín Chovanec², Miroslav Lojtek²,
Antonín Krajina²

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: I. interní klinika¹, Radiologická klinika²

Úvod: Iatrogenní pseudoaneuryzma (PSA) femorální tepny je nejčastější lokální komplikací endovaskulárních intervencí (katetrizace, angiografie). Klinický obraz pseudoaneuryzmatu je obvykle charakterizován rozsáhlým hematodem, pulzující rezistencí

a bolestivosti v oblasti intervenovaného třísla. Frekvence výskytu této komplikace je v posledních letech vyšší, což je v přímé souvislosti se zvyšujícím se počtem endovaskulárních intervenčních výkonů, použitím instrumentária o větším průměru během intervencí a s agresivní antikoagulační léčbou po výkonech (zvláště v oblasti koronárních intervencí).

Cíl: Cílem prezentace je ukázat naše zkušenosti s léčbou postkatetrizačního pseudoaneuryzmatu femorální tepny pomocí aplikace trombinu pod UZ kontrolou. Tato nová metoda je používána v případě neúspěšné ultrazvukové komprese krčku PSA. Aplikace trombinu tenkou jehlou do vaku PSA pod UZ kontrolou navodí okamžité sražení krve v dutině PSA.

Soubor nemocných a metodika: Od srpna 2001 do prosince 2002 bylo na našem pracovišti léčeno aplikací trombinu 18 nemocných (7 žen, 11 mužů průměrného věku 71,8 let). Průměr léčených vaků PSA byl od 8,0 do 45,0 mm (průměrně 27 mm) a dávka použitého trombinu byla průměrně 450 j.

Výsledky: U 17 nemocných došlo k okamžité kompletní trombóze vaku PSA. U jednoho velkého PSA (45,0 mm) byla pro částečnou trombózu provedena úspěšná další aplikace trombinu. Primární technický úspěch byl tedy 94,4 %, sekundární 100 %. V jednom případě došlo po 3 týdnech k rekanalizaci PSA, kterou jsme také vyřešili dalším podáním trombinu. V souboru autoři neměli žádnou komplikaci související s výkonem.

Závěr: Publikovaná incidence iatrogenních pseudoaneuryzmat je 0,1–7,5 %. Na našem pracovišti se incidence pohybuje okolo 2 %, což je srovnatelné s publikovanými výsledky jiných pracovišť. Metodou léčby první volby je na naší klinice cílená komprese krčku PSA pod ultrazvukem. Při jejím selhání je použita technika aplikace trombinu jehlou do vaku pseudoaneuryzmatu pod ultrazvukovou kontrolou. Tato nová metoda je podle zkušeností autorů bezpečná a vysoce účinná.

Je potřeba měnit antikoagulační terapii před výkonem v orální chirurgii?

Věra Bartáková

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Stomatologická klinika

Chronická antikoagulační léčba dikumarolovými preparáty představuje vždy komplikaci při plánování výkonů v orální chirurgii, ale je tomu tak i u ostatních ošetření spojených s krvácením (např. odstranění zubního kamene, preparace na fixní protetickou náhradu atd.)

Při komplexním posuzování míry rizika krvácení musíme vždy zvážit, je-li potřeba antikoagulační terapii měnit, či dokonce vysadit, a nebo můžeme-li léčený zákrok provést s hodnotou stávajících koagulačních parametrů a eliminovat nepříznivé důsledky náhlého přerušeni medikace (tzv. rebound fenomen).

Současné zahraniční i domácí zkušenosti preferují ponechání zavedené antikoagulační terapie.

Naše klinická studie sledovala 62 ambulantních nemocných, kteří měli indikovanou perorální antikoagulační léčbu (Warfarin, Lawarin) u náhrad srdečních chlopní, u tromboembolické choroby a fibrilace síní. Hodnota INR testu se pohybovala v rozmezí 2,6–3,5.

Pacientům jsme extrahovali 143 zubů. Extrakční rány jsme ošetřili tkáňovými lepidly (Tissucol, Beriplast, Tacho-Comb).

Zajímal nás výskyt komplikací v závislosti na hodnotě INR testu. Poextrakční krvácení se objevilo pouze u 3 pacientů, kteří měli hodnotu INR testu blíže k dolní hranici našeho sledovaného rozmezí. Dva z nich nedodrželi nutný pooperační režim.

Použití fibrinových lepidel v orální chirurgii se ukazuje jako bezpečný léčebný postup při uvedených hodnotách INR a jejich účinnost nebyla ovlivněna ani obtížností výkonu (jednoduchá, komplikovaná extrakce). Není tedy třeba kontinuální antikoagulační léčbu měnit.

10 let rezistence na aktivovaný protein C (APC - R) a F V Leiden

Petr Dulíček

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie

Venózní tromboembolismus (VTE) je multifaktoriální onemocnění. Na vzniku žilního trombu se podílí interakce vrozených a získaných faktorů, které ovlivňují jednu či více ze 3 nezbytných komponent – krevní stázu, krevní komponenty či cévní stěnu (Virchowova triás).

Zájem o vrozené stavy se sklonem k VTE stoupá po roce 1965, kdy Egeberg popsal deficit antitrombinu III jako rizikový faktor pro VTE. Tento zájem je dále akcelerován v 80. letech s objevem vztahu deficitu proteinu C (Griffin – 1981) a deficitu proteinu S (Schwarz a Comp – 1984) k VTE.

Zájem o kongenitální trombofilní stavy je prudce akcelerován od roku 1993, kdy Dahlbäck popsal rezistenci na aktivovaný protein C jako rizikový faktor pro VTE. Od té doby bylo provedeno velké množství studií, které se zabývaly klinickým významem tohoto stavu – tedy jeho mírou rizika pro VTE – tedy „trombofilností“, a eventuálně vztahem k jiným onemocněním než VTE.

Necelý rok po objevení APC – R zjistil Bertina (1994) v Leidenu, že APC – R je ve více než 90 % případů způsobena mutací v genu pro F V, která vede k záměně aminokyseliny (Argininu za kysel. glutamovou) v pozici 506 – označil tuto mutaci dle místa objevu jako mutaci Leidenskou. V ostatních případech se jedná o tzv. „získanou APC – R“. Tato APC – R může být nalezena v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce, graviditou, nádory, akutními záněty, antifosfolipidovém syndromu a při akutní VTE. Tato získaná APC – R je provázána též větším rizikem VTE.

APC – R může být způsobena i jinými vrozenými příčinami, jako mutací Cambridge (F V Cambridge – Arg 30–Thr), která je však vzácná a není provázána rizikem VTE.

Leidenská mutace vznikla před více než 30000 lety a její prevalence je vysoká (v závislosti na geografické distribuci). V České republice je frekvence výskytu F V Leiden mezi 2–4 %. Znalost významu přítomnosti F V Leiden je tedy velice důležitá, protože se jedná o veliký počet jedinců, kteří jsou dnes často po dg. vystaveni větším obavám, než je skutečně potřebné.

Heterozygotní forma této mutace je spojena s 3–8x větším rizikem VTE, forma homozygotní ještě 10x větším. Dnes je APC – R s Leidenskou mutací považována za nej-

častější vrozený, dosud známý rizikový faktor pro VTE. Je tedy rizikovým faktorem pro žilní trombozu – zejména distální, méně proximální a plicní embolii, pro zánět povrchových žil. Není rizikovým faktorem pro arteriální tromboembolismus (kromě některých příčin získané APC – R). Není ani rizikovým faktorem pro rekurentní aborty v I. trimestru gravidity, může se však podílet jako rizikový faktor pro ztrátu plodu po 28. týdnu gravidity.

Leidenská mutace není rizikovým faktorem pro žádná jiná další onemocnění. Na OKH je t.č. evidováno více než 900 jedinců z více než 400 nepříbuzenských rodin. Správný postup jak k tomuto nálezu dospět je následující: každý jedinec, který splňuje kritéria vyšetření trombofilního stavu (VTE do 50. roku věku, recidivující VTE, recidivující tromboflebitidy při absenci varixů, familiární výskyt VTE, VTE v neobvyklé lokalizaci), by měl být vyšetřen funkčním testem na stanovení APC – R, a to i v době přijetí pro akutní VTE. Samotná trombotická příhoda se léčí naprosto stejně jako u jiných jedinců a délka užívání Warfarinu není ovlivněna nálezem F V Leiden v heterozygotní formě (prolongována při formě homozygotní). V době, kdy je nemocný propuštěn a je na Warfarinu, je u každého s pozitivním nálezem APC – R indikováno vyšetření genetické – na V Leiden. Pokud je tato mutace prokázána, je stanovena dg. vrozeného trombofilního stavu – APC – R s mutací F V Leiden. Pokud tato mutace prokázána není, je opakováno funkční vyšetření APC – R a jeho výsledek porovnán s I. výsledkem APC – R. V případě opětovné pozitivity jsou vyloučeny všechny ostatní příčiny získané APC – R (kromě akutní VTE), v případě negativity je nález hodnocen jako získaná APC – R.

Všichni jedinci by měli být vybaveni průkazem o vrozeném trombofilním stavu, dispenzarizováni v regionálním trombotickém centru a měli by dostat adekvátní doporučení o sekundární profylaxi VTE, o zajištění všech rizikových faktorů pro VTE.

APC – R s F V Leiden je po 10 letech považována nadále za nejčastější vrozený rizikový faktor pro VTE. Jedná se však o mírný rizikový faktor pro VTE, který se často manifestuje v rizikových situacích, méně často spontánně. Vzhledem k vysoké prevalenci této mutace v populaci je racionální zhodnocení přítomnosti tohoto nálezu u každého jedince velice důležitá.

Nutriční podpora u kardiopulmonálního selhání

Luboš Sobotka

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika gerontologická a metabolická

Kardiovaskulární choroby jsou velmi těsně spojeny s poruchami výživy. V literatuře existuje velké množství údajů o vztahu obezity či poruchách tukového metabolismu a jeho ovlivnění rozličnými substráty, které se řadí často do skupiny imunonutrice. Jde zejména o ω -3 mastné kyseliny, ale rovněž o monoenoové mastné kyseliny apod.

Ménší část prací je věnována podvýživě u kardiopulmonálních onemocnění. Zde jde především o terminální fázi srdečního selhání, kdy dochází k podvýživě především v důsledku metabolické zátěže způsobené jidlem jako takovým. V principu jde o to, že příjem energie vede k zestupu energetického výdeje, který může činit nemocným s porušenou kardiopulmonální rezervou potíže. Tento tzv. termický efekt výživy je nejvyšší u přijatých

bílkovin. Samostatnou příčinou bývá pravostranné srdeční selhání s městnáním krve v gastrointestinálním traktu a s intolerancí potravin.

Druhou skupinou nemocných s kardiopulmonálním postižením, kteří jsou ohroženi podvýživou, jsou jedinci s chronickou obstrukční chorobou plicní a nebo, a to vzácněji, nemocní s jinými formami chronického a progredujícího plicního onemocnění. Rovněž u těchto nemocných je obtížně snášena termická odpověď na přijatou stravu. Skupina těchto nemocných trpí velmi často významnou malnutricí.

Pokles hmotnosti může mít u uvedených diagnóz příznivý účinek vzhledem ke snížené zátěži organismu během pohybu. Dojde-li však k depleci bílkovin s následným postižením svalových funkcí, projeví se malnutrice negativně v několika ohledech:

1. snížená muskulární výkonnost vede ke zvýšeným nárokům na kardiopulmonální aparát, a to vzhledem ke zhoršené efektivitě pohybového aparátu.
2. postižení dechového svalstva zhoršuje schopnost vykašlávání u nemocných s chronickou obstrukční chorobou plicní, a tím k progresi choroby samotné. Tímto způsobem se vysvětluje příznivý vliv nutriční podpory na nemocné s cystickou fibrózou.
3. celkové snížení intracelulární koncentrace aminokyselin může do značné míry ovlivnit metabolismus laktátu. Poslední práce pocházející z univerzity v Maastrichtu dokladují, že snížená koncentrace glutamátu v myocytech má za následek zhoršenou oxidaci laktátu. Tento efekt zřejmě souvisí s funkcí glutamátu při přenosu protonu přes mitochondriální membránu (tzv. malátový čuněk).
4. malnutrice vede ke sníženým zásobám elektrolytů v lidském organismu, z nichž některé (zejména draslík a hořčík) mají přímý vliv na funkci myokardu. Při depleci těchto elektrolytů dochází velmi často k poruchám převodu srdečního vzruchu a nebo arytmiím.

Z uvedeného vyplývá, že malnutrice může do značné míry negativním způsobem ovlivnit průběh kardiopulmonálního onemocnění. Stav výživy by u uvedené skupiny nemocných měl být sledován a především by měla být zajištěna řádná nutriční podpora v případě, kdy přirozený příjem není možno zajistit.

Postavení Glivecu v terapii Ph (BCR-ABL) + akutních lymfoblastických leukemií

Pavel Žák, Jaroslava Vöglová, Melanie Skořepová, Jaroslav Malý
Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika – OKH

Úvod: Ph chromozom a jeho produkt gen BCR-ABL je prezentován u 19–30 % dospělých pacientů s B-ALL. BCR-ABL u ALL je vysoce nepříznivý prognostický faktor (přežití 3 roky pod 15 %). Fúzní gen BCR-ABL je podkladem pro tvorbu patologické tyrozín-kinázy, která má podstatně vyšší neregulovanou aktivitu. Tato změna je jedním z leukemogenních mechanismů u BCR-ABL+ ALL. Glivec je specifický inhibitor BCR-ABL tyrozín-kinázové aktivity.

Cíl sdělení: Vyhodnocení léčebné odpovědi na Glivec u námi léčených pacientů s Ph(BCR-ABL)+ ALL.

Metodika: Bylo hodnoceno 12 léčebných cyklů s Glivecem u 11 pacientů (6 žen a 5 mužů, medián věku 54 let) s BCR-ABL+ ALL. U 4 pacientů se jednalo o primárně rezistentní ALL, v 8 případech o relaps ALL (2x po alogenní TKB). Léčba byla zahájena podáním 600 mg Glivecu v jedné dávce a byla upravována dle parametrů KO a klinického stavu. Hodnocení bylo provedeno dle běžných kritérií pro kompletní (CR) a partiální remisi (PR). Za příznivou hematologickou odpověď (H+) bylo považováno zlepšení parametrů KO a redukce blastů v kostní dřeni o více jak 50 %.

Výsledky: Hematologická odpověď byla zaznamenána u 8 pacientů, kdy u 4 nemocných se podařilo navodit CR (u 2 pacientů navozena molekulárně genetická remise!) a u 1 pacienta PR. Medián rozvoje maximální terapeutické odpovědi byl 27 dnů. Čas do progresu ALL (byl hodnocen jen u 5 nemocných) byl v rozmezí 14–180 dnů s mediánem 60 dnů. Pro hematologickou toxicitu 3. st. byla dávka redukována nebo došlo k vysazení u 4 pacientů.

Závěry: Glivec je krátkodobě účinný v léčbě primárně rezistentních nebo relabujících BCR-ABL+ ALL. U 33 % léčených byla navozena CR a dva nemocní z této skupiny byli alogenně transplantováni v CR. Vhodnou indikací Glivecu je pokus o dosažení CR před alogenní TKB nebo při relapsu po alogenní TKB při současném podání DLI.

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2004;49(5-6)

**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: prof. 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. Mokry, 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

<http://www.lfhk.cuni.cz/article.asp?nArticleID=253&nDepartmentID=396&nLanguageID=1>

Grafická úprava, lito: Jiří Procházka - JPA (603 446 774, jpahk@tiscali.cz)

Polygrafická výroba: Libor Dvořák, Hradec Králové (775 195 154, tisk.dvorak@wo.cz)

Náklad 300 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v září 2004