

NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

Extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu je život zachraňující metoda léčby u homozygotní familiární hyperlipidemie a těžkých dyslipidemií

Závažná hypercholesterolemie se vyskytuje u nemocných s geneticky podmíněnými defekty metabolismu lipidů, které jsou rezistentní na dietní opatření a farmakoterapii. V těchto případech je indikováno provedení LDL-aferézy. Výsledkem této léčby je zmiřnění procesu akcelerované aterosklerózy, projevující se klinicky snížením anginózních obtíží a poklesem předčasných úmrtí na ischemickou chorobu srdeční. Podrobný přehled eliminačních metod LDL-cholesterolu, výhod a nevýhod, jakož i výsledků léčby těmito procedurami naleznete v článku autorů oddělení klinické hematologie FN Cermanové, Blažka a Bláhy, str. 243.

Preventivní opatření, správné určení příčiny a včasná léčba hypotenze v průběhu hemodialýzy brání rozvoji dalších závažných komplikací

Během hemodialýzy dochází často k poklesu krevního tlaku, nejčastěji způsobeného nepřesně nastavenou optimální hmotností, vysokými mezidia-

lyzačními příbytky u nespolupracujících pacientů nebo přítomností vegetativní neuropatie či kardiovaskulárního onemocnění. Autoři Štefánek, Fixa, Hájková, Herout, Štefánková, Štilec a Zahradník z hemodialyzačního centra fakultní nemocnice probírají v přehledovém článku možné příčiny hypotenze, její diagnostické určení, léčbu, monitorování a preventivní opatření proti vzniku hypotenze, str. 253.

Defekty kostní tkáně vzniklé při onemocněních skeletu nebo při jeho úrazech lze v poslední době vyplnit nebo přemostit nejen biologickými materiály, ale i biokompatibilními umělými implantáty

Přehled možností náhrad kostní tkáně přináší v obsáhlém článku autoři z ortopedické kliniky FN Urban a Šponer. Uvádějí charakteristiky jednotlivých materiálů (kostní štěpy, kovy a jejich slitiny, keramika a sklokeramika, kompozity, plastické hmoty, tkáňová a kostní lepidla), jejich výhody a nevýhody i správné indikace pro jejich použití. Krátce se zmiňují o vlastních prioritních výsledcích experimentálních a klinických prací prováděných s bioaktivními keramickými a sklokeramickými materiály, str. 259.

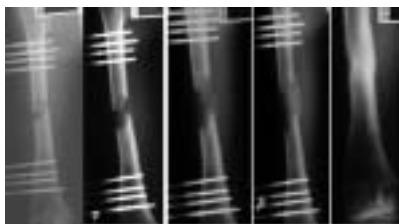
Podávání glutaminu kriticky nemocným s hematologickými chorobami po transplantaci periferních kmenových buněk nelze zatím zařadit do standardu metabolické péče o tyto pacienty

Ve dvou statích se autoři z II. interní kliniky (Sýkorová, Horáček) zabývají významem parenterálního přívodu aminokyseliny glutaminu kriticky nemocným se zvláštním zřetelem na ty z nich, kterým byla provedena transplantace periferních kmenových buněk či kostní dřeně. První část je věnována fyziologické úloze glutaminu v organismu a jeho roli při rozvoji kritických stavů. Druhá práce uvádí přehled klinických studií o aplikaci glutaminu onkologicky nemocným po transplantaci kostní dřeně na ovlivnění hyperkatabolismu a selhání funkce zažívacího aparátu. Prozatímni výsledky většiny studií neprokazují příznivý efekt podávání glutaminu, ani vlastní studie autorů u 44 autologně transplantovaných nemocných s hematologickými malignitami nepotvrdila benefit glutaminu na průběh hospitalizace, ani na četnost relapsů či úmrtí, str. 269.

Požadovanou prodloužení dlouhých kostí stehna a bérce u nestejně délkách dolních končetin je možné docílit

až u 88 % operovaných pacientů

Asymetrie délky dolních končetin představuje pro nemocné nejen kosmetický defekt, ale biomechanicky ovlivňuje celý organismus, zejména asymetricky zatěžuje kyčelní klouby a páteř. Nejčastějšími příčinami nestejně délkách dolních končetin jsou poúrazové stavy, zánětlivá onemocnění a vrozené defekty. Na Ortopedické klinice FN v Hradci Králové (Karpaš) provedli v období let 1984–2000 celkem 59 prodloužení dolních končetin. Průměrné prodloužení bylo 5,4 cm v oblasti femuru a 3,5 cm v oblasti bérce. Jen u 3 nemocných zaznamenali autoři komplikace (2x předčasný srůst, 1x nedostatečnou tvorbu svalku), str. 295.



Prolongace femuru

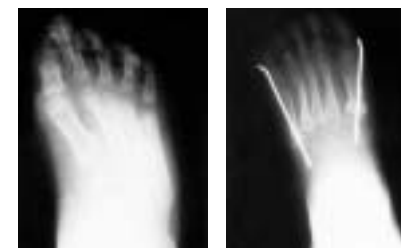
Porucha pasáže zažívacím traktem, krvácení a perforace trávicí trubice jsou nejzávažnějšími komplikacemi koloskopického vyšetření

Výše uvedené komplikace jsou sice vzácné komplikacemi (0,3–3%),

mohou však vést k závažným až smrtelným důsledkům, nejsou-li včas diagnostikovány a adekvátně léčeny. Pracovníci Chirurgické kliniky FN v Hradci Králové (Špaček, Šmejkal, Maršík) prezentují komplikace koloskopii provedených u 3484 pacientů v období mezi lety 1991–2004. Šlo o 8 pacientů s perforací (0,23 %) a 12 nemocných s enterorajií (0,35 %). Zemřel jeden polymorbidní pacient na akutní infarkt myokardu 5. pooperační den, u něhož byl amputován konečník, str. 301.

Reziduální varozitu přednoží po léčbě pes equinovarus lze úspěšně korigovat bazální osteotomií I.–V. metatarzu

Pes equinovarus je jednou z nejčastějších izolovaných vad pohybového aparátu. Ani včasná operace této vady neodstraní varózní postavení přednoží a je nutné provést další operaci k jeho korekci. Lékaři Ortopedické kliniky FN v Hradci Králové (Pellar a Šponer) prezentují výsledky operací korekce reziduální varozity přednoží u 26 dětí. Podrobně popisují operační techniku a dosažené výsledky korekce této vady, str. 307.



Reziduální varozita přednoží

Alkaloidy durmanu jako příčina vnitřní oftalmoplegie

Paréza n. oculomotorius bývá nejčastěji důsledkem různé strukturální patologie (aneurysma, zánět, tumor) v průběhu nervu od jádra v mozkovém kmeni až po očníci. Izolovaná vnitřní oftalmoplegie (paréza m. ciliaris a m. sphincter pupillae) je zapříčiněna kompresí pupilárních vláken orbitální lézí, aneurysmatem či hernií unku. Dr. Vyroubalová, dr. Krajičková a dr. Vítková z Neurologické kliniky FN v Hradci Králové uvádějí 2 případy vnitřní oftalmoplegie, u nichž parézu obou těchto svalů vyvolalo potřísnění oka prsty znečištěnými extraktem z doma pěstovaného durmanu, jehož alkaloidy mají výrazný parasympatolytický účinek. K objasnění příčiny oftalmoplegie u obou nemocných postačila cílená anamnéza, str. 315.

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

Acta Medica 2004 Vol. 47 No. 3

Martin Mojžíšek

Triplex forming oligonucleotides – tool for gene targeting

cells after the in vitro doxorubicin treatment

Jiří Patočka, Vladimír Měrka, Vratislav Hrdina, Radomír Hrdina

Endothelins and sarafotoxins: peptides of similar structure and different function

Ladislav Chrobák, Jindřiška Matysová

Excess of Pappenheimer bodies (siderocytes) in two splenectomized siblings with congenital dyserythropoietic anemia – type II (CDA-II) and iron overload

Dáša Slížová, Petr Šíma, Josef Richter, Otakar Krs, Jana Zavadilová

Stimulation of ileal epithelium growth and regeneration by dietary nucleotide extracts

Iclal Meram, Ali Ihsan Bozkurt, Sahin Kilincer, Birgül Ozcirpici, Servet Ozgur

Vitamin A and β -carotene levels during pregnancy in Gaziantep, Turkey

Kamil Kuča, Vlastimil Dohnal

1,3-bis(2-hydroxyiminomethylpyridinium) propane as the potential reactivator of the acetylcholinesterase inhibited by nerve agents

Demetrio Tamiolakis, Ioannis

Venizelos, Maria Lambropoulou, Athanasia Kotini, Sophia Barbagadaki, Sylva Nikolaidou, Panagiotis Boglou, Nikolas Papadopoulos

Human decidual cells activity in women with spontaneous abortions of probable CMV aetiology during the first trimester of gestation. An immunohistochemical study with CMV-associated antigen

Jiří Kassa, Ivan Samnaliev

Assessment of the therapeutic and anticonvulsive efficacy of a drug combination consisting of trihexyphenidyle and HI-6 in soman-poisoned rats

Mária Siroťáková, Katarína

Schmidtová, Monika Kočíšová
Butyrylcholinesterase – positive innervation of the spleen in rats

Lenka Trnečková, Pavel Šída, Sixtus Hynie, Ivan Krejčí, Zdeněk Hlišák, Věra Klenerová

Effects of two types of restraint stress on the spontaneous behaviour in rats

Karolína Jankovičová, Jan Krejsek, Otakar Kopecký, Jaroslava Voglová, Zuzana Škrabková, Jakub Novosad

The multidrug resistance and apoptosis evaluation in acute myeloid leukemia

Katarína Schmidtová, Mária Siroťáková, Monika Kočíšová, Eva Mechírová

Acetylcholinesterase (AChE) – positive innervation of the guinea-pig spleen

Eva Mechírová, Iveta Domoráková, Marianna Feriková

Visualization of protein aggregation in nerve cells after ischemia/reperfusion by ubiquitin immunohistochemistry and impregnative Nauta method

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

LDL-AFERÉZA A DALŠÍ METODY EXTRAKORPORÁLNÍ ELIMINACE LDL-CHOLESTEROLU

Melanie Cermanová, Martin Blažek, Milan Bláha

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

Summary: LDL apheresis and other methods of extracorporeal elimination of LDL cholesterol.

Low density lipoprotein (LDL) apheresis is a life-saving method of treating patients with homozygous familial hypercholesterolemia and other severe dyslipidemia, refractory to lipid-lowering drugs. LDL-cholesterol can be removed using the classic non-selective plasmapheresis. The modern methods are more selective and effective. The atherogenic particules are eliminated from the plasma by an active capsula. The methods include: immunoadsorption, dextran sulphate adsorption, heparin-induced precipitation of LDL, direct adsorption of lipids (DALI), thermofiltration, cascade filtration. The regular LDL-apheresis treatment is followed by the decreased frequency of angina pain episodes, the reduction of ECG changes during the bicycle ergometry and significant disappearance of tendinous xantomas. All the methods are well tolerated.

Key words: LDL-apheresis; Familial hypercholesterolemia; Immunoadsorption; HELP; DALI

Souhrn: Low density lipoprotein (LDL)-aféza je život zachraňující metoda léčby u homozygotní formy familiární hyperlipidémie a některých dalších forem těžkých dyslipidemií, které jsou rezistentní na medikamentózní léčbu. LDL-cholesterol může být odstraněn klasickou plazmaferézou, modernější metody jsou selektivnější a efektivnější. Aterogenní částice jsou eliminovány průchodem aktivní kolonou či kapslí. Tyto metody zahrnují: imunoadsorpci, adsorpci na dextranulfát, heparinem indukovanou LDL precipitaci, přímou adsorpci pomocí hemoperfuze (DALI), termofiltraci a kaskádovou filtraci. Pravidelná dlouhodobá léčba vede ke snížení anginózních obtíží nemocných, zmírnění ischemických změn při bicyklové ergometrii, vymizení tendinózních xantomů. Všechny popsane metody jsou klinicky dobře tolerovány.

1. Úvod

Slovo aferéza pochází z řečtiny a znamená „odstranění“. LDL-aferéza je jednou z metod extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu. Je užívána jako alternativní přístup v léčbě pacientů se závažnou hypercholesterolémií, kteří jsou rezistentní na farmakoterapii a dietní opatření. Většinu z nich tvoří nemocní s geneticky podmíněnými defekty metabolismu lipidů, jako je familiární hypercholesterolémie (FH) a familiární kombinovaná hyperlipidémie (FCH).

FH je dominantně dědičná choroba, jejíž podstatou je postižení genu pro LDL-receptor. Je popsáno více než 40 druhů mutací genu pro LDL-receptor. Zvýšená hladina LDL-částic v krvi nemocného je příčinou akcelerované aterosklerózy a vede k předčasným úmrtím na ischemickou chorobu srdeční. Heterozygotní jedinci mají cca 50 % normálního počtu funkčních LDL-receptorů, hladina LDL-cholesterolu se pohybuje kolem 9–14 mmol/l. Výskyt v naší populaci je 1:500. Nemocní mívají předčasné aterosklerotické změny cév a mohou mít šlachové xantomy, xantelazmata na víčkách a arcus cornea senilis. Terapie zahrnuje dietní a režimová opatření a medikamentózní léčbu. Pouze u 5 % nemocných konzervativní terapie selhává. Výskyt homozygotních forem je 1:1000000. Můžeme je rozdělit podle počtu funkčních LDL-receptorů, určených vyšetřením na kožních fibroblastech, do dvou skupin. Jedinci s aktivitou LDL-receptoru pod 2 % normální aktivity jsou klasifikováni jako receptor-negativní. Nemocní s aktivitou od 2 do 25 % jsou klasifikováni jako receptor-defektní. Aktivitě reziduálních LDL-receptorů odpovídá i zvýšení hladiny LDL-cholesterolu v plazmě, které dosahuje mezi 16 až 30 mmol/l. Ischemická choroba srdeční se u těchto jedinců vyskytuje již v dětství a mnozí na ni umírají již do 20. roku života. Tito pacienti špatně reagují na konvenční léčbu a zpravidla vyžadují extrakorporální eliminaci LDL-cholesterolu či transplantaci jater. Receptor defektní jedinci mají lepší prognózu.

Familiární defekt apolipoproteinu B (FDB), zvláště mutace ApoB3500Gln se fenotypově projevuje zvýšenými koncentracemi LDL-cholesterolu a je klinicky nerozlišitelná od receptorového defektu. Porucha je charakterizována sníženým odbouráváním LDL-částic a normální funkcí LDL-receptoru. Její frekvence ve střední Evropě je 1:1000, v ostatních populacích je mnohem vzácnější (12). Hladiny LDL-cholesterolu se u různých jedinců pohybují v širokém rozpětí, více než 25 % Evropanů s FDB má hladinu LDL-cholesterolu pod 95. percentilem příslušné populace. Homozygoti FDB mají hladiny LDL-cholesterolu srovnatelné spíše s heterozygoty FH. Progrese aterosklerózy je pomalejší, většina homozygotů FDB je diagnostikována mezi 40 a 60 lety věku (12). Léčba je podobná terapii heterozygotní FH.

Molekulární základ FCH je neznámý, choroba má podklad v geneticky podmíněné zvýšené tvorbě apolipoproteinu B100 (ApoB100). Někteří pacienti jsou však heterozygoty pro deficit lipoproteinové lipázy. Pro chorobu je typická přítomnost různých lipoproteinových genotypů v rámci jedné rodiny, pacient i jeho pokrevní příbuzní mívají zvýšené hodnoty very low density lipoprotein (VLDL) cholesterolu (typ IV), LDL - cholesterolu (typ IIa) či obojího (typ IIb). Porucha bývá součástí metabolického Reavenova syndromu a vyskytuje se u 1–2 % zdravé populace, u nemocných s infarktem

myokardu dosahuje až 10 %. Dietní a režimová opatření zaměřená na snížení hmotnosti jsou základem, u mnohých je však potřebná medikamentózní léčba, jen zřídka je nutná extrakorporální eliminace.

Bylo prokázáno, že dlouhodobá léčba LDL-aferézou prodlužuje život nemocným s familiární hypercholesterolémií a může vést i k regresi aterosklerotických změn (16). Vede k navození ustáleného stavu, charakterizovaného rovnováhou mezi syntézou a odstraňováním cholesterolu. Předpokládá se, že pro regresi aterosklerózy je zásadní počet dní, kdy hladina celkového cholesterolu je pod 5 mmol/l (4,5). Sami jsme pozorovali zmenšování až vymizení kožních a šlachových xantomů, zpomalení až zastavení progresu aterosklerotických plátů a vymizení symptomů angina pectoris. Tyto poznatky jsou ve shodě s dalšími autory (11).

1.1 Indikace k dlouhodobé terapii LDL-aferézou

K dlouhodobé léčbě extrakorporální eliminací LDL-cholesterolu jsou indikováni všichni homozygoti familiární hypercholesterolémie (3). V USA jsou podle *Food and Drug Administration* (FDA) indikováni homozygoti FH s hladinou LDL-cholesterolu >13 mmol/L, což splňují prakticky všichni tito pacienti, dále funkční heterozygoti FH s LDL-cholesterolem >7,8 mmol/L bez ischemické choroby srdeční (ICHS) nebo nad 5,2 mmol/L s ICHS (17). Kritéria mohou být splněna až po šesti měsících přísné diety a maximální medikamentózní léčby.

1.2 Vývoj extrakorporálních eliminačních metod LDL-cholesterolu

V roce 1967 publikoval de Gennes v Paříži první sdělení o použití plazmaferézy jako krajní metody v léčbě homozygotů FH; do klinické praxe byla plazmaferéza uvedena Thompsonem v roce 1975. Plazmaferéza se stala základem rozvoje dalších eliminačních metod, odstraňujících LDL-částice víceméně selektivně. První pokusy zahrnovaly extrakorporální interakci plné krve s heparinem vázaným na agarózu. Metoda se dnes již neuvžívá. V roce 1981 Stoffel zkombinoval proces oddělení plazmy z plné krve pomocí separátoru krevních tělísek, užívaného do té doby při plazmaferéze, a perfuzi takto získané plazmy kolonou obsahující protilátky proti LDL-částicím. Do klinické praxe uvedl tuto metodu Borberg (8). Během několika následujících let vznikaly další metody jako heparinem indukovaná precipitace LDL-cholesterolu (HELP - Heparin Induced extracorporeal LDL-Precipitation), vyvinutá Wielandem a Seidlem v roce 1983 (18), chemo-adsorpce na dextran-sulfát, popsaná Yokoyamou (19) na konci 80. let, kaskádová filtrace navržená Agashim (1) a termofiltrace, kterou uvedl do praxe Nose v r. 1985 (13). Nejnovější metodou je přímá adsorpce lipoproteinů pomocí hemoperfuze, užívající nehemolytický adsorbent, který umožňuje promývání kolony plnou krví (7). Byla uvedena do praxe společností Fresenius v roce 1996.

2. Techniky užívané v současnosti

2.1 Plazmaferéza

Principem plazmaferézy je odstranění plazmy obsahující nežádoucí součásti. Plazma je z plné krve oddělena buď pomocí centrifugace, pracující na podkladě rozděl-

lení jednotlivých složek krve podle jejich specifické hmotnosti, nebo membránové separace plazmy, která spočívá v použití membrán o definované velikosti pórů zadržujících krevní tělíska. Oddělená plazma je hrazena roztoky krystaloidů, náhradními koloidními roztoky, albuminem nebo dárcovskou plazmou. Nevýhodou metody je neselektivita eliminace aterogenních částic a zátěž cizorodou bílkovinou. Při déletrvající léčbě dochází k závažným ztrátám imunoglobulinů, hormonů, transportních proteinů, stopových prvků. Odstraňování high density lipoprotein (HDL) cholesterolu může vést ke snížení antiaterogenního efektu léčby. K léčbě terapeutickou plazmaferézou jsou indikováni i nemocní s hyperlipoproteinémií genotypu III a V dle Fredricksona včetně pacientů v hyperlipidemické krizi. Rychlý pokles vysokých koncentrací chylomikér a VLDL vede k úpravě mikrocirkulace, a zabraňuje tak vzniku břišní krize či pankreatitidy.

Jako antikoagulans se při centrifugačních metodách obvykle užívá ACD, při membránové separaci plazmy heparin. Rychlost průtoku krve se volí cca 50–80 ml/min., průtok plazmy činí 25–35 ml/min. U většiny nemocných postačí periferní venózní vstupy z kubitální žíly, u pacientů s deficitem periferních žil je volen centrální žilní vstup či arteriovenózní fistule.

Tato metoda je na našem pracovišti používána od konce 70. let. Její účinnost jsme před léty prokázali na souboru 9 nemocných s FH a FCH, 4 muži a 5 žen s věkovým průměrem 50 let (38–56 let), u nichž selhaly konzervativní léčebné postupy. Přesto, že se jedná o relativně jednoduchou a dostupnou metodu, vedoucí k rychlé redukci patologické substance, je pro své nežádoucí účinky nahrazována metodami selektivnějšími, pracujícími na podkladě imunitní či fyzikálně-chemické interakce mezi aktivním povrchem eliminačního média a hlavním lipoproteinem LDL-částic – ApoB100 – nebo na principu filtrace podle velikosti částic. Imunitní adsorpci zajišťují protilátky proti imunogenním strukturám ApoB100, fyzikálně-chemické interakce spočívají ve vazbě kladně nabitých molekul ApoB100 se záporně nabitými řetězci organických látek (dextransulfát, heparin, polyakrylát). Tato elektrostatická interakce je obdobou vazby LDL-částice na LDL-receptor, který je taktéž polyaniontem.

2.2 Imunoadsorpce (IA; terapeutická afinitní chromatografie)

Je nejstarší ze selektivních metod. Využívá interakci protilátek namířených proti antigenním strukturám ApoB100. Tento princip zajišťuje vysokou selektivitu eliminace. Přístrojový systém se skládá ze separátoru krevních tělísek pracujícím na principu buď centrifugace, nebo filtrace a automatického adsorpčně-desorpčního automatu (ADA), jehož součástí jsou dvě adsorpční kolony, obsahující polyklonální ovčí protilátky proti lidskému ApoB100, navázané na sefarózový gel. Průtok plazmy je 30–50 ml/min. K antikoagulaci je užíván heparin a citrát (ACD-A[®], Baxter). Každý nemocný má svůj pár kolon, které jsou určeny k mnohonásobnému užití. Kolony jsou skladovány v lednici při teplotě 4 °C, naplněné azidem sodným, který je před dalším užitím pečlivě odstraněn. Zatímco jedna kolona je promývána pacientovou plazmou, druhá prodělává regeneraci pomocí vymývacího roztoku obsahujícího glycinový pufr. Proces je řízen adsorpčně-desorpčním automatem. Možnost střídavě plnit a vymývat kolony podle aktuální potřeby vede k teoreticky nekonečné adsorpční kapacitě systému. Léčba může být „ušita“ na míru

příslušnému nemocnému a délka jednoho sezení se různí podle vstupní hladiny cholesterolu. LDL-cholesterol může být snížen na normální či subnormální hodnotu. HDL-cholesterol není významně ovlivněn. Protilátky proti ovčím imunoglobulinům jsou detekovány u většiny nemocných, jejich přítomnost však nemá klinický efekt.

Jak bylo výše zmíněno, výhodami tohoto systému je především vysoká specifita eliminace, velká adsorpční kapacita, nízká frekvence vedlejších reakcí a dobrá kompatibilita imunoadsorpčních kolon s různými druhy technického zařízení, užívanými běžně na transfuzních stanicích. Procedura je velmi dobře tolerována. Na Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice v Hradci Králové užíváme tuto metodu u 8 nemocných s FH a FCH, přístrojové vybavení zahrnuje separátor COBE Spectra (USA) a ADA Medicap (Německo). Naše klinické zkušenosti jsou obdobné, nežádoucí reakce jsou vzácné a mírné a jsou představovány nejčastěji projevy citrátové toxicity.

2.3 Adsorpce na dextransulfát (DSA)

Nizkomolekulární dextransulfát kovalentně navázaný na celulózu váže VLDL, LDL a Lpa prostřednictvím elektrostatické interakce mezi kladným nábojem ApoB100 a záporným nábojem řetězců dextransulfátu, nikoli však HDL. Plazma je získávána membránovou filtrací, která účinněji odstraňuje trombocyty než metody centrifugační. Při jejich užití může zvýšený počet destiček vést k blokadě afinitní kolony. Antikoagulace je zajištěna heparinem. Také u této metody je užívána dvojice kapslí, které se střídají v pracovním a regeneračním cyklu. Studie ukazují akutní pokles LDL-cholesterolu o 75–80 % a Lpa o 65–70 % (10). Koncentrace fibrinogenu není podstatněji ovlivněna. Pacienti s familiárním defektem ApoB100 vykazují podobný pokles LDL-cholesterolu jako nemocní s normálním ApoB100, léčeni stejnou metodou. Nežádoucí reakce jsou vzácné. U části nemocných, zpravidla léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), dochází během aferézy k anafylaktoidním reakcím. Vysvětlením je fakt, že negativně nabitý povrch média způsobuje kontaktní aktivaci FXII, který konvertuje prekallikrein na kallikrein, štěpící HMW kininogen za vzniku bradykininu. Ten je potentním mediátorem zánětu, který může indukovat vznik angioedému, abdominálních křečí, zvracení, bolesti na hrudi, bronchospasmů, hypotenze až šoku. ACEI blokují katabolismus bradykininu. Nejčastějším řešením je přerušit podávání ACEI před procedurou. Obdobné reakce byly popsány u pacientů s ACEI léčených imunoadsorpcí na stafylokokový protein A nebo LDL-aferézou užívající celulózoové kolony.

2.4 Heparinem navozená extrakorporální precipitace LDL částic (Heparin induced Extracorporeal LDL Precipitation; HELP)

Principem je elektrostatická interakce mezi heparinem a ApoB100 při sníženém pH, které zvyšuje počet kladných nábojů v molekule ApoB100 a vede k precipitaci s heparinem. Ta při fyziologickém pH nenastává. Precipitát je následně odstraněn filtrem. Zbýlý heparin je adsorbován v koloně a pH je upraveno bikarbonátovou dialýzou. Systém byl zkombinován s hemodialýzou.

Pokles LDL-cholesterolu a Lp(a) je cca 60 %, fibrinogen, který též precipituje, klesá asi na polovinu (9). Nežádoucí účinky jsou lehké a nejsou časté. Krvácivé komplikace

u nemocných bez koagulopatií nebyly pozorovány, mohou se však vyskytnout u nemocných s hypofibrinogémií nebo jinými koagulopatiemi a mohou limitovat užití této metody. Vysoká účinnost této metody ve snížení hladiny fibrinogenu umožňuje využívat ji u akutních koronárních syndromů za účelem redukce viskozity krve a odstranění často zvýšené hladiny fibrinogenu, která je považována za nezávislý rizikový faktor vzniku aterosklerózy. Zajímavý je pokles nálože RNA viru hepatitidy C během HELP procedury.

2.5 Přímá adsorpce lipoproteinů pomocí hemoperfuze (Direct Adsorption of Lipids; DALI; LDL-hemoperfuze)

Užití nehemolytického polyanionického adsorberu, akrylátu vázaného na polyakrylamid, umožňuje promývání kolony plnou krví. Vynechání úvodní separace plazmy zjednodušuje technické vybavení na jeden pracovní okruh a urychluje celý proces. Antikoagulace je zpočátku zajištěna heparinem, v průběhu procedury pomocí ACD-A. Promytí jednoho objemu krve nemocného sníží hladinu LDL-cholesterolu a Lp(a) o 40–45 %, 1,6násobku objemu krve o 66–77 % u LDL-cholesterolu a o 59–73 % u Lp(a) (8). HDL-cholesterol a fibrinogen klesají nesignifikantně. U homozygotů FH může být kapacita standardního adsorberu (DALI 500) nedostatečná a je třeba užít adsorbéry s vyšší kapacitou (DALI-750, DALI-1000). Klinická tolerance je velmi dobrá, nejčastějšími nežádoucími reakcemi byla hypotenze a parestézie jako následek citrátové toxicity. Při užití low-dose antikoagulace (ACD-A 1:40) místo obvykle užívané koncentrace (1:20) nebyly projevy citrátové toxicity pozorovány. Aktivace leukocytů a komplementu při průchodu kapslí je minimální.

2.6 Kaskádová filtrace

Plazma je oddělena od krevních tělísek primárním filtrem, poté je perfundována přes sekundární filtr, který nepropustí molekuly o velikosti nad 500000–1000000 Daltonů, velikost pórů se liší podle typu systému. Zachycuje tudíž i LDL-částice (molekulová hmotnost 2400000 Daltonů) a fibrinogen. Zlepšuje tím rheologické vlastnosti krve. Tento efekt může být užitečný u akutních koronárních syndromů nebo při zahajování léčby LDL-aférezou. Jedná se o semiselektivní metodu.

2.7 Termofiltrace

Plazma je oddělena běžnou separací, poté je ohřata na 40 °C a posléze filtrována přes druhou membránu, která zachycuje VLDL- a LDL-cholesterol, na rozdíl od HDL-cholesterolu. Po ochlazení se na tělesnou teplotu je plazma vrácena pacientovi.

3. Srovnání nejčastěji užívaných metod

Některá data ukazují, že IA, DSA a HELP jsou metody srovnatelně účinné ve snižování LDL-cholesterolu s průměrnou redukcí o 62 %, 65 %, resp. 59 %, při jedné proceduře (14). Podle jiné studie jsou IA a DSA stejně účinné a obě mírně účinnější než DALI – snižují LDL-cholesterol o 82 %, resp. 84 %, oproti 77 % u DALI (15). Jiná studie neshledala signifikantní rozdíly mezi IA a DALI ve změnách LDL, HDL a triacylg-

Tab. 1: Přehled metod extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu.

Metoda	Výhody	Nevýhody
Plazmaferéza	Rychlá eliminace Technicky nenáročná Široce dostupná	Neselektivní – ztráty ostatních součástí plazmy Zátěž cizorodou bílkovinou Nebezpečí přenosu infekce
IA	Vysoce selektivní (specifická) Vysoce efektivní Možnost retivní Možnost regenerace kapsle Velká adsorpční kapacita Nemá významné vedlejší účinky Kompatibilní s různými druhy separačních technik	Finanční náročnost
HELP	Efektivní Nemá významné vedlejší účinky	Technická náročnost Semiselektivní
DSA	Selektivní, efektivní Nemá významné vedlejší účinky (kromě reakce při užívání ACEI) Možnost regenerace kapsle	Technicky náročná Nutnost přerušovat podání ACEI
DALI	Selektivita Technicky nejjednodušší – pracuje s plnou krví bez předchozí separace plazmy Nemá významné vedlejší účinky	Limitovaná kapacita Finanční náročnost
Kaskádová filtrace	Technicky nenáročná Nemá významné vedlejší účinky	Ztráty některých součástí plazmy Nízká efektivita
Termofiltrace	Selektivní Vysoce účinná	Nejasný účinek vysoké teploty na makromolekuly

lyceridů (2). DSA a DALI mohou snižovat HDL-cholesterol méně než IA (15). Při kalkulaci váženého průměru z výsledků několika studií vychází pokles HDL spíše vyšší u HELP než u DSA a DALI. Redukce Lp(a) při jednom sezení byla 59 % u IA oproti 29 % u DALI (2), podle jiných autorů byla u IA, DSA, HELP i DALI srovnatelná (15) a pohybovala se v průměru kolem 60 %. V případě IA je třeba promýt větší objemy plazmy k dosažení stejného poklesu LDL-cholesterolu než u DSA. U IA však není množství promyté plazmy limitováno, adsorpční kapacita, daná střídáním dvou pracovních kolon, je téměř nekonečná. Naopak u metody HELP je množství promyté plazmy limitováno omezenou kapacitou filtru a nebezpečím pramenicím ze snížení hladiny fibrinogenu. HELP je vzhledem k nutnosti odstranění precipitátu a zbylého heparinu technicky náročnější než metody založené na adsorpci. DALI je naopak technicky nejjednodušší. IA

je v eliminaci LDL-částic nejselektivnější. Klinicky zjevné nežádoucí reakce, vyjma obtíží se zajištěním venózního přístupu, nejsou časté a jsou většinou nevýznamné. Prakticky jedinou závažnou příhodou je anafylaktoidní reakce během DSA u nemocných léčených ACEI. Tomuto stavu se dá předejít přerušením podávání ACEI před aferézou, záměnou antikoagulantu heparinu za inhibitor proteáz nafamostat mesilat a v úvahu připadá též záměna ACEI za antagonisty angiotenzinového receptoru 1. Tato reakce byla popsána i u DALI. Přehled užívaných metod je shrnut v tabulce 1.

4. Závěr

Extrakorporální eliminace cholesterolu je indikována u omezené skupiny pacientů s vysokou hladinou cholesterolu a velkým rizikem progresu aterosklerózy navzdory konzervativní léčbě. Je bezpečnou metodou zlepšující prognózu a kvalitu života těchto nemocných. Umožňuje dokonce regresi sklerotických plátů. Je jedinou účinnou léčbou u homozygotů familiární hypercholesterolemie.

Literatura

1. Agashi T, Kaneko J, Hasuo Y et al. Double filtration plasmapheresis with no or minimal amount of blood derivative for substitution. In: Sieberth HG, eds. Plasma exchange, plasmapheresis - plasmaseparation. New York, Stuttgart: Schattauer, 1980:53-7.
2. Baumbauer R. Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods. *Artif Organs* 2002;26(2):133-9.
3. Bláha, M. Extracorporeal LDL-cholesterol elimination in the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Acta Med (Hradec Králové)* 2003;46(1):3-7.
4. Bláha V, Zadák Z, Bláha M et al. Klinické využití imunoadsorpcí LDL-aferézy v léčbě hypercholesterolemie. *Diabetol Metabol Endokrinol Výživa* 2001;4(Suppl. 4):36.
5. Borberg H. LDL-apheresis and LDL-Elimination Therapies. In: European School of Haematology, eds. 2nd Seminar of Applied Technology in Haemapheresis (Proceedings), Paris: ESH 1997:1-8.
6. Borberg H, Gaczkowski A, Hombach V et al. Treatment of familial hypercholesterolemia by means of specific immunoadsorption. *J Clin Apheresis* 1988;4:59-65.
7. Bosh T, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Lipid apheresis by hemoperfusion: in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993;17:640-52.
8. Drager LJ, Julius U, Kraenzle K et al. DALI-the first human whole blood low-density lipoprotein and lipoprotein(a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* 1998;28:994-1002.
9. Eisenhauer T, Schuff-Werner P, Armstrong VW et al. Simultaneous heparin-induced extracorporeal LDL precipitation and haemodialysis: first clinical experience. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1991;37:M494-6.
10. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW et al. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. *Am J Cardiol* 1992;70:1010-6.
11. Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T et al. LDL-apheresis- atherosclerosis regression study (LA-ARS): Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996a;93:1826-35.
12. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: A review, including some comparisons with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1993;104:1-18.
13. Nose Y, Usami M, Malchesky PS et al. Clinical thermofiltration: initial application. *Artif Organs* 1985;9:425-7.
14. Richer WO, Donner MG, Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with hypercholesterolemia: a long-term evaluation. *Ther Apher* 1999;3:203-8.

15. Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM et al. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;151:493-9.
16. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated by plasma exchange. *Br Med J* 1985;291:1671-3.
17. Vella A, Pineda AA, O'Brien T. Low density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1039-46.
18. Wieland H, Seidel D. A simple method for precipitation of low density lipoproteins. *J Lipid Res* 1983;24:904.
19. Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1985;5:613-22.

*MUDr. Melanie Cermanová,
Fakultní nemocnice, II. interní klinika,
Oddělení klinické hematologie,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: Melanie.C@seznam.cz*

VYŠETŘENÍ NĚKTERÝCH NÁDOROVÝCH MARKERŮ V BRONCHOALVEOLÁRNÍ LAVÁŽI MŮŽE PŘÍSPĚT K ODLIŠENÍ MALIGNÍCH OD ZÁNĚTLIVÝCH INTERSTICIÁLNÍCH PROCESŮ

Primární plicní karcinom se kromě typického radiologického obrazu či infiltrátu může projevit nálezem mnohočetných nodulací nebo difuzním plicním procesem. Tyto dvě formy lze jen obtížně odlišit od jiných, nemaligních intersticiálních procesů (např. nodulární sarkoidózy, exogenní alergické alveolity). Autoři Lošťáková a Kolek vyšetřili 111 pacientů s radiologickými známkami difuzního plicního postižení, u nichž stanovovali v bronchoalveolární laváži některé nádorové markery: CYFRA 21-1, neuron specifická enoláza (NSE), karcinoembryonální antigen (CEA), tkáňový polypeptidový antigen (TPA). Výsledky vyšetření prokázaly statisticky významně vyšší hodnoty CYFRA 21-1 a TPA ve skupině 37 nemocných s maligními difuzními procesy plic. Přestože senzitivita a specificita vyšetření jednotlivých markerů značně kolísala, lze využít vyšetření nádorových markerů v bronchoalveolární laváži jako pomocnou metodu v diferenciální diagnostice těchto stavů.

Lošťáková V, Kolek V. Diagnostický přínos stanovení nádorových markerů CYFRA 21-1, NSE, TPA a CEA v bronchoalveolární laváži u pacientů s podezřením na maligní plicní diseminaci. *Stud Pneumol Phtiseol* 2004;64:124-8.

B. Král

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

PŘÍČINY HYPOTENZE BĚHEM HEMODIALÝZY

*Josef Štefánek¹, Petr Fixa¹, Jozefína Štefánková², Božena Hájková¹,
Vladimír Herout¹, Roman Štílec¹, Jirí Zahradník¹*

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Klinika gerontologická a metabolická¹, II. interní klinika²

Summary: The causes of hypotension during hemodialysis.

Hypotension belongs to the most frequent complications of a dialysis treatment. There are many causes of this condition, most often wrongly set optimal weight, high interdialysis weight gain in a non-compliant patient, preexisting heart disease and vegetative neuropathy. Optimal weight assessment and possibilities of intradialysis hypotension prevention and treatment are also discussed.

Key words: Hemodialysis; Hypotension

Souhrn: Hypotenze představuje velmi častou komplikaci dialyzační léčby. Příčin je celá řada, nejčastěji je to špatně nastavená optimální hmotnost, vysoké mezidialyzační příbytky u nespolupracujícího pacienta, preexistující kardiální léze a vegetativní neuropatie. V článku je diskutována problematika stanovování optimální hmotnosti a možnosti prevence a léčby hypotenze během hemodialýzy.

Úvod

Hypotenze představuje jednu z nejběžnějších komplikací hemodialyzační léčby. Přestože její léčba je většinou jednoduchá, spočívá v doplnění intravaskulárního volumu a zpomalení rychlosti ultrafiltrace, nese s sebou nejen často výrazné subjektivní obtíže pacienta, ale může být i nebezpečná, zvláště u pacientů např. s ischemickou chorobou srdeční či cerebrovaskulární insuficiencí.

Existují dva základní typy hypotenzních pacientů:

- pacienti s epizodickou hypotenzí, která se objevuje ke konci dialýzy a je spojena často s výraznými subjektivními obtížemi

- chronická hypotenze, trvá po většinu doby hemodialýzy, většinou bez subjektivních obtíží

Hlavní příčiny vzniku hypotenze:

1. vysoká ultrafiltrace (5), špatně nastavená optimální hmotnost
2. rychlý pokles osmolality plazmy (5)
3. vegetativní neuropatie (4)
4. u pacientů s preexistujícím kardiálním postižením
5. užití acetátového pufru (8)
6. antihypertenzní terapie, hlavně betablokátory
7. požití jídla těsně před nebo během hemodialýzy (1)
8. reakce na dialyzační membránu
9. snížená citlivost na katecholaminy (3)
10. zvýšená endogenní produkce vazodilatačně působících látek - NO (15), adenosin (13)
11. vysoká hladina magnézia v dialyzátu (12)
12. pozitivní tepelná bilance během dialýzy
13. akutní stavy (komplikace) nesouvisející s hemodialýzou, např. krvácení do trávicího traktu, akutní infarkt myokardu apod. (7,14)

Velký mezidialyzační příbytek vyžadující zvýšení ultrafiltrace je nejčastěji způsoben špatnou spoluprací pacienta, nedostatečnou dialyzační dávkou nebo špatně nastavenou optimální hmotností.

Osmolalita plazmy závisí především na koncentraci natria, glukózy a bílkovin v plazmě. Při rychlém poklesu osmolality plazmy se osmolalita extravaskulární tekutiny mění pomaleji, a proto dochází k přestupu tekutin z cév do intersticia a buněk, a tím k poklesu intravaskulárního volumu. Rychlost poklesu závisí na vstupní koncentraci výše uvedených látek, rychlosti průtoku dialyzátu a krve dialyzátorem, propustnosti membrány, složení dialyzačního roztoku, profilování natria v roztoku.

Hypotenze během hemodialýzy je častější u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, s anamnézou srdečního selhávání, s nízkou ejekční frakcí levé komory dle ultrazvuku nebo s kardiomegalií na rentgenu (RTG) plic. U těchto pacientů je snížena kardiální rezerva (12). Tu je možno zvýšit pomocí zvýšení koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku. Periferní vaskulární rezistence stoupá při použití studeného dialyzačního roztoku (6,9) a s korekcí anémie.

Acetátový pufr byl již téměř vytlačen pufrem bikarbonátovým. Acetát způsobuje vazodilataci, která se může podílet na vzniku hypotenze (8), a přímo negativně ovlivňuje metabolismus myokardu. Dále může aktivovat uvolňování oxidu dusnatého, který působí jako antagonist katecholaminů na periferních cévách (15).

Požití potravy během hemodialýzy vede k vazodilataci splanchniku (1), a tím zvyšuje riziko vzniku hypotenze.

Bazální hladina noradrenalinu je u pacientů se zvýšeným sklonem k hypotenzii vyšší, při snížení intravaskulárního volumu však stoupá méně než u ostatních nemocných. U těchto pacientů došlo k down-regulaci alfa-1 receptorů sympatiku.

Vegetativní neuropatie je další příčinou hypotenze během hemodialýzy. Za fyziologických okolností při poklesu intravaskulárního volumu organismus reaguje jednak vazokonstrikcí velkých cév, tachykardií a zvýšením inotropie, jednak vazokonstrikcí arteriol. Díky ní se snižuje filtrační tlak v kapilárách a tekutina je nasávána zpět do krevního řečiště. V případě neuropatického postižení mohou být oba tyto mechanismy narušeny.

Pro vliv vegetativní neuropatie na vznik hypotenze svědčí i to, že u diabetiků, u kterých je většinou přítomna kromě neuropatie uremické i neuropatie diabetická, je výskyt hypotenze během hemodialýzy větší (5). Naopak může být u pacienta zvýšená senzitivní Bezoldův-Jarischův reflex (2), při jeho aktivaci dojde náhle k poklesu tonu sympatiku a vzestupu tonu parasympatiku.

Další možností může být přehřívání organismu během hemodialýzy. Příčinou může být jednak hemodialýza proti „teplejšímu“ dialyzačnímu roztoku, jednak snížené ztráty tepla kůží při vazokonstrikci periferie při ultrafiltraci.

Určování optimální hmotnosti

Určování optimální hmotnosti u dialyzovaných pacientů představuje trvalý a dosud neuspokojivě vyřešený problém v nefrologii. Klasická definice říká, že optimální hmotnost je taková nejnižší hmotnost pacienta, při které ještě nemá pacient hypotenzii nebo jiné nesnesitelné obtíže, např. křeče. Tato definice však zřejmě není definitivní, protože se začíná ukazovat, že např. u pacientů se zachovanou reziduální funkcí ledvin je přílišné snížení optimální hmotnosti, většinou s úmyslem korekce krevního tlaku, nežádoucí, protože vede k rychlejšímu zániku reziduální funkce ledvin.

Optimální hmotnost je dosud nastavována nejčastěji pomocí metody „pokusu a omylu“, postupně se snižuje až do té doby, kdy se objeví symptomy hypohydratace, a poté se optimální hmotnost o trochu zvýší. K posouzení stavu hydratace se užívá také fyzikální vyšetření a RTG plic. Přesto se již řadu let hledá objektivnější metoda k posouzení stavu hydratace pacienta. Zkoušela se multifrekvenční bioimpedance (11). Výsledky této metody jsou však kontroverzní. Prakticky všichni autoři pozorovali korelaci mezi dosaženou ultrafiltrací a změnou celkové tělesné vody pomocí bioimpedance, ale často byla tato hodnota výrazně nadhodnocena. Navíc se zdá, že hodnoty jsou ovlivněny již pouhou změnou polohy těla. Tyto nedostatky se pokoušeli někteří autoři řešit pomocí segmentární (jako protiklad celotělové) bioimpedance, avšak ani tyto výsledky nebyly jednoznačné.

Další metodou, která se zkoušela při určování optimální hmotnosti, bylo měření průměru dolní duté žíly u dialyzovaných pacientů pomocí ultrazvuku. I zde je silná korelace mezi změnou průměru dolní duté žíly před a po dialýze a ultrafiltrací. Tyto hodnoty však mohou být zkresleny, protože v období od konce dialýzy po další asi dvě hodiny dochází k mobilizaci tekutin z intersticia a k nasávání do krve, proto průměr dolní duté žíly těsně po dialýze odpovídá spíše dosaženému poklesu intravaskulárního objemu. Navíc jsou v hodnotách průměru dolní duté žíly výrazné interindividuální rozdíly, proto na základě jednorázového měření nelze posoudit stav hydratace (10).

Z dalších metod našla širší uplatnění opět metoda kontinuálního měření intravaskulárního objemu (spíše odpoví na otázku, jak daná ultrafiltrace při určité opti-

mální hmotnosti pacienta oběhově zatíží, než zda je to opravdu jeho optimální hmotnost.

Teprve relativně nedlouho je možno přímo monitorovat měnící se intravaskulární objem, a tím posoudit rychlost mobilizace extravaskulární vody. Principem tohoto monitorování je velmi přesné kontinuální, nejčastěji fotometrické monitorování hladiny hematokritu. Tím je možno detekovat změnu intravaskulární vody již o 20 ml. Toto vyšetření předpokládá stále celkové množství červených krvinek, proto se nedá použít u krvácejícího pacienta, nebo pokud pacient dostane během hemodialýzy krevní převod. Z výsledku vyšetření se nedá přesně určit, zda je daná hmotnost pro pacienta optimální, ale je možno říci, zda pokles intravaskulárního volumu (a tedy rychlost ultrafiltrace a pokles osmolality) je přiměřený, příliš vysoký nebo je naopak možno ultrafiltraci zvýšit. Pokud není pacient výrazněji převodněn, pokles intravaskulárního volumu by se měl za celou čtyřhodinovou hemodialýzu pohybovat kolem 10 % a rychlost poklesu by neměla přesáhnout 5 % za hodinu. Pomocí vyšetření je také možno pro pacienta vybrat optimální profil ultrafiltrace či natria (viz dále).

Terapie a prevence hypotenze během hemodialýzy

Léčba jedné epizody hypotenze během dialýzy obvykle nepředstavuje větší problém, většinou stačí zastavení ultrafiltrace, intravenózní podání fyziologického roztoku či lépe 10% roztoku NaCl, výjimečně je nutné podat volum expandující roztoky. Daleko složitější je však otázka, jak vzniku hypotenze předcházet. Je známo, že časté hypotenze jsou negativním prognostickým faktorem přežívání dialyzovaných pacientů, i když toto číslo je samozřejmě ovlivněno i tím, že větší sklon k hypotenzii mají polymorbidní pacienti, kardiaci a diabetici, jejichž prognóza je horší než ostatních pacientů.

Některé faktory nejsme schopni ovlivnit téměř vůbec. I přes opakovanou a důraznou edukaci mají někteří pacienti sklon k vysokým mezidialyzačním příbytkům. Ke snížení pocitu žízně bylo zkoušeno omezení solení a podávání ACE inhibitorů, avšak většinou bez většího efektu. Hypotenze se však může objevit i u pacientů s „přiměřenými“ příbytky (tj. cca do 3–5 % optimální hmotnosti). Pokud jednoduchá opatření, jako vysazení antihypertenzní terapie, chladnější dialyzát, vyšší koncentrace kalcia a sodíku v dialyzátu, užití bikarbonátového dialyzačního roztoku nepomáhají, přichází v úvahu zvýšení optimální hmotnosti a úprava dialyzačního režimu (např. prodloužení dialýz nebo zvýšení frekvence dialýz). Nejsložitější je situace u pacientů, kteří mohou mít klinické známky převodnění, a přesto mají během dialýz hypotenzii. Vzniku hypotenze u těchto pacientů můžeme předcházet užitím tzv. profilů ultrafiltrace či koncentrace sodíku v dialyzátu. Profil znamená, že se ultrafiltrace či koncentrace sodíku bude měnit během dialýzy. V případě ultrafiltrace, např. vysoká ultrafiltrace v úvodu s postupným poklesem, nárazová vysoká ultrafiltrace střídající se s obdobími bez ultrafiltrace k mobilizaci tekutin z intersticia apod., může snížit výskyt hypotenze a zlepšit toleranci dialýzy. Obdobně v případě sodíku je možné definovat postupný pokles nebo střídavé zvyšování a snižování koncentrace sodíku, to opět může usnadnit osmotické nasávání tekutin z intersticia. Ještě účinnější je využití zpětnovazebného řízení ultrafiltrace podle poklesu intravaskulárního objemu pomocí modulu dialyzačního monitoru BVM (blood

volume measurement). V nejsložitějších případech přichází v úvahu i invazivní změření centrálního žilního tlaku či tlaku v zaklíněné větvi arteria pulmonalis.

Závěr

Léčba a prevence hypotenze během dialýzy a určování optimální hmotnosti patří mezi nejčastěji řešené úkoly v chronickém dialyzačním programu. I když již o této problematice mnoho známe, stále zůstává řada otázek. Samotné určení optimální hmotnosti není doposud uspokojivě dořešeno. V určování optimální hmotnosti nám mohou pomoci, kromě fyzikálního vyšetření a rentgenu plic, i sofistikovanější metody, jako je kontinuální měření relativních změn intravaskulárního objemu, multifrekvenční bioimpedance a ultrazvuk dolní duté žíly. Prevence zahrnuje režimová opatření, úpravy dialyzačního režimu, užití dialyzačních profilů a zpětnovazebného řízení ultrafiltrace.

Literatura

1. Barakat MM, Zeenat MN, Yu AW et al. Hemodynamic effects of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1813–5.
2. Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(12):2577–84.
3. Botey A, Gaya J, Montoliu J et al. Postsynaptic adrenergic unresponsiveness in hypotensive haemodialysis patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981;18:586–91.
4. Calvo C, Maule S, Mecca F et al. The influence of autonomic neuropathy on hypotension during hemodialysis. *Clin Auton Res* 2002;12(2):84–7.
5. Degoulet P, Réach I, Di Giulio S et al. Epidemiology of dialysis induced hypotension. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981;18:133–8.
6. Dheenan S, Henrich WL. Preventing dialysis hypotension: a comparison of usual protective maneuvers. *Kidney Int* 2001;59(3):1175–81.
7. Henrich WL. Hemodynamic instability during hemodialysis. *Kidney Int* 1986;30:605–9.
8. Jacob AD, Elkins N, Reiss OK et al. Effects of acetate on energy metabolism and function in isolated perfused rat heart. *Kidney Int* 1997;52:755–8.
9. Jost CM, Agarwal R, Khair el Din T et al. Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in „problem“ dialysis patients. *Kidney Int* 1993;44(3):606–12.
10. Krepel HP, Nette RW, Akcahuseyin E et al. Variability of relative blood volume during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(5):673–9.
11. Lopot F, Nejedly B, Novotna H et al. Age-related extracellular to total body water volume ratio (Ecv/TBW)—can it be used for „dry weight“ determination in dialysis patients? Application of multifrequency bioimpedance measurement. *Int J Artif Organs* 2002;25(8):762–9.
12. Rakash NR, Danzinger RS. Dialysate magnesium concentration predicts the occurrence of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1496–500.
13. Shinzato T, Miwa M, Nakai S et al. Role of adenosine in dialysis-induced hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1987–92.
14. Van Der Sande FM, Kooman JP, Leunissen KM. Intradialytic hypotension – new concepts on an old problem. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1746–51.
15. Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG et al. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1995; 23:35–7.

*MUDr. Josef Štefánek,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Klinika gerontologická a metabolická,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: stefajos@fnhk.cz*

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

MOŽNOSTI NÁHRADY KOSTNÍ TKÁNĚ

Karel Urban, Pavel Šponer

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Ortopedická klinika Hradec Králové

Summary: The possibilities of bone tissue substitution.

This current concept review highlights the latest trends in orthopaedic biomaterials and implant processing. New materials are presented, advantages and disadvantages of bone grafts, metals, ceramics, composites, plastics and bone adhesives are analysed. The physical, mechanical, chemical and biological properties are specific to each material for bone substitution.

Key words: Bone grafts; Biomaterials; Bone substitution; Synthetic materials

Souhrn: Středem pozornosti uvedené souborné recenze jsou poslední trendy v ortopedických biomateriálech a ve výrobních procesech implantátů. Uvádíme nové materiály a analyzujeme výhody a nevýhody kostních štěpů, kovů, keramiky, kompozitů, plastů a kostních lepidel. Každý materiál pro kostní náhradu má specifické fyzikální, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

Při řadě onemocnění skeletu nebo při jeho úrazech vznikají defekty kostní tkáně, jejíž hlavní funkci je opora pohybového ústrojí a ochrana vnitřních orgánů. Abychom zabránili vzniku patologických zlomenin, nebo při jejich chirurgickém léčení, nahrazujeme chybějící kost, obnovujeme její pevnost a stabilitu. V podobné situaci jsme také při artrodézách a spondylodézách. Reparační a regenerační schopnost této tkáně se s přibývajícím věkem omezuje a zpomaluje. Spontánně se zhojí jen malé defekty, větší prostory (od několika mm výše) musíme vyplnit nebo přemostit.

Používané materiály rozdělujeme do dvou hlavních skupin – náhrady biologické neboli přirozené, a nebiologické, tedy umělé. Když přenášíme do defektu biologické tkáně, mluvíme o transplantaci, umělé hmoty implantujeme. V první skupině jsou především kostní štěpy, ale v poslední době díky úspěchům tkáňového inženýrství sem budeme řadit i buněčné kultury či růstové faktory a tkáňové působky s osteoindukčními a osteo-

genními vlastnostmi. Biologické náhrady zásadně charakterizuje genetický vztah dárce – příjemce, zvláště v oblasti imunity. Použití umělých náhrad závisí především na biokompatibilitě, tedy stavu, kdy živá tkáň umělou hmotu snáší bez tendence ohraničit ji vazivem, či dokonce ji z organismu vyloučit. Základním předpokladem této vlastnosti je netoxičnost náhradní hmoty a přitom nesmí být mutagení a kancerogenní.

V kostní chirurgii prakticky používáme kostní štěpy 1) autogenní, 2) izogenní, 3) alogenní (dříve homogenní) a 4) xenogenní (dříve heterogenní). Autogenní kostní štěpy odebíráme samotnému příjemci z místa, kde chybění kosti nezpůsobí závažné funkční poruchy. V případě odběru od dvojčete příjemce se jedná o štěp izogenní a problém je opět v místě odběru. Alogenní štěp je od dárce stejného druhu (rodičů dítěte – problém je opět s místem odběru), častěji je zdrojem resekovaná hlavice stehenní kosti při náhradě endoprotézou nebo je kost kadaverózní (odpadá problém místa odběru, ale vystávají problémy jiné – viz dál). Xenogenní štěp je z dárce jiného živočišného druhu, než je příjemce. Použití těchto štěpů je velmi omezené (na našem pracovišti je nepoužíváme).

Autogenní štěpy

Autogenní kostní štěpy mají osteokondukční, osteoindukční a osteogenní vlastnosti. Používají se spongiózní, kortikospongiózní a kortikální vaskularizované, častěji nevascularizované. Tvorba nové kosti probíhá dvoufázově (1). Buňky štěpu mají hlavní podíl na kostní tvorbě během první fáze, která trvá přibližně 4 týdny. Buňky v místě příjmového lůžka se tohoto procesu účastní až ve druhé fázi. Endostální buňky a buňky dřevnatého stromatu produkují více než polovinu nové kosti, přičemž podíl osteocytů je asi deset procent. Výhodou autogenních kostních štěpů je jejich histokompatibilita. Odpadá riziko přenosu infekčních onemocnění. Vedle jejich omezeného množství je jistou nevýhodou morbidita v místě odběru (15).

Po výplni zůstává do doby vhojení štěpů kost mechanicky oslabená, protože tyto štěpy neposkytnou okamžitou strukturní oporu. Až po 6–12 měsících se pevnost tohoto místa vyrovná situaci při použití kortikálních štěpů. Vedle samotných buněk přispívají vhojování osteoindukční faktory uvolněné ze štěpu během resorpce a také cytokininy zánětlivé reakce. Kortikální a kortikospongiózní štěpy se získávají z fibuly, žeber a hřebenu lopaty kyčelní. Mohou být transplantovány s vaskulární stopkou nebo bez ní. Poskytují strukturní oporu v místě transplantace, mají osteokondukční vlastnosti, avšak osteoindukce a osteogeneze jsou menší. Nevascularizované štěpy jsou v prvních 6 týdnech po transplantaci méně pevné v důsledku resorpce a revascularizace. Štěpy vascularizované se vhojí rychleji a jejich remodelace je shodná s normální kostí. Autogenní kortikální štěpy jsou vhodné při řešení segmentárních defektů větších než 5–6 cm, při defektu větším než 12 cm jsou výsledky použití vaskularizovaných štěpů příznivější. Odběr velkých kortikálních štěpů je zatížen vyšší morbiditou v místě odběru (1,15).

K výplni kostních defektů, eventuálně k zrychlení hojení, lze s úspěchem použít autogenní kostní dřev, obsahující stromální buňky s osteoblastickou aktivitou. Transplantované buňky kostní dřev produkují cytokininy a růstové faktory, které indukují

kostní novotvorbu. Odběr je nutno provádět z různých míst hřebene kosti kyčelní a množství aspirátu z jednoho místa by nemělo být větší než 3–5 ml, protože ve větším množství jsou aktivní buňky více naředěné periferní krví. Se zvyšujícím se věkem pacienta se počet prekurzorových buněk snižuje. Technika injekční aplikace kostní dřev je miniinvazivní a má méně komplikací v místě odběru.

Alogenní štěpy

Můžeme použít demineralizovanou kostní matrix, morselizované a spongiózní štěpy, kortikospongiózní a kortikální štěpy, anatomické a simulované strukturní štěpy.

Demineralizovaná kostní matrix byla prvně připravena Uristem. Je k dispozici jako prášek, granule, čipy, gel a pasta. Působí jako osteokondukční a potencionálně osteoindukční materiál. Její biologická aktivita je patrně podmíněná proteiny a různými růstovými faktory. Brzy do ní vrůstají novotvořené cévy přinášející kyslík a výživu novotvořené kosti. Tento proces může ovlivnit způsob výroby, uskladnění, sterilizace a původ dárce. Přestože neposkytuje strukturní oporu, byla použita při výplni kostních cyst, při zlomeninách, ke zrychlení hojení artrodéz a spondylodéz (1,10,19). Je také vhodným nosičem pro autogenní kostní dřev. Nevýhodou alogenní demineralizované kostní matrix je riziko přenosu HIV viru. Osteoindukční potence je bohužel různá, liší se podle způsobu přípravy a podle dárce. Spongiózní alostěpy mají osteokondukční a omezené osteoindukční vlastnosti. Tyto vlastnosti jsou dále potlačeny iradiací při jejich přípravě. Stadia inkorporace jsou shodná s vhojováním autologních štěpů. Tkáňové banky nabízí hluboko zmrazené, hluboko zmrazené ozářené a lyofilizované alostěpy. Kost používaná jako strukturní štěp není lyofilizovaná, ale obvykle hluboko zmrazená a současně ozářená. Spongiózní štěpy ve formě čipů nebo morselizované se používají k výplni defektů a poskytují i určitou mechanickou oporu v kompresi. Tyto štěpy se mohou revascularizovat a remodelovat, čímž se v čase zvyšuje jejich pevnost. Ke zvýšení úspěšnosti transplantace se doporučuje smíšení s autologními štěpy, autologní kostní dřev nebo demineralizovanou kostní matrix. Takový kompozit má vyšší osteoindukční vlastnosti (7).

Použití čerstvých neupravených alostěpů je provázeno rizikem přenosu infekčních onemocnění. Jsou dokumentovány případy přenosu hepatitidy C, B, HIV viru. Hluboké zmrazení samo nesnižuje toto riziko. Radiace v dávce 2.5 megaradu eliminuje všechny bakterie, virus hepatitidy B a C, zřetelně snižuje aktivitu HIV viru, ale neeliminuje ho úplně. Nutná dávka jsou 3 megarady, ovšem tím se zase podstatně sníží pevnost kosti (4,6). Strukturální alostěpy lze rozdělit do tří skupin: 1) osteoartikulární/ hemikondylární nebo totální, 2) interkalární (segmentární nebo resekční artrodeza), 3) kompozit tvořený alostěpem a protézou. Strukturní alostěpy se používají buď simulované, pokud je k výplni defektu použita kost z jiné skeletální oblasti. Je-li použita stejná kost, jako nahrazovaná, jde o anatomický strukturální štěp. Tvarování těchto štěpů je snazší a teoreticky by měl tento štěp lépe odolávat mechanické zátěži. Strukturní alostěpy mají osteokondukční vlastnosti a poskytují okamžitou oporu. Jsou mražené nebo lyofilizované. Hluboce zmrazené štěpy si zachovávají své materiálové vlastnosti a mohou být implantovány ihned po rozmrazení. Lyofilizované jsou měkké v torzi a ohybu. Čerstvé

aloštěpy nevyžadují konzervaci, ale vyvolávají intenzivní imunitní reakci. Strukturální aloštěpy jsou používány tam, kde defekty nejsou dobře ohraničené, kde je nutné obnovit tvar kosti, délku končetiny nebo poskytnout oporu implantátu (11).

Vhojení kortikálních aloštěpů je výrazně pomalejší než u analogických štěpů autogenních, protože jejich biologická aktivita je omezená. Během zánětlivé reakce po transplantaci se aktivují pluripotentní buňky, osteoklasty resobují haverský systém aloštěpu a následně se objevují osteoblasty produkující osteoid. Kostní novotvorba vychází z endostu příjemce a z okolních měkkých tkání ve velmi pomalém procesu. Měkké tkáně se připojují k vrstvě novotvořené kosti na povrchu štěpů a remodelace kosti probíhá pouze v této vrstvě.

Při uvažování o výběru a užití umělých náhrad kostní tkáně je nutné si uvědomit miliony let trvající vývoj živé hmoty k současnému optimu, schopnosti regenerace a reparace drobných defektů, které vznikají v důsledku mechanického namáhání. Všechny biomateriály vyvinuté člověkem k obnově a opravě tkání organismu znamenají kompromis, který musí reflektovat komplex fyzikálních, biologických a technologických faktorů.

Biomateriály musí být vyhovující kombinací fyzikálních vlastností vhodných pro náhradu tkáně s minimálním toxickým vlivem na příjemce. Odhaduje se, že se ročně implantují 2–3 miliony „téměř inertních“ biomateriálů. Je pro ně charakteristické, že vyvolávají omezený růst tenkého fibrózního pouzdra, které je odděluje od normální tkáně. Proti tomu reaktivní materiály mohou být příčinou růstu silně vazivové vrstvy na rozhraní umělá hmota–živá tkáň, ve které se rozvíjí charakteristická zánětlivá reakce.

Vazivová vrstva adhezuje k implantátu a na této adhezi závisí jeho stabilita v organismu. Když je vystaven střídavému tlaku, pohybuje se a to může vyvolat další reakci v okolí, zesiluje se vazivová vrstva, což negativně ovlivní cévní zásobení, které je v této tkáni stejně omezené. Může se v ní usazovat kalcium a následně osifikovat. Není ani vyloučena tvorba granulomu kolem uvolněných otěrových částic, a dokonce i proliferace nádorového charakteru. Nepříznivě rozložené stresové síly mohou poškodit okolní tkáň, v kosti vznikají mikrofraktury a nekrózy trámečků, což vede ke kompletnímu uvolnění implantátu. Koróze povrchu zvyšuje iontové koncentrace v okolí. Tento stav zhoršuje snížený průtok krve vazivem, čímž se omezuje odplavování produktů chemického procesu.

Všechny implantáty stárnou a mění se reaktivita povrchu umělé hmoty, což může opět nepříznivě ovlivňovat do jisté míry rovnovážný vztah implantát – živá tkáň. Resorbovatelné, biodegradovatelné materiály mají vlastní specifickou charakteristiku, protože jejich rozpad a odbourávání trvá různě dlouhou dobu a vznikají při něm látky s odlišnými fyzikálními a chemickými vlastnostmi. Proces degradace a jeho produkty musí být před klinickým použitím podrobně známy, aby se předešlo toxickému poškození tkání a organismu.

S výše uvedeným horším cévním zásobením, sníženou tenzí kyslíku, zhoršeným průnikem protiláték a antibiotik do bezprostředního prostoru kolem implantátu je spojena i nižší rezistence k infekčním agens, a to i mikrobům nepatogenním. Navíc se řada

mikroorganismů snadno zachycuje na površích implantátů a rychle vytváří kolem sebe ochranou bariéru (glykokalix), bránící obranným procesům imunologickým.

Implantovaný materiál musí být dostatečně mechanicky pevný a odolný proti otěru. Bylo totiž zjištěno, že mikroskopické částice inertního materiálu jsou fagocytovány, a až chemicky nezměněné, vyvolávají zánětlivou reakci s nepříznivými důsledky pro fungování a další osud implantátu. Lze tedy shrnout, že biokompatibilní je ten materiál, který vyvolává jen minimální, zanedbatelnou odezvu v organismu hostitele. Tato vlastnost je charakterizována souborem příznivých fyzikálních, chemických a biologických reakcí mezi implantátem a hostitelem.

Kovy a jejich slitiny

První byly v medicíně použity inertní kovy, např. zlato. Čisté kovy zlato, stříbro, platina, tantal, titan jsou sice odolné proti korozi, ale jsou drahé a nedostatečně tvrdé. V kostní chirurgii v nové době použil kovy Pean a následně se užívají v kombinaci s jinými materiály, nejčastěji k náhradám kostí a kloubů. Slitiny mají výhodnější mechanické vlastnosti a jsou odolnější vůči korozi a degradaci. V minulém století byla vyvinuta korozivzdorná ocel AISI 316L, v Československu vyráběná pod názvem Poldi AKV Ultra 2/O2Cr17Ni13Mo3/. Většina ortopedických implantátů se vyrábí z uvedené oceli 316L, titanu a chromkobaltových slitin, jako jsou Vitallium a Protasul 2. Protasul 10 obsahuje ještě nikl a titan. Nová slitina Ti13Zr13Nb má nižší modul elasticity a vyšší pevnost než slitina Ti6Al4V (Titanium) dosud používaná. Problémem jsou produkty koróze aluminium a vanadium, které mohou nepříznivě ovlivňovat růst a hojení kostí. Nekoroďující ocel 23Cr13Ni5Mo s vysokou pevností byla navržena k použití místo dosud užívané oceli 316L tam, kde je implantát zatěžován vahou celého těla, jako jsou dráčky endoprotéz kyčle a implantáty k fixaci zlomenin na dolních končetinách (2).

I kovové materiály „nekorodující – stainless“ vyvolávají řadu místních a celkových reakcí. Morfologické a mikroskopické změny vznikající v tkáni po implantaci se nazývají metalóza. Ionty kovů uvolněné elektrolytickou korozi difundují do tkáňové tekutiny a mezi buňky. Rozpustné produkty jsou odplavovány, přičemž byly prokázány zvýšené hladiny Cr, Co v séru u pacientů po implantacích endoprotéz z těchto slitin. Nerozpustné látky zůstávají a může se projevit jejich toxicita. Přerušují se a zastavují metabolické pochody v buňkách, což vyústí v nekrózu takto postižené tkáně. Produkty chemické degradace mohou zpětně ovlivňovat i implantát a měnit jeho chemické a fyzikální vlastnosti (5,16).

I přes úspěšné použití kovů a jejich slitin, jako náhrad kostní tkáně, je stále nutné řešit řadu problémů, které způsobují a je nutné hledat nové materiály s ještě lepšími vlastnostmi.

Keramika a sklokeramika

Do této skupiny patří materiály, které provází lidstvo od pradávna. Získávají svou pevnost vypálením při vysokých teplotách. Keramické předměty denní potřeby byly na-

lezeny v nejstarších vykopávkách v Egyptě a jejich stáří se odhaduje na 4000–5000 let před naším letopočtem. Fyzikální, mechanické, chemické a biologické vlastnosti keramických materiálů jsou specifické a úspěšně se používají v rekonstrukční kostní chirurgii. Patří sem sloučeniny obsahující oxidy hliníku, titanu nebo zirkonu, kalcium alumináty a kalcium fosfáty. Velká většina z nich je biokompatibilní a rozděluje se podle reakce po implantaci do organismu na inertní a bioaktivní. Bioaktivní jsou resorbovatelné a neresorbovatelné. Mohou být hutné nebo porézní. Mají krystalickou strukturu, ale jsou též amorfní a tekuté „glassy“, materiály charakteru skla. Inertní, biokompatibilní keramiky (Al_2O_3 korund, ZrO_2) jsou nerozpustné v tkáňových tekutinách, neoxidují a vyznačující se větší tvrdostí než ocel. Při tření se málo obrušují. Nevýhodou je křehkost, lámou se při nárazu a špatně se opracovávají. Modul elasticity je u korundu 20x vyšší, u hydroxyapatitu 1,5–2x vyšší a u trikalciumfosfátu je nižší než modul elasticity kompaktní kosti (8). Jestliže je implantát těsně vsazen do kosti (press-fit), kostní tkáň může vrůst do povrchových nerovností. Není-li však primární stabilizace dokonalá a implantát se v lůžku pohybuje, obrůstá jej různě silná vazivová vrstva, což způsobí porušení jeho funkce.

Bioaktivní keramiky ($\text{Ca}_{10}/\text{PO}_4/6/\text{OH}/$) hydroxyapatit, ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dikalciumfosfát, ($\text{Ca}_3/\text{PO}_4/2$) trikalciumfosfát, ($\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$) tetrakalciumfosfát, (CaSO_4) síran vápenatý se po implantaci spojují s kostní tkání přímou chemickou vazbou bez tvorby vazivové mezivrstvy.

Bioaktivní keramické a sklokeramické materiály se v současnosti nejčastěji používají jako náhrady kostní tkáně v rekonstrukční chirurgii. Naše klinika má s jejich použitím zkušenosti delší než 13 let a byla první v Československu, kde se začaly v indikovaných případech používat. Experimentálně jsme prokázali jejich biokompatibilitu a osteokonduktivitu. Následně jsme stanovili indikace jejich použití v humánní medicíně. Klinické výsledky v dlouhodobém sledování dokazují užitečnost těchto materiálů, jsou-li dodržována indikační kritéria. Výzkum zaměřujeme na zrychlení osteointegrace prostřednictvím osteoindukce a osteogeneze. Zjišťujeme, že krom makroporů velikosti 100–400 μm se významně na těchto procesech účastní mikropory ve stěně makroporů zachycením molekul proteinů z okolní tkáňové tekutiny, koncentrováním růstových faktorů, které podporují migraci kostních buněk do keramiky za současné angiogeneze. Porézní keramiky jsme také použili jako nosiče antibiotik při doléčení dutin po chronické osteomyelitidě a v experimentu máme první zkušenosti s růstem v tkáňové kultuře pěstovaných chondrocytů na površích těchto materiálů (17,18).

Kompozity

Protože fyzikální, chemické a biologické vlastnosti různých materiálů jsou odlišné a každý z nich má své výhody a proti tomu nevýhody, je možné jejich kombinacemi zlepšit jejich kvalitu v oblasti biokompatibility, mechanické pevnosti, elasticity, trvanlivosti či degradability. Velice složitým kompozitem je vlastně samotná kost, jejíž minerály jsou v různých sloučeninách navázané s organickou hmotou a obklopují různé typy buněk nejen produkující kostní matrix. Jsou zde i složité pleteně cév, zajišťující přívod kyslíku, vý-

živu a odstranění produktů katabolismu. Kompozitní materiály se vyznačují napodobením biologických vlastností kostní tkáně. Jednoduchým „kompozitem“ je kovová endoprotéza, která má na povrchu dřívku nanesenou vrstvu hydroxyapatitu, což usnadňuje její spojení s okolní kostní tkání chemickou reakcí, přičemž kov zajistí pevnost a tvar implantátu. Hladké keramické korundové hlavice vyvolávají menší tvorbu ořetrových částic. Jsou zkoušeny kombinace uhlíkových vláken, epoxidů či různých polymerů, stálých i resorbovatelných, původu syntetického i přírodního. Příkladem kompozitu biologického a nebiologického původu může být Collagraft (hydroxyapatit, trikalciumfosfát a bovinní kolagen) nebo Biovan. Perspektivní jsou v kostní chirurgii kompozity z gelových polymerů a porézních biokeramických materiálů, fungující jako nosiče růstových faktorů, kostních morfogenetických proteinů či přímo tkáňových kultur kost produkujících buněk (3,13).

Plastické hmoty

V ortopedii a traumatologii se v současné době používají polyetylen, polymethylmetakrylát, tkáňová a kostní lepidla. Umělé hmoty, které produkuje makromolekulární chemie, musí splňovat dané podmínky, aby je bylo možné implantovat do lidského organismu. Musí být sterilizovatelné a formovatelné co do požadovaného tvaru. Musí být v organismu chemicky inertní, nesmí alergizovat, vyvolávat zánětlivou reakci, mutace a vznik nádorů. Velmi obtížné je splnitelný požadavek rezistence proti ořetru. Ukázalo se např. u bioinertního polyetylenu, že jeho submikroskopické částice vznikající ořetrem způsobují závažnou zánětlivou reakci. Také se intenzivním výzkumem zjistilo, že sterilizace gama zářením, až dosud považovaná za naprosto neovlivňující strukturu implantátu, je při přítomnosti kyslíku příčinou vzniku trhlin v etylenových řetězcích, což se navenek projevovalo praskáním jamek v krátkém časovém odstupu od operace. Biokompatibilita musí být nejen krátkodobá, ale především dlouhodobá, jak místní, tak celková. Nežádoucí reakce mohou způsobit komponenty umělé hmoty, katalyzátory, urychlovače polymerizace, rozpouštědla či konzervační příměsi nutné k výrobě. Nespotřebované monomery, antioxidanta a plastifikátory mohou způsobit celkovou odpověď organismu. Příkladem jsou změny krevního tlaku při polymerizaci metylmetakrylátových cementů.

Některé polymery jsou biodegradovatelné, tj. po implantaci se v různém časovém intervalu rozpadají a vstřebávají. Je třeba přesně znát, jaké jsou chemické a biologické vlastnosti produktů z rozpadu základní hmoty, neboť by mohly opět nepříznivě ovlivňovat reakce organismu, ačkoliv primární hmota naše požadavky splňovala. Biodegradovatelné polymery (polylaktáty, polyglykoláty) jsou používány ve formě šroubů, hřebíčků a drátků k fixaci drobných kostních fragmentů včetně kloubních disků. Po čase se rozpadají enzymatickým nebo hydrolytickým procesem, bez nutnosti je odstranit novou operací. I když fungují úspěšně, řada pacientů si stěžuje na bolesti v místě implantace, v kosti se objevuje osteolýza a v podkoží bývají ložiska sterilního zánětu jako kolem cizích těles. Také tyto polymery mohou sloužit jako nosiče antibiotik a růstových faktorů. Vzhledem k malé pevnosti při použití v zatěžovaných kostech je možné předpokládat vytvoření kompozitů s uhlíkovými vlákny nebo se sklokeramikou. Před érou

moderních kloubních endoprotéz byly na naší klinice používány akrylátové (plexiglas) kloubní náhrady bratří Judetů a ještě v 70. letech jsme je upravovali pro náhradu resekovaného horního konce humeru u semimaligních a některých maligních nádorů (12).

Polyetylen byl Charnleyem použit jako součást endoprotézy kyčelního kloubu, když před tím zklamaly jamky z teflonu, které se rychle opotřebovávaly a otěrové částice způsobovaly rozsáhlé místní záněty. Sir Charnley prvně také úspěšně použil k fixaci endoprotézy polymetylmetakrylát. Protože při polymerizaci probíhá exotermická reakce a povrch kostního cementu se zahřívá na 90 °C, byla tato teplota považována za hlavní příčinu následného uvolnění spojení endoprotézy s kostní tkání. Teprve později byla odhalena pravá příčina tohoto selhání – reakci na uvolněné částice polyetyleny, jak již bylo výše uvedeno (9).

Tkáňová a kostní lepidla

Tyto látky by měly splňovat všechny nároky, které jsou kladeny na umělé implantáty do organismu. Jejich funkcí by bylo dostatečně pevně přilnout k povrchu i vlhké kosti a spojit volné úlomky tak, aby biologický proces hojení nebyl omezen či zpomalen, ale spíše aby byl urychlován a zesilován. První lepidlo bylo připraveno z kolagenu a bílkovin vaziva (Ossikol). Mělo poměrně dobrou pevnost, hojivost kosti nebyla zpomalená, ale vyskytovaly se po jeho použití alergické reakce. Následovaly pokusy s použitím epoxidových pryskyřic a polyuretanové pěny. Spojení však nebylo dostatečně pevné a hojení bylo omezené, vznikaly i kostní nekrózy. V současné kostní chirurgii se úspěšně používají k fixaci malých fragmentů kosti nebo při spongioplastikách fibrinová lepidla Tisseel, Tissucol a Beriplast. Lze je též využít jako nosiče léků, antibiotik, růstových faktorů nebo tkáňových kultur (14).

Polymetylmetakryláty k náhradám kloubů použili první bratři Judetové. Z metakrylátu Plexiglasu byly vyrobeny náhrady kyčelního kloubu, ale pro malou pevnost a nedostatečné ukotvení byla tato metoda opuštěna. Samotuhnoucí kostní cement se míchá z prášku a tekutého monomeru v přesném poměru a během 8–10 minut vznikne tvrdý polymer. O rozšíření této metody v kostní chirurgii, kde je používán nejen k fixaci endoprotéz, ale i výplním kavit po exkochleacích metastáz při výplni komprimovaného obratlového těla v důsledku zlomeniny, se zasloužili Charnley, Kettewell a Müller. V současné době probíhá intenzivní výzkum a vývoj bioaktivních kostních cementů, především na bázi kalcium fosfátů. U nich se předpokládá, že budou bioaktivní a časem se budou resorbovat a na jejich místě organismus vytvoří novou kostní tkáň.

Z tohoto uvedeného krátkého přehledu v současné době užívaných metod náhrady ztracené kostní tkáně je patrné, že ideální řešení dosud není, každý způsob má své výhody, nevýhody a slabá místa. Výzkum, vývoj, produkce a klinické zkoušky stále pokračují s cílem co nejvíce prospět postiženým pacientům v obnově kostní tkáně a její funkci. Zdá se, že největší perspektivu mají řešení spojující obě základní metody náhrady – biologickou s umělými implantáty, které mají optimální biomechanické vlastnosti, aby se zrychlila a zkvalitnila osteointegrace při dlouhodobé pevnosti a stabilitě, současně za předpokladu vynikající snášenlivosti v živém organismu.

Literatura

1. Axhausen W. The Osteogenetic Phases of Regeneration of Bone. A Historical and Experimental Study. J Bone Jt Surg. 1956;38-A:593–60.
2. Beznoska S, Novotný J. Korozie kovových implantátů jako příčina neúspěchu osteosyntezy. Strojirenství 1977;27:690–5.
3. Clarke KI, Graves SE, Wong ATC, Triffitt JT, Francis MJO, Czernuszka JF. Investigation into the Formation and Mechanical Properties of a Bioactive Material Based on Collagen and Calcium Phosphate. J Mater Sci Mater Med 1993;28:107–10.
4. Conrad EC, Gretch DR, Obermeyer KR et al. Transmission of the Hepatitis-C Virus by Tissue Transplantation. J Bone Jt Surg 1995;77-A:214–24.
5. Čech O, Pavlanský R. Alopastika kyčelního kloubu. Praha: Avicenum, 1979.
6. Fideler BM, Vangness CT, Moore T, Li Z, Rasheed S. Effects of Gamma irradiation the Human Immunodeficiency Virus. A Study in Frozen Human Bone-patellar Ligament-bone Grafts Obtained from Infected Cadavera. J Bone Jt Surg. 1994;76-A:1032–5.
7. Goldberg VM, Stevenson S. Biology of Bone and Cartilage Allografts. In: Czitrom AA, Gross AE, eds. Allografts in Orthopaedic Practice. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992:1–13.
8. Hench LL. Bioceramics. J Amer Ceram Soc 1998;81:1705–28.
9. Charnley J. Acrylic Cement in Orthopaedic Surgery. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1972.
10. Johnson EE, Urist MR, Finerman GA. Resistant Nonunions and Partial or Complete Segmental Defects of Long Bones. Treatment with Implants of a Composite of a Human Bone Morphogenetic Protein /BMP/ and Autolyzed, Antigen-extracted, Allogeneic /AAA/ Bone. Clin Orthop 1992;277:229–37.
11. Kang JS, Kim NH. The Biomechanical Changes after In-vivo Allograft. Yonsei Med J 1995;36:332–5.
12. Kliment K. Plastické hmoty v chirurgii. Chem Listy 1962;56:669–79.
13. Reháč L, Makai F, Bakoš D, Vaniš M. Kalciumfosfátová biokeramika v ortopedických implantátech. Acta Chir orthop Traum čech 2002; 69:103–7.
14. Schlag G, Redel H. Fibrin Sealant in Orthopaedic Surgery. Clin Orthop 1988;227:269–84.
15. Šponer P, Urban K. Comparison of Corticocancellous and Cancellous Iliac Crest Bone Graft Harvesting Complications in Children and Adolescents. In: Souhrn přednášek XII. Ortopedické symposium s mezinárodní účastí Hradec Králové 20.–22. března 2003 Hradec Králové 2003:41–2.
16. Ungethüm M, Winkler R, Gniewek W. Metalische Werkstoffe in der Osteopädie und Unfallchirurgie. Stuttgart: Georg Thieme, 1984.
17. Urban K, Strnad Z, Povýšil C, Šponer P. Trialkcium fosfát jako substituce kostní tkáně (testování biologických vlastností v experimentu na zvířatech). Acta Chir orthop Traum čech 1996;63:16–20.
18. Urban K, Strnad Z, Spohrová D. Povrchově bioaktivní keramika. Acta Chir orthop Traum čech 1989;56:391–7.
19. Urist MR, Nilsson O, Rasmussen J et al. Bone Regeneration under the Influence of a Bone Morphogenetic Protein /BMP/ Beta Calcium Phosphate /TCP/ Composite in Skull Defects in Dogs. Clin Orthop 1987;214:295–304.
20. Wilert HG. Proposed Guideline for Biological Testing of Orthopaedic Implant Materials and Implant. Biomaterials 1980;1:179–82.

*Doc. MUDr Karel Urban, CSc.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Ortopedická klinika, 500 05 Hradec Králové.
e-mail: dasova@centrum.cz*

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

ÚLOHA GLUTAMINU U KRITICKY NEMOCNÝCH

Alice Sýkorová, Jiří Horáček

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika

Summary: The role of glutamine in critically ill.

Glutamine is essential for malnourished patients in the critical state. It serves as the main fuel source and important metabolic substrate for enterocytes, immune system, bone marrow, kidney and liver. The authors describe the physiological role of glutamine and its role in critical states and summarize the results of studies with glutamine supplementation in critically ill.

Key words: Malnutrition; Parenteral and enteral nutrition; Glutamine; Critical care

Souhrn: Glutamin je nezbytný pro malnutriční pacienty v kritickém stavu. Slouží mj. jako zdroj energie pro rychle se dělicí buňky střevní sliznice, lymfatické tkáně a kostní dřeně a je využíván také ledvinami a játry. Autoři práce popisují fyziologickou úlohu glutaminu a jeho význam v kritických stavech a shrnují výsledky prací týkajících se suplementace exogenního glutaminu u kriticky nemocných.

1. Úvod

V problematice výživy je stále více diskutována aminokyselina glutamin, která je nezbytná zvláště u těžce malnutričních pacientů v kritickém stavu. Otázka suplementace glutaminem v parenterální či enterální výživě u kriticky nemocných není jasně zodpovězena pro nedostatek dobře koncipovaných multicentrických studií.

Autoři popisují úlohu glutaminu v organismu za fyziologických podmínek a v kritických stavech a shrnují výsledky klinických studií se suplementací exogenním glutaminem.

2. Endogenní glutamin

2.1 Charakteristika glutaminu

Glutamin (2-amino-karbamidobutyát - $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$) je polární aminokyselinou. Existuje ve dvou enantiomerních konfiguracích - D a L. Jedná se o amid kyseliny glutamové a patří k podmíněně esenciálním aminokyselinám. Glutamin má z aminokyselin nejvyšší koncentraci v krvi i ve volném poolu v buňkách. V extracelulární tekutině tvoří asi třetinu ze všech volných aminokyselin, intracelulární koncentrace je pak ještě o mnoho větší (3).

2.2 Metabolismus glutaminu

Při metabolismu glutaminu se uplatňují dva enzymy - glutamin syntetáza a glutamináza (3,14,17,18) - viz obr. 1. Tyto enzymy nejsou přítomny současně v jedné tkáni. Tedy - syntéza glutaminu probíhá v jiných tkáních než jeho rozklad. Výjimku tvoří pouze játra, kde probíhá jak syntéza, tak i rozklad glutaminu.

2.2.1 Syntéza glutaminu

Produkce glutaminu se soustřeďuje do tkání svalstva, plic, tukové tkáně a jater. Syntéza glutaminu je katalyzována mitochondriálním enzymem glutamin syntetázou, přičemž syntéza amidové vazby glutaminu je umožněna účastí ATP. Část glutaminu se tvoří z glutamátu, soli (anionu) kyseliny glutamové, která zaujímá v metabolismu aminokyselin jedno z nejdůležitějších postavení. Glutamát se tvoří především přeměnami aminokyselin argininu, prolinu a histidinu. Většina glutaminu, zejména ve svalstvu, se však syntetizuje z rozvětvených aminokyselin valinu, leucinu a izoleucinu. Jedním z důvodů vysoké produkce glutaminu ve svazech je rychlé vychytávání a detoxikace amonného iontu, který je inkorporován do glutaminu a dále odsunut do tkání, které mají vysokou spotřebu glutaminu.

2.2.2 Uvolňování glutaminu a jeho potřeba

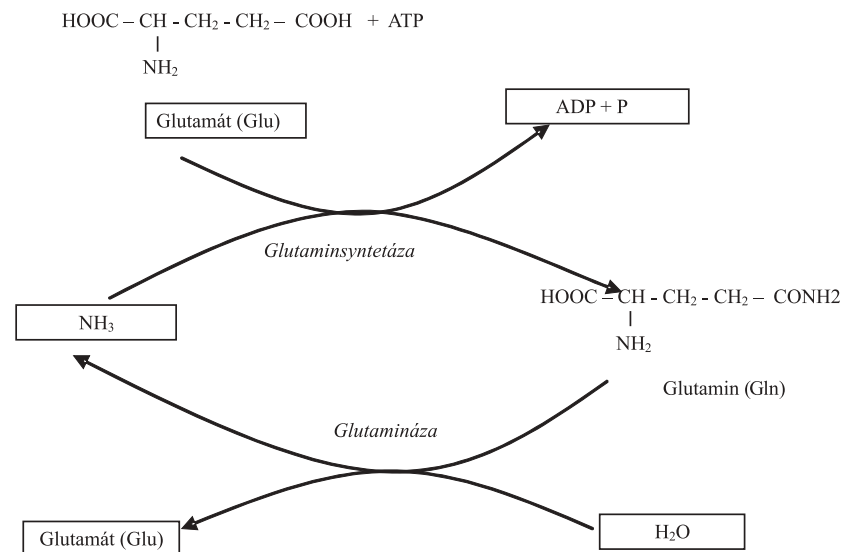
Glutamin se v případě nutnosti uvolňuje do oběhu z tkání, kde jsou jeho velké zásoby. Jedná se převážně o svalovou a plicní tkáň. Glutamin a alanin představují asi 50 % aminokyselin, které se ze svalu uvolňují.

2.2.3 Meziorganový přesun glutaminu

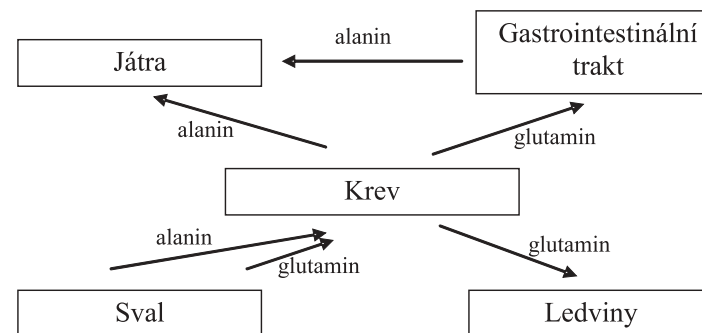
Zvlášť bude popsán přesun glutaminu za fyziologických podmínek a v zátěžovém stavu.

2.2.3.1 Meziorganový přesun glutaminu za fyziologických podmínek

Mezi tkáně závislé na glutaminu patří střevo, kostní dřeň a lymfatická tkáň, ledviny a v menším rozsahu játra. Za normální situace je glutamin tedy využit tkáněmi s rychlým procesem buněčného dělení. Glutamin je mobilizován z plic a svalstva do krevního oběhu, odkud je transportován převážně do buněk zažívacího traktu a ledvin. Meziorganový transport glutaminu znázorňuje obr. 2.



Obr. 1: Syntéza a rozklad endogenního glutaminu.



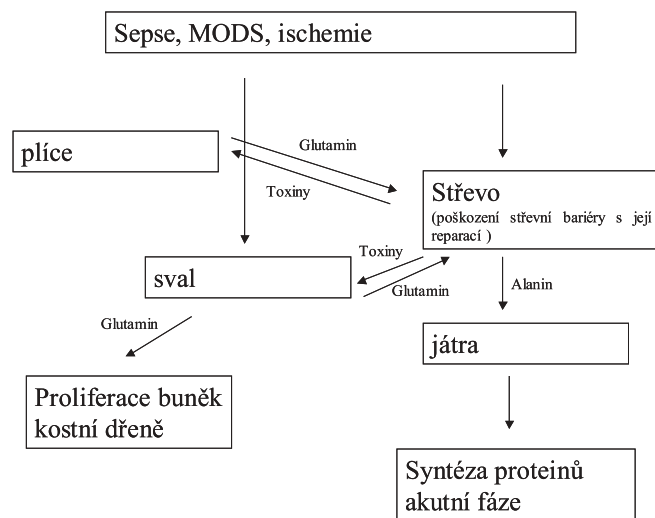
Obr. 2: Meziorganový přesun glutaminu (14).

2.2.3.2 Meziorganový přesun glutaminu v zátěži

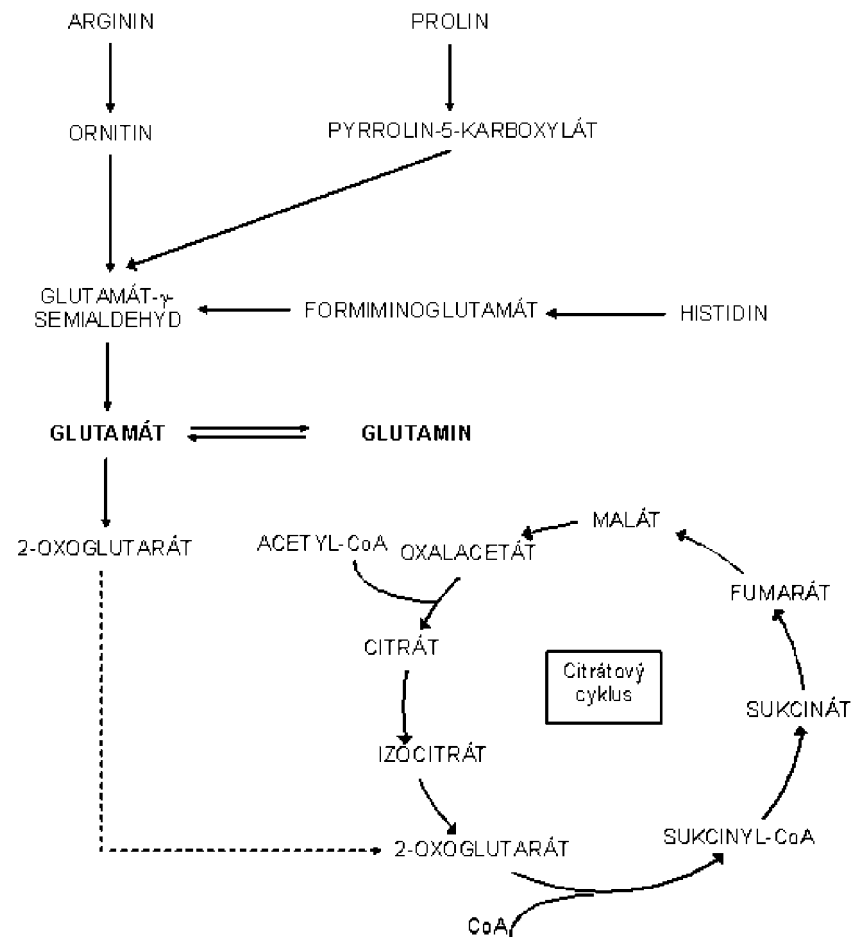
V kritických stavech (nejčastěji v sepsi, šoku) vede uvolnění toxických látek a endotoxinů do krevního oběhu k aktivaci lymfocytů a makrofágů. Dochází k uvolňování cytokinů (interleukiny, TNF), které spouštějí systémovou odpověď. Prostřednictvím hypofýzy a nadledvin stimuluji uvolnění glutaminových zásob ze svalstva a plic, zvyšuje se jeho syntéza – viz obr. 3. Zvýšená hladina transportovaného glutaminu do střeva vede k reparaci střevní sliznice, a tím i střevní bariéry, s cílem zamezit translokaci bakterií do krevního oběhu. Současně se zlepšuje proliferace buněk kostní dřeně a lymfatické tkáně jako obranná reakce proti infekci. V játrech se zvyšuje syntéza proteinů akutní fáze. Snižuje se svalový katabolismus, glutamin se využívá k tvorbě glukózy v ledvinách a k syntéze glutathionu se zlepšením antioxidační aktivity organismu.

2.2.4 Rozklad glutaminu

Degradace glutaminu se děje převážně v lymfocytech, tenkém střevě a v ledvinách, kde je vysoký obsah katalyzujícího enzymu glutaminázy. Glutamináza odštěpuje z glutaminu amonný iont, a podílí se tak na tvorbě glutamátu. Produktem transaminace glutamátu je alfa-oxoglutarát, který je univerzálním akceptorem aminoskupiny. Alfa-oxoglutarát je přímo napojen na Krebsův (citrátový) cyklus, čímž glutamin může zasahovat do metabolismu sacharidů (resyntéza sacharidů z oxalacetátu) i tuků (resyntéza tuků z acetyl koenzymu A). Pokud je cesta rozkladu glutaminu ukončena plnou oxidací alfa-oxoglutarátu v citrátovém cyklu, využívá se vzniklé energie – viz obr. 4 (3,14,16,17).



Obr. 3: Mobilizace glutaminu v kritickém stavu (14).



Obr. 4 (16):
Pozn.: Glutamin patří mezi glukoplastické aminokyseliny, v ledvinách je deamidován na glutamát za katalýzy glutaminázy. Glutamát je oxidační deaminací přeměněn na 2-oxoglutarát. 2-oxoglutarát vstupuje do citrátového cyklu jako konečný produkt odbourávání glutaminu.

2.3 Fyziologická úloha glutaminu

Glutamin je významným energetickým zdrojem a stavebním substrátem pro rychle se dělicí buňky, které zvýšeně syntetizují nukleové kyseliny – podílí se na syntéze prekurzorů nukleotidů – purinů a pyrimidinů (enterocyty, lymfocyty, makrofágy, buňky kostní dřevě, tubulární buňky ledvin), prolinu a hydroxyprolinu (hojení ran). S tím souvisí i role v udržování integrity střevní bariéry ve stresové situaci a vliv na imunologické funkce. Dále slouží jako transportní forma amoniaku a uplatňuje se přes glutathion při kontrole redox potenciálu buněk (3).

2.3.1 Vliv na enterocyt

Buňky epitelu střevní sliznice jsou metabolicky velmi aktivní. Vedle energeticky nemírně náročných resorpčních dějů se v enterocytech dokončuje štěpení vstřebaných peptidů, jsou tam resyntetizovány triacylglyceroly (a formovány chylomikrony), na glukózu konvertována většina resorbované fruktózy atd. Buňky epitelu sliznice tenkého střeva jsou z 50 % živěny z lumina a hlavním energetickým substrátem je pro ně právě glutamin. Naopak kolonocyty využívají hlavně mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které v lumen střeva vznikají bakteriální dekompozicí polysacharidů vlákniny (3,14). Přeměna glutaminu na glutamát a alfa-oxoglutarát je hlavní cestou získávání energie pro buňky zaživacího traktu.

2.3.2 Vliv na imunologické funkce

Imunitní systém čerpá energii z glutaminu. Stejně jako pro zaživací systém je přeměna glutaminu na glutamát a alfa-oxoglutarát hlavní cestou získávání energie pro buňky imunitního systému. Glutamin se uplatňuje jako esenciální při vlastní protilátkové a buněčné imunitě. Má důležitou roli při proliferaci buněk imunitního systému a v odpovědi na antigenní stimulaci. Časná fáze aktivace lymfocytů glutaminem ovlivněna není, ale v pozdější fázi hraje tato aminokyselina významnou roli.

V játrech je glutamin užíván (samozřejmě vedle jiných aminokyselin) pro tvorbu proteinů akutní fáze.

2.3.3 Vliv na CNS

Deaminací aminokyselin vzniká amoniak. Amoniak je však pro organismus (zvláště CNS) toxický, a to i v poměrně malých koncentracích. Amoniak je detoxikován jednak vazbou na glutamát za tvorby glutaminu, jednak z něj vzniká močovina. Asi třetina dusíku vzniklého z katabolismu proteinů je v plazmě transportována ve formě glutaminu.

Glutamin je prekurzorem některých neurotransmiterů – např. GABA (gamma aminobutyric acid – kyselina gama aminomáselná), inhibičního mediátoru CNS.

2.3.4 Vliv na ledviny a játra

Jaterní metabolismus glutaminu se zásadním způsobem podílí na regulaci meziorgánového přenosu glutaminu. Glutamin se účastní na syntéze glutathionu (GSH), který je důležitý v systému obrany proti kyslíkovým radikálům. Glutathion je tripeptid

s -SH skupinou, která snadno podléhá v alkalickém a neutrálním prostředí oxidaci (dehydrogenaci). V důsledku této své vlastnosti má glutathion význačnou úlohu při oxidačně redukčních pochodech v organismu. Tak se podílí na odstraňování škodlivin játry a dalšími orgány, jako je např. střevo a srdeční sval. Pokud je hladina GSH nedostatečná, může dojít k jaternímu poškození a poté až k multiorgánovému selhání.

Jak již bylo výše popsáno, glutaminázou se může glutamin snadno štěpit na glutamát a amonný iont. Glutamin je buď rozložen v játrech (aminoskupina se užije pro syntézu močoviny), nebo v ledvinách (amoniak je pak vyloučen do moči ve formě NH_4^+). Glutamát tak hraje důležitou roli při odstraňování toxického amoniaku prostřednictvím tvorby močoviny v ureosyntetickém (ornitinovém) cyklu. Vylučování amonného iontu NH_4^+ v ledvinách je důležité pro udržování acidobazické rovnováhy. Při acidóze je upřednostněna syntéza glutaminu, při alkalóze syntéza močoviny.

2.3.5 Vliv na kosterní svaly

Kosterní sval tvoří zhruba polovinu zásob bílkovin v lidském těle. Regulace proteosyntézy a proteolýzy ve svalu je důležitá při proteinové homeostáze. Sval je zásobárnou, ze které jsou aminokyseliny uvolňovány během zátěže. Jejich spektrum je však jiné než spektrum aminokyselin obsažených v intaktních proteinech před proteolýzou. Je to dáno tím, že některé aminokyseliny (přednostně větvené, tj. valin, leucin a isoleucin) jsou transaminovány již ve svalu a do oběhu jsou potom vyplavována jejich ketoanaloga a aminoskupina je použita hlavně pro syntézu glutaminu.

2.4 Úloha glutaminu v kritických stavech

2.4.1 Podpora střevní sliznice

Katabolismus, sepse nebo v horším případě septický šok a syndrom multiorgánové dysfunkce doprovázejí často intenzivně léčené kriticky nemocné.

Je zřejmé, že střevo, stejně tak jako jiné životně důležité orgány, hraje významnou roli při syndromu multiorgánové dysfunkce a bývá vstupní branou infekce do organismu u těchto nemocných, kdy je umožněna translokace endotoxinů či bakterií do krevního oběhu. Udržení střevní bariéry se tak stává životně důležitým ochranným mechanismem organismu v těchto stavech (3,14).

Glutamin je svými vlastnostmi jedinečnou aminokyselinou využitelnou pro regeneraci střevní sliznice.

2.4.2 Ovlivnění hyperkatabolismu

Nejčastější příčinou hyperkatabolismu u kriticky nemocných je sepse, ale často se uplatní i těžká operace, trauma, ischemie nebo šokový stav. V těchto zátěžových situacích dochází k akcentaci proteolytických dějů především ve svalstvu. Glutamin je zvýšeně mobilizován a v myocytech dojde k jeho intracelulární depleci.

Uvolněný glutamin má v ostatních tkáních (zejména v játrech) výrazný anabolický efekt, zprostředkovaný hlavně urychlením proteosyntetických dějů.

2.4.3 Vliv na imunitní funkci

Imunitní funkce u kriticky nemocných bývají narušeny probíhající infekcí, která může vést k přechodnému útlumu kostní dřeně.

Dostatečně efektivně včas fungující imunitní systém je důležitý pro zvládnutí větší nou těžce probíhající infekční komplikace, která se může někdy stát limitujícím faktorem pro přežití kriticky nemocných.

Glutamin se svými vlastnostmi může podílet na rychlejší regeneraci buněk kostní dřeně a na proliferaci buněk imunitního systému.

3. Suplementace glutaminu

3.1 Proč suplementovat glutamin?

V kritických stavech provázených katabolismem (seps, operace, trauma, šok, syndrom multiorgánové dysfunkce, komplikovaná transplantace kostní dřeně) dochází k deficitu glutaminu. Spotřeba glutaminu u dělicích se buněk je často vyšší než jeho syntéza. Glutamin se stává za těchto podmínek podmíněně esenciální aminokyselinou. Glutamin přítomný v tkáních mimo trávicí trakt musí být buď syntetizován de novo, nebo získán degradací bílkovin, a to především z kosterního svalstva.

Základním důvodem suplementace glutaminu v kritických stavech je jednak podpora funkce glutamin-dependentních orgánů, jednak ušetření tělesných proteinů, ze kterých by musel být glutamin mobilizován, kdyby nebyl dodán.

V kritických stavech se tedy vytváří situace, kdy chybí i neesenciální aminokyseliny, které musí být přiváděny umělou výživou.

3.2 Exogenní glutamin

3.2.1 Vlastnosti

Fyzikálně-chemické vlastnosti a nízká stabilita (na světle probíhající spontánní deaminace) znemožňují použití roztoku glutaminu. Pro enterální a parenterální výživu se využívá roztoků dipeptidů glutaminu, které jsou stabilnější (3).

3.2.2 Volba cesty podání glutaminu

Při volbě cesty podání glutaminu je vedle obecných indikací enterální a parenterální výživy nutné vědět, že enterálně podaný glutamin neovlivní ani imunitu, ani nemá anabolické účinky. Snižuje se translokace bakterií přes střevní stěnu a stupeň atrofie střevní sliznice. Nedochozí však k významnějšímu zvýšení plazmatické hladiny glutaminu, ani ke zlepšení dusíkové bilance (3).

3.2.3 Dostupné přípravky glutaminu

Glutamin je pro parenterální podání u nás v České republice dostupný v podobě alanyl-glutaminu. Glycyl-glutamin u nás registrován není, stejně tak není u nás registrován žádný perorální přípravek.

3.2.3.1 Parenterální výživa

Přípravek: Dipeptiven (Fresenius Kabi[®], 20 g L-alanyl-L-glutaminu/100 ml, L-glutaminu 13,46 g/100 ml, L-alaninu 8,2 g/100 ml) jako doplněk k roztokům aminokyselin. Dipeptiven je čirý roztok dipeptidu alanyl-glutaminu.

Farmakologie: Po intravenózním podání je Dipeptiven ihned hydrolyzován na L-glutamin a L-alanin. Glutamin je využit pro řadu metabolických procesů nezbytných pro přežití nemocného v kritickém stavu. Alanin je v jaterní buňce přeměňován na glukózu a jeho aminoskupina je využita pro syntézu aminokyselin nebo močoviny (3).

3.2.3.2 Enterální výživa

Přípravek: Impact (Novartis[®], 0,9 g glutaminu/100 ml), Supportan (Fresenius Kabi[®], 1,3 g glutaminu/100 ml), Streesson MultiFibre Pack (Nutricia[®], 1,3 g glutaminu/100 ml), Nutricomp Immun (Braun[®], 1,07 g glutaminu/100 ml) (3).

3.2.4 Doporučované dávky glutaminu

Doporučované dávky glutaminu jsou 0,19–0,29 g/kg/den pro podporu střevní sliznice a v anabolických indikacích, 0,37–0,57 g/kg/den u výrazně imunosuprimovaných nemocných (např. transplantace krvetvorných buněk).

3.2.5 Kontraindikace podání glutaminu

Závažná renální insuficience, výrazná acidóza, jaterní selhání, jaterní kóma, gravidita, laktace, podávání dětem pro nedostatek zkušeností (3).

3.2.6 Vedlejší účinky glutaminu

U zdravých dobrovolníků byly tolerovány dávky 0,57 g/kg/den glutaminu bez jakýchkoliv vedlejších účinků. Po vysokých enterálních dávkách dipeptidu byly pozorovány lehké elevace jaterních testů ALT, AST (3).

3.2.7 Vliv glutaminu na růst tumoru

Nebylo prokázáno, že by suplementace glutaminu zrychlovala růst tumoru. Ve studii na myších modelech, zkoumající vliv glutaminové suplementace na růst tumorózních buněk, nebyl prokázán rozdíl mezi glutaminem a placebem. Rovněž v žádné studii glutaminové suplementace u onkologických pacientů nebyl pozorován vliv glutaminu na růst nádoru.

3.2.8 Možný přínos suplementace glutaminu

1. snížení svalového katabolismu: zvýšení zásob glutaminu v kosterním svalstvu, ochrana organismu proti svalovému katabolismu, zvýšení proteosyntézy
2. regenerace střevní sliznice
 - zvýšení hmotnosti a výše klků jejunální sliznice, obsahu dusíku a DNA v ní, ochrana proti atrofii klků
 - příznivé ovlivnění slizničních změn tenkého střeva po vysokodávkované chemoterapii a radioterapii
 - snížení translokace bakterií střevní stěnou, a tak snížení incidence bakteriémie

3. proliferace buněk imunitního systému, dosažení normální odpovědi lymfocytů na mitogeny
4. regenerace buněk kostní dřene
5. syntéza glutathionu a zlepšení antioxidační aktivity organismu, zachování stabilního vnitřního prostředí organismu

3.3 Preklinické studie suplementace glutaminu

3.3.1 Vliv na enterocyt

Studie na zvířecích modelech prokázaly, že o glutamin obohacená parenterální výživa vede k významnému poklesu stupně vilózní atrofie enterocytů (7). Navíc bylo zjištěno, že parenterální podání glutaminu vede k vzestupu hmotnosti sliznice jejunu a zvýšení obsahu DNA v ní. Burke dokázal, že v glutaminové skupině došlo díky stabilizaci koncentrace sekrečního sIgA k redukci adherence bakterií a k poklesu bakteriální translokace ze střeva do krevního oběhu (2). Infuzní podání glutaminázy některým zvířecím druhům vedlo k poklesu hladiny glutaminu, u zvířat se vyvinuly průjmy, vilózní atrofie střeva, slizniční ulcerace a střevní nekrózy.

3.3.2 Vliv na imunitní funkce

Heberer poukázal na to, že na glutaminu je závislá činnost lymfocytů, a to jejich pozdější aktivace při imunitní reakci. Míra exprese povrchových molekul na buňkách imunitního systému, proliferace lymfocytů a LAK buněčná aktivita přímo koreluje s plazmatickou koncentrací glutaminu. Pokles koncentrace glutaminu zhoršuje fagocytózu prostřednictvím snížení opsonizace, poklesu RNA syntézy a tvorby interleukinu-1 v makrofázích (6).

Li deklaroval, že glutamin je potřebný pro normální funkci lymfatické tkáně střeva GALT (gut-associated lymphoid tissue). Jeho nedostatek vede k atrofii, hypofunkci GALT s poklesem produkce B a T lymfocytů a hladiny sekrečního sIgA. Kudsk navíc pozoroval, že sIgA je důležitý pro ochranu proti infekčnímu agens ze střevního lumina a že koncentrace sIgA je důležitá i pro extraintestinálně zprostředkovanou imunitní odpověď zahrnující např. respirační trakt (8).

3.3.3 Vliv na kosterní sval

MacLennan na kryších modelech poukázal na přínos podání glutaminu na vzestup jeho koncentrace ve svalech a na zvýšenou proteosyntézu.

3.4 Klinické studie suplementace glutaminu u kriticky nemocných

Řada klinických studií prokázala přínos glutaminu jako orgánově specifické výživy pro střeva a imunitní systém u nemocných v kritických stavech.

3.4.1 Vliv na enterocyt

Hlavním orgánem, který využívá glutamin, je tenké střevo. Po podání glutaminu je v portálním řečišti pokles jeho koncentrace a vzestup koncentrace jeho metabolitů znač-

ně rychlejší než v systémovém řečišti. Parenterální podání výživy bez glutaminu zdravým dobrovolníkům vedlo k významnému zmenšení tloušťky sliznice tenkého střeva, způsobenému vilózní atrofií jejunu; současně došlo ke zvýšení intestinální permeability (1). V práci Van der Hulsta po dvoutýdenní aplikaci parenterální výživy bez glutaminu hospitalizovaným nemocným také došlo k významnému poklesu výše klků duodena a vzestupu intestinální permeability. V glutaminové skupině výše klků a střevní permeabilita nebyly změněny (13). Podobné výsledky předložil Tremel (12).

Navzdory výsledkům z preklinických a klinických studií, jejichž výsledkem je pokles střevní permeability a snížení translokace bakterií do krevního oběhu u nemocných, kteří dostávali glutamin, existují studie, které souhlasí s poklesem intestinální permeability, ale snížení bakteriální translokace popírají.

Je to dáno tím, že studie spíše deklarují hypoplazii klků než přerušení epitelových struktur střevní sliznice mezi sebou. Navíc permeabilita střeva je měřena pomocí D-xy-lózy, manitolu, což jsou menší molekuly než bakterie. Závěry k této problematice nejsou jednoznačné.

Naopak se ví, že podobné morfologické důsledky jako glutamin na střevní stěnu má i podávání větvených aminokyselin, translokace bakterií jimi však jistě ovlivněna není.

3.4.2 Vliv na imunitní funkce

O'Riordain u 22 chirurgicky nemocných po resekci tumoru GIT poukázal na rychlejší tvorbu T lymfocytů u nemocných s parenterální výživou obohacenou o glutamin bez rozdílu incidence infekcí v obou skupinách (9).

3.4.3 Vliv na kosterní sval

Suplementace glutaminu např. významně snižuje atrofii svalů při dlouhodobé léčbě vysokými dávkami kortikoidů. U kriticky nemocných snižuje parenterální suplementace glutaminu délku závislosti na ventilační podpoře, především díky menší atrofii dýchacích svalů (3).

Hammarqvist na skupině chirurgicky nemocných po cholecystektomii potvrdil ve skupině s parenterální suplementací glutaminem vyšší proteosyntézu v kosterních svalech, menší pokles zásob volného glutaminu ve svalech a zlepšenou dusíkovou bilanci (5). Podobné výsledky u skupiny chirurgicky nemocných po resekci tumoru zaživacího traktu publikoval Stehle (11).

Roth ukázal ve skupině kriticky nemocných podstupujících laparotomii pro perzistující abdominální infekci, že pokles zásob glutaminu ve svalech byl limitujícím faktorem pro přežití. Přeživší nemocní měli pokles zásob menší než ti, co nepřežili.

3.4.4 Systémové účinky (celkové přežití apod.)

Práce Griffitha je klinickou studií hodnotící i dlouhodobé výsledky podávání glutaminu. Osmdesát čtyři kriticky nemocní intenzivně léčení byli náhodně rozděleni do 2 skupin, kdy jedna skupina dostávala parenterální výživu s glutaminem. Ve skupině, kde byl podáván glutamin, bylo prokázáno lepší 6měsíční celkové přežití. Náklady na přeživajícího tvořily ve skupině s glutaminem jen 50 % proti skupině kontrolní a také celko-

Tab. 1: Vybrané klinické studie hodnotící suplementaci glutaminu u kriticky nemocných bez transplantace PKB či kostní dřeně.

Autor práce	Rok publikace	Typ nemocných	Počet nemocných	Typ studie	Dávka glutaminu	Efekt glutaminu
Hammarqvist F (5)	1989	Po cholecystektomii	22	Prospektivní randomizovaná, gln vs. placebo	0,285 g/kg/den	Zlepšení dusíkové bilance, nižší pokles volného glutaminu v kosterním svalstvu oproti kontrole bez glutaminu
Stehle P (11)	1989	Po resekcii tumoru zažívacího traktu (GIT)	12	Prospektivní randomizovaná, gln vs. placebo	0,17 g/kg/den	Zlepšení dusíkové bilance, ochrana glutaminu v kosterních svalech
Tremel H (12)	1994	Kriticky nemocní intenzivně léčení na JIP	12	Prospektivní randomizovaná, gln vs. placebo	0,15 g/kg/den	Pokles střevní permeability
O Riordain MG (9)	1994	Po resekcii tumoru zažívacího traktu (GIT)	22	Prospektivní randomizovaná, gln vs. placebo	0,18 g/kg/den	Rychlejší reparace T lymfocytů
Griffiths RD (4)	1997	Kriticky nemocní intenzivně léčení na JIP	84	Prospektivní randomizovaná, dvojitě slepá, gln vs. placebo	0,32 g/kg/den	Zvýšení DNA syntézy Lepší 6 měsíční celkové přežití, nižší finanční náklady na hospitalizaci I nemocného, kratší doba hospitalizace
Powell - Tuck J (10)	1999	Hematologicky, chirurgicky, gynekologicky nemocní + intenzivně léčení nemocní	168	Prospektivní randomizovaná, dvojitě slepá, gln vs. placebo	0,26 g/kg/den	Kratší doba hospitalizace u chirurgicky nemocných

vé finanční náklady spojené s nemocničním pobytem byly ve skupině s glutaminem nižší (4).

Powell-Tuck do své studie zahrnul 168 hematologicky, chirurgicky a gynekologicky nemocných, včetně kriticky nemocných, a zkoumal efekt glutaminu na mortalitu a délku hospitalizace. Výsledky nebyly signifikantní až na kratší dobu hospitalizace chirurgicky nemocných, kteří dostávali parenterální výživu obohacenou o glutamin (10).

Ziegler ve své práci z r. 2001 shrnuje výsledky aplikace glutaminu u skupiny transplantovaných nemocných (15).

Přehled významnějších klinických studií suplementace parenterálního glutaminu u kriticky nemocných (bez skupiny transplantovaných) ukazuje tab. 1.

4. Závěr

Glutamin se v katabolismu stává aminokyselinou podmíněně esenciální. Suplementace glutaminu převážně v parenterální výživě je jednou z možností, jak zabránit v určitých stavech vystupňovanému hyperkatabolismu a selhání funkce zažívacího traktu. Podle některých klinických studií se suplementace glutaminu ve vybraných indikacích jeví výhodným řešením, ale k jednoznačnému závěru chybí dostatečné množství prací s pozitivním výsledkem. Proto v současné době nemůže být aplikace glutaminu rutinní záležitostí v žádné indikaci a je třeba vyčkat ověření jeho klinické účinnosti ve větších multicentrických studiích.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA Ministerstva zdravotnictví ČR NB 7000-3

Literatura

- Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. JPEN J Parent Ent Nutr 1995;19:453-60.
- Burke DJ, Alverdy JC, Aloys E et al. Glutamine - supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. Arch Surg 1989;124:1396-9.
- Duška F, Anděl M. Glutamin: biochemie, patobiochemie a jeho užití v umělé výživě. Časopis pro postgraduální vzdělávání - Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2002; 1:27-31.
- Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA. Six - month outcome of critically ill patients given glutamine - supplemented parenteral nutrition. Nutrition 1997;13:295-302.
- Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, Von Der Decken A, Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. Ann Surg 1989;209:455-61.
- Heberer M, Babst R, Juretic A et al. Role of glutamine in the immune response in critical illness. Nutrition 1996;12(suppl.):S71-2.
- Herskowitz K, Souba WW. Intestinal glutamine metabolism during critical illness: a surgical perspective. Nutrition 1990;6:199-206.
- Kudsk KA, Li J, Renegar KB. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. Ann Surg 1996;223:629-38.
- O'Riordain MG, Fearon KCH, Ross JA et al. Glutamine - supplemented total parenteral nutrition enhances T - lymphocyte response in surgical patients. Nutrition 1996;12(suppl.):S82-4.
- Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettanz GEA et al. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. Gut 1999;45:82-8.

11. Stehle P, Zander J, Mertes N et al. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989;1:231-3.
12. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, Stehle P, Furst P. Glutamine dipeptide - supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology* 1994;107:1595-1601.
13. Van der Hulst RRWJ, Van Kreel BK, Von Meyenfeldt MF et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993;341:1363-5.
14. Zadák Z.: *Výživa v intenzivní péči*, 1. vydání. Praha: Grada, 2002.
15. Ziegler TR. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr* 2001;131:2578S-84S.
16. www.mzcr.cz/data/c764/lib/KPAAM.htm: Glutamin
17. www.thorne.com/altmedrev/glut6-4html: Monograph L - glutamine

*MUDr. Alice Sýkorová,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
II. interní klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: ali.sykorova@seznam.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(7-8):283-294

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

ÚLOHA GLUTAMINU U TRANSPLANTACE PERIFERNÍCH KMENOVÝCH BUNĚK A KOSTNÍ DŘEŇ

Alice Sýkorová, Jiří Horáček

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: II. interní klinika

Summary: The role of glutamine in peripheral stem cells transplantation and bone marrow transplantation.

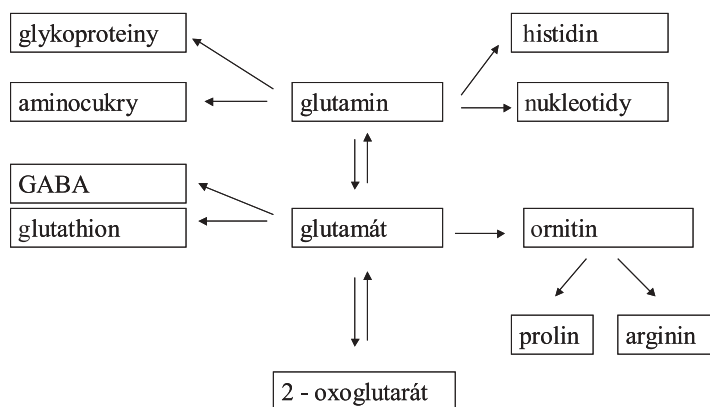
Glutamine is a conditionally essential amino acid for malnourished patients in critical state. Patients undergoing stem cells transplantation (SCT) or bone marrow transplantation (BMT) are typically immunocompromised, their intestinal mucosa is damaged by the treatment and hypermetabolism is common. Glutamine supplementation seems therefore logical. Still, the literary data concerning this are controversial. The authors summarize the results of available studies with exogenous glutamine supplementation in transplanted patients.

Key words: Malnutrition; Parenteral and enteral nutrition; Glutamine; Bone marrow transplantation

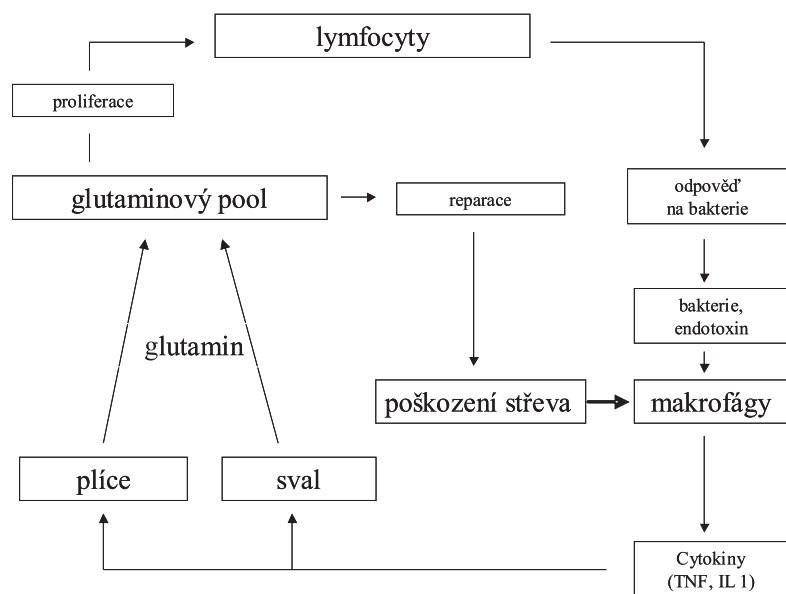
Souhrn: Glutamin je podmíněně esenciální aminokyselina u malnutričních pacientů v kritickém stavu. U nemocných, kteří podstupují transplantaci periferních kmenových buněk (PKB) či kostní dřeň (KD), je přechodně utlumena imunita, léčbou je poškozena střevní stěna a často dochází k hypermetabolismu. Suplementace glutaminu se proto zdá logická. Přesto jsou literární data k této problematice kontroverzní. Autoři shrnují výsledky dostupných studií s podáváním exogenního glutaminu u transplantovaných nemocných.

1. Úvod

V problematice nutriční podpory u transplantace periferních kmenových buněk (PKB) či kostní dřeň (KD) je stále hodně diskutována aminokyselina glutamin. Jde o podmíněně esenciální aminokyselinu u pacientů v kritickém stavu. Informace o endogenním a exogenním glutaminu, jeho metabolismu, fyziologické úloze a jeho úloze v kri-



Obr. 1: Intermediární metabolismus glutaminu (6).
Pozn.: glutamin-glutamát (enzym glutamináza), glutamát-glutamin (enzym glutaminsyntetáza), glutamát-2-oxo-glutarát (enzym glutamátdehydrogenáza).



Obr. 2: Mobilizace glutaminu při poškození střeva (18).

tickém stavu shrnuje naše předchozí práce (16) a jsou i předmětem dalších přehledů (6,18). Základní schéma metabolismu glutaminu přináší obr. 1.

Otázka suplementace glutaminem v parenterální či enterální výživě u transplantovaných nemocných není jasně zodpovězena pro nedostatek dobře koncipovaných multicentrických studií. V tomto článku diskutujeme možný přínos glutaminu u transplantace PKB či KD se shrnutím výsledků dosud publikovaných prací.

2. Úloha glutaminu u transplantace PKB a kostní dřeně

2.1 Podpora střevní sliznice

U transplantace PKB či KD se můžeme setkat s mukositidou a katabolismem jako vedlejšími účinky aplikace přípravných předtransplantačních chemo(radio)terapeutických režimů. Samotnou transplantaci a peritransplantační období může komplikovat sepse nebo v horším případě infekce se septickým šokem a syndromem multiorgánové dysfunkce. Střevo, stejně tak jako jiné životně důležité orgány, hraje významnou roli při syndromu multiorgánové dysfunkce a bývá vstupní branou infekce do organismu u těchto nemocných (obr. 2).

Glutamin je svými vlastnostmi jedinečnou aminokyselinou využitelnou pro regeneraci střevní sliznice.

2.2 Ovlivnění hyperkatabolismu

S ohledem na transplantaci PKB či KD bývá nejčastější příčinou hyperkatabolismu infekční komplikace, septický stav s event. multiorgánovým selháním nebo se může jednat o komplikace alogenní transplantace - např. akutní reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease - GVHD). Glutamin má výrazný anabolický efekt, který je pro tuto aminokyselinu specifický (resp. u ostatních aminokyselin je výrazně menší) a je akcentován při katabolických stavech.

2.3 Vliv na imunitní funkci

U transplantovaných nemocných je imunitní systém poškozen převážně polékovým útlumem kostní dřeně, a proto infekce bývají obvyklou komplikací procedury. Průvodní cytopenie s neutropenií trvá přibližně 2 týdny u autologní transplantace, déletrvající je u transplantace alogenní. Čím kratší dobu neutropenie trvá, tím je riziko vzniku infekce menší.

Funkční imunitní systém je nezbytný pro zvládnutí většinou těžce probíhající infekční komplikace, která se může někdy stát limitujícím faktorem pro přežití transplantovaných nemocných.

Glutamin se svými vlastnostmi tak může podílet na rychlejší regeneraci buněk kostní dřeně a na proliferaci buněk imunitního systému.

3. Možný přínos suplementace glutaminu u transplantace PKB a KD

Potenciální přínos exogenního glutaminu je u těchto stavů obdobný jako u jiných kritických stavů (16). Jedná se zejména o snížení svalového katabolismu, regeneraci střevní sliznice a ochranu proti translokaci bakterií, proliferaci buněk imunitního systé-

mu (potenciálně i urychlení usidlení štěpu – engraftmentu) a nakonec i posílení anti-oxidační aktivity organismu zvýšením syntézy glutathionu.

4. Preklinické studie vlivu glutaminu na regeneraci tkání po protinádorové terapii

Většina studií zkoumajících vliv glutaminu na regeneraci tkání po protinádorové terapii byla provedena na kryších modelech. Orálně podávaný glutamin výrazně snížil výskyt bakterémií a zlepšil přežití kryš v modelu letální methotrexátové enterokolitidy v práci Foxe, zlepšoval regeneraci střevní sliznice po aktinoterapii celého břicha v práci Klimberga a snižoval výskyt chronické postiradiační enteritidy v práci Jensena. Současně byl zjištěn pozitivní vliv na hladiny střevního glutathionu u zvířat suplementovaných glutaminem a zvýšení aktivity NK buněk, které korelovalo se snížením proliferační aktivity experimentálních nádorů. V jiné studii Klimberga podávání glutaminu rovněž dokázalo obnovit hladinu svalového glutaminu u zvířat s experimentálními nádory, a snížit tak nádorovou kachexii. Ve studii Caa aplikace glutaminu umožnila rovněž udržet fyziologické hladiny glutaminu a glutathionu v srdečním svalu, což by mohlo mít význam při prevenci antracyklinové kardiotoxicity.

5. Klinické studie suplementace glutaminu u transplantace PKB a KD

5.1 Zkušenosti s glutaminem u TPKB v zahraničí a v České republice

V dostupných literárních pramenech není dosud jednoznačně určeno, jak koncipovat podpůrnou metabolickou péči u onkologicky a hematoonkologicky nemocných podstupujících transplantaci krvetvorných buněk. Některé studie z posledních 17 let prokazují přínos glutaminu, jiné benefit glutaminu v této indikaci popírají.

Práce však jsou často mezioborové nebo se týkají všeobecné problematiky onkologicky nemocných, kde jeden soubor tvoří jak onkologičti, tak hematoonkologičti nemocní. Navíc v jednotlivých studiích není často hodnocena zvlášť skupina alogenně transplantovaných proti autologně transplantovaným nemocným. Nebývá používána stejná cesta aplikace glutaminu. Glutamin se podává parenterálně, perorálně nebo kombinovaně.

V literatuře jsme našli celkem 14 studií, které se zabývají problematikou glutaminu u transplantovaných nemocných. Z toho v 9 studiích byl glutamin podáván parenterálně (2,9,10,11,12,13,14,17,19), ve 4 studiích perorálně (1,3,4,5) a v 1 studii kombinovaně – perorálně i parenterálně (15).

Bez ohledu na formu glutaminu byl jeho pozitivní přínos pozorován v 8 studiích (1,2,4,9,10,13,14,19), naopak nevýznamný přínos glutaminu byl prezentován v 6 studiích, včetně naší (3,5,11,12,15,17). Výsledky jsou shrnuty v tabulkách a diskutovány dále.

5.2 Parenterální podání glutaminu u TPKB a KD

Pozitivní přínos parenterálního glutaminu na potransplantační průběh byl prokázán v několika studiích (2,9,10,13,14,19).

Schetlinga (1991) sledoval přínos glutaminu v dávce 0,57 g/kg/den u 20 nemocných. V glutaminové skupině došlo k menší expanzi extracelulární tekutiny, jednalo se však jen o alogenně transplantované (13).

Benefit glutaminu publikoval u alogenně transplantovaných **Ziegler (1992)** u 45 nemocných transplantovaných s hematologickými malignitami. Prokázal efekt glutaminu v dávce 0,57 g/kg/den – nemocní byli hospitalizováni kratší dobu ($p=0,017$), měli méně infekcí ($p=0,041$) a menší negativní dusíkovou bilanci ($p=0,002$) (19).

Ziegler (1998) retrospektivně analyzoval část nemocných z předchozí studie. Nemocní s glutaminovou suplementací měli vyšší počet CD4+, CD8+ subsetu lymfocytů. Nebyl však sledován vliv glutaminu na celkový počet leukocytů a jejich rychlejší engraftment po TPKB (20).

Mac Burneyová (1994) ekonomicky analyzovala stejnou Zieglerovu studii a poukázala na nižší finanční náklady na hospitalizaci ve skupině nemocných s glutaminem téměř o 21000 dolarů na jednoho nemocného díky kratší době hospitalizace (8).

Schloerb (1993) autologně a alogenně transplantoval 29 hematoonkologicky a onkologicky nemocných a části z nich aplikoval parenterálně glutamin také v relativně vysoké dávce 0,57 g/kg/den. U alogenně transplantovaných byla zjištěna kratší doba hospitalizace ($p<0,05$), méně bakteriémií ($p<0,05$) a snížení retence vody ($p<0,05$) v glutaminové skupině. Nebyl prokázán vliv na délku mukositivity GIT, počet febrilních dnů a spotřebu ATB, engraftment leukocytů a počet infekcí (14).

Poynton (1995) publikoval výsledek dvojité slepé randomizované studie u 50 transplantovaných nemocných, kteří dostávali 0,64 g/kg (50 g) glycylo-glutaminu denně. U nemocných s glutaminem se statisticky významně snížily obtíže související s mukositivity GIT, kdy došlo k poklesu abdominální bolesti a četnosti průjmů ($p=0,015$), dále v této skupině bylo zaznamenáno méně febrilních dnů ($p=0,01$) V práci však není uveden druh transplantace a výsledky jsou publikovány jen jako abstrakt (10).

Brown (1998) zkoumal vliv glutaminu na protekci jaterních funkcí. Ve své práci podával 0,64 g/kg glutaminu denně u 34 hematoonkologicky nemocných autologně a alogenně transplantovaných. Výsledky studie podporují roli glutaminu v ochraně jaterních funkcí – snížení rizika venookluzivní nemoci (2).

Piccirillo (2003) zjistil u 27 autologně transplantovaných hematoonkologicky nemocných (zařazen byl i jeden nemocný se solidním tumorem) benefit glutaminové suplementace v dávce 0,26 g/kg/den glutaminu ve dvou směrech – pokles stupně mukositivity GIT ($p=0,047$) a rychlejší reparaci imunitních funkcí s rychlejší reparací imunitního systému ($p=0,005$). Další výsledky jsou však negativní – nemocní neprofitovali z glutaminu během hospitalizace. Nebyla pozorována kratší doba hospitalizace, nesnížila se spotřeba antibiotik, počet febrilních dnů, ani nebyla zkrácena doba hospitalizace v glutaminové skupině (9).

Naopak nevýznamný přínos parenterálně podávaného glutaminu prezentovali další autoři (11,12,17).

Van Zaanen (1994) neprokázal žádný pozitivní vliv glutaminu v dávce 0,35 g/kg/den na množství infekcí, délku hospitalizace, mukositivity či úmrtnost u konvenčně léčených pacientů s akutní leukémií. Jednalo se o 15 nemocných, ne všichni byli autologně transplantováni (17).

Pytlík (2002) do své studie zařadil 40 autologně transplantovaných hematologicky, onkologicky a neurologicky nemocných. Glutamin byl podáván v dávce 0,26 g/kg/den. Parenterální aplikací glutaminu nedošlo ke zlepšení nutričního stavu nemocných. Navíc v glutaminové skupině měli nemocní méně průjmů ($p=0,03$), ale horší ústní mukosiditu ($p=0,04$). Dále nemocní s glutaminem měli vyšší počet febrilních dnů, větší spotřebu transfuzí, větší spotřebu opiátů ($p=0,03$) i antibiotik a delší dobu hospitalizace ($p=0,06$) s vyššími finančními náklady na pobyt. V glutaminové skupině docházelo k častějším relapsům ($p=0,02$) a úmrtím ($p=0,05$) (11). Při sledování efektu glutaminu na obnovu lymfocytárních populací po vysokodávkované chemoterapii s autologní TPKB u 36 nemocných hematologicky, onkologicky a neurologicky nemocných z dvojité slepé randomizované studie z r. 2002 nebyl zjištěn signifikantní význam suplementace glutaminu.

Naše **vlastní výsledky (2003)** také neprokázaly benefit glutaminu u 40 hematologicky nemocných, kteří byli autologně transplantováni. Ani větší homogenita souboru se zařazením pouze hematologických malignit a vyšší dávka glutaminu (obdobná dávka použité v pozitivní studii Zieglera) nevedla k přesvědčivějším výsledkům (12).

5.3 Perorálně podávaný glutamin u TPKB a KD

Ani studie s perorálním podáním glutaminu nedávají jednoznačnou odpověď, přestože práce Andersona z roku 1998 (1) je asi největší studií s glutaminem u transplantovaných, se zařazením 193 nemocných.

Někteří autoři ve studiích s perorálním podáním transplantovali nemocné autologně i alogenně (Anderson, Coghlin Dickson), jiní pouze autologně (Cockerham, Canovas). Denní dávka glutaminu se pohybovala od 4 g/m² tělesného povrchu/den (Anderson) do 15 g/m²/den (Coghlin Dickson) a benefit i nevýznamný přínos byly prokázány jak u nízké, tak vyšší dávky glutaminu. Závěry jsou kontroverzní. Pokud byl prokázán benefit u autologně transplantovaných, jednalo se pouze o snížení spotřeby opiátů (Anderson, Cockerham) a nižší stupeň mukosidity (Cockerham).

V práci **Andersona (1998)** nemocní dostávali perorálně hustou suspenzi glutaminu v dávce 4 g/m²/den. Autologně transplantovaní nemocní s glutaminovou suplementací měli nižší spotřebu opiátů. Je však zajímavé, že se skóre mukosidity nesnížilo ve skupině s glutaminem u alogenně transplantovaných nemocných. Lepší přežití bylo zaznamenáno v glutaminové skupině u alogenně transplantovaných nemocných (1).

Cockerham (2000) retrospektivně hodnotil 21 autologně transplantovaných nemocných s metastatickým karcinomem prsu. Glutamin byl podáván v podobě husté suspenze v dávce 12 g/m² povrchu těla. V glutaminové skupině byla nižší spotřeba parenterálně podávaných opiátů s kratším trváním mukosidity včetně poklesu ulcerací a krvácení v dutině ústní (4).

Význam perorálně aplikovaného glutaminu u transplantovaných některé studie popřely (3,5).

Do prospektivní randomizované studie **Coghlin–Dicksona (2000)** bylo zařazeno 58 autologně a alogenně transplantovaných hematologicky nemocných, kteří dostávali buď placebo, nebo 15 g glutaminu/m² povrchu těla denně. Nebyly zjištěny rozdíly v rychlosti engraftmentu leukocytů, v délce hospitalizace, ani v tíži mukosidity v dutině ústní a v četnosti průjmů (5).

5.4 Kombinované – perorální a parenterální – podání glutaminu u TPKB a KD

Schloerb (1999), který podával glutamin u 66 autologně a alogenně transplantovaných hematologicky ($n=43$) i onkologicky ($n=23$) nemocných kombinovaně, tj. parenterálně (glutamin v dávce 0,57 g/kg/den) i perorálně (glutamin v dávce 10 g 3x denně), deklaroval jen omezený význam glutaminu na dobu během hospitalizace u transplantovaných nemocných. Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v délce hospitalizace, v délce podávání parenterální výživy, v rychlosti engraftmentu leukocytů po transplantaci, v incidenci pozitivity hemokultur a počtu sepsi ani v závažnosti mukosidity. Spolehlivost závěrů této publikace je poněkud nejistá, protože srovnáním některých čísel v tabulkách a v textu nacházíme určité diskrepance, např. v charakteristice pacientů (pohlaví, počet hematologicky nemocných), ale i ve výsledcích (počty pacientů s reakcí štetu proti hostiteli, počty pacientů, u nichž bylo třeba zahájit úplnou parenterální výživu atd.). Některé výsledky jsou však nadějně, např. při dlouhodobějším sledování od 150. dne skupina s glutaminem měla lepší celkové přežití ($p=0,057$) (15).

Přehled studií týkající se problematiky glutaminu u transplantace PKB či KD je znázorněn v tab. 1, 2, 3. Zvlášť jsou vyčleněny studie hodnocení efektu glutaminu na tíži mukosidity u transplantovaných nemocných v tab. 4.

6. Závěr

Se zaměřením na transplantaci PKB či KD lze z literárních údajů říci, že benefit glutaminu byl prokázán spíše u alogenních transplantací. V některých studiích hrála úlohu v přínosu parenterální suplementace glutaminem především velikost podané dávky, která při prokázaném benefitu byla často vyšší (na horní hranici maximální doporučené dávky tj. 0,57 g/kg/den nebo vyšší) než při výsledcích nepříznivých. Pokud byl benefit glutaminu prokázán u autologně transplantovaných nemocných, jednalo se hlavně o přínos v méně výrazných parametrech, jako je vliv na mukosiditu, imunitní funkce, eventuálně na spotřebu opiátů během hospitalizace, což jistě není důvodem k tomu, aby byl glutamin užíván jako standard v metabolické péči v této indikaci.

Současný pokrok v ostatních složkách podpůrné léčby v hematologii a onkologii (např. širokospektrá antibiotika, růstové faktory na podporu reparace bílé řady, účinná antiemetika) zkracuje kritickou posttransplantační fází i hospitalizaci vůbec a zlepšuje i dlouhodobou prognózu. Je proto možné, že dříve pozorovaný příznivý efekt glutaminu na některé klinické a laboratorní parametry se nyní již tak nápadně neprojeví, protože pacienti se rychleji zotavují účinkem těchto dalších faktorů.

Na základě dostupných literárních údajů nelze rozhodně suplementaci glutaminu doporučit jako standardní součást podpůrné léčby u autologní transplantace PKB či KD. Eventuální příznivý účinek glutaminu u alogenních transplantací v současných podmínkách by bylo nutné ověřit na větším souboru nemocných v multicentrických randomizovaných zaslepených studiích.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA Ministerstva zdravotnictví ČR NB 7000–3.

Tab. 1: Kontrolované studie aplikace parenterálního glutaminu vs. placebo u hematologicky a onkologicky nemocných podstupujících transplantaci PKB nebo kostní dřeně.

Autor práce	Rok publ.	Druh transplantace PKB či KD	Dávka glutaminu	Počet nemocných	Druh studie	Efekt glutaminu	Popis efektu glutaminu	Sledování efektu glutaminu po propuštění (OS, DFS)
Schetlinga TR ¹³	1991	Alogenní	0,57 g/kg/den, 44 g/den	20	Randomizace vs. placebo	ano	Menší expanze extracelulární tekutiny	Nesledováno
Ziegler TR ¹⁹	1992	Alogenní	0,57 g/kg/den, 44 g/den	45	Randomizace vs. placebo	ano	Kratší doba hospitalizace, méně infekcí, menší negat. dusíková bilance	Nesledováno
Schloerb RR ¹⁴	1993	Alogenní + autologní	0,57 g/kg/den, 44 g/den	29	Randomizace vs. placebo	ano	U alogenních méně bakteriemií, kratší doba hospitalizace, menší retence tekutin	Nesledováno
Mac Burney M ⁸ (kalkulace Zieglerovy studie z r. 92)	1994					ano	Nížejší finanční náklady o 11000 dolarů/ 1 nemocný (kratší hospitalizace)	Nesledováno
Van Zaanen HCT ¹⁷	1994	Někteří autologní, počet neuveden	0,35 g/kg/den, 26 g/den	15	Randomizace vs. placebo	ne		
Poynton C ¹⁰	1995	Není znám druh transplantace	0,43 g/kg/den, 33 g/den	50	Nezaslepená	ano	Lehčí mukositida GIT, méně febrilních dnů	Nesledováno

Ziegler TR ²⁰ (část nemocných Zieglerovy studie z r. 92)	1998	Alogenní	0,57 g/kg/den, 44g/den		20	ano	Zvýšení lymfocytů, subsetu CD4+, CD8+	Nesledováno
Brown SA ²	1998	Alogenní + autologní	0,43 g/kg/den, 33 g/den	34	Randomizace vs. placebo	ano	Protektce proteinu C, hl. albuminu, ochrana jaterních funkcí, nižší riziko VOD	Nesledováno
Pytlík R ¹¹	2002	Autologní	0,26 g/kg/den, 20 g/den	40	Randomizace vs. placebo	ne		Sledováno, ale neprokázán benefit
Picirillo N ⁹	2003	Autologní	0,26 g/kg/den, 20 g/den	27	Randomizace vs. placebo	ano	Rychlejší reparace lymfocytů po TPKB (CD3+, CD4+), pokles mukositivity	Nesledováno
Poznarova A et al. ¹²	2003, 2004	Autologní	0,5 g/kg/den, 37,5 g/den	44	Randomizace vs. placebo	ne		Sledováno, ale benefit neprokázán

OS = overall survival; DFS = disease-free survival

Tab. 2: Kontrolované studie aplikace perorálního glutaminu vs. placebo u hematologicky a onkologicky nemocných podstupujících transplantaci PKB nebo kostní dřeně.

Autor práce	Rok publ.	Druh transplantace PKB či KD	Dávka glutaminu	Počet nemocných	Druh studie	Efekt glutaminu během hosp.	Popis efektu glutaminu	Sledování efektu glutaminu po propuštění (OS, DFS)
Anderson PM ¹	1998	Alogenni + autologní	4 g/m ² , 8 g/den	193	Randomizace vs. placebo	ano	Méně opiátů u autologních	Sledováno, lepší přežití u alogenních
Cockerham MB ⁴	2000	Autologní	12 g/m ² , 24 g/den	21	retrospektivní	ano	Méně i.v. opiátů, méně dnů mukositivity a nižší stupeň mukositivity	Nesledováno
Canovas G ³	2000	Autologní	10 g/m ² , 20 g/den	neuvědno	Randomizace, 2 placebo skupiny	ne		Nesledováno
Coghlin Dickson TM ⁵	2000	Alogenni + autologní	15 g/m ² , 30 g/den	58	Randomizace vs. placebo	ne		Sledováno, ale benefit neprokázán

Tab. 3: Kontrolované studie kombinované aplikace glutaminu (perorální + parenterální) vs. placebo u hematologicky a onkologicky nemocných podstupujících transplantaci PKB nebo kostní dřeně.

Autor práce	Rok publ.	Druh transplantace PKB či KD	Dávka glutaminu	Počet nemocných	Druh studie	Efekt glutaminu během hosp.	Popis efektu glutaminu	Sledování efektu glutaminu po propuštění (OS, DFS)
Schloerb PR ¹⁵	1999	Alogenni + autologní	0,57 g/kg/den, 44 g/den i.v., 10 g 3x denně p.o.	66	Randomizace vs. placebo	ne		Sledováno, od 150. dne lepší OS (p=0,057)

Tab. 4: Efekt glutaminu na mukositudu u transplantace PKB nebo kostní dřeně.

Autor	Rok	Cesta aplikace glutaminu	Dávka glutaminu g/kg/den, popř. m ²	Efekt glutaminu
Ziegler	1992	IV	0,46 g/kg/den	Ne
Schloerb a Amare	1993	PO	0,46 g/kg/den	Ne
Schloerb a Skikne	1999	PO	30 g/den	Ne
		IV	0,57 g/kg/den	Ne
Coghlin - Dickson	2000	PO	0,42 g/kg/den	Ne
Van Zaahnen	1994	IV	0,35 g/kg/den	Ne
Pytlík a Beneš	2003	IV	0,26 g/kg/den	Ne
Jebb ⁷	1995	PO	0,21 g/kg/den	Ne
Anderson	1998	PO	0,11 g/kg/den	Ano
Cockerham	2000	PO	0,32 g/kg/den	Ano

Pozn.: iv - intravenózně, po - perorálně

Literatura

1. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO. Effect of low dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:339-44.
2. Brown SA, Goringe A, Fegan C. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22:281-4.
3. Canovas G, Leon-Sanz M, Gomez P. Oral glutamine supplements in autologous hematopoietic transplant: impact on gastrointestinal toxicity and plasma protein levels. *Haematologica* 2000;85:1229-30.
4. Cockerham MB, Weinberg BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000;34:300-3.
5. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Negrin RS et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Parent Ent Nutr* 2000;24:61-6.
6. Duška F, Anděl M. Glutamin: biochemie, patobiochemie a jeho užití v umělé výživě. *Časopis pro postgraduální vzdělávání - Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2002;1:27-31
7. Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clin Nutr* 1995;14:162-5.
8. McBurney M, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplantation. *J Am Diet Assoc* 1994;94:1263-6.
9. Piccirillo N, Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Pittiruti M et al. Glutamine - enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003;88:192-200.
10. Poynton C: Glycyl L - glutamine reduces gut toxicity in bone marrow transplantation. (Abstract) *Blood* 1995;86:586.
11. Pytlík R, Benes P, Patorkova M et al. Standardized parenteral alanyl - glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:953-61.
12. Poznarova A, Horacek J, Zak P, Kmonicek M, Maly J. A randomized, double blind comparative study of parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematologic malignancies (Abstract). *Bone Marrow Transplant* 2003;31:S219.
13. Schetlinga MR, Young LS, Benfell K et al. Glutamine enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion after surgical stress. *Ann Surg* 1991;214:385-93.
14. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized double-blind study). *J Parent Enteral Nutr* 1993;17:407-13.
15. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *J Parent Enteral Nutr* 1999;23:117-22.
16. Sýkorová A, Horáček J. Úloha glutaminu u kriticky nemocných. *Lék Zpr LF UK v Hradci Králové* 2004; 49(7-8):269-82.
17. Van Zaanen HCT, Van Der Lelie H, Timmer JG, Furst P, Sauerwein HP. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy - induced toxicity. *Cancer* 1994;74:2879-84.
18. Zadák Z.: *Výživa v intenzivní péči*, I. vydání. Praha: Grada, 2002:(488 stran).
19. Ziegler TR, Young LS, Benfell K et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation-a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Int Med* 1992;116:821-8.
20. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, Young LS, Antin JH, Wilmore DW. Effects of glutamine supplementation in circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci* 1998;315:4-10.

*MUDr. Alice Sýkorová,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
II. interní klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: ali.sykorova@seznam.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(7-8):295-300

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

ZKUŠENOSTI S PRODLUŽOVÁNÍM DLOUHÝCH KOSTÍ DOLNÍCH KONČETIN

Karel Karpaš

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Ortopedická klinika

Summary: Our experiences with the prolongation of long bones of the lower extremities.

At the Orthopaedic Department of Medical Faculty and University Hospital at Hradec Králové the prolongation of long bones of the lower extremities was started in 1984, after some of us had visited G. A. Ilizarov's Kurgan Institute. At first the Ilizarov's original method for gradual prolongation was used. Later on we came to the opinion that this process was excellent when used in children but brought certain problems in adults. An undisputed advantage of this method consists in possibility of simultaneous prolongation and axial correction, if necessary. In further course, other fixators were also used, mostly set up from Poldi 7 elements, or the Wagner's fixator. Nevertheless, we still followed the process worked out by Ilizarov, which means first corticotomy, then a certain period of latency, and afterwards the gradual prolongation according to the age and localization. During the time period 1984-2000 we have performed altogether 59 prolongations of the lower extremities long bones (27 males and 32 females). We operated the femur for 33 times and middle leg bones in 26 cases. Indications of these operations included inborn deformities and mainly the posttraumatic ones. No serious complications had never been met. Risk of infection in the vicinity of an installed metal material can be practically annulled by careful nursing.

Key words: Prolongation of long bone; Ilizarov's method; External fixation

Souhrn: Na Ortopedické klinice LF a FN v Hradci Králové jsme začali s prodloužením dlouhých kostí dolních končetin v r. 1984 po návštěvě Kurganského institutu ak. G. A. Ilizarova. V prvním období jsme k postupné prodloužení používali originální Ilizarův aparát. Postupně jsme však došli k názoru, že tento aparát je výborný u dětí, avšak má jisté problémy při použití u dospělých. Nespornou výhodou je možnost současné prodloužení a úpravy osy v případech, kde je to zapotřebí. V dalším průběhu jsme používali i zevní

fixatery jiné provenience, nejvíce fixatér sestavený z prvků Poldi 7 nebo fixatér Wagnerův. Ctíli jsme postup vypracovaný Ilizarovem, tj. provedení kortikotomie, jistá doba latence a potom tempo prolongace dle věku a lokalizace. Celkem jsme za uvedené období provedli 59 prodloužení dlouhých kostí dolní končetiny (27 mužů, 32 žen). U 33 pacientů jsme prolongovali femur a ve 26 případech bérce. Indikací byly jak stavy vrozené, tak hlavně pourazové. Se závažnými komplikacemi jsme se nesetkali. Riziko vzniku infektu kolem zavedeného kovového materiálu lze prakticky anulovat pečlivou ošetrovatelskou péčí.

Úvod

Historie snahy o prodlužování kostí končetin je dlouhá, jak o tom svědčí např. práce Codivilly, Abbotta a dalších (1,3,15). V minulosti byly užívány různé metody prodloužení, fixace a výplně defektu získaného při prolongaci (2,12,14). Nový směr začal po zveřejnění prací G. A. Ilizarova, který vyvinul a popsal metodu postupné distrakce kostí s tvorbou regenerátu bez nutnosti sekundární výplně místa prolongace. Distrakce i konsolidace svalku je dosaženo biologickým způsobem při užití zevního fixatéru bez nutnosti přemostění dlahou. Tento způsob prolongace umožňuje podstatnější prodloužení než u předchozích metod (7,8,9).

Uvedená metoda byla na naší klinice zavedena v roce 1984, po návštěvě autora v Kurganském institutu G. A. Ilizarova, v tehdejším SSSR.

Soubor nemocných a metoda

V období 1984–2000 bylo na Ortopedické klinice LF a FN v Hradci Králové operováno z důvodu prolongace kostí DK celkem 59 pacientů. Jednalo se o 27 mužů a 32 žen. Prolongace byla provedena v oblasti femuru 33x a v oblasti bérce 26x. Průměrný věk pacientů v době operace byl 24 roků s rozpětím 7–48 roků. Počet prolongací v jednotlivých letech ukazuje tab. 1. Počáteční rozdíly v délce femuru a bérce uvádějí tab. 2 a 3. Indikací byla nestejná délka DK větší než 2 cm. Největší korigovaný rozdíl u dospělého pacienta byl 9 cm, lokalizovaný ve femuru.

Příčina nestejných délek DK byla následující:

Tab. 1: Počet prolongací DK.

Rok	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993
femur	1	1	2	2	2	3	3	2	1	1
bérec	0	1	1	4	7	4	1	1	0	1

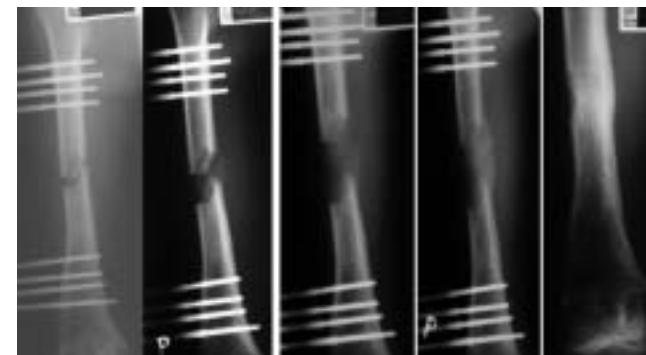
Rok	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000			
femur	3	1	2	2	2	4	1			
bérec	1	1	1	1	0	2	0			

Tab. 2: Rozdíl v délce bérce (v cm).

Počet pacientů	2	10	11	2	1
Rozdíl v cm	2	3	4	5	6
Celkem 33 pacientů, prům. rozdíl 3,8 cm.					

Tab. 3: Rozdíl v délce femuru (v cm).

Počet pacientů	2	5	9	12	2	1	2
Rozdíl v cm	3	4	5	6	7	8	9
Celkem 26 pacientů prům. rozdíl 5,6 cm.							



Obr. 1: Prolongace femuru, jednotlivá stadia maturace svalku a stav po zhojení. Celková prolongace 7 cm, doba prolongace 78 dní, sejmutí ZF po 126 dnech.



Obr. 2: Stav po úrazu s poruchou osy, distální metafýzy femuru, současná prolongace a úprava osy, užití ZF typu Ilizarov.



Obr. 3: Prolongace s poruchou osy u dítěte: vlevo – rtg nález, vpravo – klinický stav.

1) Poúrazové stavy	46
2) Stav s současnou poruchou osy	8
3) St. p. zánětech	4
4) Vrozený paklob bérce	1

Příklad prolongace femuru v různých stádiích ukazuje obr. 1, prolongaci s úpravou osy obr. 2 a naložení fixatérů k prolongaci a úpravě osy u dítěte obr. 3.

Výsledky

Celkem byla prolongace provedena ve femuru 33x, v oblasti bérce 26x. Plánované prodloužení jsme dosáhli v 88 % případů (31x femur, 21x bérce). Průměrná délka prolongace činila v oblasti bérce 3,5 cm a v oblasti femuru 5,4 cm. Tempo distrakce u femuru 0,89 mm/24 hod., u bérce 0,69 mm/24 hod. Z komplikací jsme zaznamenali 2x předčasný srůst, 1x naopak nedostatečnou tvorbu svalku.

Všichni pacienti byli sledováni po dobu nejméně 3 let. Zhodnocení bylo provedeno na základě dokumentace, předoperačního nálezu, způsobu operace, doby latence, rychlosti prolongace, komplikací a celkového výsledku.

Diskuse

Korekce rozdílné délky DK je jedním z důležitých úkolů ortopedie. Snahy o vyrovnání délky DK jsou starého data a byly realizovány různými způsoby (1,3,15). Asymetrie délky DK není jen stav kosmetický, ale jedná se o situaci, která biomechanicky ovlivňuje celý organismus se zvláštním zřetelem na asymetrické zatížení kyčelních kloubů a páte-

ře. V naší literatuře se tímto problémem zabývali např. Čech, Foldyna, Janovec, Náhoda, Trč a další (4,5,6,10,11,13). Značný pokrok v této oblasti přinesly práce Ilizarova a jeho spolupracovníků a následovníků (2,7,8,9).

V námi sledovaném souboru byly korigovány rozdíly větší než 2 cm. Obdobná kritéria uvádějí i ostatní autoři (5,13). Jednorázovým prodloužením lze dosáhnout nárůst délky 2–4 cm. Při nutnosti větší prolongace je nutno užit metodiku popsanou G. A. Ilizarovem, tj. metodu postupné distrakce a konsolidace svalku biologickým způsobem při užití zevní fixace (7,8,9). Námi dosažené maximum prolongace v oblasti femuru je 9 cm a v oblasti tibie 5 cm, i když G. A. Ilizarov uvádí nárůst podstatně větší (7,8). Průměrné prodloužení v našem souboru činilo 3,5 cm v oblasti bérce a 5,4 cm v oblasti femuru. Na bérce jsme dosáhli průměrné prolongace 0,69 mm/24 hod. při distrakci prováděné 4x za 24 hod. Na femuru byl zisk 0,89 mm za den při stejném režimu prolongace. Tyto hodnoty odpovídají údajům uváděným ostatními autory (5,7,8,13). Tempo distrakce je dáno hlavně věkem pacienta. Velikost prolongace je dána počátečním rozdílem délky a dále i subjektivními pocity pacienta. Ve sledovaném souboru se nám podařilo dosáhnout plánované prolongace, a tím vyrovnání rozdílu délek ve 31 případech v oblasti femuru a ve 21 případech v oblasti bérce, tj. celkově v 88 % případů včetně úpravy osy. U zbývajících pacientů bylo prodloužování ukončeno dříve, většinou na přání pacienta pro subjektivně nepříjemné pocity. Jednalo se vždy o prolongaci v oblasti bérce. Jsou to poněkud lepší výsledky, než udávají ostatní autoři (10,11). Rolí hraje jistě i pečlivý výběr pacientů a správná indikace. U všech 8 pacientů s poruchou osy se nám ji podařilo korigovat. U prolongace v oblasti bérce jsou subjektivní pocity pacienta většinou horší, navíc je nutné správné provedení osteotomie fibuly a ošetření tibiofibulární vidlice. Zvláštní problém představuje 1 námi operovaný případ vrozeného paklobu bérce; v těchto případech je nutno provést více operací. U námi operované pacientky jsme sice opakovanými výkony stabilizaci dosáhli, nikoliv však úplného vyrovnání délky dolních končetin.

Z komplikací jsme zaznamenali 1x nedostatečnou tvorbu svalku a museli jsme přistoupit k rozsáhlé spongioplastice a přemostění dlahou. Došlo ke zhojení femuru i se zachováním dobré funkce kyčelního a kolenního kloubu. Předčasný srůst jsme pozorovali 2x, vždy v oblasti bérce, a tento stav vyžadoval reosteotomii. Závažný infekt ani poruchy cévní a nervové jsme nepozorovali. K zabránění povrchového infektu kolem zavedených drátů a hřebů je nutné důkladné ošetřování.

Ve všech případech bylo použito zevního fixatérů, u dětí převážně typu Ilizarov, u dospělých typu Wagner, Orthofix nebo Poldi 7. U prolongací s úpravou osy vždy typ Ilizarovův, a to i u dospělých. Vždy jsme postupovali metodikou dle Ilizarova. Po naložení fixatérů provedením kortikotomie s maximálním šetřením periostu a endostu, pokud možno v oblasti metafýzy, následovala doba latence závislá na věku pacienta a dále prolongace, jejíž tempo a dobu určovala lokalizace a věk pacienta. Maturace svalku probíhala při naložení fixatérů s postupným zatěžováním operované DK. Přídavnou fixaci sádrovým nebo plastovým obvazem jsme neužívali ani v průběhu prolongace, ani po jejím skončení. Dle rtg známek kvality svalku jsme ZF odstranili a další fixaci po sněti ZF neužívali. Po celou dobu přiložení fixatérů jsme dbali o zvýšenou hygienickou péči v okolí zavedených drátů nebo hřebů.

Je nutné uvést, že ve všech případech šlo o jednostranný výkon směřující k vyrovnání délek dolních končetin, nikoli o výkon oboustranný, určený k úpravě malého vzrůstu pacienta. Z tohoto důvodu také nebyla použita současná prodloužení v oblasti femuru a bérce.

Závěr

Metoda prodlužování dlouhých kostí dolní končetiny za užití metody popsané G.A. Ilizarovem se plně osvědčila, celkem bylo na ortopedické klinice v Hradci Králové provedeno 59 prodloužení kostí dolní končetiny. V 88 % případů bylo dosaženo požadované korekce, komplikace byly minimální. Popsaná metoda biologické prodloužení dlouhých kostí dolních končetin je metoda spolehlivá, nikoliv však jednoduchá, a proto patří na specializované pracoviště, které má s tímto způsobem léčby dostatečné zkušenosti.

Literatura

1. Abbott LC. The operative lengthening of the tibia and fibula. J Bone Jt Surg 1927;128.
2. Bastiani De G et al. Limb lengthening by callus distraction (callotaxis). J Pediatr Orthop 1987;7:129-43.
3. Codivilla A. On the means of lengthening in the lower limbs, the muscles and the tissues which are shortened through deformity. Am J Orthop Surg 1905;2:353.
4. Čech O. Současný stav vývoje zevní osteosynthesy ve světě a u nás - souprava POLDI. Acta Chir orthop Traum čech 1980;47(3):333-47.
5. Čech O et al. Operační prodloužení stehenní kosti s použitím soupravy POLDI. Acta Chir orthop Traum čech 1990;XXvolum(2):57.
6. Foldyna K et al. Naše zkušenosti s prodlužováním dolních končetin. Čas Lék čes 1989;128(455):1421-3.
7. Ilizarov GA Devjatov AA. Operativnoje udlinenije goleni. Ortop Travm Protez 1971;8:20-5.
8. Ilizarov GA Trochova VG. Operativnoje udlinenije bedra. Ortop Travm Protez 1973;11:1-5.
9. Ilizarov GA. Clinical application of tension stress effect for limb lengthening. Clin orthop 1990;250:8-26.
10. Janovec M. Prodloužení dolních končetin. Albertova sbírka 82, Praha: Avicenum, 1984.
11. Náhoda J Rybka V. Prodloužení bérce distrakčním aparátem. Acta Chir orthop Traum čech 1967;34:235.
12. Putti V. The operative lengthening of the femur. JAMA 1921;77:934.
13. Trč T, Dokoupil J. Prolongace bérce kalotaxi. Acta Chir orthop Traum čech 1993;60:131-47.
14. Wagner H. Operative lengthening of the femur. Clin orthop 1978;68:125-32.
15. Zahradníček J. Chirurgické léčení nestejně dlouhých dolních končetin. Čas Lék čes 1943;82:1407-14.

*Doc. MUDr. Karel Karpas, CSc.,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Ortopedická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: karpas@fnhk.cz*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

KOMPLIKACE KOLOSKOPIE

Vladimír Špaček, Karel Šmejkal, Lukáš Maršík

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

Summary: Coloscopic complications.

The authors describe the coloscopic performances complications in the span of the years 1991-2004 at their department. They concern with the classification and diagnosis of coloscopy complications generally and compare the data with those in the literature. The main attention is being paid to therapy. The second part of the article has been aimed to causes and treatment of complications in their own set of endoscoped patients. They sum up preventive measures to minimalization of endoscopic complications.

Key words: Coloscopic complications

Souhrn: Autoři článku popisují komplikace koloskopických vyšetření v období 1991-2004 na svém pracovišti. Zabývají se klasifikací a diagnostikou komplikací celkově a porovnávají údaje v literatuře. Hlavní důraz kladou na terapii. Ve druhé části článku se zabývají komplikacemi koloskopie na vlastním souboru koloskopovaných pacientů. Závěrem shrnují preventivní opatření k minimalizaci koloskopických komplikací.

Úvod

Endoskopie zažívacího traktu je invazivní metodou, a proto mívá řadu komplikací. K nejčastějším patří **porucha pasáže traktem, krvácení a perforace trávicí trubice.**

1. Porucha pasáže zažívacím traktem

Během výkonu je přístrojem insuflován vzduch k oddálení stěn trubice pro zlepšení viditelnosti. Ne všichni je před ukončením procedury odsát, a tak po skončení přetrvává plynatost a nebo různě velký paralytický ileus. Ve většině případů se tento stav spon-

tánně upraví bez terapie, někdy stačí zavedení rektální rourky nebo malá dávka laxativa. Jsou však případy, kdy dochází k rozvoji ileózního stavu hlavně tam, kde je pacient po předchozí laparotomii a v dutině břišní se vytvořily adheze, které po distenzi střeva způsobily neprůchodnost. Jindy vzniká tato náhlá příhoda břišní takzvaným „přefouknutím“ již existující stenózy, např. tumorem, a nahromaděním plynů a střevního obsahu nad překážkou. Nejednou je tak akutně operován nemocný, u kterého byla koloskopie provedena jako diagnostický výkon, a způsob ošetření příčiny je tak někdy výrazně modifikován nutností vytvoření kolostomie.

2. Krvácení

Vyskytuje se od 1–3 % výkonů a je to rovněž poměrně častá komplikace koloskopií. Ve většině případů se projevuje nevelkou enteroragií bez odezvy na celkovém stavu nemocného a spontánně odezní. Bývá způsobena pasáží tubusem koloskopu o stěny tračnicku. Může být nebezpečná hlavně u nemocných s hemodilucí pro přidružené komorbidity a vyžaduje medikamentózní, zřídka operační léčbu. Nejzávažnější krvácení bývá po polypektomiích nebo bioptických odběrech. Hlavně krvácejí sesilní velké polypy snášené per partes nebo velké stopkaté polypy s již dobře vyvinutou nutriční arterií, které byly snášený s nedostatečnou intenzitou koagulačního proudu nebo příliš rychle. Tato krvácení většinou vyžadují lokální ošetření elektro nebo fotokoagulací, skleroterapií či použitím tkáňových lepidel. Při neúspěchu lze využít angioembolizace přírodní cévy ovšem s rizikem případné nekrózy stěny střevní. Při recidivujícím krvácení je někdy nezbytná léčba operační s resekci postiženého úseku. V takovém případě je výhodné použít peroperační koloskopické vyhledání zdroje.

3. Perforace

Vyskytuje se asi v 0,3–1 % výkonů a je nejobávanější komplikací koloskopie. O příčinách hovoří tab. 1.

Tab. 1: Příčiny perforace.

- přílišná razance postupu tubusem koloskopu (zvláště v aretované poloze)
- špatná viditelnost pro nedokonalém vyprázdnění střeva
- dispozice pacienta (dolichokolón, zevní adheze po předchozích operacích, rekurentní choroba)
- výkon (polypektomie, odběr biopsie)
- celková anestezie odstraňující obranné reflexy nemocného

Perforace dělíme na **intraperitoneální** a **extraperitoneální**.

- Intraperitoneální perforace znamená, že otvor ve stěně tračnicku je v oblasti volné dutiny břišní.
- Extraperitoneální perforace znamená, že poškozená stěna je na straně mezokola nebo retroperitonea. Prvním projevem tohoto druhu bývá často progredující subkutánní emfyzém stěny břišní, hrudníku nebo krku.

Diagnózu perforace stanovíme většinou snadno z narůstající *bolesti břicha*, někdy spojenou s *peritoneálními příznaky*, podkožního *emfyzému* s dušností a *RTG průkazu volného vzduchu* v dutině břišní buď na prostém snímku břicha vstoje, nebo na CT.

Léčba perforace tračnicku může být buď **konzervativní**, nebo **operační**.

a) Konzervativní léčba perforace

Tento druh léčby je výjimečný a je možný u malých perforací s nevelkým pneumoperitoneem s dobrým celkovým stavem pacienta časně od výkonu. Nemocný je umístěn na jednotce intenzivní péče, jsou nasazena širokospektrá antibiotika v kombinaci a zahájena parenterální výživa. Dutina břišní je kontrolována rentgenologicky a nemocný je zvolna realimentován a rehabilitován.

b) Operační léčba perforace

Operace spočívá v prostě sutuře otvoru s toaletou a drenáží dutiny břišní, jestliže od události uplynuly méně jak 2 hodiny. Peritonitida v této době díky vyprázdnění tračnicku výrazná nebývá nebo chybí vůbec. Nalezení perforačního otvoru je mnohdy nesnadné, a proto využíváme *peroperační koloskopie* s insuflací vzduchu při zaplavení operačního pole fyziologickým roztokem a sledováním úniku bublin z postiženého místa.

Většinou je však nutné provést *resekci* postiženého úseku s pojistnou *kolostomií* nebo *ileostomií* a výkon doplnit toaletou a drenáží dutiny břišní. Byla-li základním onemocněním malignita zaživacího traktu, pak je nutné řešení perforace kombinovat se sanací tohoto onemocnění.

Soubor nemocných

V práci je obsažen soubor nemocných, koloskopovaných na našem pracovišti za 13 let metodou retrospektivního vyhodnocení dokumentace endoskopického pracoviště a archivu chirurgické kliniky.

Složení souboru nemocných s komplikacemi uvádí tab. 2.

Tab. 2: Počet nemocných hospitalizovaných pro komplikace koloskopie na chirurgické klinice 1991–2004.

Celkem	20
Muži	13
Ženy	7
Věkový průměr	52 let

Výsledky

V období let 1991–2004 jsme na chirurgické klinice v Hradci Králové provedli celkem 3484 koloskopií. Viz tab. 3.

Tab. 3: Koloskopie na chirurgické klinice v Hradci Králové 1991–2004.

Celkem	3484
Z toho: diagnostických	2198
terapeutických	1286

Tab. 4 a 5: Komplikace.

Perforace při koloskopii	
Celkem	8
Rektum pod pánevní řasou	1
Sigmoideum	5
Transversum	2

Enteroragie při koloskopii	
Celkem	12
Z toho: Rektosigmoideum	6
Sigmoideum	4
Transversum	1
Caecum	1

Tab. 6: Léčba perforace.

Konzervativní terapie	0
Operační terapie	8
Z toho: Sutura defektu s drenáží	5
Sutura defektu s kolostomií	2
Resekce defektu s tumorem	1

Tab. 7: Léčba enteroragie.

Lokální ošetření zdroje (endoskopie, embolizace, endoskopie + embolizace)	6
Konzervativní	6

Diskuse

Ve shodě s literaturou je diagnostika komplikací endoskopických výkonů vcelku jednoduchá a poměrně časná. V našem souboru byl interval od výkonu do stanovení diagnózy komplikace od 1 do 6 hodin a všichni nemocní s perforací byli operováni do 2 hodin po jejím stanovení. V příznacích dominovala bolest břicha, enteroragie a ve dvou případech promptně nastupující emfyzém hrudníku a krku. Operoval vždy endoskopista provádějící výkon. Letalita v souboru byla 5% (jeden polymorbidní nemocný umírající na akutní infarkt myokardu 5. pooperační den po amputaci konečnicku). Průměrná ošetrovací doba všech komplikací byla 6 dnů.

Závěr

Komplikace při koloskopických vyšetřeních nejsou příliš častou událostí, ale při jejich výskytu vyžadují razantní postup při diagnostice a terapii. Tam kde se tyto výkony provádějí, musí být položen důraz na dobrou spolupráci s rentgenologickým a chirurgickým pracovištěm. Během výkonů je nutné mít možnost komplikace stále na zřeteli a průběh koloskopie tomuto faktu neustále podřizovat. Při pochybnostech se chovat aktivně ve smyslu observace nemocného a neváhat s laparotomií u nejasného průběhu.

Literatura

- Bell GD. Preparation, premedication and surveillance. *Endoscopy* 2004;36(1):23–31.
- Biandrate F, Piccolini M, Francia L et al. Colonic perforation after colonoscopy: our experience. *Chir Ital* 2003;55(4):617–20.
- Kethu SR, Rich HG. Images in clinical medicine. *N Engl J Med* 2003 18;349(25):2423.
- Lai W, Dowel J. Images in clinical medicine. Diffuse subcutaneous air due to perforated colonic diverticulum. *N Engl J Med* 2004;350(13):12.
- Lapalus MG, Saurin JC. Complications of gastrointestinal endoscopy: gastroscopy and colonoscopy. *Gastroenterol Clin Bio* 2003;38(10):1059–68.
- Lee DW, Chan AC, Wonk SK, Li AC, Sze TS, Chung SC. The Safety, feasibility and acceptability of patient-controlled sedation for colonoscopy. *Hong Kong Med J* 2004;10(2):84–8.
- Rinzivillo C, Minutolo V, Gagliano G et al. Splenic trauma following colonoscopy. *G Chir* 2003;24(8–9):309–11.
- Yoruk G, Aksoz K, Unsal B. Colonoscopy without sedation. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(1):59–63.

*MUDr. Vladimír Špaček,
Mánesova 902, 500 02 Hradec Králové.
e-mail: spacekv@post. cz*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

REZIDUÁLNÍ VAROZITA PŘEDNOŽÍ A JEJÍ ŘEŠENÍ PO LÉČBĚ PES EQUINOVARUS (PEQ)

David Pellar, Pavel Šponer

Fakultní nemocnice v Hradci Králové: Ortopedická klinika

Summary: Residual varosity of the forefoot and its treatment following surgery of the pes equinovarus (PEQ).

Pes equinovarus (PEQ) belongs into the group of the most frequent congenital locomotive apparatus deformities. It consists of equinus foot position, forefoot and calcaneus varosity, and talonavicular medial subluxation. Following the surgical treatment of most rigid PEQ cases remaining-residual adduction of the forefoot is corrected by the basal osteotomy of the 1st-5th metatarsal bones (Berman, Gartland). Within the time period of years 1996-2003 26 children (20 boys and 6 girls) for forefoot adduction were operated at the Orthopaedic Department. Thirty procedures were performed altogether. The varosity degree and its correction was evaluated by measuring the talometatarsal and naviculometatarsal angle on the dorsoplantal X-ray picture. Metatarsal osteotomy was postoperatively fixated by longitudinal retrogradely introduced wires and by a plaster cast for 6-8 weeks. This operation technique seems to be very suitable for the correction of the residual forefoot varosity.

Key words: Pes equinovarus (PEQ); Residual adduction of the forefoot; Basal metatarsal osteotomy

Souhrn: Pes equinovarus patří mezi jedny z nejčastějších izolovaných vrozených vad pohybového aparátu. Součástí je equinózní postavení nohy, varozita přednoží a patní kosti a mediální subluxace talonavikulárního kloubu. Po operační léčbě rigidního PEQ zůstává ve většině případů reziduální varozita přednoží, kterou na našem pracovišti řešíme pomocí bazální osteotomie I-V. metatarzu (Berman, Gartland). Od roku 1996 do 2003 bylo na ortopedické klinice operováno pro varózní přednoží 26 dětí, z toho 20 chlapců a 6 dívek. Celkem bylo provedeno 30 operací. Velikost deformity a její následnou korekci hodnotíme pomocí talometatarzálního a navikulometatarzálního úhlu na

dorzoplantárním rentgenovém snímku. Osteotomií metatarzů pooperačně fixujeme pomocí podélně retrogradně zavedených K drátů a sádrovým obvazem po dobu 6–8 týdnů. Daná operační technika se jeví jako velmi vhodná ke korekci reziduální varozity přednoží.

Úvod

Pes equinovarus patří v poslední době mezi jedny z nejčastějších izolovaných vrozených vad pohybového aparátu. Po vývojové dysplazii kyčelního kloubu je na druhém místě co do četnosti. Výskyt této vady je u chlapců v poměru k dívkám 2:1 a 1 na 1000 živě narozených dětí. V 10 procentech bývá PEQ sdružen s jinými vrozenými vadami. Etiologie PEQ není přesně známa, je multifaktoriální s velkou genetickou predispozicí. Existuje několik teorií, od polohy plodu v děloze, přes neuromuskulární, až po teorii chybného embryonálního vývoje talu, ke kterému se přiklání v dnešní době většina autorů (4,5,7,9).

PEQ rozdělujeme podle možnosti korekce do správného postavení na typ polohový, kdy je možné nohu korigovat do správného postavení, a typ pravý, tzv. rigidní, kdy dosažení správné korekce je obtížné nebo není možné. Rigidní pes equinovarus charakterizuje equinózní postavení nohy, varozita přednoží a patní kosti, a mediální subluxe talonavikulárního kloubu. Celkově je nožička menší, nalézáme zkrácenou a napnutou Achillovu šlachu, na mediální straně nohy jsou hluboké kožní rýhy, pravidelně je přítomna atrofie lýtkového svalstva.

Léčba PEQ je zahájena co nejdříve po porodu, kdy je matka spolu s dítětem přijata na ortopedickou kliniku. Pomocí redresního sádrování, kdy sádrový obvaz měníme každých 48 hod., se snažíme dosáhnout co nejoptimálnějšího postavení. Poté následuje sádrování retenční až do doby 3 měsíců věku. U polohového PEQ pokračuje léčba pomocí ortéz a u rigidního probíhá výměna retenčních fixací až do doby asi 9 měsíců, pak následuje operační léčba. Operace spočívá v odstranění jednotlivých složek PEQ pomocí tenotomií a rozsáhlého posteromedialního (Turco) nebo posteromediolaterálního (McKay) uvolnění talu. Tím dojde ke korekci equinózního postavení nohy, je odstraněna varozita patní kosti a mediální subluxe talonavikulárního kloubu. Operace však neřeší varózní postavení přednoží. Hovoříme pak o reziduální varozitě přednoží (1,2,3,4,9). Operační léčbou reziduální varozity přednoží se zabýváme na ortopedické klinice od roku 1982. Do roku 1989 byly prováděny kapsulotomie Lisfrankova kloubu podle Heymana-Herdona-Stronga, pak byla zavedena osteotomie metatarzů dle Bermána-Gartlanda, kterou používáme do současnosti a je předmětem této práce (1,2,3,4,9).

Klinický soubor a metoda

V letech 1996–2003 bylo na ortopedické klinice v Hradci Králové operováno pro reziduální varozitu přednoží 26 dětí. Ve všech případech se jednalo o bazální osteotomii

Tab. 1: Počty operací a průměrný věk.

1996–2003		Průměrný věk	
Chlapci	20	Chlapci	7,3
Divky	6	Divky	7,0
Celkem	26	Celkem	7,3
Operace	30	Rozmezí	4–20

dle Bermána-Gartlanda. Z tohoto počtu bylo 20 chlapců a 6 dívek s průměrným věkem v době operace 7,3 let. Nejmladšímu pacientovi byly 4 roky a nejstaršímu 20 let. Jednalo se o ojedinělý případ. Celkem jsme provedli 30 těchto operací (tab. 1). Ve dvou případech se jednalo o těžkou varozitu přednoží, kde jsme vytínali klín z distálního fragmentu III.-V. metatarzu s vložením odebraného štěpu do osteotomie báze I. metatarzu. Optimální věk pro použití bazální osteotomie dle Bermána-Gartlanda je mezi 4–5 lety, vzhledem ke zralosti skeletu. Operační výkon indikujeme dle klinického a rentgenového nálezu.

Rodiče přicházejí k vyšetření dítěte pro jeho chůzi špičkami dovnitř a sešlapání obuvi. Standardně předoperačně i pooperačně hodnotíme klinický obraz, kdy určíme velikost pohybu v hlezenném a subtalárním kloubu, hodnotíme stav podélné klenby a určíme velikost varozity přednoží a následně její korekci. Na dorzoplantárním rentgenovém snímku proměříme talometatarzální a navikulometatarzální úhel. Jestliže talometatarzální úhel dosahuje varózních hodnot a navikulometatarzální úhel nad 100 st. (normální rozmezí je 86–100 st.), pak je operace indikována. Operační výkon probíhá většinou v kombinované anestezii, kdy před celkovou anestezii je aplikován jednorázový blok pro snížení pooperační bolesti. Všechny děti jsou operovány v bezkrevnosti. V současnosti používáme tři podélně vedených operačních přístupů, a to nad I. metatarzem, mezi II. a III. metatarzem, a mezi IV. a V. metatarzem. Po pečlivém a šetrném odhalení bázi metatarzů bez poranění Lisfrankova kloubu a založení elevatorii provádíme osteotomii subperiostálně pomocí půlkulatého dláta s konvexitou proximálně. Osteotomie I. metatarzu je vedena 6 mm distálně od růstové ploténky, aby nedošlo k poruše růstu kosti. Standardně vytínáme z distálního fragmentu IV. a V. metatarzu klín s bází laterálně. Velikost klínu je určena pooperačně. Jestliže se jedná o těžkou varozitu, je nutné klín vytnout i z distálního fragmentu III. metatarzu pro snadnější korekci varózního přednoží. U nejtěžších vad po vytnutí klínů zpětně vkládáme resekovanou kost mezi plochy osteotomie I. metatarzu. Tím dojde jak ke korekci varozity, tak k prodloužení I. metatarzu. Správně postavené přednoží je nutno udržet pevnou vnitřní i zevní fixací. Jako vnitřní fixace se osvědčila trojice podélně, antegradně zavedených K drátů, do I., III. a V. metatarzu. Jedná-li se o vadu těžkou, pak je vhodné použít fixaci všech pěti metatarzů výše uvedeným způsobem. Celé přednoží je pooperačně fixováno v pečlivě modelované a podložené sádrové fixaci pod kolenní kloub na dobu 6 týdnů.

Následuje standardně vedená pooperační péče s elevací končetiny a ledováním za současného užívání antiedematik. První převaz je proveden již 1. pooperační den, při propuštění krytí, a následně dle stavu operačních ran. Dítě je propuštěno většinou ko-

lem 10. dne domů. Stehy extrahujeme kolem 14. dne a upravujeme sádrou fixaci. Již při propuštění plánujeme zpětné přijetí dítěte za 6 týdnů po operaci. Po sejmutí fixace je proveden kontrolní rentgenový snímek, a jestliže jsou osteotomie přehojeny, extrahujeme K dráty. Následuje období postupného zatěžování operované končetiny.

Výsledky

Průměrná hodnota talometatarzálního úhlu byla předoperačně 20,5 st. varozity a 8,6 st. valgozity pooperačně. U navikulometatarzálního úhlu došlo k poklesu ze 107 st. na 85,6 st. (tab. 2). U tří pacientů došlo k prodloužení hojení V. metatarzu o 2 týdny. Infekční komplikace jsme nezaznamenali.

Tab. 2: RTG vyšetření - hodnocení.

Předoperační		Pooperační	
TMT úhel	20,5 st. varozity	TMT úhel	8,6 st. valgozity
NMT úhel	107,0 st.	NMT úhel	85,6 st.
Norma: 86-100 st.			

TMT - talometatarzální úhel; NMT - navikulometatarzální úhel



Obr. 1: Znázornění talometatarzálního (TMT) a navikulometatarzálního úhlu (NMT), stav před operací.



Obr. 2: Reziduální varozita přednoží u 5letého chlapce: stav před operací, talometatarzální úhel 18 st. varozity.



Obr. 3: 6 týdnů po osteotomii metatarzů dle Bermana-Gartlanda, talometatarzální úhel 5 st. valgozity.



Obr. 4: Reziduální varozita přednoží u 7leté dívky: stav před operací, talometatarzální úhel 12 st. varozity.



Obr. 5: 6 týdnů po osteotomii metatarzů dle Bermana-Gartlanda, talometatarzální úhel 7 st. valgozity.

Diskuse

Po operační léčbě rigidního pes equinovarus se setkáváme s nevyřešenou varózní deformitou přednoží. Touto problematikou se zabývala řada autorů, v naší literatuře hlavně Dungal ve své monografii (1,2,3,4,6,9). K řešení reziduální varózní deformity byla indikována u dětí ve věku 3–8 let tarzometatarzální a intermetatarzální kapsulotomie (Herdon, Heyman, Strong). Z příčné incize na hřbetu nohy byly otevřeny z dorzální strany všechny tarzometatarzální klouby a protnutá ligamenta mezi bázemi metatarzů. Tento typ operačního výkonu byl však pooperačně spojen s řadou rizik, a to hlavně vznikem bolestivých dorzálních prominencí v místě provedené kapsulotomie. Jako vhodnější typ operace se jeví bazální osteotomie metatarzů (Berman, Gartland), kterou používáme k řešení této deformity i na naší klinice (3,4).

Operační přístup k metatarzům byl popsán buď příčný, nebo z podélně vedených incizí nad I., mezi II.-III. a mezi IV.-V. metatarzem. Podélný operační přístup zajišťuje lepší přehled během operace a méně komplikované pooperační hojení. Volba operačního přístupu závisí na zvyku pracoviště a volbě operátora. U našich operovaných pacientů jsme ve většině případů volili podélně orientované přístupy. K osteotomii metatarzů používáme standardně půlkulatá dláta různé velikosti. Před vlastní osteotomií je doporučeno, pro její snazší provedení, linii osteotomie navrtat 2mm vrtákem. Velmi důležité je pamatovat na vzdálenost osteotomie v oblasti I. metatarzu od růstové ploténky, a to alespoň 6 mm distálně k prevenci růstové poruchy. Ke správné korekci přednoží je nutné z distálního fragmentu V. a IV. metatarzu vytnout klín. U těžkých vad klín vytínáme i ze III. metatarzu. V poslední době se nám velmi osvědčilo u nejtěžších vad vkládat klín odebraný z V. metatarzu do osteotomie I. metatarzu. Tím dojde k mnohem lepší korekci a zároveň prodloužení metatarzu. Po korekci varózní deformity je nutné dosažené postavení pevně zafixovat vnitřní fixací. Dungal ve své monografii doporučuje perkutánně zavedený K drát s fixací na 6 týdnů v sádrovém obvazu. V minulosti jsme na naší klinice používali zkříženě zavedený K drát do I. a V. metatarzu. V dnešní době se jako vhodnější jeví antegrádně podélně zavedený K drát do I., III. a V. metatarzu. U těžkých deformit jsme fixovali všechny metatarzy. Většina autorů doporučuje fixaci v sádrovém obvazu na dobu 6 týdnů (1,2,3,4,8,9).

Závěr

Reziduální varozita přednoží je od 4 roků věku velmi dobře řešitelná bazální osteotomií metatarzů dle Berman-Gartlanda. Tento typ léčby poskytuje velmi dobrou korekci deformity s minimem komplikací. Operační výkon je dětmi dobře tolerován a jedná se o výkon definitivní.

Literatura

1. Canale T. Campbell's Operative Orthopedics. St. Louis: C.V. Mosby Comp., 1998:933–52.
2. Chapman MV. Operative Orthopaedics. Philadelphia: J. B. Lippincott Comp., 1993:3113–7.

3. Charvát J, Urban K, Peleška L. Možnosti řešení addukční deformity přednoží u dětí. Acta Chir Traum Čech 1996;63:226–34.
4. Dungal P. Ortopedie a traumatologie nohy. Praha: Avicenum, 1989:63–89.
5. Frejka B. Základy ortopedické chirurgie. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1964:265–80.
6. Otremski I, Salama R, Khermash O, Wientroub S. Residual adduction of the forefoot. Bone Joint Surg 1987;69:832–4.
7. Sosna A a kol. Základy ortopedie. Praha: Triton, 2001:64–7.
8. Sosna A, Čech O. Operační přístupy ke skeletu pohybového aparátu. Praha: Avicenum, 1987:217–8.
9. Tachdjian MD. Pediatric Orthopedics. Philadelphia: W.B. Saunders Comp., 1990:2428–541.

*MUDr. David Pellar,
Resslova 930,
500 02 Hradec Králové.
e-mail: david.pellar@seznam.cz*

KASUISTIKA

NEOBVYKLÁ PŘÍČINA VNITŘNÍ OFTALMOPLÉGIE

Irena Vyroubalová, Dagmar Krajičková, Eva Vítková

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

Summary: Unusual cause of inner ophtalmoplegia.

Paresis of the third cerebral nerve - n. oculomotory - may result from various structural pathologies (intracranial aneurysm, uncal herniation, orbital lesion) for which ethiological diagnosis expensive and sometimes invasive examinations are often necessary. However, it does not always involve structural lesion, as it was in the case of our two patients, in whom the inner ophtalmoplegia was caused by local parasympholytic action of durman. In these cases detailed anamnesis arises as a masterful "examination method", which spares the patient as well as health service demanding diagnostic programme.

Key words: Inner ophtalmoplegia; Datura stramonii; Intoxication in neurology

Souhrn: Paréza III. hlavového nervu - n. oculomotorius - může být důsledkem různé strukturální patologie (intrakraniální aneuryzma, unkální herniace, orbitální léze), k jejíž etiologické diagnostice je zapotřebí často nákladných a popřípadě invazivních vyšetření. Ne vždy se však jedná o lézi strukturální, jako tomu bylo u našich dvou nemocných, u kterých byla vnitřní oftalmoplegie způsobena lokálním parasympholytickým účinkem jedů durmanu. V těchto případech vystupuje do popředí cílená anamnéza jako suverénní „vyšetřovací metoda“, která nemocného i zdravotnictví ušetří náročného diagnostického programu.

Úvod

Paréza III. hlavového nervu - n. oculomotorius - může být způsobena strukturální lézí různé etiologie lokalizovanou v celém jeho průběhu od jádra v mozgovém kmeni až po očníci.

Vlastní pozorování

Od prosince 2001 do září 2002 jsme na našem pracovišti ošetřili dvě nemocné s jednostrannou vnitřní oftalmoplegií, která měla neobvyklou příčinu.

Kasuistika č. 1

V prosinci 2001 jsme na intermediární oddělení Neurologické kliniky FN v Hradci Králové přijali 47letou úřednici, nekuřačku, dosud sledovanou pro tyreopatii, fibrocystickou mastopatii a neurovegetativní klimakterický syndrom. Dlouhodobě neužívala žádné léky.

V den přijetí ráno při sítí měla náhle pocit zastřeného zraku na levém oku, viděla rozmazaně, opakovaně si oko protírala prsty a zjistila pod ním sníženou kožní citlivost. V zrcadle pozorovala velké rozšíření levé zornice, zbýval asi 1 mm duhovky. Na cílené dotazy popírala dvojité vidění, bolest hlavy, končetinové obtíže či předcházející úraz hlavy.

Při přijetí nebyl celkový stav nemocné alterován. Na levém oku jsme zjistili mydriázu 5 mm s obleněnou přímou i nepřímou fotoreakcí, rozostřený vízus a pod okem sníženou dotykovou citlivost. Nepozorovali jsme žádnou zevní okohybnou poruchu ani další odchylky od fyziologického neurologického stavu včetně nepřítomnosti meningeálního syndromu. Vitální funkce nemocné byly stabilní, neměla zvýšenou teplotu. Oční vyšetření provedené v den přijetí konstatovalo normální nález na očním pozadí a normální nitrooční tlak. Nativní CT mozku a očnic zobrazilo také fyziologický nález. Laboratorním vyšetřením krve byla zjištěna hypercholesterolemie.

Nemocná se cítila dobře, do druhého dne se neurologický nález zcela upravil. Dodatečně si žena vzpomněla, že ráno před vznikem obtíží othrávala listky durmanu, který doma pěstuje, a opakovaně si protírala potřísněnými prsty oko. Vzhledem k tomu, že údaje a plně úpravě neurologického nálezu jsme upustili od dalšího diagnostického šetření. Ženu jsme propustili domů se závěrem „přechodná mydriáza levého oka způsobená lokálním parasymptolytickým účinkem durmanu“.

Kasuistika č. 2

V září 2002 jsme na ambulanci Neurologické kliniky FN v Hradci Králové ošetřili v rámci pohotovostní služby 50letou učitelku hudby. Nekuřička, léčila se pro revmatoidní artritidu a anxiózně-depresivní poruchu. Před 3 lety prodělala plastiku děložního čípku bez následné aktino- či chemoterapie, před rokem zánět hlubokých žil pravé dolní končetiny bez následné antikoagulační léčby. Užívala Plaquenil, Menofem a Seroxat. Před 4 lety prodělala nativní CT mozku pro jednostrannou neuralgii n. trigeminus s negativním nálezem.

V den vyšetření dopoledne náhle zjistila rozmazané vidění a velké rozšíření zornice na pravém oku, které se do doby vyšetření částečně zmírnilo. Jiné obtíže na cílené dotazy popírala, úraz hlavy neprodělala. Dostavila se již s výsledkem očního vyšetření, které

konstatovalo vnitřní oftalmoplegii vpravo, ostatní oční nález byl normální. Po předchozích zkušenostech jsme se dotázali na možný kontakt s jedním durmanem. Nemocná přiznala, že ráno před vznikem obtíží olamovala listky durmanu a mohla se potřísněnými prsty dotknout oka. Byla pravačka a jednalo se o pravostranné postižení.

V objektivním nálezu jsme zjistili mydriázu vpravo 8 mm s nevybavnou přímou i nepřímou reakcí na osvit, ostatní neurologický nález byl normální včetně nepřítomnosti meningeálního syndromu. Celkový stav nemocné a vitální funkce nebyly alterovány, neměla zvýšenou teplotu. Bylo provedeno nativní CT mozku s normálním nálezem. Po návratu nemocné z vyšetření jsme zjistili další ústup pravostranné mydriázy, byla již obleněně vybavná přímá a nepřímá fotoreakce, též vízus se částečně zlepšil. Stav jsme uzavřeli jako „regredující vnitřní oftalmoplegie n. III vpravo způsobená lokální intoxikací jedem durmanem“. Nemocnou jsme propustili domů. Při kontrolním vyšetření po třech dnech byla bez subjektivních obtíží a objektivní neurologický nález se zcela upravil.

Diskuse

Paréza III. hlavového nervu může být způsobena strukturální patologií různé etiologie. Léze může být lokalizována kdekoli v průběhu nervu od jádra v mozgovém kmeni až po očníci (tab. 1).

Izolovaná vnitřní oftalmoplegie, tedy paréza m. ciliaris a m. sphincteris pupillae, bývá nejčastěji zapříčiněna kompresí pupilárních vláken vakovitým aneuryzmatem, herniací unku či orbitální lézí.

Za průběhu n. oculomotorius subarachnoidálním prostorem lebeční báze jsou pupilární (parasymptotická) vlákna lokalizovaná v dorzomediální části nervového svazku. Toto jejich povrchové uložení je činí velmi zranitelnými zevní kompresí. Nejčastější příčinou útlaku je vakovité aneuryzma na arteria communicans posterior při jejím odstupu z vnitřní karotidy. Podezření na tuto okolnost podporuje údaj o předcházejících bolestech

Tab. 1: Příčiny parézy n. oculomotorius.

Intraaxiální (mezimozek) – ischemie, tumor, zánět/demyelinizace, aneuryzma, hemoragie, tuberkulom
Subarachnoidální prostor – aneuryzma (a. communicans post., a. cerebri post., a. cerebelli sup.), meningitis, herniace (syndrom hrany klivu)
Kavernózní sinus/fissura orbitalis superior – aneuryzma (a. carotis interna), tumor (meningeom, pituitární adenom, metastáza), Tolosa-Huntův syndrom, trombóza kavernózního sinu, pituitární apoplexie, karotido-kavernózní píštěl, durální A-V malformace, diabetický infarkt n. oculomotorii (pupily ušetřeny v 80 %), plísňová infekce, herpes zoster
Orbíta – benigní či maligní tumory, pseudotumor očnice, hydraulická fraktura, infekce (ganglionitis ciliaris acuta...)
Různé – Guillain-Barré syndrom (Miller-Fisherova varianta), migréna, arteritis

tech za okem a v čele. Naopak obrna bez spolupostžení zornice prakticky vylučuje útlak této etiologie, neboť aneuryzma v této lokalizaci se propaguje dolů a mediálně, a tím se dostává do přímého kontaktu s povrchově uloženými pupilárními vlákny (3).

Syndrom hrany klivu (herniace unku) vzniká při náhlém přetlaku v supratentoriálním prostoru, kdy temporální lalok přitlačí n. oculomotorius ke hraně klivu či tentoria (např. při epidurálním či subdurálním krvácení). Klinicky se projevuje jednostrannou paralytickou mydriázou danou poškozením pupilomotorických vláken.

Do očnice n. oculomotorius proniká horní orbitální šterbinou. Parasymptická vlákna se oddělují z nervového svazku a vstupují do ciliárního ganglia, kde se přepojují v synapsi. Ganglion ciliare může být poškozeno benigními či maligními nádory, orbitální infekcí a traumatem. Ganglionitis ciliaris acuta vzniká několik dnů po infektu či úrazu očnice.

U našich dvou nemocných byla vnitřní oftalmoplegie způsobena lokálním parasymptolytickým účinkem jedů durmanu.

Brugmansie (datura, dřevitý durman, „andělské trumpety“) patří do rodu dvouděložných rostlin z čeledi lilkovitých. Je známo asi 25 druhů, pocházejí z jihoamerických tropů a subtropů. Na naše území se dostaly v 16. století. Některé druhy jsou u nás oblíbeny jako okrasné přenosné rostliny. Ve všech svých rostlinných částech, zejména v květech, obsahují jedovaté alkaloidy s parasymptolytickými účinky, hlavně hyoscyamin, skopolamin a atropin. Durman obecný (*Datura stramonium*) je široce rozšířený a uplatňuje se ve farmaceutickém průmyslu, je ale také zneužíván pro své halucinogenní účinky (1). Anticholinergní účinky obsažených alkaloidů vedou po požití k příznakům zahrnujícím agitovanost, dezorientaci, halucinace, delirium a stupor, zřídka kóma (2), dále zarudnutí pokožky, mydriázu, retenci moči, křeče a respirační insuficienci (5). V literatuře je popsán případ mladého muže, který po požití semen datury v kombinaci s alkoholem prodělal několikahodinový komatózní stav v dekortikačním postavení s centrálními ložiskovými neurologickými příznaky, který zpočátku imponoval jako multifokální kmenový infarkt nebo rozsáhlá supratentoriální léze (4). Vzhledem k neobvyklému klinickému obrazu musí být v tomto případě vzata do úvahy i interakce mezi ethanolem a daturou. Nebyla však v literatuře popsána žádná klinická či farmakologická interakce u člověka.

Závěr

Cílem naší práce bylo upozornit na méně obvyklou příčinu vnitřní oftalmoplegie, která byla u našich nemocných způsobena lokální intoxikací alkaloidy durmanu. Nutno zdůraznit, že takových případů v oftalmologické i neurologické praxi může přibývat s rostoucí oblibou pěstování této mimo jiné okrasné rostliny. Zde má zásadní význam přesná a cílená anamnéza. Nemocného i zdravotnictví tak ušetříme náročného diagnostického programu, který by byl indikován především k vyloučení aneuryzmatu mozkových tepen.

Literatura

1. Castanon Lopez L, Martinez Badas JP, Lapena Lopez De Armentia S et al. Datura stramonium poisoning. *An Esp Pediatr* 2000;53:5.
2. Giubelli D, Conti L, Bott A et al. Atropine poisoning. Importance of the clinical diagnosis. *Minerva Anestesiol* 1998;64:567-73.
3. Jirásková N. Neurooftalmologie - minimum pro praxi. 1. vydání. Praha: Triton, 2001:79-82.
4. Obendorfer S, Grisold W, Hinterholzer G, Rosner M. Coma with focal neurological signs caused by Datura stramonium intoxication in a young man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:458-9.
5. Rocco VG. Poisoning. In: Young GB, Ropper AH, Bolton CF, eds. Coma and impaired consciousness. New York: McGraw-Hill. 1998;16:460-2.

MUDr. Irena Vyroubalová,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Neurologická klinika,
Nezvalova 265,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: anerivyr@seznam.cz

ZE ŽIVOTA FAKULTY

ZA PROFESOREM MUDr. ZDENĚKEM LOJDOU, DrSc.



*Prof. MUDr. Zdeněk Lojda,
DrSc., foto Jan Smit.*

V sobotu 24. dubna 2004 zemřel náhle prof. MUDr. Zdeněk Lojda, DrSc., Dr. Med. h.c., Dr. Iur. h.c., emeritní prorektor Univerzity Karlovy v Praze a bývalý přednosta Ústavu pro histologii o embryologii 1. lékařské fakulty UK. Na jeho poslední cestě v Moravských Budějovicích, kde vystudoval gymnázium, ho doprovodil i biskup královéhradecké diecéze Mons. ThLic. Dominik Duka, O.P.

Profesor Lojda se narodil 7. prosince 1927 v Třebíči. V r. 1946 se stal posluchačem druhého poválečného ročníku Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, kde jsme se poprvé seznámili. Promoval „sub auspiciis“ v r. 1952. Po promoci začal pracovat v Embryologickém ústavu, jehož přednostou byl profesor Zdeněk Frankenberger, kterého si neobyčejně vážil nejen pro jeho odborné, ale i charakterové vlastnosti. Oba měli vřelý vztah k latině, kterou pěstovali jako „dorozumívající“ jazyk o poledních přestávkách. Na doporučení prof. Frankenbergera se prof. Lojda věnoval histochemii, ve které se stal uznávanou světovou autoritou. Na fakultě však musel překonávat řadu překážek souvisejících s jeho světovým názorem a náboženským přesvědčením, které se nesrovnávaly s tehdejší ideologií. Své vnitřní přesvědčení nikdy nezradil, vždy se k němu hlásil, ačkoliv si byl vědom následků, které jeho postoj může mít.

Po penzionování prof. Frankenbergera musel z ústavu odejít. Tehdy mu nabídl místo prof. Zdeněk Reiniš v Laboratoři pro studium cévní stěny. Prof. Lojda vybudoval Histochemickou laboratoř, která se po smrti prof. Reiniše stala součástí Hlavova 1. pa-

tologického ústavu vedeného prof. B. Bednářem, jenž jeho úsilí vždy podporoval. Přes tyto obtíže byl prof. Lojda v roce 1967 habilitován a v roce 1976 jmenován profesorem patologie.

Prof. Lojda se stal mezinárodně uznávanou osobností a svými pracemi mimořádně přispěl k rozvoji histochemie v celosvětovém měřítku i v našem státě. Zabýval se metodickými problémy histochemie a kapitoly na toto téma najdeme v řadě významných monografií. Byl uznávaným odborníkem v průkazu enzymatických aktivit buněk střevního epitelu a endotelu cévních stěn. Svými pracemi, které měly značný ohlas, obohatil ve spolupráci s prof. F. Heřmanským i hematologii cytochemickým průkazem dipeptidylaminopeptidáz v subpopulaci T lymfocytů u maligních lymfomů.

Po listopadu 1989 se stal v letech 1990–1994 prvním prorektorem Univerzity Karlovy pro zahraniční styky. Jako mimořádně talentovaných polyglot, vědec mezinárodního věhlasu, byl pro tuto funkci jistě osobou nejpovolanější. Neúnavně usiloval, aby Univerzita Karlova zaujala mezi světovými univerzitami opět místo, které jí po právu historicky náleží. Z naší paměti nevymizí slavnostní zahájení pronesená latinsky na půdě univerzity i mimo ní při různých příležitostech. V našich uších bude stále zaznívat jeho zvučné „honorem mihi duco...“ (je pro mne ctí).

Za jeho zásluhy o rozvoj světové histochemie a imunohistochemie dostalo se mu těch nejvyšších vyznamenání a ocenění. Byl čestným doktorem dvou zahraničních univerzit a F.I.A.C. (Fellow of International Academy of Cytology). Profesor Lojda byl člověk skromný, o svých vyznamenáních nehovořil, ale vzpomínám si s jakou radostí mi při mé návštěvě v jeho laboratoři ukazoval jmenování členem Akademie Leopoldina, nejstarší evropské přírodovědecké akademie, která měla přesně stanovený počet členů a nového člena volili stávající členové pouze na „uvolněné místo“. Čestným členstvím ho poctila řada domácích i zahraničních společností, byl dvojnásobným nositelem Státní ceny, byl dvakrát vyznamenán Cenou vědecké rady MZd ČSSR, byl nositelem Zlaté Purkyňovy plakety ČSAV za rozvoj biologických věd, Zlaté Jesseniovy plakety SAV za rozvoj lékařských věd. Medailemi ho vyznamenala řada významných histochemických společností na celém světě. Výpočet poct, kterých se prof. Lojdovi dostalo, se zaslouženým zhodnocením jeho osobnosti najdeme v článku P. Hacha (Čas Lék čes 2004; 143(7):502–3). Za jeho zásluhy a za pomoc při zavádění histochemie se mu dostalo nejvyšších ocenění od našich univerzit a fakult: od Univerzity Karlovy, která mu udělila svou zlatou a svou pamětní medaili u příležitosti 650. výročí svého založení v roce 1998, od Univerzity Palackého v Olomouci, Masarykovy univerzity v Brně, 1. a 2. lékařské fakulty UK, Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Vysoká škola veterinární v Košicích mu udělila svou zlatou a Hippokratovu medaili. Univerzita P. J. Šafaříka v Košicích uspořádala na jeho počest „Lojda symposium on Progress in Basic, Applicable and Diagnostic Histochemistry“ ve dnech 28.6.–1.7.2004.

Na naší fakultě spolupracoval s prof. Lojdou po dlouhá léta doc. MUDr. Jiří Pařízek, CSc., který se v oboru histo- a cytochemie pokládal za jeho žáka. Výsledkem této spolupráce bylo mimo jiné zavedení Lojdovy metody diagnostického stanovení enzymatických aktivit ve střevních a rektálních biopsiích u Hirschprungovi choroby a výzkumné práce věnované kapilárnímu řečišti CNS. V roce 1992 se konalo v Hradci

Králové symposium s mezinárodní účastí věnované pokroku v bazální, aplikované a diagnostické histochemii uspořádané na počest jeho 65. narozenin. Lékařská fakulta mu udělila v roce 1987 stříbrnou a v roce 1993 svou zlatou pamětní medaili.

Se Zdeňkem Lojdou nás pojilo dlouholeté přátelství. Byli jsme ze stejného ročníku a byli jsme si blízcí i světovým názorem, který umožňoval, aby se mi se svými obtížemi, kterým musel čelit, několikrátě svěřil. Když jsme po skončení třetího ročníku byli poslání na tříměsíční vojenský výcvik do Košic, byli jsme přiděleni do stejné rot, ke stejné četě, bydleli jsme na stejné světnici a sdíleli i společnou postel – on nahoře a já dole. Zde v Košicích jsme opakovaně společně „prískokom vpřed“ dobývali kótu 202, návrší, na kterém stála kaplička. Po promoci jsme zakotvili každý na jiné lékařské fakultě, ale blízcí jsme si zůstali trvale. Setkávali jsme se při různých příležitostech na půdě univerzity, při imatrikulaci a promoci našich studentů. Na 2. mezinárodním sympoziu „University and Its Students“ pořádaném univerzitou v roce 2001 pronesl on „Opening Address“, a to i latinsky, a já „Closing Address“. Již tehdy mu činilo velké obtíže vyjít do prvního patra, kde se symposium konalo.

V profesorovi Lojdovi ztratila světová histochemie významného reprezentanta a mnozí z nás vzácného přítele, na kterého budeme s úctou vzpomínat.

Poděkování: Jsem vděčný paní doc. MUDr. Dáše Slížové, CSc. za poskytnutí cenných údajů pro tento článek.

*Prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc.,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Kabinet dějin medicíny, Šimkova 870,
500 38 Hradec Králové.*

ZE ŽIVOTA FAKULTY

**ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL
Z POHLEDU STUDENTA LÉKAŘSKÉ FAKULTY
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Letošní prázdniny jsem strávil na stáži v nemocnici Royal Liverpool University Hospital, poté co jsem uspěl v konkurzu na jedno ze dvou míst, která lékařská fakulta v Hradci Králové zajistila. Tyto pobyty mají na lékařské fakultě mnohaletou tradici v rámci spolupráce mezi uvedenými institucemi. V průběhu této stáže jsem strávil tři týdny na oddělení všeobecné chirurgie a další tři týdny na kardiologii.

V nemocnici jsem měl pozici tzv. pozorovatele (observer). Účastnil jsem se všech aktivit spolu s primářem, ke kterému jsem byl přidělen. Chodil jsem na ranní i odpolední vizity, asistoval jsem při operacích, účastnil jsem se odborných seminářů a konzultací na ostatních odděleních.

Nejprve bych se zmínil o chirurgii. Systém organizace práce je značně odlišný, než jaký známe z ČR. Na chirurgii bylo 5 primářů (consultants), z nichž každý měl pod sebou asi tři nebo čtyři lékaře. Každý z primářů měl své pacienty, které operoval a kterým poskytoval předoperační i pooperační péči. Pacientů bylo kolem 30. Zvláštní ovšem bylo, že byli umístěni na různých chirurgických odděleních v nemocnici.

Další tři týdny jsem strávil na oddělení kardiologie, které řídil consultant Dr. Saltissi. Dr. Saltissi chodil na vizitu na svá oddělení dvakrát týdně, jednou týdně prováděl angiografie a jednou týdně se věnoval pacientům na ambulanci. Opět jsem se účastnil všech těchto aktivit jako pozorovatel (observer).

Dále bych chtěl zmínit několik odlišností, které mě nejvíce zaujaly.

Pracovní doba na chirurgii začíná v osm hodin, na interních oborech v devět hodin, a končí v pět hodin. Jenom výjimečně zůstane někdo déle.

Na operačních sálech nosí ústenku pouze operatér, jeho asistenti a instrumentářka.

V běžné nemocniční dokumentaci všichni lékaři používají neuvěřitelnou spoustu zkratk. Nezdá se, že by to bylo nějaké tajemství, ale nezdá se, že by to bylo nějaké tajemství. Nezdá se, že by to bylo nějaké tajemství, ale nezdá se, že by to bylo nějaké tajemství. Nezdá se, že by to bylo nějaké tajemství, ale nezdá se, že by to bylo nějaké tajemství.

Když jsem přišel do nemocnice první den, tak jsem se velice divil, protože jsem neviděl žádné lékaře v bílých pláštích. Je to tím, že lékaři v nemocnici nenosí bílý plášť, ale pouze košili s kravatou. Když se chystají k nějakému výkonu, např. vytažení hrudního drénu, tak si jednoduše vyhrnou rukávy a pracují.

Samozřejmě odlišností je mnohem více. Toto byly pouze některé, které mě nejvíce překvapily. Jsem velice rád, že jsem měl možnost poznat práci lékařů v Royal Liverpool University Hospital i systém britské zdravotní péče.

Chci poděkovat vedení lékařské fakulty v Hradci Králové za to, že mě na tuto prestižní stáž vybrala. Dále chci poděkovat Nadaci pro rozvoj v oblasti umělé výživy, metabolismu a gerontologie za to, že mi tuto stáž umožnila. Její absolvování pro mne bylo velkým přínosem.

Filip Čečka

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2004;49(7-8):327-327

SEZNAM PRACÍ UVEŘEJNĚNÝCH V LÉKAŘSKÝCH ZPRÁVÁCH LF UK V HRADCI KRÁLOVÉ, 2004;49(1-8)

(abecedně podle prvního autora)

Bartoš V., Špásová I., Paráková Z., Koblížek V., Sedlák V., Polák J.

Analýza klinických dat pacientů hospitalizovaných s pneumonií na Plicní klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. Etiologie, diagnostika a léčba. Retrospektivní studie z období let 1999-2001, s. 29-41

Blaha J.

Progrese idiopatických křivek v dospělosti, s. 99-105

Blažek M., Malý J., Bláha M.

Možnosti sledování a ovlivnění aterosklerózy, dysfunkce endotelu a dyslipidemie, s. 169-177

Cermanová M., Blažek M., Bláha M.

LDL-aféze a další metody extrakorporální eliminace LDL-cholesterolu, s. 243-251

Čečka F.

Royal Liverpool University Hospital z pohledu studenta lékařské fakulty v Hradci Králové, s. 325-326

Čermáková Z., Prášil P., Ryšková O.

Parazitologická laboratorní diagnostika: přínos pro klinickou praxi, s. 119-127

Čermáková Z., Plíšková L., Ryšková O., Prausová P., Prášil P., Hanovcová I.

Originální metoda polymerázové řetězové reakce (PCR) v diagnostice leptospirózy, s. 207-213

Dhaifullah A., Ponce M.F. Léon, Dřížhal I., Žák P.

Toxická epidermální nekrolýza, s. 107-112

Dršata J., Lánský M., Čelakovský P., Haas V.

Současný stav indikace paracentéz středouší na ORL klinice FN Hradec Králové, s. 179-184

Hájková B.

Diagnostika a léčba močových infekcí, s. 5–11

Hassmanová V.

Komplikovaná silikóza v průběhu 20letého sledování, s. 193–205

Chobola M., Jon B., Pospíšil I., Jaroš E., Přiborský J.

Poranění velkých cév - život ohrožující komplikace laparoskopických operací, s. 113–118

Chrobák L.

Za profesorem MUDr. Zdeňkem Lojdou, DrSc., s. 321–323

Juranová I.

Výstavba medicinského odborného textu v češtině, s. 141–146

Karpaš K.

Zkušenosti s prodlužováním dlouhých kostí dolních končetin, s. 295–300

Kynkorová K., Skalská H., Pařízková E., Šimáková E.

Vývoj mortality u dětí s porodní hmotností do 1500 g na JIP Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové - pětiletá retrospektivní studie, s. 43–50

Pellar D., Šponer P.

Reziduální varozita přednoží a její řešení po léčbě pes equinovarus (PEQ), s. 307–313

Procházka E., Urban K.

Reoperace cervikokapitálních endoprotéz, s. 185–191

Soukup T., Ryška A., Bradna P., Hrnčír Z.

Muskuloskeletální projevy u nemocí štítné žlázy, s. 77–85

Soukup T., Bradna P., Hrnčír Z.

Vzájemné vztahy mezi imunopatologií revmatických nemocí a tyreopatií, s. 153–159

Soukup T., Ryška A., Bradna P., Hrnčír Z.

Autoimunitní tyreopatie u revmatických nemocí, s. 161–168

Sýkorová A., Horáček J.

Malnutrice a podpůrná metabolická péče u transplantace periferních kmenových buněk, s. 87–98

Sýkorová A., Horáček J.

Úloha glutaminu u kriticky nemocných, s. 269–282

Sýkorová A., Horáček J.

Úloha glutaminu u transplantace periferních kmenových buněk a kostní dřeně, s. 283–294

Špacek V., Šmejkal K., Maršík L.

Komplikace koloskopie, s. 301–305

Štefánek J., Fixa P., Štefánková J., Hájková B., Herout V., Štílec R., Zahradník J.

Příčiny hypotenze během hemodialýzy, s. 253–257

Štefánková J., Dresslerová I., Hůlek P., Štefánek J., Nožička J., Hrubá I., Loudová P.

Postižení jater u nemocných s cukrovkou, s. 13–20

Štefánková J., Štefánek J., Dresslerová I., Hůlek P.

Diabetes mellitus u hepatopatií, s. 21–27

Šteiner I., Cerman J., Hájková P., Žižka J., Nožička Z.

Amyloidóza při Castlemanově chorobě, s. 129–139

Šubrt Z., Kopáčová M., Pintér M., Rejchrt S., Tachecí I., Bureš J., Dvořák P., Plíšková L., Čermák P., Hájková B.

Jaterní absces při plicní tuberkulóze, s. 59–66

Tuna M., Brtko M., Dominik J.

Srdeční myxomy, s. 51–57

Urban K., Šponer P.

Možnosti náhrady kostní tkáně, s. 259–267

Vobořil Z.

Prof. MUDr. Jaroslav Procházka, DrSc., 15.1.1913–29.12.2003, s. 67

Vyroubalová I., Krajičková D., Vítková E.

Neobvyklá příčina vnitřní oftalmoplegie, s. 315–319

Autoreferáty přednášek z IX hradeckého internistického dne 3.10.2003, s. 215–236

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2004;49(7-8)

**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 prosinci 2004