

NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

Nově objevené protinádorové vlastnosti kyseliny valproové se mohou uplatnit v léčbě akutní promyelocytární leukemie.

Kyselina valproová je s úspěchem užívána v léčbě některých forem epilepsie, bipolárních poruch a migrény. Nově objevené působení kyseliny valproové jako inhibitoru histondeacetylasy vedlo ke klinickému zkoušení této látky v léčbě akutní promyelocytární leukemie. Cílem působení je fúzní protein PML-RAR, který v blastech blokuje terminální diferenciaci, ale současně způsobuje citlivost na terapii. Předpokládá se, že léčba kyselinou valproovou je indikována u nemocných rezistentních na léčbu kyselinou retinovou buď samostatně, nebo v kombinaci s ní. Autorky Zášková, Řezáčová a Vávrová prezentují přehledovou práci o mechanismech účinku kyseliny valproové a o prvních výsledcích jejího použití u pacientů s akutní promyelocytární leukemií, str. 167.

Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza je u části nemocných vhodnou metodou léčby terminálního selhávání ledvin.

Asi 10 % nemocných s terminálním selháváním ledvin je v ČR v současné

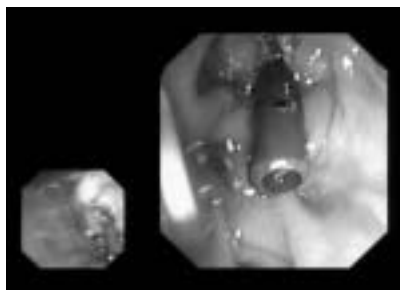
době léčeno metodou kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy (CAPD). Ve srovnání s hemodialýzou má CAPD celou řadu výhod: snadněji lze udržovat metabolickou stabilitu, nemocní nemusí být opakovaně kanylováni, není potřebný cévní přístup, nemusí se podávat heparin, je nižší riziko přenosu hepatitidy B a C, dialýzu nemocní provádějí doma, takže nemusí dojíždět do dialyzační jednotky. Zavedení kvalitních materiálů a vypracování moderní operační techniky výrazně snížilo výskyt závažných komplikací dříve provádějících peritoneální dialýzu, zejména klesl počet infekčních peritonitid. Ve dvou člancích uvádějí autoři Pospíšil a Hájková své zkušenosti s CAPD od roku 1992, str. 175 a 180.



Zavádění konce peritoneálního katétru do Douglasova prostoru.

Endoskopická retrográdní cholecystopankreatografie umožňuje řešit většinu komplikací po cholecystektomii.

Komplikace po cholecystektomii jsou řídké, jde nejčastěji o leak z pahýlu cystiku, sekreci z aberantního žlučového, méně často se vyskytuje obstrukce žlučových cest konkrementem či stenózou papily, vzácné je poranění žlučových cest. Zatímco dříve bylo nutné řešit tyto komplikace operativním postupem, dnes se používá k jejich léčbě metoda ERCP. K dispozici je zavedení nazobilárního drénu, bilioduodenálního stentu, papilotomie s odstraněním konkrementu nebo prostá papilotomie. Pracovníci z Chirurgické a II. interní kliniky FN v Hradci Králové (Motyčka, Papík, Chobola, Hroch) přinášejí vlastní výsledky provedeného ERCP v řešení komplikací po cholecystektomii u 28 nemocných za období let 1998–2004, str. 189.



Duodenální část duodenobilárního drénu.

Mamografický screening vedl k záchytu 40 případů časného karcinomu prsu ve stadiu T1 u 11704 vyšetřených žen.

Cílem programu mamografického screeningu je odhalit co nejčasnější stadia karcinomu prsu u žen ve věku 45–70 let. Podle zahraničních zkušeností je prokázáno, že provádění screeningu vede ke snížení úmrtnosti žen na toto onemocnění a znamená rovněž výrazný pokles nákladů na léčbu karcinomu prsu v celkovém měřítku. Výsledky screeningu ve fakultní nemocnici za roky 2003 a 2004 u 11704 vyšetřených žen shrnují ve svém článku autoři Jandík, Urminská a Mergancová, str. 197.

U 90 % duktálních karcinomů prsní žlázy in situ lze provést prs šetřící chirurgický výkon.

Karcinomy prsní žlázy in situ se projevují 2 formami: 1. lobulární karcinom in situ – méně častý (asi 10 %), 2. duktální karcinom in situ – podstatně častější a prognosticky závažnější. Zatímco u lobulárního karcinomu není léčba většinou nutná, duktální karcinom vyžaduje komplexní terapeutický přístup, nejčastěji se provádí chirurgická léčba s preferencí metody prs šetřících výkonů. Na Chirurgické klinice FN Hradec Králové operovali v roce 2003 a 2004 celkem 39 pacientek s karcinomy

prsu in situ. Charakteristiky operovaného souboru, typy karcinomů, použité chirurgické přístupy uvádějí ve své práci autoři Jandík, Mergancová, Ryška, Hadži Nikolov, str. 201.

Raritní případ odškodnění plicní tuberkulózy u zubní techničky po 32 letech.

Kasuistika dr. Hassmanové z Kliniky nemocí z povolání FN Hradec Králové popisuje vznik plicní tuberkulózy u 21leté zubní techničky, která v laboratoři zhotovovala nové nebo opravovala staré zubní náhrady, mimo jiné i pro pacienty hospitalizované v plicní léčebně. V té době žádný z ošetřujících lékařů neuvažoval o možnosti, že by mohlo jít o nemoc z povolání. Po 32 letech byla pacientka pozvána na vyšetření na kliniku nemocí z povolání v rámci sledování zubních techniček se zaměřením na možné ortopedické či neurologické onemocnění při dlouhodobém nadměrném jednostranném zatížení horních končetin. To se nepotvrdilo. Na základě dobrozdání primáře plicní léčebny, po vyjádření stomatologa zubní kliniky a na základě skutečnosti, že v 50. a 60. letech byl výskyt aktivní tuberkulózy v oblasti, kde žena pracovala, velmi vysoký, přiklonili se

pracovníci kliniky nemocí z povolání k uznání prodělaného tuberkulózního onemocnění jako nemoci z povolání a žena byla jednorázově odškodněna, str. 207.

Klinicko-patologická konference

se zabývá případem zemřelého 47letého muže s opakovanými tromboembolickými příhodami, u něhož se rozvinula plicní hypertenze, cor pulmonale, a pacient zemřel na srdeční dekompenzaci. V následné diskusi jsou uvedena nejnovější data o prevenci, rizikových faktorech, moderní diagnostice tohoto závažného, často smrtelného onemocnění, str. 217.



Přiorganizovaný a z části změkklý trombembolus ve kmeni arteria pulmonalis. Průsvit tepny zúžen nej-méně o tři čtvrtiny.

V rubrice **Ze života fakulty** se dočtete o historii ortopedické kliniky, která oslaví v říjnu 2005 šedesát let své existence, str. 229.

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

Acta Medica 2004 Vol. 48 No. 1

Jiří Bajgar

Complex view on poisoning with nerve agents and organophosphates

*Jiří Patočka, Miroslav Šplíňo,
Vladimír Měrka*

Botulism and bioterrorism: How serious is this problem?

Emil Rudolf, Miroslav Červinka

Membrane blebbing in cancer cells treated with various apoptotic inducers

*Naciye Kurtul, Ebubekir Bakan,
Hülya Aksoy, Orhan Baykal*

Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities of type 2 diabetic patients with retinopathy

*Ersin Akarsu, Güngör Akçay,
Ilyas Çapoglu, Necdet Ünüvar*

Iodine deficiency and goiter prevalence of the adult population in Erzurum

*Bilge Tunc, Levent Filik, Aysel Ulker,
Erkan Parlak*

Two cases of pericarditis associated with inflammatory bowel disease

Mirko Žganjer, Anto Pajić, Ante Čizmić,

Irenej Cigić, Božidar Župančić
Papillary cystic neoplasm of the pancreas: a rare presentation

*Petr Habal, Václav Málek,
Josef Novotný*

Case: Unusual migration of osteosynthetic material

Daniel Driák, Michal Šamudovský

Could a man be affected with carcinoma of cervix? – The first case of cervical carcinoma in trans-sexual person (FtM) – case report

*Lukáš Smolej, Ctirad Andrýs,
Vladimír Maisnar, Luděk Pour,
Jaroslav Malý*

Plasma concentrations of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in lymphoproliferative disorders

*Cuma Yildirim, Hasan Kocoglu,
Sitki Goksu, Nurullah Gunay,
Haluk Savas*

Patient satisfaction in a University hospital Emergency department in Turkey

Acta Medica 2004 Vol. 48 No. 2

*Jiří Patočka, Vladimír Měrka,
Vratislav Hrdina, Radomír Hrdina*
Pharmacological potential of endothelin receptors agonists and antagonists

Sylva Skálová

The diagnostic role of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment

*Kamil Kuča, Jiří Cabal, Jiří Kassa,
Daniel Jun, Martina Hrabínová*

A comparison of the potency of the oxime HLö-7 and currently used oximes (HI-6, pralidoxime, obidoxime) to reactivate nerve agent-inhibited rat brain acetylcholinesterase by *in vitro* methods

Jiří Kassa

The influence of the time of antidotal treatment administration on the potency of newly developed oximes

to counteract acute toxic effects of tabun in mice

*Yusuf Ziya Demiroglu, Tuba Turunc
Yeter, Can Boga, Hakan Ozdogu,
Ebru Kizilkilic, Nebil Bal,
Ilhan Tuncer, Hande Arslan*

Bone marrow necrosis: a rare complication of herbal treatment with *Hypericum perforatum* (St. John's wort)

*Vladimír Lonský, Jiří Mandák,
Jaroslav Kubíček, Martin Volt,
Egon Procházka, Jan Dominik*
Use of two parallel oxygenators in a very large patient (2.76 m²) for an acute "A" dissecting aortic aneurysm repair

Abstracts from "The Ninth Scientific Conference of the Charles University Faculty of Medicine and University Hospital", 25 January 2005, Hradec Králové

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

VÝZNAM KYSELINY VALPROOVÉ V DIFERENCIACI A INDUKCI APOPTÓZY NÁDOROVÝCH BUNĚK

Darina Zášková¹, Martina Řezáčová¹, Jiřina Vávrová²

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové: Ústav lékařské biochemie¹; Univerzita obrany v Brně, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové: Katedra radiobiologie²

Summary: The role of valproic acid in differentiation and induction of apoptosis in leukemia cells.

A recent interest in valproic acid is concentrated on its newly discovered antitumor activities, based on an inhibition of histone deacetylases (HDAC). Inhibitors of HDAC significantly affect transcription of genes involved in the regulation of cell cycle, apoptosis and DNA synthesis by changes of histone acetylation and therefore by changes of tertiary structure of DNA. HDAC inhibitors induce a cell cycle arrest in G1 or G2 phase, which is followed by differentiation and/or apoptosis. These properties can be used in the treatment of acute promyelocytic leukemia. During a monotherapy with retinoic acid a resistance and a differentiation blockade is developed in some patients. This undesirable effect can be possibly overcome by combined therapy with retinoic acid and HDAC inhibitor. The treatment targets fusion protein PML-RAR, which is responsible for the inhibition of terminal differentiation in blast cells, but also accounts for the sensitivity to retinoic acid treatment. From the currently tested HDAC inhibitors, valproic acid has favorable pharmacological properties, it is used in the clinical *praxis* for a long time, and therefore represents a promising agent not only for the therapy of promyelocytic leukemia.

Key words: Valproic acid; Inhibitors of histone deacetylases; PML-RAR fusion protein; Apoptosis; Differentiation; Leukemia

Souhrn: V posledních letech se zájem o kyselinu valproovou soustředil především na její nově objevené antitumorózní vlastnosti inhibitoru histone deacetylasy (HDAC). Inhibitory HDAC ovlivněním acetylace, a tím terciární struktury DNA, výrazně působí na tran-

skripci, a to především u genů důležitých pro regulaci buněčného cyklu, apoptózu a DNA syntézu. V různé míře vyvolávají zástavu buněčného cyklu v G1 nebo G2 fázi, následovanou diferenciací nebo apoptózou. Tyto vlastnosti jsou využitelné především při léčbě akutní promyelocytární leukémie. U určitého procenta pacientů dochází při monoterapii kyselinou retinovou k rozvoji rezistence a diferenciacímu bloku, který může být překonán kombinací terapií kyseliny retinové a inhibitoru HDAC. Cílem působení je fúzní protein PML-RAR, který v blastech blokuje terminální diferenciaci, ale zároveň způsobuje citlivost buněk k terapii. Z dosud zkoušených inhibitorů HDAC má kyselina valproová vhodné farmakologické vlastnosti, je již dlouhou dobu používána v klinické praxi, a proto představuje slibný lék v terapii nejen akutní promyelocytární leukémie.

Kyselina valproová (VPA), 2-propylpentanová kyselina, je osmiuhlíkatá rozvětvená mastná kyselina s antikonzulzními vlastnostmi. Je lékem volby při léčbě některých forem epilepsie, využívá se v terapii bipolárních poruch a migrény. V posledních letech se zájem soustředil především na její nově objevené antitumorózní vlastnosti (1). Mechanismem antitumorózního účinku se kyselina valproová řadí mezi inhibitory histonacetylasy (HDAC), které na základě chemické struktury rozdělujeme do 4 základních skupin:

- Mastné kyseliny s krátkým řetězcem (např. butyrát, fenylbutyrát, fenylacetát, VPA).
- Syntetické deriváty benzamidu (MS-275, CI-994, N-acetyldinalin).
- Cyklické tetrapeptidy (trapoxin, apicidin).
- Hydroxamové kyseliny (trichostatin A, suberoylanilidhydroxamová kyselina-SAHA) (11).

Oproti ostatním mastným kyselinám má VPA výhodu, že je již dlouhou dobu (téměř třicet let) používána v klinické praxi, může být aplikována perorálně, nežádoucí účinky jsou vzácné a biologický poločas je 3–4krát delší než u fenylacetátu nebo fenylbutyrátu. Koncentrace v rovnovážném stavu se pohybuje v rozmezí 50–100 µg/ml (0,35–0,7 mM). Hodnoty IC₅₀ byly stanoveny na 0,5 mM pro buňky neuroblastomu a 1,0 mM pro buňky gliomu, z čehož vyplývá, že terapeutické hodnoty dosahované při léčbě epilepsie jsou dostačující pro vyvolání antitumorózního účinku (1). Při podání v těhotenství může VPA vyvolat malformace a vrozené vady jako např. defekty neurální trubice. Mechanismus teratogenity je odlišný od antiepileptického působení (4). Přestože mechanismus antiepileptického působení VPA není zcela přesně objasněn, velkou roli hraje zejména ovlivnění GABAergního systému. VPA zvyšuje hladinu γ-aminomáselné kyseliny (GABA) a ovlivňuje aktivitu některých enzymů souvisejících s metabolismem mozkových buněk (succinát semialdehyd dehydrogenasa, GABA transaminasa a α-oxoglutarát dehydrogenasa) (2). Naproti tomu teratogenita VPA zřejmě souvisí s inhibicí histonacetylasy (HDAC), neboť podobný teratogenní účinek byl prokázán i po trichostatinu A (10). Předpokládá se, že terapie VPA by mohla být účinná v léčbě promyelocytární leukémie i solidních nádorů (nádory střeva, prsu a prostaty).

V zástavě buněčného růstu, diferenciaci a apoptóze hraje hlavní roli regulace transkripce, která je ovlivňována velkým množstvím faktorů. Jedním z nich je terciární struk-

tura DNA, která je určující pro přístup transkripčních faktorů k jejich cílovým segmentům, a tím pro průběh transkripce.

DNA eukaryotického jádra je kondenzována do vysoce organizovaného chromatinu. Základní strukturální jednotkou chromatinu je kulovitá částice – nukleosom – o průměru 10 nm. Obsahuje 146 párů bází, které vytvářejí 1,75 levotočivých nadšroubovicových závitů DNA kolem proteinového jádra (8). Jádro má strukturu oktameru, skládá se vždy ze dvou stejných molekul čtyř různých typů jaderných bílkovin – histonů. Histony H2A a H2B jsou bohaté na lysin a vytvářejí dimery, které se spojují ve větší oligomerní komplexy. Histony H3 a H4 s vysokým obsahem argininu vytvářejí tetramery. Struktura histonů je mezidruhově značně konzervativní, což znamená, že jejich funkce je u všech eukaryontů stejná. Histon H1 je obsažen v chromatinu v přibližně polovičním množství než ostatní typy histonů a není součástí centrálního oktameru, nachází se ve vnější části nukleosomu. K chromatinu se váže nejslaběji, lze ho snadno extrahovat solným roztokem a chromatin se pak stává rozpustným. Sestavení nukleosomu je pravděpodobně zprostředkováno jaderným proteinem nukleoplasmínem.

Nukleosomy se dále skládají do vyšších struktur chromatinu, které jsou poměrně dynamické – procházejí značnými změnami, které vedou k aktivaci nebo represii transkripce. Na silně bazických amino-terminálních částech histonů probíhá 5 typů kovalentních modifikací: acetylace, fosforylace, metylace, ADP-ribosylace a kovalentní vazba na jaderný protein ubikvitin. Nejlépe z nich je prozkoumaná acetylace – probíhá na lysinových zbytcích, např. lysin 8 a lysin 16 na histonu H4, lysin 9 a lysin 14 na histonu H3 (7). Acetylace histonových proteinů neutralizuje pozitivní náboj na lysinových zbytcích a narušuje strukturu nukleosomů, což usnadňuje přístup transkripčních faktorů k DNA a vyvolává změny v genové expresi.

Acetylace/deacetylace jaderných histonů je dána poměrem aktivit opačně působících enzymů ze skupiny histonacetyltransferas (HAT) a histonacetylasy (1). Oba typy enzymů působí na cílové geny v komplexu se sekvencně specifickými transkripčními faktory a jejich kofaktory (např. N-CoR, SMRT) (4). V deacetylovaném stavu jsou nukleosomy vysoce kompaktní, nepřístupné k transkripci, a naopak. Proto zvýšení acetylace histonů je spojeno s vyšší transkripční aktivitou a obecně acetylace je důležitým mechanismem, kontrolujícím uspořádání chromatinu a genové regulace.

Inhibitory HDAC řídí přibližně 2 % genů, a to především geny ovlivňující buněčný cyklus, apoptózu a DNA syntézu (11). Inhibice aktivity HDAC probíhá pravděpodobně vazbou na katalytické místo, a tak blokádu přístupu substrátu (4). Některé inhibitory HDAC mají omezené terapeutické využití kvůli nízké biologické dostupnosti *in vivo* a stejně tak nežádoucím vedlejším účinkům při účinných dávkách.

Antitumorózní aktivita HDAC nevychází pouze z jejich schopnosti regulovat acetylaci histonů, ale může zahrnovat i jiné funkce včetně acetylace nehistonových proteinů, např. p53, E2F, *retinoblastoma protein*. Navíc některé ze sloučenin nejsou specifické pouze pro HDAC, ale inhibují také fosforylaci a metylaci proteinů nebo DNA. Další z hypotéz je, že HDAC mohou reaktivovat tumorsupresorové geny, jejichž aktivita byla v průběhu neoplastických transformací utlumena, např. gen CDKN1A, který kóduje CDK inhibitor p21 (11).

Inhibitory HDAC vyvolávají v různé míře zástavu buněčného cyklu v G1 nebo G2 fázi, následovanou diferenciací nebo apoptózou. Např. indukce p21, zprostředkovaná inhibitory HDAC, vede k defosforylaci pRb, který se následně váže a inaktivuje E2F, což způsobuje represi transkripce genů, důležitých pro pokračování buněčného cyklu, a může vyústit až v zástavu růstu a buněčnou diferenciací (11). Faktory, určující zda nádorová buňka po ovlivnění HDACI zastaví svůj cyklus, podle dne diferenciaci nebo apoptóze, nejsou zatím zcela objasněny, ale důležitou roli hraje typ buňky, působící agens, dávka a interval podání – např. u buněk linie U937 působení SAHA v nízkých koncentracích vyvolalo diferenciaci, zatímco ve vyšších pak poškození mitochondrií a apoptózu (11).

Nevhodná represe genů, nutných pro buněčnou diferenciaci, je spojena s některými druhy rakoviny, především s akutní promyelocytární leukémií (APL). Akutní promyelocytární leukémie se řadí mezi akutní myeloidní leukémie, tvoří z nich více než 10 %. Morfologicky je pro ni typická akumulace myeloidních buněk v promyelocytárním stadiu maturace (13). Geneticky je charakterizována vzájemnou translokací, která vždy zahrnuje chromosom 17 (fúze v místě kódujícím α receptor kyseliny retinové – RAR α). Druhým chromosomem účastnicím se translokace je přibližně v 95 % případů APL chromosom 15 (gen promyelocytární leukémie – PML), ve zbylých případech chromosom 11 – geny PLZF (PML zinc finger), NuMA (nuclear matrix-mitotic apparatus), NPM (nucleophosmin) nebo STAT5b (9). Takto vzniklé hybridní geny kódují fúzní proteiny, které u hematopoetických prekursorových buněk blokují schopnost podstupovat terminální diferenciaci. Translokace 15;17 a 11;17 jsou primární chromosomální aberace a často jsou jedinou cytogenetickou abnormalitou u APL. Ačkoliv blasty exprimující PML-RAR α jsou klinicky nerozlišitelné od blastů exprimujících ostatní fúzní proteiny, různí se v jedné důležité vlastnosti, a to v odpovědi na působení retinové kyseliny (RA). PML-RAR α APL blasty jsou na rozdíl od ostatních APL blastů vysoce citlivé na farmakologické dávky RA a u většiny pacientů léčených RA dochází k remisi (12).

Receptory pro kyselinu retinovou patří mezi jaderné receptory typu II. Existují tři typy RAR: α , β , γ . K vazbě na DNA dochází ve formě heterodimeru s RXR (retinoid receptor x), který opět má tři formy, α , β , γ . Heterodimer RAR-RXR se u některých genů váže na části promotorů, označované jako RARE (retinoic acid response element). V nepřítomnosti ligandu – retinové kyseliny – váže heterodimer RAR-RXR kromě DNA korepresory SMRT a N-CoR, které jsou součástí komplexu dalších korepresorů, včetně histon-deacetylasy I, a tak změnami ve struktuře chromatinu způsobuje utlumení cílových genů. V přítomnosti ligandu dochází k uvolnění korepresorového komplexu a receptor se spojuje s transkripčními kofaktory, které zahrnují proteiny s histonacetylaseovou aktivitou (CBP, ACTR, P/CAF). Modifikace struktury chromatinu pomocí RAR-RXR přispívá ke kontrole transkripce. Přesné detaily mechanismu, který přenáší RA signál z jaderných receptorů do transkripčního procesu, nebyly dosud na molekulární úrovni objasněny.

Fúzní protein PML-RAR α zastává v APL blastech dvojí funkci – přispívá k transformovanému fenotypu a slouží jako mediátor diferenciaci indukované retinoidy. Zatímco v přítomnosti téměř fyziologických koncentrací RA PML-RAR tlumí tran-

skripci a blokuje diferenciaci, vysoké dávky RA aktivují jím zprostředkovanou genovou transkripci a buněčnou diferenciací (4). Fúzní protein PML-RAR α antagonizuje funkce přirozených proteinů PML, RAR α a RXR bez genetické modifikace (*wild type* – přirozený typ). Fúze zachovává funkční všechny domény RAR α s výjimkou domény A, což je jedna ze dvou domén AF-1, zodpovědných za transkripční aktivaci. PML-RAR α se tedy může vázat na RARE místa v DNA podobně jako RAR α bez genetické modifikace, většinou rovněž jako heterodimer s RXR. Heterodimery PML-RAR α /RXR vytváří na RARE multimery díky zachované helikální doméně PML, čímž sekvestrují RXR a úspěšně o něj soutěží s RAR α . PML-RAR α váže korepresory SMRT a N-CoR a další asociované proteiny včetně HDAC1, a to silněji než RAR α . V nepřítomnosti ligandu je inhibiční účinek fúzního PML-RAR α vyšší než inhibiční účinek RAR α . Vazebná doména pro retinovou kyselinu je zachována, avšak k uvolnění korepresorů z vazby na PML-RAR α je zapotřebí zhruba 1000x vyšší koncentrace RA – zatímco pro aktivaci RAR α jsou postačující koncentrace all-trans retinové kyseliny (ATRA) v řádu nmol/l, u PML-RAR α to jsou μ mol/l. Tyto fakty jsou v souladu s teorií, že PML-RAR působí při nižších koncentracích retinoidů jako dominantní negativní receptor, který spotřebovává kritické komponenty a zabraňuje jejich interakci s přirozeným typem RAR α .

Terapeutické dávky ATRA (μ mol/l) tedy překonávají zvýšenou afinitu PML-RAR k represorovým proteinům a vedou k aktivaci transkripce genů obsahujících RARE. Dochází rovněž k normalizaci jaderné distribuce ostatních složek komplexu (RXR, přirozený PML, PLZF), ke zvýšené degradaci PML-RAR a ke zvýšené expresi přirozeného typu RAR α . Inhibitory HDAC by měly potlačit reziduální aktivitu korepresorového komplexu obsahujícího prokazatelně HDAC1, a tím zvýšit efekt (9). Zatímco schopnost blokovat hematopoetickou diferenciaci závisí na neporušené DNA vazebné doméně, RA cílové geny pravděpodobně představují *downstream* efekторы PML-RAR. Fúzní protein blokuje diferenciaci tlumením RA-závislých genů zahrnutých v kontrole diferenciaci hematopoetických prekursorových buněk. Studie mechanismu, kterým PML-RAR reguluje transkripci, jsou limitovány skutečností, že represe ještě nebyla analyzována v nativním chromatinu. V nepřítomnosti RA PML-RAR zvyšuje kondenzaci chromatinu. Protože trichostatin A dokáže tento efekt překonat, předpokládáme, že příčinou je abnormální zvyšování HDAC aktivity (13). PML-RAR tedy způsobuje vyšší kondenzaci chromatinu, který pak zůstává méně přístupný dokonce i v přítomnosti RA.

U pacientů s APL vyvolává léčba ATRA dlouhodobou remisi u 70 % z nich. Avšak při opakované terapii RA dochází pravidelně k vzniku rezistence a nemocný na léčbu RA téměř nereaguje, proto se hledají nové terapeutické přístupy. Z tohoto pohledu představuje kombinace ATRA s HDACI slibnou strategii. Používání této kombinace je založeno na několika předpokladech:

1. obě sloučeniny jsou silná diferenciaci indukující činidla
2. retinoidy působí přes jaderný receptorový komplex, který interaguje s promotory RA-zodpovědných genů. Navíc, HDAC podjednotka je integrální částí tohoto korepresorového komplexu, který se podílí na útlumu transkripce v nepřítomnosti ligandu (11).

Kombinace RA a HDAC by se tedy mohla efektivně využívat v léčbě APL, a to jak RA-senzitivní, tak RA-rezistentní, protože inhibitory HDAC *in vitro* obnovují tran-

skripční aktivaci a indukují diferenciaci primárních blastů u AML pacientů. HDACI mají dávkově závislou inhibiční aktivitu, RA taktéž značně inhibuje buněčný růst a jejich kombinací získáváme kombinaci látek s aditivním inhibičním efektem (5).

Jako první z inhibitorů HDAC se v praxi použil fenylbutyrát. U pacienta s četnými relapsy po terapii RA došlo k remisi onemocnění po léčbě fenylbutyrátem. Nevýhodou je, že fenylbutyrát je po i.v. podání velice rychle odbouráván, a proto se musí podávat ve vysokých dávkách, přesahujících 400 mg/kg/den.

Další z inhibitorů HDAC, SAHA se nyní nachází ve druhém stadiu klinických zkoušek, ale při léčbě dochází k projevům leukopenie, trombocytopenie a hypotenze (3).

První klinické zkoušky s kyselinou valproovou, jakožto inhibitorem HDAC, se začaly provádět v Německu. Osmnáct pacientů s myelodysplastickým syndromem (MDS) a AML bylo léčeno samotnou kyselinou valproovou v dávce 346 a 693 μM (50 a 100 $\mu\text{g/ml}$) a 5 nemocných kombinací VPA a ATRA (80 mg/m²/den ve dvou denních dávkách; den 1.-7., každý druhý týden). Na léčbu monoterapií odpovídalo osm osob (tzn. 44 %), čtyři pacienti měli přetrvávající obtíže a u šesti docházelo k progresi onemocnění. V případě kombinované léčby došlo u jednoho nemocného ke snížení počtu blastů, u jednoho pacienta přetrvával stabilní stav a u tří došlo k progresi onemocnění. Odpověď na léčbu VPA nesouvisela s pohlavím, věkem, počtem krevních destiček před terapií, počtem blastů kostní dřene nebo dávkou VPA. Frekvence transfuzí červené krevní složky, které předcházely léčbě VPA, byla signifikantně nižší u pacientů, kteří na terapii reagovali.

Větší počet nemocných reagoval na monoterapii VPA než na prvořadou kombinaci léčby. Je možné, že pro uvolnění represe signální cesty kyseliny retinové je nutná inhibice HDAC. Proto synergický účinek obou léků pravděpodobně vyžaduje předléčbu pomocí VPA.

Ačkoliv VPA řadíme mezi první generaci inhibitorů HDAC, pro svoje obrovské výhody, jako je perorální aplikace, stabilní sérové koncentrace, málo nežadoucích účinků a dobrá tolerance, je valproová kyselina slibným lékem především pro kombinaci léčbu v terapii akutní promyelocytární leukémie (6).

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSM 0021620820.

Literatura

1. Blaheta RA, Cinatl J Jr. Anti-tumor mechanisms of valproate: a novel role for an old drug. *Med Res Rev* 2002;22(5):492-511.
2. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int* 2000;37(2-3):103-10.
3. Gottlicher M: Valproic acid: an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases. *Ann Hematol* 2004;83(Suppl 1):S91-9.
4. Gottlicher M, Minucci S, Zhu P et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J* 2001;20(24):6969-78.
5. He LZ, Tolentino T, Grayson P et al. Histone deacetylase inhibitors induce remission in transgenic models of therapy-resistant promyelocytic leukemia. *J Clin Invest* 2001;108(9):1321-30.
6. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004;104(5):1266-9.

7. Luo RX, Dean DC. Chromatin remodeling and transcriptional regulation. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(15):1288-94.
8. Marks PA, Richon VM, Rifkind RA. Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(15):1210-6.
9. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;93(10):3167-215.
10. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem* 2001;276(39):36734-41.
11. Rosato RR, Grant S. Histone deacetylase inhibitors in clinical development. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13(1):21-38.
12. Ruthard M, Testa U, Nervi C et al. Opposite effects of the acute promyelocytic leukemia PML-retinoic acid receptor alpha (RAR alpha) and PLZF-RAR alpha fusion proteins on retinoic acid signalling. *Mol Cell Biol* 1997;17:4859-69.
13. Segalla S, Rinaldi L, Kilstup-Nielsen C et al. Retinoic acid receptor alpha fusion to PML affects its transcriptional and chromatin-remodeling properties. *Mol Cell Biol* 2003;23:8795-808.

*Mgr. Darina Zášková,
Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta v Hradci Králové,
Ústav lékařské biochemie,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové.
e-mail: zaskodovad@lfhk.cuni.cz*

FARMAKOGENETICKÉ STUDIE ODHALUJÍ VARIABILITU LÉČEBNÉ ODPOVĚDI U PACIENTŮ S BRONCHIÁLNÍM ASTMATEM

Odhaduje se, že až 70 % různosti odpovědi na farmakologickou léčbu může být způsobeno genetickou variabilitou. Genetické alterace ovlivňují tři oblasti terapeutického působení léků: 1. variace lékového metabolismu, 2. variace vyvolání vedlejších účinků, 3. variace cest, jakými lék vyvolává terapeutický účinek.

Jedním z prokázaných, geneticky podmíněných různých účinků v léčbě astmatu je polymorfismus beta-adrenergických receptorů v dýchacích cestách. Pacienti s homozygotní variantou pro arginin na pozici 16 (Arg/Arg) měli snížené hodnoty vrcholové výdechové rychlosti při léčbě inhalačními beta2-agonisty a současně vykazovali více vedlejších účinků. Měli také dvojnásobně více exacerbací ve srovnání s pacienty bez této varianty.

Je pravděpodobné, že informace o individuálním genetickém polymorfismu umožní identifikovat pacienty, kteří budou mít dobrou terapeutickou odpověď a nejmenší výskyt vedlejších účinků na ordinovaný lék.

Israel E. Genetics and variability of treatment response in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:532-8.

B. Král

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2005;50(5-6):175-180

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

KONTINUÁLNÍ AMBULANTNÍ PERITONEÁLNÍ DIALÝZA I.

Iva Pospíšil¹, Božena Hájková²

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Chirurgická klinika¹, Klinika gerontologická a metabolická²

Summary: Continous ambulatory peritoneal dialysis – part I.

Continous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) is an effective method of renal functions substitution in case of their terminal failure. After the initial period of distrust and hesitations in 1980s, caused mainly by therapeutical complications due to the poor quality of technical equipment, CAPD became to be known by the professional public at the beginning of 1990s as a good-quality alternative of hemodialysis. This article reviews the basic information about the principles of peritoneal dialysis; a special attention is paid to complications of this treatment.

Key words: Peritoneal catheter; Ambulatory dialysis; Peritoneal dialysis; Complications

Souhrn: Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD) je účinnou metodou náhrady renálních funkcí při jejich terminálním selhání. Po počáteční nedůvěře a tápání v 80. letech minulého století, zaviněného především léčebnými komplikacemi vyskytujícími se kvůli nekvalitnímu technickému vybavení, začala CAPD počátkem 90. let pronikat do povědomí odborné veřejnosti jako účinná alternativa hemodialýzy. V článku podáváme základní informace o podstatě peritoneální dialýzy. Zvláštní pozornost věnujeme komplikacím, které mohou provádění peritoneální dialýzy provázet.

Terminální selhání ledvin je závažným stavem, který vyžaduje použití některé metody náhrady renálních funkcí. Jednou z nich je kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD) nebo její alternativa – automatická peritoneální dialýza (APD). Jde o intrakorporální filtraci krve, kdy jako dialyzační membrána slouží peritoneum. Přestup

vody a elektrolytů se uskutečňuje obousměrně mezi kapilárami peritonea a dialyzačním roztokem napuštěným do dutiny břišní. Dialyzační roztok musí obsahovat osmotickou látku, elektrolyty a pufr. Jako činidlo osmózy je využívána nejčastěji glukóza. Vzhledem ke snaze docílit maximálního koncentračního spádu při prevenci a léčbě hyperkalemie neobsahuje dialyzační tekutina kalium. Laktát, který je používán v moderních roztocích jako pufr, koriguje vznikající metabolickou acidózu u ledvinného selhání.

Významným prvkem v rozšiřování CAPD je především úspěšnost ve snižování komplikací, které mohou léčbu provázet. Při využívání peritoneální dialýzy pro léčbu pacientů s terminálním selháním ledvin jsou mezi jednotlivými státy dosti značné rozdíly. Zatímco v současné době je u nás takto z celkového počtu dialyzovaných léčeno pouhých 10 %, ve Velké Británii je to 46 % (7). Podle studie zabývající se koncepcí oboru nefrologie v České republice bude v roce 2010 léčeno hemodialýzou 75 % nemocných a 25 % pomocí peritoneální dialýzy (13).

Základním článkem systému CAPD je peritoneální katétr. Vyrábí se ze silikonové pryže. V jeho průběhu jsou upevněny dvě fixační dakronové manžety, do kterých po implantaci vrůstají fibrózní vlákna. Tím je zajištěno pevné ukotvení katétru v břišní stěně. Centrální manžeta je umístěna pod fascii přímého břišního svalu, periferní zůstává v podkožním tunelu. Katétrů mohou mít rovný průběh nebo jsou v centrální části kolénkovitě zalomené. Obloukovitý tvar lépe odolává tažným silám, které vytlačují manžetu z podkoží, a proto tento tzv. swan neck katétr upřednostňujeme. Nitrobřišní konec katétru může být rovný nebo stočený do spirály a jeho stěna je perforovaná. Četné drobné otvůrky slouží k drenáži dialyzačního média. Spirální zatočení jej pomáhá udržet v malé pánvi bez dislokace (obr. 1).

Další částí systému je adaptér, kterým se propojuje koncovka z polyetylenu. Konektory jsou vyráběny z titanu, který má mírné antibakteriální účinky, eventuálně z plastických materiálů. U katétru zůstávají trvale. Na koncovku se nasazují sety s vaky. To umožňuje ochranu konce katétru, se kterým není nutno manipulovat při každém napojení. Během 4–8 týdnů je třeba koncovku sterilně vyměnit a konektor dezinfikovat.

Existují různé systémy napouštěcích a vypouštěcích setů. Nejpoužívanější je tzv. Y-set vyrobený z PVC, jehož dvě ramena jsou spojena s dvojicí dialyzačních vaků (twin bags). Jeden je naplněn dialyzačním roztokem a druhý je drenážní pro zachycování vypouštěného dialyzátu (obr. 2). Třetí rameno je před dialýzou propojeno s koncovkou katétru.

Při CAPD vyměňují nemocní dialyzační roztok 3–5krát denně. Jedna výměna trvá 30–40 minut. Dialyzát pak zůstává v dutině břišní po dobu 4–6 hodin. Existuje možnost přístrojové peritoneální dialýzy (APD – automatická peritoneální dialýza), kdy speciální zařízení provádí automaticky sérii krátkých výměn během noci ve spánku. Přes den není třeba dialýzu provádět.

Kontinuální ambulantní peritoneální dialýza je zavedenou metodou náhrady funkce ledvin při jejich terminálním selhání. První pokusy o peritoneální ultrafiltraci se datují do počátku 80. let. Špatné technologie a materiály však vedly k častým komplikacím. To vyvolalo nedůvěru k celé metodě, která byla využívána jen v případě, kdy hemodialýzu nebylo možno uskutečnit. Tyto postoje musí do jisté míry přetrvávat i nyní, když si uvě-



Obr. 1: Peritoneální swan neck katétr se dvěma dakronovými manžetami, titanový filtr, koncovka a kovový vodič.



Obr. 2: Stav po ukončení implantace katétru. Katétr je přes konektor a koncovku napojen na Y-set. Probíhá napouštění břišní dutiny dialyzačním roztokem.

domíme, že pouhých 10 % nemocných z celkového počtu dialyzovaných je v České republice léčeno peritoneální dialýzou (7). Díky kvalitním materiálům a zdokonalení systému došlo přitom k výraznému snížení komplikujících stavů, především peritonitid (12). V současné době je pomocí CAPD léčeno na světě asi 130000 osob a předpokládá se rozšíření jejich počtu (5). Peritoneální dialýzu je možno aplikovat rovněž u dětí všech věkových kategorií (2).

Bylo zjištěno, že nejsou rozdíly mezi přežíváním nemocných při léčbě peritoneální dialýzou a hemodialýzou (4). Některé studie ale prokazují, že nejlepší výsledky v přežívání mají pacienti, kteří zahájili terapii peritoneální dialýzou primárně a pouze v případě komplikací byli hemodialyzováni. Tento stav je vysvětlován stabilnější hemodynamikou, snazší kontrolou krevního tlaku, vodní bilance a pomalejším zánikem reziduálních ledvinových funkcí v porovnání s hemodialýzou. Bylo prokázáno, že funkci transplantované ledviny může do jisté míry pozitivně ovlivnit přednostní použití peritoneální dialýzy při terapii chronického renálního selhání (16). Peritoneální dialýza má přitom oproti hemodialýze řadu dalších významných výhod. Přináší možnost snadněji udržovat metabolickou stabilitu (12), nemocní netrpí opakovanými kanylacemi, není potřebný cévní přístup. Z toho vyplývá i nižší riziko možného přenosu hepatitidy B i C. Pacienti nemusí být heparinizováni. Chronická anemizace se na rozdíl od klasické hemodialýzy projevuje méně. Významné je hledisko psychosociální. Nemocní provádějí dialýzu sami v domácím prostředí, není potřeba častého doježdění na dialyzační jednotky. Je udržován aktivní vztah pacientů k léčbě. Nemocní mohou sami rozhodovat o výměnách dialyzačního roztoku v čase podle vlastního výběru. Jsou značně nezávislí na zdravotnickém zařízení. Peritoneální dialýza umožňuje pacientům dostatečnou mobilitu. Ani delší cestování pro ně není překážkou.

Zajímavý je rozpočet ročních nákladů u peritoneální dialýzy oproti hemodialýze. Podle odhadu přímých nákladů na léčbu by se mohlo na první pohled zdát, že peritoneální dialýza je o něco dražší. Jde ovšem o přímé financování léčby, které tvoří pouze 40 % celkových nákladů (13). K tomu musíme připočítat nutnost transportu pacientů, hospitalizaci, aplikace léků, laboratorní vyšetření a podobně. Z tohoto pohledu vychází CAPD a její alternativy asi o třetinu levněji.

K hlavním problémům CAPD patří výskyt infekčních komplikací, zejména peritonitidy, infekce podkožního tunelu a kožního výstupu katétru. Díky kvalitnějším materiálům a novým systémům se však tyto komplikace podařilo celosvětově snížit. Za dobrý výsledek je možno považovat jednu epizodu výskytu peritonitidy u jednoho pacienta za dva roky terapie peritoneální dialýzou (6). V literatuře se vyskytují zprávy o závažných mykobakteriálních a aspergillových peritonitidách (1,10). Přínos aplikace antibiotik při zavádění CAPD ke snížení infekčních komplikací je kontroverzním tématem diskutovaným odborníky a některými z nich je zpochybňován (9). Větší význam je přikládán předoperačnímu kulturačnímu vyšetření nosního výtěru a zjišťování osídlení sliznice nosu bakteriemi kmene *Staphylococcus aureus*. Eradikace těchto bakterií před operací signifikantně snižuje možnost infekce zejména v místě výstupu katétru (3).

Při CAPD mohou nastat metabolické problémy ve smyslu proteinoenergetické malnutrice vzhledem k přestupu aminokyselin a proteinů přes peritoneum do dialyzačního

roztoku. Tento stav může vyřešit nová generace dialyzačních roztoků, kde glukózu jako osmotické činidlo nahradí směs aminokyselin.

Méně častou, ale o to závažnější komplikací je výskyt peritoneální opouzdřující sklerózy. Tento stav může vést až ke střední obstrukci. Ani urgentní chirurgická intervence nemůže potom zabránit značně vysoké mortalitě nemocných (11). Při léčbě je doporučeno podávání imunosupresiv a kortikosteroidů (14). Příčina rozvoje peritoneální sklerózy je ve stadiu zkoumání. Zdá se, že jde o působení acetátu jako látky korigující metabolickou acidózu u nemocných s terminální renální insuficiencí. Náhrada acetátu za laktát v moderních dialyzačních roztocích by měla přinést snížení výskytu těchto těžkých nitrobřišních změn (12,14).

Z dalších méně častých komplikací je možno jmenovat prosakování dialyzátu podél katétru, uvolnění zevní manžety, dekubitální nekróza stěny střeva s následnou perforací, dislokace katétru z malé pánve a intraabdominální krvácení (15). Byl popsán případ rozvoje paraefoageální hernie vyplněné omentem a dialyzačním roztokem, která se předoperačně jevila jako tumor zadního mediastina (8).

Chronická ambulantní peritoneální dialýza je moderní propracovanou metodou léčení nemocných s terminálním selháním ledvin. Poslední výzkumy ukazují, že pacienti dialyzovaní od počátku pomocí CAPD mají lepší klinické výsledky jak v průběhu terapie, tak po transplantaci ledvin oproti těm, jimž od počátku byla zahájena hemodialýza. Přes určité nevýhody a komplikace, které mohou peritoneální dialýzu provázet, jeví se tato metoda jako bezpečnější a „příjemnější“ pro nemocné. Pacienti je ale nutno pečlivě vybírat, musí zcela bezvýhradně spolupracovat s odborným personálem a být ochotni a schopni dbát o zajištění přísné aseptiky při manipulaci se systémem. Před implantací katétru je nezbytné podrobně seznámit kandidáty na CAPD i jejich blízké s metodou léčby. Jedině tak je možno dále snížit výskyt zejména infekčních komplikací, které mohou CAPD v očích odborné veřejnosti diskriminovat.

V poslední době je na peritoneální dialýzu pohlíženo jako na jeden z možných léčebných postupů v rámci tzv. integrované péče o pacienty s terminálním renálním selháním. CAPD by měla být v tomto ohledu primární metodou volby a v případě potřeby vhodně kombinována s hemodialýzou a transplantací ledvin.

Všeobecně je možno říci, že CAPD a její alternativy mají před sebou velkou budoucnost. Zvrátit současný trend preference hemodialýzy, ať už z jakýchkoliv důvodů, bude obtížné. Přesto jsme přesvědčeni, že si peritoneální dialýza svou kvalitou a výhodami pro nemocné i společnost získá v následujících letech ještě větší počet příznivců, než tomu je doposud.

Literatura

1. Abraham G, Mathews M, Serar L, Srikanta A, Sekar V, Soundarajan P. Tuberculous peritonitis in a cohort of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001;21(Suppl 3):202-4.
2. Daschner M, Gfrorer S, Zachariou Z, Mehls O, Schaefer F. Laparoscopic Tenckhoff catheter implantation in children. *Perit Dial Int* 2002;22:22-6.
3. Dryden MS, Ludlam HA, Wing AT, Phillips I. Active intervention dramatically reduces CAPD - associated infections. In: Khanna R, Nolph KD, Prowant BF et al. *Advances in peritoneal dialysis*. *Perit Dial Bull* 1991;7:125-8.

4. Fenton SA, Schaubel D, Desmeules M et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: A comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997;30:334-42.
5. Gokal R. Peritoneal Dialysis in the 21th Century. An analysis of current problems and future developments. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:104-16.
6. Hájková B, Fixa P. Současné trendy v léčbě peritonitid u nemocných léčených peritoneální dialýzou. *Vnitř Lék* 2004;50:619-23.
7. Havrda M. Peritoneální dialýza. *Jonášův večer, Lékařský dům Praha. Medicina* 2000;1/VII:22.
8. Hughes GCh, Ketchersid TL, Lenzen JM, Lowe JE. Thoracic complications of peritoneal dialysis. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1518-22.
9. Lye WC, Lee EJ, Tan CC. Prophylactic antibiotics in the insertion of Tenckhoff catheters. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26:177-80.
10. Matsumoto N, Shiraga H, Takahashi K, Kikuchi K, Ito K. Successful treatment of *Aspergillus* peritonitis in a peritoneal dialysis patient. *Pediatr Nephrol* 2002;17:243-5.
11. Mitaritonno M, Occhionorelli S, De Tullis D, Fonte VP. Sclerosing encapsulating peritonitis: a rare complication of peritoneal dialysis. A case report. *Chir Ital* 2002;54:87-90.
12. Opatrná S, Opatrný K. Peritoneální dialýza - aktuální trendy. *Postgrad Med (Praha)* 2003;5:560-4.
13. Opatrný K, Tesář V, Schuck O et al. M. Koncepte nefrologie v ČR. *Akt Nefrol* 2001;7:118-26.
14. Pollock CA. Diagnosis and management of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2001;21(Suppl. 3):61.
15. Rotellar C, Black J, Winchester JF et al. Ten years' experience with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:158-64.
16. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, et al. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1423-30.

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

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2005;50(5-6):181-187

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

KONTINUÁLNÍ AMBULANTNÍ PERITONEÁLNÍ DIALÝZA II

Iva Pospíšil¹, Božena Hájková²

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Chirurgická klinika¹, Klinika gerontologická a metabolická²

Summary: Continous ambulatory peritoneal dialysis - part II.

In 1993, the Surgery Department of the University Hospital in Hradec Králové began to cooperate with the 1st Department of Internal Medicine in the peritoneal dialysis treatment programme for patients suffering from terminal renal failure. After internal fields in the University Hospital were reorganized, we have continued our cooperation with the Department of Gerontology and Metabolism. At first, we introduced catheters conventionally, using laparotomy. Since 1996, we have been implanting them by means of mini-invasive technique with the use of laparoscopic equipment. We have implanted the overall number of 62 catheters to 55 patients, out of which 14 underwent laparotomy and 48 laparoscopy. Seven patients underwent the operation twice. In the article, we describe the operation technique used and deal also with other possible methods of catheters implantation.

Key words: Peritoneal dialysis; Ambulatory dialysis; Operation technique; Laparoscopy

Souhrn: V roce 1993 začala spolupráce Chirurgické kliniky FN v Hradci Králové s I. interní klinikou a později s klinikou gerontologickou a metabolickou na programu léčby nemocných s terminálním selháním ledvin pomocí peritoneální dialýzy. Katétry jsme zpočátku zaváděli klasickým přístupem z laparotomie. Od roku 1996 je implantujeme miniinvazivní technikou za pomoci laparoskopického zařízení. Celkem jsme zavedli 62 katétrů 55 nemocným, 14 z laparotomie a 48 laparoskopicky. Sedm pacientů podstoupilo operaci dvakrát. V článku popisujeme vlastní používanou techniku operace a zabýváme se rovněž dalšími možnými způsoby implantace katétrů.

Úvod

V úvodním článku, zabývajícím se peritoneální dialýzou, jsme informovali o možnostech, podstatě a případných komplikacích při používání této metody léčení nemocných s terminálním selháním ledvin. Kvalitně provedená implantace a umístění katétru spolurozhoduje o úspěšné a nekomplikované terapii za pomoci kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy (CAPD).

V roce 1993 jsme zahájili spolupráci s I. interní klinikou FN v Hradci Králové při přípravě pacientů ke kontinuální ambulantní peritoneální dialýze. Tato činnost pokračuje v současné době společně s klinikou gerontologickou a metabolickou, kam byla dialyzační jednotka přemístěna. Po výběru vhodných kandidátů provádíme implantace speciálních nitrobřišních katétrů. V přechodném období jsme katétry zaváděli z klasické laparotomie krátkým řezem pod pupkem. Výsledky v některých případech nebyly uspokojivé vzhledem k dislokaci katétru nebo jeho nefunkčnosti.

Rozvoj laparoskopické techniky nám ale zanedlouho otevřel možnost operovat mini-invazivně. Omezená traumatizace tkání, dokonalý přehled v dutině břišní s možností rozrušení překážejících adhezí a především přesná lokalizace konce katétru do Douglasova prostoru dává předpoklad dobré funkčnosti celého systému.

V roce 1996 jsme vypracovali vlastní modifikaci postupu operace laparoskopickou technikou. Zlepšení výsledků přineslo i zavádění nejmodernějších materiálů a systémů za účelem předcházení některým komplikacím, především peritonitidám. Použití silikonových katétrů, nových konektorů s antibakteriálními filtry, plastových vaků místo lahví, Y systému aplikačních setů a šetrnějších dialyzačních roztoků, to vše přispívá k větší bezpečnosti této metody (2,5).

Materiál a metodika

Vlastnímu operačnímu výkonu předchází běžná příprava pacienta. Samozřejmostí je důkladné poučení nemocného o průběhu operace i o způsobu provádění CAPD. Pokud je to technicky možné, pacient sám stanoví stranové umístění katétru. V případě výskytu jizev po předchozích operacích rozhoduje o straně zavedení jejich lokalizace na stěně břišní. Před výkonem aplikujeme antibiotika v profylaktické dávce (Axetine 1,5 g i.v.). Operujeme v celkové endotracheální anestezii.

Po vytvoření kapnoperitonea z řezu v okolí pupku zavádíme 10mm port jako vstup pro laparoskopickou optiku. Revidujeme břišní dutinu, zkoumáme především oblast Douglasova prostoru a podbřišků, kde vyhledáváme možné srůsty, které by mohly ovlivňovat funkčnost systému. Adheze je možno případně z dalšího vstupu uvolnit.

Tři až čtyři centimetry napravo nebo nalevo od pupku, poněkud distálněji, provádíme krátkou podélnou incizi kůže a podkoží. Obnažíme fascii přímého svalu břišního, na kterou založíme cirkulární steh monofilním vstřebatelným vláknem (obr. 1). V centru stehu pod optickou kontrolou punktuje stěnu břišní 5mm trokarem. Kovový vodič navlékneme na katétr, pronikáme vytvořenou perforaci v břišní stěně a směřujeme přitom do pánevního prostoru (obr. 2). Po vytažení vodiče lokalizujeme konec katétru hluboko



Obr. 1: Obnažená fascie přímého svalu břišního, na které je založen cirkulární steh. Periumbilikálně je umístěn do břišní dutiny 10mm port, který slouží k zavedení laparoskopické optiky.



Obr. 2: Zavádění peritoneálního katétru navlečeného na kovový vodič do břišní dutiny.



Obr. 3: Zavádění konce peritoneálního katétru do Douglasova prostoru.



Obr. 4: Implantace centrální manžety preperitoneálně pod fascii přímého břišního svalu.



Obr. 5: Peritoneální katétr s nasazenou jehlou od Redonova systému před průnikem podkožím do podbřišku.

v Douglasově exkavaci (obr. 3). Potom provádíme desuflaci dutiny břišní a centrální manžetu vkládáme extraperitoneálně pod fascii přímého břišního svalu (obr. 4). Když jsme přesvědčeni o správnosti jejího umístění, dotahujeme a uzlíme založený cirkulární steh. Ten brání časnému vyklouznutí manžety mimo fascii. V další fázi nasadíme na periferní konec katétru silnou jehlu z Redonova odsavného systému a pronikáme podkožním tunelem distálním směrem do podbřišku, kde je katétr vyústěn mimo stěnu břišní (obr. 5). Periferní manžetu ukládáme do podkoží ve vzdálenosti alespoň 2 cm od kožního krytu, aby nemohlo dojít k jejímu vysunutí navenek. Operaci zakončujeme suturou ran po vrstvách. Na katétr nasazujeme konektor a spojku, ke které je připojen dialyzační set. Poté provádíme zkoušku funkčnosti systému. Samotná peritoneální ultrafiltrace je zahájena s odstupem 10–14 dní. Za tuto dobu jsou již rány dostatečně uzavřeny a manžety fixovány. Pokud byla léčba zahájena časněji, u některých nemocných jsme pozorovali prosakování dialyzačního roztoku podél katétru s hrozbou většího rizika rozvoje peritonitidy.

Výsledky

V letech 1992–2004 jsme léčili za pomoci kontinuální ambulantní peritoneální dialýzy celkem 55 pacientů s terminálním selháním ledvin. Jejich průměrný věk je 52 let, nejmladšímu 21 a nejstaršímu 79 let. Zavedli jsme 62 katétrů, 14 klasickou metodou a 48

laparoskopicky. Sedmi nemocným jsme katétr implantovali podruhé z důvodu nefunkčnosti systému, přetrvávajících peritonitid nebo po neúspěšné transplantaci ledviny. Nezaznamenali jsme časnou pooperační komplikaci v souvislosti s výkonem.

V současnosti provádí CAPD 12 pacientů. Sedmnáct nemocných podstoupilo transplantaci ledviny a 4 z nich již zemřeli. Dva pacienti byli převedeni na hemodialýzu pro perzistující peritonitidy. Jednomu z nich byl katétr odstraněn vzhledem ke kontaminaci dutiny břišní netuberkulózním kmenem *Mycobacterium fortuitum*. Celosvětově byly popsány 4 případy peritonitidy způsobené touto bakterií (6).

Z celkového počtu dialyzovaných zemřelo 22 nemocných. Nejčastější příčinou úmrtí přitom bylo kardiální selhání. Těžká peritonitida byla příčinou smrti u 3 pacientů.

Diskuse

Operaci má provádět s problematikou seznámený chirurg. Výkon musí být považován za závažnou intervenci, která vyžaduje péči a pozornost jako jiné zákroky. Vstup katétru je umístěn laterálně nebo paramediálně. Distální manžeta je implantována do tkáně přímého břišního svalu k zajištění její dokonalé fixace a zabránění vzniku kýlu nebo prosakování dialyzátu. Je rovněž třeba dbát na to, aby nevnikla do břišní dutiny a byla umístěna vždy před peritoneem. Těsný uzávěr fascie kolem katétru nad vnitřní manžetou je vhodné zabezpečit dotažením založeného cirkulárního stehu. Zevní manžeta musí být zasunuta do podkožního prostoru minimálně 2 centimetry od místa výstupu katétru kožním krytem. Prolaps manžety nevenek mimo břišní stěnu vede ve většině případů k infekčním komplikacím.

Známe několik různých způsobů implantace rozličně konstruovanými peritoneálními katétry. Metoda naslepo, bez optické kontroly zaváděného tzv. Tenckhoffova rovného katétru, má mnohé nevýhody a rizika. Neměla by být prováděna u obézních nemocných s možným výskytem nitrobřišních adhezí. Je zde vyšší nebezpečí perforace orgánu dutiny břišní a krvácení. Časně zahájení CAPD po implantaci katétru může vést k prosakování, poruchám výtoku dialyzátu a infekčním komplikacím (3).

Další tzv. slepou metodou je implantace při použití Seldingerovy techniky (1). Moncriefova-Popovichova implantace je založena na klasickém zavedení katétru se zanecháním zevního konce ke vhojení v podkoží. Teprve po 4–6 týdnech je zevní konec katétru z krátké incize vysunut z podkoží. Autoři si od tohoto postupu slibují zejména snížení možnosti výskytu infekčních komplikací (4). Katétr v podkoží může být přitom takto umístěn i po několika měsících a použit ihned v případě potřeby. Dalším možným postupem je zavedení tzv. presternálního stočeného Missouri katétru. Rozdíl proti „swan neck“ katétru je v délce podkožního tunelu (7).

V posledních letech je mezi chirurgy při zavádění peritoneálního katétru nejoblíbenější použití miniinvasivní techniky. Laparoskopická implantace se osvědčila i na našem pracovišti a plně nahradila použití klasické laparotomie. Její zásadní výhodou je možnost přesného uložení nitrobřišního konce katétru hluboko do Douglasova prostoru. To má význam především v prevenci dislokace katétru do jiných částí dutiny břišní. Při mi-

nimální traumatizaci nemocného jsme schopni revidovat celou břišní dutinu a v případě nutnosti také rozrušovat adheze, které by mohly být příčinou nefunkčnosti systému.

Závěr

K dokonalé funkčnosti peritoneálního katétru je nezbytný systém mezioborové spolupráce internisty s chirurgem. Tento postup se nám osvědčil a od počátku jej využíváme. Nefrolog indikuje vhodné pacienty ke kontinuální ambulanci peritoneální dialýze, s problematikou seznámený chirurg potom zavede peritoneální katétr. Tak předcházíme mnoha problémům a komplikacím.

Za nejvhodnější metodu považujeme miniinvasivní laparoskopickou implantaci. Kromě šetrného výkonu s malou traumatizací tkání můžeme zaručit zcela přesné zavedení konce katétru do Douglasova prostoru a pomoci k zajištění nekomplikované terapie pomocí CAPD.

Literatura

1. Ash SR, Daugirdas JT. Peritoneal access devices. In: Daugirdas JJ, Ing TS. Handbook of dialysis. Boston: Little, Brown and Co, 1994:275–300.
2. Ellis PA. Review: double bag or Y-set systems reduce peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Evid Based Nurs 2002;5:14.
3. Gokal R, Ash SR, Helfrich BG et al. Peritoneal catheters and exit-site practices: Toward optimum peritoneal access. Perit Dial Int 1993;13:29–39.
4. Moncrief JW, Popovich RP, Seare W et al. Peritoneal dialysis access technology: the Austin diagnostic clinic experience. Perit Dial Int 1996;16(Suppl 1):327–9.
5. Opatrná S, Opatrný K. Peritoneální dialýza – aktuální trendy. Postgrad Med (Praha) 2003;5:560–4.
6. Pulliam JP, Vernon DD, Alexander SR, Harstein AI, Golper TA. Nontuberculous mycobacterial peritonitis associated with continuous peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1983;2:610–4.
7. Twardowski ZJ, Prowant BF, Pickett B, Nichols WF, Nolph KD, Khanna R. Four-year experience with Swan neck presternal peritoneal dialysis catheter. Am J Kidney Dis 1996;27:99–105.

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

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

ÚLOHA ERCP PŘI CHIRURGICKÝCH KOMPLIKACÍCH PO CHOLECYSTEKTOMII

Petr Motyčka¹, Zdeněk Papík², Milan Chobola¹, Tomáš Hroch¹

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Chirurgická klinika¹, II. interní klinika²

Summary: The role of ERCP in surgical complications after cholecystectomies.

The authors present a retrospective study of patients, who required ERCP after open or laparoscopic cholecystectomy. 2388 cholecystectomies were performed from 1.1.1998 to 31.5.2004 at our department. 28 of these patients required ERCP after operation. Cystic duct leak was noticed in 13 cases, aberrant bile duct in 8 cases. Obstructive jaundice was the reason for ERCP in 2 cases, major bile duct injury in 2 cases. In three cases ERCP was not successful.

Key words: *Cholecystectomy; ERCP; Cystic duct leak*

Souhrn: V retrospektivní studii jsme sledovali nemocné, kteří po klasické nebo laparoskopické cholecystektomii vyžadovali následně vyšetření ERCP. V období od 1. 1. 1998 do 31. 5. 2004 bylo na naší klinice provedeno 2388 cholecystectomií, z tohoto počtu 28 nemocných vyžadovalo následně ERCP. Leak z pahýlu cystiku byl při ERCP zaznamenán ve 13 případech, sekrece z aberantního žlučovodu v 8 případech, dvakrát byl důvodem ERCP obstrukční ikterus, dvakrát léze žlučových cest, třikrát se ERCP nepodařilo uskutečnit.

Zkratky:

ERCP - endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie

LCHCE - laparoskopická cholecystektomie

KCHCE - klasická cholecystektomie

BDS - bilioduodenální stent

NBD - nazobiliární drén

PTC - perkutánní transhepatická cholangiografie

Úvod

Mezi chirurgické komplikace po cholecystektomiích počítáme krvácení z oblasti lůžka či jaterního hilu, leak z pahýlu cystiku, sekrece z aberantního žlučovodu, poranění žlučových cest, dále komplikace z oblasti rány. Zatímco dříve řešení těchto komplikací patřilo do rukou chirurga, v dnešní době je většinu z nich schopen řešit gastroenterolog pomocí ERCP. Předmětem naší studie byly právě komplikace, které k řešení potřebují ERCP.

Metoda

Jedná se o retrospektivní studii, vytvořili jsme soubor nemocných operovaných s cholecystolitiazou na naší klinice od 1. 1. 1998 do 31. 5. 2004. Zajímalo nás, kteří z těchto pacientů potřebovali následně po operaci ERCP vyšetření, eventuálně léčbu. V souboru jsou zahrnuti jak nemocní po klasické cholecystektomii (KCHCE), tak pacienti po laparoskopickém výkonu (LCHCE).

Soubor nemocných

V období od 1. 1. 1998 do 31. 5. 2004 bylo na naší klinice provedeno 2388 cholecystektomií.

V tomto souboru bylo 1502 žen (63 %) a 886 mužů (37 %); v 1573 (66 %) případech se jednalo o KCHCE a v 815 (34 %) případech šlo o LCHCE. Z 2388 nemocných 28 mělo v pooperačním období ERCP (1,12 %), z toho bylo 16 žen a 12 mužů, 19 nemocných bylo po LCHCE a 9 po KCHCE. Průměrný věk této skupiny pacientů byl 58 let (26–83).

Výsledky

Všichni nemocní s přetrvávající patologickou biliární sekrecí v pojistném břišním drénu byli indikováni k ERCP. U 25 z nich bylo ERCP vyšetření provedeno, ve 3 případech se ERCP nepodařilo provést (dvakrát byla důvodem nemožnost nasondování papily, jedenkrát stav po resekci žaludku II. typu dle Billrotha).

Leak z pahýlu cystiku byl zaznamenán u 13 nemocných, sekrece z aberantního žlučovodu u 8 nemocných. U obou typů lézí byl zaveden NBD (11x) nebo BDS (8x), ve 2 případech byla provedena pouze papilotomie k detenzi žlučových cest s dobrým efektem. Patologická žlučová sekrece vymizela do 2–5 dnů. BDS se ponechával standardně 3 týdny a potom byl endoskopicky odstraněn, naproti tomu NBD se ponechával pouze 5–9 dní a odstraněn byl bez nové endoskopie.

Ve 2 případech byla při ERCP nalezena obstrukce žlučových cest. Příčinou byla 1x reziduální choledocholitiazá, která byla řešena papilotomií a extrakcí konkrémentu košíčkem. Jedenkrát se jednalo o stenózu papily, která byla ošetřena pouze papilotomií.

U dvou pacientů bylo zjištěno poranění žlučových cest. Následovala chirurgická rekonstrukce žlučových cest (hepatikojejunoanastomóza).

Tab. 1: Výskyt jednotlivých typů lézí při ERCP vyšetření po laparoskopické a klasické cholecystektomii.

Typ léze	Leak cystiku	Aberantní žlučovod	Léze žlučových cest	Jiné
LCHCE	8	6	1	4
KCHCE	5	2	1	1
Celkem	13	8	2	5

Tab. 2: Způsob ošetření jednotlivých typů lézí při ERCP vyšetření po laparoskopické a klasické cholecystektomii.

Typ výkonu	NB drén	DB stent	Papilotomie	Chirurgická rekonstrukce
LCHCE	9	4	3	1
KCHCE	2	4	1	1
Celkem	11	8	4	2

Diskuse

Leak z pahýlu cystiku, podobně jako sekrece z aberantního žlučovodu po cholecystektomii, je poměrně vzácnou komplikací. Wise Unger a kol. zachytili v souboru 22165 nemocných odoperovaných na 24 chirurgických pracovištích leak cystického ductu u 0,26 % osob po laparoskopických cholecystektomiích (8). Miroshnik a kol. sestavili soubor 1216 pacientů. Jedenkrát zachytili poranění velkých žlučových cest (0,09 %) a sedmkrát leak z pahýlu cystiku (0,63 %). Příčinou byl třikrát sklouzlý klip z cystického ductu, dvakrát sekrece z aberantního žlučovodu, dvakrát se příčinu nepodařilo odhalit. Léčba byla u 2 pacientů konzervativní, u 2 nemocných následovala terapeutická laparoskopická revize, u 2 pacientů laparotomie a 1 případ byl řešen endoskopickým stentem (4). Lichtenstein a kol. sestavili soubor 1442 nemocných po LCHCE odoperovaných v průběhu 18 měsíců. Šestnáct pacientů mělo komplikace na žlučových cestách. K diagnostice bylo užito jak ERCP, tak PTC. Dva pacienti zemřeli na sepsi a multiorgánové selhání. V souboru byl sedmkrát leak cystiku, šest nemocných bylo ošetřeno stentem, jeden se spontánně zahojil po perkutánní drenáži žlučového depa. Devět nemocných bylo revidováno laparotomicky, pětkrát autoři provedli rekonstrukci s hepatikojejunoanastomózou, dvakrát plastiku na T-drénu s drenáží žlučového depa, dvakrát byla provedena rekonstrukce žlučových cest za pomoci segmentální resekce jater (3).

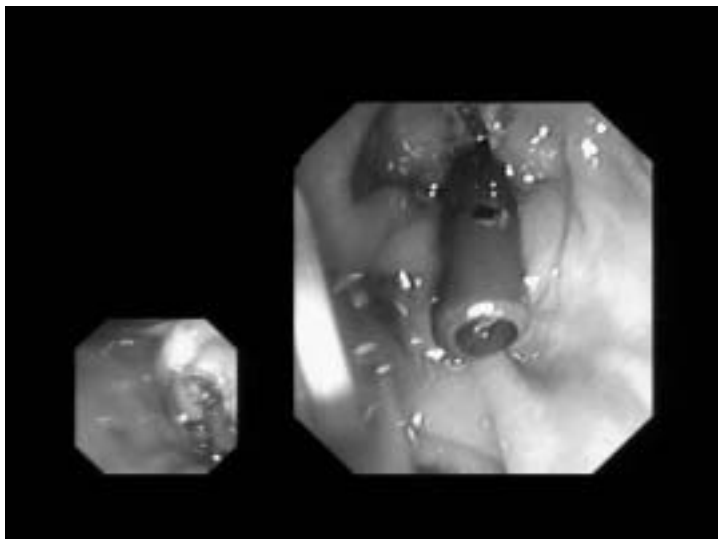
Sekrece z aberantního žlučovodu se dá obvykle jen velmi obtížně předvídat, zejména při laparoskopickém výkonu bývá biliární sekrece v pojistném drénu potom určitým překvapením. U většiny pacientů sekrece někdy spontánně ustává během několika hodin či dnů (4), určitá část nemocných vyžaduje ERCP a ošetření papilotomií nebo zavedením BDS nebo NBD (1,3,4,5,7,8).



Obr. 1: Sekrece z aberantního žlučvodu.



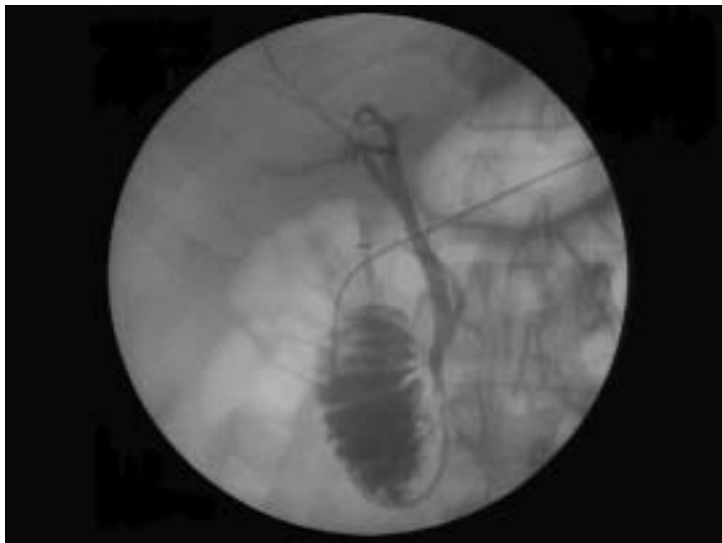
Obr. 3: Sekrece při leaku z pahýlu d. cysticus.



Obr. 2: Duodenální část duodenobiliárního drénu.



Obr. 4: Zavedený nazobiliární drén.



Obr. 5: Zavedený nazobiliární drén po týdnu.

Biliární sekrece z leaku cystiku u klasické cholecystektomie bývá vzácná, u laparoskopické cholecystektomie bývá častější, svou úlohu může sehrát i nástrojové vybavení (zhoršená kvalita aplikátoru klipů) (8,9). U leaků cystiku bývá ERCP ošetření obvykle nezbytné a většina pacientů je ošetřena BDS nebo NBD.

Nejužívanější způsoby ošetření leaku z pahýlu cystiku nebo sekrece z aberantního žlučového jsou zavedení BDS nebo NBD. Drenáž se obvykle ponechává 3 týdny, v poslední době se doporučuje NBD ponechat pouze 3 dny (u BDS zůstávají 3 týdny) a potom jej odstranit bez nového ERCP vyšetření.

Z tohoto důvodu se stává zlatým standardem užití NBD s jeho časnou extrakcí. Další výhodou užití NBD je menší riziko poškození žlučových cest, protože jeho konec tvoří pouze „zakroucení“ ve smyslu „Pig tail“, oproti tomu BDS bývá na obou koncích opatřen „křídélky“ – jakýmijsi zpětnými háčky – jeho extrakce je riskantnější a vyžaduje velmi zkušeného endoskopistu. Další nevýhodou BDS je poměrně vysoké procento migrace stentu: 8–10 % dle některých autorů (2).

U poranění žlučových cest bývá ERCP prováděno z diagnostických důvodů, ERCP ošetření stentem nebo drémem může být úspěšné jen při velmi diskretních parciálních lézích (2). Při přetnutí, podvázání nebo vytnutí žlučových cest následuje chirurgická rekonstrukce žlučových cest ať už primárně při jedné operaci v době poranění, nebo při operaci ve druhé době. Ve valné většině případů následuje rekonstrukce pomocí exkludované jejunální kličky se zavedením diahepatálních drénů (3,6).

Závěr

Patologická biliární sekrece z pojistného drénu po cholecystektomiích bývá způsobena nejčastěji leakem z pahýlu cystiku nebo sekrecí z aberantního žlučového. ERCP vyšetření se stalo nejen diagnostickou, ale ve většině případů i terapeutickou metodou volby. Oproti chirurgické revizi je podstatně méně invazivní a pro pacienta méně zatěžující. Zlatým standardem se stává zavedení NB drénu, který lze odstranit dle posledních studií již po 3 dnech bez nutnosti nového ERCP vyšetření.

U poranění žlučových cest je i nadále nezbytná jejich chirurgická rekonstrukce.

Literatura

1. Beckly J B, Jackson S, Cramp M E, Beckly D E. Endoscopic sphincterotomy is sufficient treatment for most post cholecystectomy bile leaks. GUT 2004;53 (Suppl 3):A44.
2. Cerisoli C, Diez J, Giménez M, Oria M, Pardo R, Pujato M. Implantation of migrated biliary stents in the digestive tract. HPB 2003;5(3):180–3.
3. Lichtenstein S, Moorman DV, Malatesta JQ, Martin MF. The Role of Hepatic Resection in the Management of Bile Duct Injuries Following Laparoscopic Cholecystectomy. Am. Surgeon, 2000;66(4):372–8.
4. Miroshnik M, Saafan A, Koh S. Biliary tract injury in laparoscopic cholecystectomy. Results of a single unit. ANZ Surg 2002;72(12):867–71.
5. Schwarz J, Keil R, Drábek J, Hoch, J. Urgentní ERCP. Rozhl Chir 2002;81(6):304–7.
6. Šváb J, Pešková M. Iatrogení poškození žlučového při laparoskopické cholecystektomii. Rozhl Chir 1996;75(1):41–6.
7. Tzovaras G, Peyser P, Wilson T, Padbury R, Toouli J. Minimally invasive management of bile leak after laparoscopic cholecystectomy. HPB 2001;3(2):165–9.
8. Wise Unger S, Glick GL, Landeros, M. Cystic duct leak after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1996;10:1189–94.
9. Woods M, Shellito J, Santoscoy G. Cystic duct leak in laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg 1994;168:560–5.

*MUDr. Petr Motyčka,
Gočárova 661,
500 02 Hradec Králové.
e-mail: motyc.pet@post.cz*

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

MAMOGRAFICKÝ SCREENING VE FAKULTNÍ NEMOCNICI HRADEC KRÁLOVÉ

Pavel Jandík¹, Hana Urmínská², Jindřiška Mergancová¹

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Chirurgická klinika¹; Radiodiagnostická klinika²

Summary: Mammography screening in Faculty Hospital in Hradec Králové.

The authors present the results of a check of mammography screening in Faculty Hospital in Hradec Králové in the period of last two years. Statement includes data about detection of early breast cancer - T1: 40 women, lobular cancer - 7 cases (17,5%), ductal cancer - 27 cases (67,5%) and ductal cancer in situ (DCIS) - 6 cases (15%).

Key words: Mammography screening; Early breast cancer

Souhrn: Autoři sdělují některé výsledky auditu mamografického screeningu ve FN Hradec Králové za období posledních dvou let. Jsou uvedeny údaje týkající se detekce časného karcinomu prsu - T 1: celkem 40 případů, lobulární karcinom - 7 případů (17,5 %), duktální karcinom - 27 případů (67,5 %), duktální karcinom *in situ* - 6 případů (15 %).

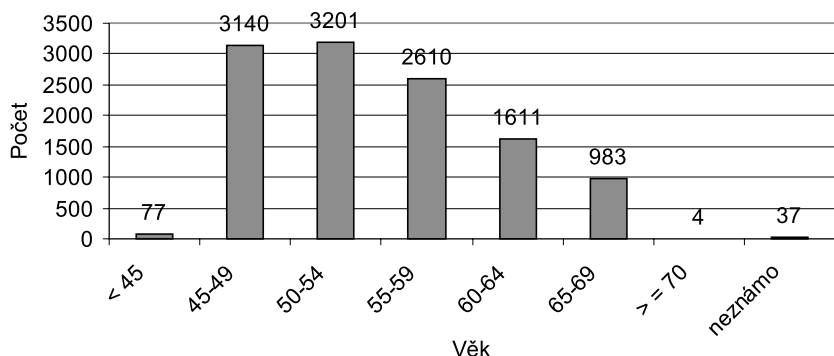
Úvod

Mamografický (MG) screening byl v ČR zákonně formulován vyhláškou MZD č. 372/2002, v praxi nastartoval v září téhož roku (2). Tím se ČR přiradila k dalším 16 státům Evropy, kde toto preventivní vyšetření prsů provádějí řadu let a mají s ním dobré zkušenosti. Jde o RTG vyšetření u žen ve věku 45-70 let bez symptomů onemocnění prsní žlázy, ve frekvenci jedno vyšetření za 2 roky. Je plně hrazeno zdravotními pojišťovnamí. Program MG screeningu je zaměřen na:

- časný záchyt co nejnižšího stadia karcinomu prsu (C 50)
- snížení mortality onemocnění
- snížení nákladů na léčbu nemocných s C 50 v celkovém měřítku (3)

Vlastní soubor

Od 3. 1. 2003 do 18. 2. 2005 bylo ve středisku MG screeningu ve FN Hradec Králové celkem vyšetřeno 11704 žen. Zastoupení jednotlivých věkových kategorií je v souboru rozdílné. Nejvíce vyšetřených žen bylo mezi 45.-60. rokem života – celkem 8951 žen (77,3 %). Účast starších věkových kategorií, zvláště pak ženy mezi 65.-69. rokem života, je nižší, než se předpokládalo – 983 žen (8,5 %) (graf 1).



Graf 1: Věkové rozložení žen při první screeningové mamografii.

Tab. 1: Rozložení žen dle krajů.

Kraj	Počet	%
Hradecký	10156	86,80 %
Jihočeský	1	0,00 %
Jihomoravský	0	0,00 %
Karlovarský	1	0,00 %
Liberecký	72	0,60 %
Moravskoslezský	0	0,00 %
Olomoucký	5	0,00 %
Pardubický	1055	9,00 %
Plzeňský	2	0,00 %
Praha	14	0,10 %
Středočeský	710	6,10 %
Ústecký	2	0,00 %
Vysočina	29	0,20 %
Zlínský	1	0,00 %
Nezařazeno	305	2,60 %
Korekce duplicit	-649	
Celkem	11704	100 %

Tab. 2: Záchyt časných karcinomů – 40 případů.

Druh nádoru	počet	%
Lobulární	7	17,5 %
Duktální	27	67,5 %
DCIS	6	15,0 %

Pokud jde o rozložení vyšetřovaného souboru podle bydliště a krajů, je logické, že nejvíce je zastoupen kraj Královéhradecký – 10156 žen (86,8 %). Vzhledem k sousednímu kraji a městu Pardubice je téměř 10 % vyšetřovaných žen (1055) z této oblasti. Zajímavé je, že z mimospádových lokalit je významněji zastoupen ještě Středočeský kraj – 6,1 % (710). Účast z ostatních krajů je sporadická. Některá vyšetření byla duplicitní, což vedlo k nutnosti počet vyšetření korigovat (646 vyšetření).

Jedním z nejdůležitějších údajů je počet zachycených časných karcinomů prsní žlázy, do velikosti 20 mm (T 1). V našem souboru to bylo celkem 40 pozitivních nálezů, z toho 6 případů představoval nález karcinomu *in situ* (T is). Z propočtu vyplývá, že cca každá 350. žena ve screeningovém souboru má pozitivní nález karcinomu (tab. 2).

Diskuse

RTG mamografické vyšetření je suverénní komplementární vyšetřovací metodou v diagnostice onemocnění prsní žlázy u obou pohlaví. Jeho význam stoupl v posledních letech s technickým pokrokem. Výtečnost vyšetření dosahuje 92–94 %. Nové mamografické přístroje mají lepší rozlišovací schopnost a pro pacienta představují i nižší radiační expozici. K MG screeningu přistoupil okolní svět již dříve na podkladě výsledků 9 randomizovaných studií, do kterých bylo zahrnuto a vyšetřeno celkem 500000 žen. Zjistilo se, že kategorie žen ve věku 40–49 let, u které byl MG screening prováděn, měly po 10 letech nesignifikantní snížení mortality, ale po 15 letech sledování u nich mortalita klesla o celých 17 %. Největší užitek ze screeningových vyšetření měla skupina ve věku 50–69 let, kdy již po 10 letech došlo ke snížení mortality na C50 o 25–30 %. U žen ve věku 70 let a starších nebyl již statisticky benefit MG screeningu prokázán, a to pro nedostatečný počet vyšetření v této věkové skupině. Přesto z výsledků studií vyplynulo, že riziko onemocnění C50 stoupá s kalendářním věkem ženy (National Cancer Institute, American Cancer Institute – 4).

MG screening prsu je v současnosti prováděn na cca 55 pracovištích ČR. Pracoviště musí získat akreditaci. Ta je podmíněna diagnostickou kvalitou pracoviště a splněním požadavků na diagnostickou metodiku a komplementární vybavení. Kromě mamografu je to ultrazvukový přístroj, možnost core-cut biopsie atp. Vlastní kvalita pracoviště je sledována podle vyhláškou daných pravidel a je průběžně kontrolována a vyhodnocována. To vše je věcí Komise pro screening nádoru prsu MZD ČR. Tato komise úzce kooperuje s Komisí odborníků pro mamární diagnostiku Radiologické společnosti (2).

Na nejlepších MG screeningových centrech ČR je v současnosti na 100 vyšetřených žen detekováno 1,5 případu benigního nebo maligního onemocnění prsní žlázy (1,3).

Při vyhodnocování nálezu má velký význam mezioborová komise odborníků, kde je vedle RTG diagnostika chirurg, klinický onkolog, radioterapeut a patolog. Tým lékařů určí další taktiku a strategii v diagnostickém a léčebném postupu (1).

Závěr

MG screening je finančně náročný proces. Náklady však představují asi 10–35 % nákladů na péči rozvinutého a pokročilého karcinomu prsní žlázy. I když je toto důležité preventivní vyšetření plně hrazeno zdravotními pojišťovnami, je s podivem, že zdaleka není věkově ohroženou ženskou populací plně využíváno (2).

Literatura

1. Bartoňková H, Daneš J, Skovajsová M, Svobodník A, Klimeš D. Mamografický screening MOÚ. *Klin.Onkol* 2004;17(2):49–50.
2. Skovajsová M, Bartoňková H, Daneš J. Screening nádoru prsu v České republice. *Klin Onkol* 2004;17(2):46–8.
3. Svobodník A, Daneš J, Skovajsová M et al. Mamografický screening v ČR – dosavadní výsledky a perspektivy projektu. *Vybr Otázky Onkol* 2004;VIII:136–7.
4. Tabar L, Yen MF, Vitak B et al. Mammography service screening and mortality in Breast cancer patients. *Lancet* 2003;26(361):1405–10.
5. Vyhláška 372 MZd ze dne 31.července 2002, kterou se mění Vyhláška MZd č. 56/1997 Sb., kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek ve znění Vyhlášky č. 183/2000 Sb.

*MUDr. Pavel Jandík, Ph.D.,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Chirurgická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: Pavel.Jandik@seznam.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2005;50(5-6):201–205

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

CHIRURGICKÁ PÉČE U PACIENTEK S KARCINOMEM MLÉČNÉ ŽLÁZY *IN SITU* – NAŠE ZKUŠENOSTI

Pavel Jandík¹, Jindřiška Mergancová¹, Aleš Rýška², Dimitar Hadži Nikolov²

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Chirurgická klinika¹, Fingerlandův ústav patologie²

Summary: Surgery in patients in breast cancer in situ – our experiences.

The authors present the experience with surgery to DCIS (ductal carcinoma *in situ*) at their department. Epidemiology data in the period of last two years, classification of DCIS and the risk factors for local recurrence are shown. DCIS presents 20,5% of all cases of the breast cancer at the department in this time period. Breast conserving surgery in 90% of DCIS was possible. The authors define basic oncosurgical requirement for the surgical procedure – „tumor free margins“.

Key words: Ductal carcinoma in situ; Epidemiology; Surgery; Risk factors

Souhrn: Autoři prezentují zkušenosti s chirurgickou léčbou DCIS (ductal carcinoma *in situ*) na svém pracovišti. Jsou uvedena epidemiologická data posledních 2 let, klasifikace nádoru a rizikové faktory pro lokální recidivu. DCIS prezentuje na klinice v současnosti 20,5 % všech karcinomů prsu. Prs šetřící operační výkony byly možné v 90 % případů DCIS. Autoři definují základní onkochirurgický požadavek na operační výkon ve smyslu „tumor free margins“. Je zdůrazněna návaznost dalších onkologických modalit.

Úvod

Karcinom prsní žlázy *in situ* (CIS) má dvě formy:
– LCIS (lobulární karcinom *in situ*) je méně závažný, neboť má velmi nízký potenciál k invazivnímu zvratu. Uvádí se, že toto riziko je asi 1 % ročně od data stanovení diagnózy. Je projevem onkologické nestability mléčné žlázy. V praxi vyžaduje kontrolu a eventuální chemoprevenci.

- DCIS (duktální karcinom *in situ*) je podstatně častější a závažnější. Má vysoké riziko zvratu na invazivní karcinom prsu (C 50). V léčbě k němu přistupujeme komplexně a daleko razantněji. Často používáme i více léčebných modalit. Protože DCIS není homogenní, ale heterogenní nádorovou lézí, je v léčbě více přístupů, někdy dokonce kontroverzních. Chirurgická léčba je dominující, má své zásady a meze, které musíme respektovat.

Soubor nemocných

Z tabulky 1 je patrné, že v posledních dvou letech jsme zaznamenali na chirurgické klinice 1,8násobný nárůst diagnózy CIS.

U jedné pacientky jsme zjistili v pravém prsu C 50+DCIS a v levém prsu DCIS samostatně.

Celkem u 10 patientek ve sledovaném období r. 2003–2004 byl nalezen C 50 + CIS (do souboru pro přítomnost C 50 nebyly zařazeny).

Tabulka 2 dokumentuje vzestupný trend zastoupení CIS v celkovém počtu karcinomů prsní žlázy - r. 2004 - 20,5 %. Meziroční vzestup procentuálního zastoupení DCIS v celkovém počtu karcinomů mléčné žlázy není zatím statisticky významný. Vypočteno: hodnota chí kvadrát testu = 1,83, p = 0,176. V praxi má však časná detekce zásadní význam a znamená 98–100% možnost úplného vyléčení.

Z tabulky 3 vyplývá, že 92,5% převaha DCIS ve vyšetřovaném souboru je velká.

Tab. 1: Vlastní soubor patientek - CIS.

rok	CIS - počet	rok	CIS - počet
2001	9	2003	16
2002	12	2004	23
celkem	21	celkem	39

Tab. 2: Karcinomy mléčné žlázy - Chirurgická klinika FN Hradec Králové r. 2003 až 2004.

rok	celkem	CIS	% podíl
2003	116	16	13,7
2004	112	23	20,5
Celkem	228	39	17,1

Tab. 3: Zastoupení LCIS a DCIS (2003–2004).

Forma CIS	počet pac.	% podíl
LCIS	3	7,5
DCIS	36	92,5
DCIS vs. LCIS	12:1	

Tab. 4: Věková stratifikace souboru CIS - r. 2003–2004.

věk	počet CIS
< 45	2
45–50	14
51–55	7
56–60	6
61–65	4
66–70	3
> 70 let	3
Celkový počet	39

Tab. 5: Chirurgické výkony u diagnózy CIS (n=39).

typ výkonu	počet	%
BCS	35	90
RMME	4	10
Reoperace/poz. okraje	13	33

Tabulka 4 dokládá, že výskyt CIS v našem souboru je největší v kategorii 45–50 let - 14 patientek (38,5 %) a ve věkovém rozmezí 45–60 let jsme zjistili 28 CIS (71,5 %).

Tabulka 5 prezentuje druhy chirurgických výkonů u CIS. Je zřejmé, že jednoznačně převažují prs šetřící výkony (90 %). U jedné třetiny nemocných jsme museli provést reexcizi pro fokální kontakt nádoru či pozitivní okraje původního resekátu. Jde o výsledek v toleranci uváděné literatury (7,10).

Mastektomie byla nutná ve 2 případech pro multiceotropitu DCIS a u dalších 2 pacientek pro nepoměr mezi velikostí tumoru DCIS a velikostí prsu.

Diskuse

DCIS postihuje obě pohlaví. Případ postižení muže jsme nezaznamenali (4). Uvádí se, že 70 % DCIS se vyskytuje v postmenopauze. Věková stratifikace pacientů v našem souboru ukázala výskyt DCIS v kategorii 45–50 let ve 14 případech (36 %). Výskyt DCIS do 40 let věku je pokládán za prognosticky nepříznivý faktor. Předpokládá se, že vlivem mamografického screeningu bude DCIS tvořit 20–25 % všech detekovaných karcinomů prsu (1).

DCIS nemá palpační ekvivalent. Jen u cca 10 % případů lze zjistit nodularitu, popřípadě sekreci z prsní bradavky nebo její pagetoidní postižení. DCIS lze detekovat pomocí diagnostické nebo screeningové mamografie. Asi 70–80 % DCIS má na RTG mikrokalcifikace. V některých případech mohou mít charakteristické uspořádání - např. komedo DCIS se svým větvením duktálního stromu (6).

Chirurgická léčba je dominující. Má však své meze a v některých případech musí být aplikovány další léčebné modalit - radioterapie, chemoterapie.

Radikální modifikovaná mastektomie (RMME) dříve převládala. Prakticky vedla ve 100 % k úplnému vyléčení, ale za cenu mutilujícího výkonu.

Prs – šetřící výkony (breast conserving surgery – BCS – chirurgické konzervační výkony) jasně převažují. V našem souboru představovaly 90procentní většinu. Ukazuje se, že ne všichni pacienti jsou pro BCS vhodnými kandidáty (multicentricita DCIS, rozsáhlé mikrokalcifikace, recidiva, špatný kosmetický výsledek po BCS). Bezpodmínečný respekt vyžaduje onkochirurgický požadavek „tumor free margins“ resekátu (2,5,8). V případech fokálně nebo extenzivně pozitivních okrajů musí chirurg reoperovat. Frekvence reexcizi osciluje mezi 40–60 % (7). Vyšetření strážní sentinelové uzliny u DCIS je aktuálně diskutovaným tématem. I když se předpokládá, že DCIS nemá dostatečný potenciál metastazovat (10), práce Coxe ukázaly, že mapování lymfatického systému axily je i zde přínosné, hlavně při detekci mikrometastáz (3).

Prediktivními faktory prognózy a možnosti vzniku lokální recidivy jsou patologická klasifikace gradingu, stav okrajů resekátu, velikost nádoru (T) a věk pacienta.

Prevenici lokální recidivy se přikládá velký význam. 40–50 % lokálních recidiv DCIS zároveň obsahuje i invazivní C 50 s možností diseminace. Při výběru komplexní onkologické léčby se v současnosti velmi respektuje Kalifornská modifikace VNPI (Van Nuys Prognostic Index) skórovacího systému (9) (tab. 6,7).

Tab. 6: USC / VNPI – skórovací systém.

Skóre	Patologická klasifikace	okraje	T	Věk
1	non-high grade bez nekrózy	10 mm	15 mm	61 >
2	non-high grade s nekrózou	1– 9 mm	do 40 mm	40–60
3	high grade	< 1 mm	> 40 mm	< 40 let

Tab. 7: Léčebný postup podle skóre USC/VNPI.

Skóre	Dostačující léčba
4–6	BCS
7–9	BCS + radioterapie
10–12	Mastektomie

Závěr

DCIS má stále větší zastoupení mezi karcinomy prsní žlázy. Není okrajovou záležitostí a vyžaduje komplexní řešení problematiky. Recidivy jsou zatíženy vysokým procentem invazivního zvratu s možností generalizace. Chirurgická léčba je dominující, ale je zde prostor i pro další terapeutické modality.

Literatura

1. Abrahámová J a kol. Atlas nádorů prsu. Praha: Grada-publ. Avicenum, 2000:326.

2. Bijker N, Peterse J L, Duchateau L et al. Breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ – analysis of EORTC trial 10853. Eur J Cancer 2000;36:18–22.
3. Cox C E, Gray R J, Nguyen K et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): Why map DCIS? Am Surg 2001;67:513–21.
4. Cutuli B, Dilhuydy JM, DeLafontan et al. Ductal cancer in situ of male Breast. Analysis of 31 cases. Eur J Cancer 1997;33(1):35–8.
5. Fischer B, Digma J, Wolmark N et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998;16(2):441–52.
6. Holland R, Hendriks J. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: Mammographic-pathologic correlation. Semin Diagn Pathol 1994;28(11):181–92.
7. Chagpar A, Yen T, Sahin A et al. Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving surgery. Am J Surg 2003;186:371–7.
8. Schwarz GI, Solin LJ, Olivetto IA et al. Consensus Conference on the Treatment of in Situ Ductal Carcinoma of the Breast. Cancer 2000;88(9):946–54.
9. Silverstein MJ. An argument against routine use of radiotherapy for ductal carcinoma in situ. Oncology 2003;16(11):1511–33.
10. Zelis JJ, Brenda J, Satanello S et al. Do not contemplate invasive surgery for ductal carcinoma in situ. Am J Surg 2002;184:348–9.

**MUDr. Pavel Jandík, Ph.D.,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Chirurgická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: Pavel.Jandik@seznam.cz**

KASUISTIKA

PLICNÍ TUBERKULÓZA HLÁŠENÁ JAKO NEMOC Z POVOLÁNÍ ZA 32 LET PO AKUTNÍM ONEMOCNĚNÍ

Valerie Hassmanová

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

Summary: Pulmonary tuberculosis registered as an occupational disease thirty-two years after acute ailment.

The paper reports on a serious form of pulmonary tuberculosis in a twenty-one year old stomatological laboratory assistant, who in 1959 required intensive treatment, including surgery. Possible professional etiology was suspected as late as an examination was carried out aiming at the possibility of the development of the disease in connection with long-term, excessive and uniform overloading of the upper extremities in 1990. The occupational disease was registered and the patient subsequently indemnified in 1991, when she was 53. The paper also includes information about the occurrence of occupational diseases in health-service workers and their share in the total number of occupational diseases in the Czech Republic and at the Occupational Medicine Clinic.

Key words: Pulmonary TB; Stomatological laboratory assistant; Occupational diseases on health-service workers

Souhrn: V práci je popsána závažná forma plicní tuberkulózy u 21leté zubní techničky, která si v roce 1959 vyžádala intenzivní léčbu včetně chirurgické. Podezření na možnou profesionální etiologii bylo vysloveno až při vyšetření zaměřeném na možnost onemocnění souvisejících s dlouhodobým, nadměrným, jednostranným přetěžováním horních končetin v roce 1990. Nemoc z povolání byla hlášena a následně odškodněna v roce 1991, kdy bylo nemocné 53 let. Současně je uvedena informace o výskytu nemocí z povolání u zdravotníků a jejich podílu na celkovém počtu nemocí z povolání v ČR a na klinice nemocí z povolání.

Úvod

Nemoci z povolání ve zdravotnictví jsou sice stále aktuální, ale počet závažných onemocnění ubývá především díky významnému poklesu profesionálních hepatitid, kde se velice pozitivně projevila vakcinace. Na druhé straně v posledních letech přibývá sice zdravotně ne tak závažného, ale jistě ne potěšujícího onemocnění svrabem. Vedle celostátních údajů každoročně zpracovávaných v Centru nemocí z povolání – centrálním registru nemocí z povolání Státního zdravotního ústavu jsou údaje o vývoji nemocí z povolání u zdravotníků ze spádové oblasti Kliniky nemocí z povolání FN v Hradci Králové mimo nemoci kožní obsahem naší práce zahrnující léta 1986–1997 (9). V tabulkách 1 a 2 podáváme přehled onemocnění za období let 1998–2003. Údaje o výskytu tuberkulózy za stejné období jsou v tabulce 3. Doplněním jsou údaje o kožních nemocích z povolání. V letech 1998–2003 jich naše klinika ve spolupráci s kožní klinikou hlásila celkem 340, z toho u zdravotníků 137 (40,3 %). Onemocnění svrabem se týkalo výlučně zdravotnických pracovníků a za sledovaná léta jich bylo 95 (69,3 %).

Tab. 1: Počet všech nemocí z povolání (NZP) hlášených v letech 1998–2003 v ČR a na klinice nemocí z povolání v Hradci Králové.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Celkem
NZP ČR	2 054	1 845	1 691	1 627	1 531	1 484	10 232
NZP HK	131	136	127	119	132	145	790
%NZP HK/ČR	6,4	7,4	7,5	7,3	8,6	9,8	7,7

Tab. 2: Nemoci z povolání u zdravotníků v letech 1998–2003 v ČR a na klinice nemocí z povolání v Hradci Králové a jejich podíl na počtu všech nemocí z povolání v ČR.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Celkem
zdrav ČR	405	265	246	268	261	225	1 670
zdrav HK	44	21	26	24	40	37	192
% zdrav ČR/NZP ČR	19,4	14,4	14,5	16,5	17,0	15,2	16,3
% zdrav HK/NZP ČR	2,1	1,1	1,5	1,5	2,6	2,5	1,9
% zdrav HK/zdrav ČR	10,9	7,9	10,6	8,9	15,3	16,4	11,5

Tab. 3: Profesionální tuberkulóza u zdravotníků v ČR a na klinice nemocí z povolání v Hradci Králové v letech 1998–2003.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Celkem
Tbc ČR	15	21	14	12	21	14	94
Tbc HK	2	1	5	3	4	2	17
% zdravTbc ČR/zdrav ČR	3,7	7,9	5,7	4,5	8,0	6,2	5,6
% zdravTbc HK/zdravHK	4,5	4,8	19,2	12,5	10,0	5,4	8,8

lůzy za stejné období jsou v tabulce 3. Doplněním jsou údaje o kožních nemocích z povolání. V letech 1998–2003 jich naše klinika ve spolupráci s kožní klinikou hlásila celkem 340, z toho u zdravotníků 137 (40,3 %). Onemocnění svrabem se týkalo výlučně zdravotnických pracovníků a za sledovaná léta jich bylo 95 (69,3 %).

Posouzení nemocí z povolání, která odpovídá Seznamu nemocí z povolání (Nařízení vlády č. 290/1995 Sb.), je vázáno na stanovení konkrétní diagnózy nemocí a na potvrzení podmínek, z nichž nemoc z povolání vzniká. Stejný požadavek byl i v seznamu, který byl přílohou k vyhlášce č. 149/1988 Sb., kterou se prováděl zákon o sociálním zabezpečení, a ve všech seznamech a vyhláškách předcházejících (13,15).

V posuzování infekčních a parazitárních onemocnění byl v minulosti ve všech případech podmínkou průkaz kontaktu s konkrétním nemocným v odpovídající inkubační době. Výjimkou z tohoto požadavku bylo onemocnění tuberkulózou v plicích léčebnách, mikrobiologických laboratořích pro diagnostiku tuberkulózy a v patologicko-anatomických ústavech.

Přístup k posuzování řady infekcí se změnil. Především u virových hepatitid (ale i u tbc z jiných než výše vyjmenovaných pracovišť) stačí doložit, že nemocný zdravotník byl, respektive je, při své práci v trvalém kontaktu s nemocnými a biologickým materiálem a že nepřevažuje jiná, např. rodinná expozice.

Další změnou je to, že infekční onemocnění je možné hlásit jako nemoc z povolání i u pracovníků mimo zdravotnictví, pokud je prokázáno, že po nezbytně dlouhou dobu museli ošetřovat nemocné. Nejčastěji se jedná o pedagogické pracovníky v dětských táborech a školách v přírodě (v minulosti byla tato onemocnění posuzována pouze jako „jiné poškození zdraví z práce“, finanční nároky z tohoto výroku vyplývající nebyly zakotveny v platných právních předpisech a byly řešeny výlučně soudní cestou).

Kromě přenosných onemocnění je samozřejmě možné uznat u zdravotníků celou řadu dalších profesionálních onemocnění, pokud splňují podmínky citované v platném seznamu (13,15).

Kasuistika

Nemocná narozená 1938.

Rodinná anamnéza je ve vztahu k posuzovanému onemocnění nevýznamná.

Osobní anamnéza: plicní tuberkulóza zjištěna v roce 1959, chronický vertebrogenní algický syndrom a asymptomatická cholecystolitiáza.

Pracovní anamnéza: zubní technička začala po maturitě v roce 1956 pracovat nejprve v tehdejší OÚNZ Dvůr Králové, od 1. 4. 1958 do 30. 9. 1962 v OÚNZ Trutnov v laboratoři pro spádovou oblast Svoboda nad Úpou, Janské Lázně a Horní Maršov. Od října 1962 trvale pracovala ve stomatologické laboratoři v Jičíně.

Podle jejich údajů spočívala práce v laboratoři OÚNZ Trutnov ve zhotovování nových zubních náhrad po obdržení příslušného otisku, v opravách starých náhrad a výjimečně ve zhotovování pevných náhrad a korunek. Většina nemocných byla starší věkové kategorie (mnoho bývalých horníků), kteří dodávali zubní protézy osobně, někdy je „přímo vydávali z úst“. V Horním Maršově byly otisky nebo protézy odesílány do laboratoře

i od nemocných, kteří byli hospitalizováni v tamní plicní léčebně. Jak otisky, tak staré náhrady před vlastní prací vkládala do studeného dezinfekčního roztoku.

Posuzované onemocnění:

Na naší klinice byla vyšetřena v rámci sledování všech zubních techniček OÚNZ Jičín se zaměřením na onemocnění z dlouhodobé nadměrné jednostranné zátěže horních končetin (nynější Kapitola II., položky 9 a 10 Seznamu nemocí z povolání) v roce 1990. Obtíže neurologického ani ortopedického charakteru, které by bylo možné vztáhnout k práci spojené s přetěžováním horních končetin, neměla.

I když již v době akutního onemocnění tuberkulózou existovala možnost posoudit její příčinnou souvislost s výkonem povolání, žádný z ošetřujících lékařů nemocnou k vyšetření na příslušné odborné pracoviště nemocí z povolání nedoporučil.

Snaha se o to pokusit vzešla až z námi provedeného vyšetření. Získávání podkladů o průběhu onemocnění a především o podmínkách, za kterých pracovala, bylo vzhledem k časovým souvislostem velice obtížné, ale nakonec úspěšné.

Podle dostupné dokumentace byl na rtg plic v srpnu 1958 normální nález. V dokumentaci plicního střediska byl anamnesticky údaj nemocné o očkování proti tuberkulóze, ale písemný doklad nebyl.

Při preventivním rtg vyšetření dne 16. 2. 1959, tj. zhruba za 10 měsíců od počátku práce v OÚNZ Trutnov a asi za 6 měsíců od normálního nálezu na rtg plic, byl zjištěn infiltrát s centrálním rozpadem vlevo. Nemocná byla asymptomatická.

Od 17. 2. do 22. 3. 1959 byla hospitalizována v plicní léčebně v Horním Maršově. Během léčby klasickou trojkombinací (STM, PAS, INH) nedošlo k regresi rtg nálezu. Kultivace na Kochův bacil (BK) byla negativní, mikroskopické vyšetření nebylo provedeno, nemocná nevykašlávala.

Od 25. 3. 1959 byla hospitalizována v Luži-Košumberku, kde byla 21. 7. 1959 provedena resekce axilárního subsegmentu levého horního laloku. Histologický nález z resekátu hodnotil prof. Fingerland jako rozpadlé sýrovité ložisko, které se změnilo v pseudocystickou dutinu – hojící se kavernizovaný tuberkulom. Následovala léčba INH a Tebafenem. Po propuštění z léčebny 23. 1. 1960 byl dán, vzhledem k příznivému průběhu a opakované BK negativitě, souhlas s pokračováním v práci zubní techničky.

V dalším období ji sledovali na plicním oddělení v Trutnově a později v Jičíně. Tuberkulóza se zhojila a bakteriologické vyšetření bylo trvale negativní.

V den našeho vyšetření, 26. 11. 1990, neměla kromě chronických vertebrogenních obtíží žádné další. Fyzikální interní nález byl normální stejně jako laboratorní vyšetření (moč, sedimentace erytrocytů, krevní obraz, jaterní biochemie, glykémie, cholesterol). Podle tehdejší klasifikace tuberkulózy byla na plicním středisku dispenzarizována ve skupině R1- /2 adheze.

Jak jsme již vysvětlili v úvodu, je vedle stanovení diagnózy základní podmínkou pro uznání nemocí z povolání vyjádření hygienické služby, zda nemocný pracoval za podmínek, z nichž nemoc z povolání vzniká. V tomto případě jsme o ně požádali epidemiologa OÚNZ Trutnov. Přes jeho maximální snahu o získání potřebných podkladů nebylo žádným přínosem. Proto jsme přikročili k ne zcela standardnímu postupu.

Bývalý primář plicní léčebny v Horním Maršově, který zde pracoval od roku 1960, nám sdělil, že při zjištění tuberkulózy u kteréhokoliv nemocného dostávalo, kromě jiných pracovišť, i stomatologické oddělení písemné hlášení o onemocnění. Nemocní, kteří byli hospitalizováni v léčebně, byli většinou při akutních stomatologických onemocněních ošetřováni přímo na oddělení nebo – po domluvě se stomatologem – na pracovišti v Horním Maršově nebo ve Svobodě nad Úpou.

Další údaje nám poskytl zkušený stomatolog zdejší fakultní nemocnice. V jeho sdělení je uvedeno: „v zubní laboratoři přicházejí pracovníci při zhotovování protéz do styku s různým materiálem, např. při zhotovování celkových protéz s dvěma druhy otisků čelisti pacienta, v dalším pracovním postupu s voskovými šablonami. Všechny tyto výrobky jsou kontaminovány slinami. Zdrojem infekce mohou být rovněž opravy starých protéz. V padesátých letech, ale i později, byla dezinfekce otisků problematická, někdy se neprováděla vůbec. Jako důvod se uvádělo nebezpečí poškození otiskovacích hmot“.

Na základě uváděných podkladů je možné shrnout:

Jednalo se o rozpadovou plicní tuberkulózu (podle histologického vyšetření o kavernizovaný tuberkulom), která se manifestovala u 21leté zubní techničky v roce 1959.

Onemocnění si kromě konzervativní léčby vyžádalo chirurgický zákrok.

V inkriminovaném období pracovala v obvodu, kde dle anamnestických údajů nemocná mohla přijít do kontaktu s nemocnými tuberkulózou, jejich zubními náhradami a otisky pro jejich výrobu.

Objektivní údaje ani konkrétní nemocné se již nepodařilo zjistit. Přesto, vzhledem k získaným informacím a naší zkušenosti, že v 50. a 60. letech minulého století byl výskyt aktivní tuberkulózy především u hornické populace, která v dané oblasti žila, vysoký, jsme se přiklonili k uznání prodělaného tuberkulózního plicního onemocnění jako nemocí z povolání.

Nemoc z povolání byla hlášena 14. 5. 1991, kdy nemocné bylo 53 let a od akutního onemocnění uplynulo 32 let.

Na její žádost jsme 21. 6. 1991 vystavili posudek o jednorázovém odškodnění nemocí z povolání podle tehdy platné vyhlášky č. 32 /1965 Sb. ve znění vyhlášek následujících (14). Podle tabulky IV. (ztížení společenského uplatnění), položky 78 jsme navrhli 900 bodů, podle tabulky I/83 analogicky (chirurgický výkon) 120 bodů. V době, kdy bylo onemocnění posuzováno, odpovídal jeden bod 15 Kčs. Finanční odškodnění proplatil nemocné OÚNZ Trutnov, který byl v době onemocnění jejím zaměstnavatelem.

Diskuse

Jak je uváděno výše, problematikou profesionálních onemocnění zdravotníků, která byla hlášena naší klinikou, se zabývá práce shrnující údaje od roku 1986–1997 (9). Mezi nimi je zahrnuto i onemocnění tuberkulózou u nemocné, jejíž zdravotní historii jsme uvedli.

O významném riziku infekčních onemocnění u zdravotnických pracovníků referuje Brhel (3). V letech 1996–2000 byla diagnostikována u 1906 osob a představovala 66 % hlášených nemocí z povolání u zdravotníků. Casas a spol. (4) uvádějí, že v letech 1988–2002 bylo u pracovníků patologicko-anatomického a mikrobiologického oddělení zaznamenáno 21 onemocnění. V 62 % se jednalo o onemocnění plicní, u 28 % o exsudativní pleuritidu. Zdravotní rizika práce stomatologů jsou obsahem sdělení Fasuonlora (7). Araujo popisuje u stomatologických pracovníků nejen plicní, ale i laryngeální tuberkulózu s pozitivním bakteriologickým nálezem (1). Většina dalších prací se u onemocnění těchto specialistů soustřeďuje na význam mikrobiálně kontaminovaného aerosolu (2) a možnosti prevence onemocnění stomatologů, zvláště pokud ošetřují nemocné s tuberkulózou (2,6). Szymanska zmiňuje u pracovníků na stomatologických odděleních závažnost muskuloskeletálních a periferních neurologických onemocnění (12). S tím je v souladu naše práce (9), ze které vyplynulo, že jednou z možných příčin onemocnění stomatologických pracovníků byla dlouhodobá nadměrná jednostranná zátěž horních končetin. Jednalo se o šest syndromů karpálního tunelu a jedno poškození loketního nervu z tlaku u zubních techniček. Další onemocnění, pravostranná radiální epikondylitida, bylo hlášeno až v roce 2003. Pro úplnost, mimo rámec této práce, uvádíme možnost silikózy a potencionální riziko rtuťi. Silikóza je popisována především u pracovníků v továrnách na výrobu materiálů pro zubní náhrady nebo u pracovníků, kteří s těmito materiály manipulují (5). Tuto možnost potvrzuje i těžká komplikovaná silikóza, která byla na naší klinice diagnostikována u dělnice pracující při sitování mletého křemene pro výrobu porcelánových zubů a zubního cementu (10). O nálezech rtuťi v moči exponovaných pracovníků, aniž by byly přítomny klinické známky otravy, referuje např. Morales (11). Naše zkušenosti se s jeho údaji ztotožňují.

Závěr

Práce podává informaci o plicní tuberkulóze, která se manifestovala u 21leté zubní techničky v roce 1959. Onemocnění bylo zjištěno při preventivním rtg vyšetření v době, kdy nemocná byla asymptomatická. Vyžádalo si medikamentózní a chirurgickou léčbu. Příznivý průběh dovolil po ukončení pracovní neschopnosti návrat k práci zubní techničky. K vyšetření na odborném pracovišti nemocí z povolání nebyla nemocná nikdy doporučena.

Na možnou profesionální etiologii jsme pomysleli až při vyšetření zaměřeném na dlouhodobé nadměrné jednostranné zatížení horních končetin, které proběhlo v roce 1990.

Po náročném šetření všech souvislostí byla nemoc z povolání ohlášena a následně odškodněna v roce 1991 za 32 let po akutním onemocnění.

Literatura

1. Araujo MW, Andreana S. Risk and prevention of transmission of infectious diseases in dentistry. *Quintessence Int* 2002;33(5):376–82.
2. Bennett AM, Fuldorf MR, Walker JT et al. Microbial aerosols in general dental practice. *Br Dent J* 2000;23(12):664–7.
3. Brhel P, Bartnicka M. Occupational infectious in the Czech Republic. *Med Pr* 2003;54(6):529–33.
4. Casas X, Ruiz-Manzano J, Casas I et al. Tuberculosis in health care personnel in a general hospital. *Med Clin (Barc)* 2004;122(19):741–3.
5. de la Hoz RE, Rosenman K, Borczuk A. Silicosis in dental supply factory workers. *Respir Med* 2004;98(8):791–4.
6. Diaz-Guzman LM. Management of the dental patient with pulmonary tuberculosis. *Med Oral (Barc)* 2001;6(2):124–34.
7. Fasuonlora A, Owotade FJ. Occupational hazards among clinical dental staff. *J Contem Dent Pract* 2004;15(2):134–52.
8. Garber E, San Gabriel P, Lambert L, Saiman L. A survey of latent tuberculosis among laboratory healthcare workers on NEJW York City. *Infect Control Epidemiol* 2003;24(11):801–6.
9. Hassmanová V, Strnad L, Hassman P. Incidence a průběh nemocí z povolání ve zdravotnictví východočeského regionu v letech 1986 až 1997 – vývoj kritérií pro posuzování. *Pracov Lék* 2000;52(1):4–11.
10. Hassmanová V. Pohled na silikózy vzniklé po práci v dnes již historickém riziku oxidu křemičitého. *Pracov Lék* 2004;56(2):78–86.
11. Morales Fuenetes I, Reyes Gil. Mercury and health in the dental practice. *Rev Saude Publica* 2003;37(2):266–72.
12. Szymanska J. Occupational hazards of dentistry. *Ann Agric Environ Med* 1999;6(1):13–9.
13. Nařízení vlády 290/1995Sb. – Seznam nemocí z povolání.
14. Vyhláška č.32/1965 Sb. ve znění vyhlášek následujících.
15. Vyhláška č.149/1988 Sb., kterou se prováděl zákon o sociálním zabezpečení.

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

Použité zkratky:

STM – streptomycin

PAS – kyselina paraaminosalicylová

INH – hydrazid kyseliny isonikotinové

BK – Kochův bacil

KLINICKO-PATOLOGICKÁ KONFERENCE 26. KVĚTNA 2004

TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC

*Markéta Tomšová¹, Martin Hodáč², Jaroslav Malý², Zdeněk Nožička¹,
Jan Žižka³*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Fingerlandův ústav patologie¹, II. interní klinika², Radiologická klinika³

Klinická data

Muž, 47 r.

Anamnéza:

- běžné dětské nemoci
- apendektomie 1979
- plicní embolizace při flebotrombóze v dolních končetinách 1982 - léčba trombolýzou
- mnohočetné recidivy flebotrombózy (asi 7x)
- plikace dolní duté žíly 1987
- 11/1993 katetrizace s plicní angiografií - doporučen konzervativní postup
- sledován v plicní poradně prof. Krále
- stopkuřák řadu let

1. pobyt na II. interní klinice - 23. 2. 1995 až 10. 3. 1995

- krvácivé projevy při antikoagulační terapii
- trombo 133
- INR 1,66-3,92
- Fbg 4,01
- Astrup (kapilární) pH 7,515, pCO₂ 4,92, pO₂ 7,19, O₂ saturace 91,5
- UZ srdce - dilatace pravostranných oddílů (PK 3,7-4,2) se známkami insuficience na pulmonalis, insuficience tricuspidalis, dilatace PS, foramen ovale persistens s málo významným P-L zkratem, menší perikardiální výpotek
- RTG srdce + plíce - rozsáhlé cípate pleurální adheze, hrubší bronchovaskulární kresba, v oblasti horního pravého laloku laterálně syté cárovité zastínění až kalcifikační sytosti (postembolizační změny?)
- odchází s terapií: Warfarin 1x1,5 mg

2. pobyt na II. interní klinice – 8. 6. 1998 až 18. 6. 1998
- přijat pro dekompenzaci chronického cor pulmonale
 - INR 2,14
 - biochemie (patologické hodnoty) – urea 9.4, krea 123, bili 26.9, GGT 2.33, TAG 0.74
 - EKG – SR, iRBBB
 - Astrup – pH 7.431, pCO₂ 3.47, pO₂ 7.18, O₂ saturace 88.6
 - UZ srdce – cor pulmonale chronicum, významná trikuspidální insuficience, stopa mitrální insuficience, střední množství tekutiny v perikardu, PK 4,5
 - UZ břicha – chronická hepatopatie s přestavbovými změnami, cirhóza, městnání v dilatovaných jaterních žilách, angiom hraničně velké sleziny, bez ascitu
 - UZ žilního systému DK – obraz posttrombotických změn ve femoropopliteálním úseku obou DK s významnou insuficiencí chlopní, bez akutních změn
 - RTG srdce + plíce – nález kompatibilní s cor pulmonale, fibrózní změny v pravém horním plicním poli a částečně i v obou dolních plicních polích, stav po proběhlých infarktech plic
 - cor pulmonale chronicum po trombembolické nemoci, difuzní městnavá hepatopatie
 - při propuštění: Warfarin 1x5 mg

3. pobyt na II. interní klinice – 21. 8. 1998 až 4. 9. 1998
- přijat pro zhoršení dechu a otoky
 - trombo 177
 - INR 1,209
 - RTG srdce + plíce – rezidua po infarktech v horním plicním poli vpravo, adheze na obou polovinách bránice, kardiomegalie
 - EKG – porucha vedení v pravém Tawarově raménku
 - cor pulmonale, stav po opakovaných TEN, stav po plikaci DDŽ, městnavá hepatopatie
 - terapie: Amiclaran 1x2, Anopyrin 1x100 mg, Cilkanol 2x1, Furon 1x1,5 tbl., HCHT 1x1/2, Kalnormin 2x1 mg, Ranital 1x1

4. pobyt na II. interní klinice – 27. 9. 1999 až 30. 9. 1999
- přijat pro otoky, dechové obtíže, bušení srdce
 - alkohol příležitostně
 - trombo 176
 - EKG – fibrilace síní, porucha vedení v pravém Tawarově raménku
 - Astrup – pH 7.549, pCO₂ 4.54, pO₂ 8.41, O₂ saturace 95.0
 - úprava mineralogramu, substituce erymasy, úprava diuretické terapie
 - při propuštění: Amiclaran 1x1, Anopyrin 1x100 mg, Cilkanol 3x1, Furon 1x1, Ranisan 1x1, Digoxin 1x0,125 mg, Ambosan 3x1

5. pobyt na II. interní klinice – 8. 8. 2001 až 15. 8. 2001
- přijat pro dechové obtíže, stavy slabosti, presynkopální stavy, palpitace, přibral cca 4 kg
 - trombo 164

- INR 1.36, APTT 1.17, lupus antikoagulans 1.21
- EKG – sinusový rytmus, blok pravého Tawarova raménka + levý přední hemiblok, zatížení pravé komory
- Astrup – pH 7.39, pCO₂ 4.16, pO₂ 9.41, O₂ saturace 93.5
- perfuzní plicní scan – bilaterálně vícečetné ložiskové poškození perfuze charakteru až subakutní TEN, vzhledem k chronické TEN nelze určit rozsah reziduálního poškození perfuze
- RTG srdce + plíce – známky pneumokoniózy s drobnou retikulací, výrazné pleurální změny bazálně, susp. rozpadová kaverna s hilovým primokomplexem a zvětšenou uzlinou v P hilu, kardiomegalie, obraz plicní hypertenze
- cor pulmonale chronicum při chronické TEN, t.č. známky bilaterální, převážně pravostranné kardiální insuficience, paroxysmy fibrilace síní, low salt sy., chronická žilní insuficience
- při propuštění – Furon 1x1, Verospiron 2x1, Amicloton 1x100 mg, Apo-Ranital 2x1, Ambrosan 2x1, Sorbifer Dulures 1x1

6. pobyt na II. interní klinice – 1. 7. 2003 až 11. 7. 2003
- přijat pro dechové obtíže, slabost, únavu, váha stabilní
 - trombo 207
 - FW 50/80
 - INR 1,23
 - Astrup – pH 7,382, pCO₂ 4.23, pO₂ 9.23, O₂ saturace 92.9 (art., bez O₂)
 - EKG – SR 82/min., blok pravého Tawarova raménka + levý přední hemiblok
 - kvant. proteinurie – 0,15 g/den
 - UZ srdce – cor pulmonale chronicum se zn. výrazné plicní hypertenze (významná insuf. na pulm. i trik.), PK 4,5
 - RTG srdce + plíce – velké srdce, emfyzém plic, chronické peribronchitické změny vlevo bazálně, vpravo nejspíše postspecifické změny
 - antikoagulace ukončena pro non-compliance nemocného, jaterní cirhóza a městnavá hepatopatie, klidné jícnové varixy, low salt sy., stav po renální insuficienci (v.s. prerennální léto/2001 + podzim 2000)

7. pobyt na II. interní klinice – 13. 2. 2004 až 30. 3. 2004
- přijat pro otok a bolestivost LDK, trombóza v. fem. superf. l. dx., bez progresu dušnosti
 - trombo 206
 - FW 78/86
 - max. hodnoty N katabolitů – krea 502, urea 31.1, KM 602
 - INR 1,19
 - Fbg 5,3
 - AT III 80%
 - ENA screening – negativní
 - EKG – flutter síní s blokem 4:1, RBBB + LPH

- Astrup - pH 7.345, pCO₂ 4.05, pO₂ 8.82, O₂ sat. 91.1
- PCR na BK - negativní (z punktátu)
- RTG srdce + plíce - velké mitrální srdce, zřejmě postembolizační změny, více vpravo, mírně i vlevo při bázi
- UZ břicha - v.s. steatofibróza jater při chronické venostat. induraci, obraz významného pravostranného selhávání, objemný ascites
- spirální angioCT - obraz masivní PE, suspekce na recidivu vpravo bazálně, spíše menšího významu
- UZ srdce - výrazná dilatace P srdečních oddílů (PK 4,4), obraz cor pulmonale, UZ zn. těžké plicní hypertenze, významná trikusp. insuf., nevýznamná pulm. insuf.
- pneumologické konzilium - cor pulmonale chronicum decompensatum při chronické TEN, low salt sy., retence N katabolitů, parciální respirační insuficience
- Epikrize: nyní přijat pro flebotrombózu UZ verifikovanou, terapie Fraxiparinem, při pobytu nová ataka dušnosti, přechodně vazopresory, dle spirálního CT masivní chronická plicní embolizace, suspekce na recidivu vpravo bazálně, pokračováno v antikoagulační terapii LMWH. Postupně oligurie, progresce ascitu, anasarka, ordinována kombinace Furosemidu i.v. a Aldactonu i.v., substituce bílkovin. Opakované punkce ascitu. Ultrafiltrace. UZ vylučuje subrenální obstrukci, vyloučena trombóza renálních žil, nelze vyloučit stenózu art. renálních. Negativní vyšetření na event. antifosfolipidový syndrom. Vzhledem k nutnosti opakovaných ultrafiltrací nemocný přeložen na nefrologické lůžko gerontometabolické kliniky.

8. Pobyt na klinice gerontometabolické - 30. 3. až 31. 3. 2004

- ještě v den přijetí byla provedena hemodialýza, v jejím rámci bylo dosaženo snížení tělesné hmotnosti o 2 kg, aniž by to vedlo k ovlivnění celkově špatného stavu
- následující den 31. 3. 2004 pacient nalezen ve 21.30 hod. bez známek života s nereagujícími zornicemi a bez dechu, od resuscitace upuštěno

Klinická diagnóza

- Cor pulmonale chronicum při recidivujícím trombembolismu, známky plicní hypertenze, stav po plikaci DDŽ, jaterní cirhóza, městnavá hepatopatie, jícnové varixy, anasarka, paroxysmy fibrilace síní, trombofilní stav (?)
- Selhání ledvin, oligurie až anurie při renální hypoperfuzi
- Low salt sy

Patologická data

Jednalo se o pitvu 47letého muže, výšky 175 cm, hmotnosti 86 kg. Při zevním ohledání nalezeny známky výrazné chronické žilní insuficience na dolních končetinách a edém podkoží.

Mozek vykazuje známky edému (hmotnosti 1480 g, oploštělé gyry).

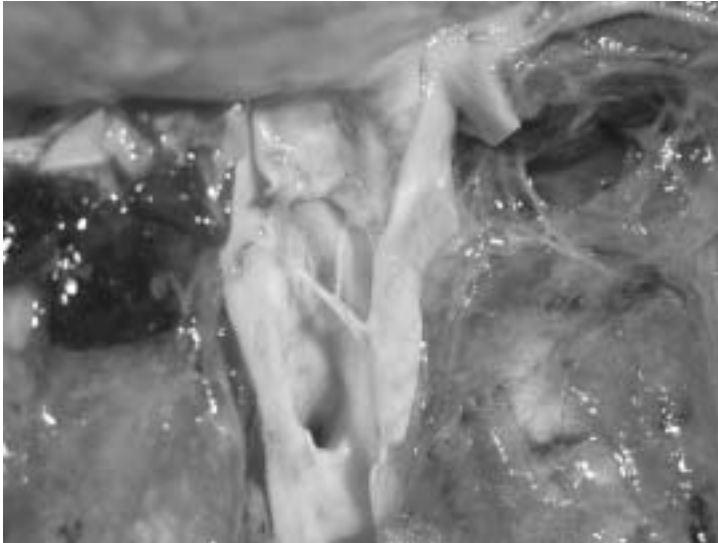
Dutina hrudní: v obou pleurálních dutinách přítomny četné vazivové srůsty.



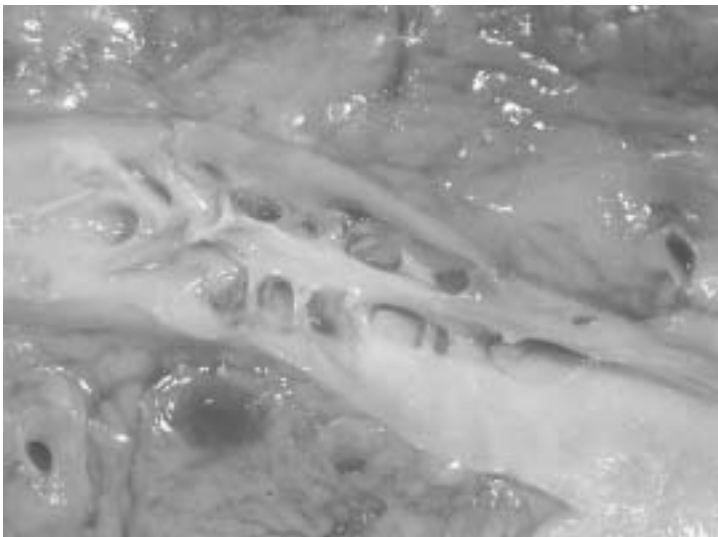
Obr. 1: Příčný průřez srdcem. Pravá komora nápadně hypertrofická se zhrubělými trabekulami a již výrazně dilatovaná.



Obr. 2: Priorganizovaný a z části změkklý trombembolus ve kmeni arteria pulmonalis. Průsvit tepny zúžen nejméně o tři čtvrtiny.



Obr. 3: Postembolický můstek ve větvi arteria pulmonalis.



Obr. 4: Zhrubělý reliéf intimy portální žíly po organizaci a rekanalizaci pyletrombózy.

Srdce vážilo 580 g. Pravá srdeční síň je dilatovaná a v pravém srdečním oušku nalezena nástěnná trombóza. Pravá komora srdeční je výrazně dilatovaná a též hypertrofická (svařovina dosahuje tloušťky až 10 mm) (obr. 1). Cípy trikuspidální chlopně jsou jemné, avšak anulus této chlopně je výrazně dilatovaný. Taktéž chlopně plicnice vykazuje známky relativní insuficience. Ve kmeni plicnice je přítomen rozsáhlý přiořganizovaný tromboembolus (centrálně se rozpadající), který uzavírá lumen tepny o více než 3/4 (obr. 2). Levé srdce je makroskopicky obvyklého vzhledu. Koronární tepny a aorta jsou postiženy aterosklerózou I. stupně.

Pleura obou plic (levá plic 720 g, pravá plic 750 g) je ložiskově ztlustělá a jsou též patrné vtažené jizvy. Na řezu je plicní tkáň emfyzematózní a lehce edematózní. Intima plicnice je sklerotická a nacházíme též četné postembolizační můstky (obr. 3). Tromboembolismus nalezený ve kmeni plicnice pokračuje do větvi až 3. řádu, fokálně je již zcela zorganizovaný. V bronších jsou přítomny známky akutní hlenohnisavé bronchitidy.

Dutina břišní: přítomno 5000 ml lehce sanguinolentní tekutiny. Játra (1600 g) jsou tužší konzistence s ložiskově ztlustěným pouzdem a hrbolatým povrchem. Na řezu je obraz těžké fibrózy, příp. až počínající cirhózy. Dále jsou přítomny vtažené jizvy rozčleňující parenchym na velké uzly. Stěna v. portae je lehce ztlustělá a v jednom místě je přítomen můstek po předchozí trombóze (obr. 4). V oblasti distálního jícnu jsou jicnové varixy. Slezina je lehce zvětšená (280 g) s obrazem chronické venostázy a perisplenitis cartilaginea. Žaludek, tenké i tlusté střevo, orgány retroperitonea a malé pánve jsou makroskopicky bez pozoruhodností. Pouze nadledvinky vykazují anlipoidózu kůry.

V oblasti dolní duté žíly přítomny změny po plikaci provedené 17 let před smrtí. Při revizi žil dolních končetin nalezeny rozsáhlé posttrombotické můstky ve femorálních žilách.

Histologie (jen pozitivní nálezy):

Pľíce - známky chronické trombembolické nemoci (četné postembolizační můstky, chronické z velké části zorganizované trombemboly ve velkých větvích plicní tepny, jizvy po předchozích infarktech), emfyzém, chronická akutně exacerbovaná bronchitida.

Játra - obraz chronické venostázy s těžkou fibrózou.

Vena portae - fokálně kavernózní přestavba po předchozí trombóze.

Femorální žíla - můstky po předchozích trombózách.

Slezina - chronická venostáza.

Pravá komora srdeční - hypertrofie kardiomyocytů, drobná myofibróza a myomalacie subendokardiálně.

Patologická diagnóza

- I. V.s. trombofilní stav
Chronická trombembolická nemoc
Chronická obstrukční nemoc plicí
- II. Organizované trombózy a můstky v žilách DKK
Mnohočetné postembolizační můstky ve větvích plicní tepny
Vícečetné jizvy v plicním parenchymu, v.s. po infarktech

Chronický tromboembolus uzavírající ze 3/4 kmen plicnice
Hypertrofie a dilatace pravé komory srdeční
Skleróza intimy plicnice
Kardiální jaterní „cirhóza“
Zorganizovaný trombus ve vena portae
Ascites
Jícnové varixy
Trombóza v pravém srdečním oušku
Splenomegalie

III. Dekompenzované cor pulmonale

IV. Ateroskleróza aorty a koronárních tepen I. stupně
Spleniculus průměru 15 mm
Pupeční kýla
Perisplenitis cartilaginea

Diskuse

Rozpoznání plicní embolie bylo po dlouhá desetiletí (od prvního popisu roku 1847) výlučnou doménou patologické anatomie. Jen velmi pozvolna získávaly klinické obory vzhled do dění v plicním tepenném řečišti, nejprve jen zprostředkovaně (RTG plic, EKG), později přímo pomocí vazografie a perfuzní scintigrafie. Rovněž zdroj embolů – žilní trombózy – byl původně zjistitelný jen patologicko-anatomickým vyšetřením, dokud se nerozšířila Dopplerovská ultrasonografie žilních kmenů.

Tromboembolismus je přitom početně významným zdravotnickým rizikem: při svém výskytu kolem 1,5 na 1000 obyvatel ročně a mortalitou mezi 2,3 až 28 %. Včasná léčba může spolehlivě ovlivnit další pacientův osud. Přes uvedený technický pokrok v klinických oborech patologická anatomie pracuje stále s týmiž pomůckami klasické anatomie. Hledá tromby v hlubokých žilách dolních končetin, jejich propagaci do žil pánevních a dále sleduje výskyt trombotických embolů v kmeni a větvích arteria pulmonalis. Sleduje i stupeň jejich organizace počínaje od přichycení na cévní stěnu až po jemné reziduální intimální postembolické můstky v tepnách dokonale rekanalizovaných.

V prostředí patologické anatomie byl formulován také pojem sukcesivní plicní embolizace jako příčiny chronické plicní hypertenze. Teprve ale s příchodem nejnovějších technik, tedy mimo okruh patologické anatomie, byl zejména za pomoci spirální tomografie plicní a aortografie odhalen pozoruhodný rozdíl mezi primární plicní hypertenzí a hypertenzí při sukcesivní plicní embolizaci. Rozdíl spočívá v dilataci arteriae bronchiales, která nastává při sukcesivní embolizaci. Při embolizaci dochází k restrikci přítokového řečiště v plicích a stoupá náhradní přítok z arteriae bronchiales, a tím nastává i jejich funkční zbytnění.

Embolie není primární choroba, ale je vázána na předcházející trombózu. Ta je ve svém vzniku některými okolnostmi podněcována, a tak prakticky důležitým aspektem

této problematiky je i vytipování rizikových jedinců poznamenaných náchylností ke vzniku trombózy.

Již Rudolf Virchow 1871 vysvětloval náchylnost ke vzniku trombózy třemi vlivy: 1) poškozením endotelu, 2) zpomalením krevního proudu, 3) zvednutím hladiny prokoagulačně činných substancí. Za každou z těchto položek se skrývá celá řada konkrétních vlivů, z nichž některé predispoziční momenty, jako například nehybné sezení při dálkových letech, jsou zcela soudobého původu. Takže podchytit diagnosticky a léčebně plicní tromboembolii znamená na prvním místě proniknout do mechanismu vzniku žilních trombóz.

Výskyt idiopatické žilní tromboembolie

Za idiopatickou žilní tromboembolii považuje White (4) takovou, která není provázena maligním onemocněním, nenásleduje po předchozím traumatu nebo operaci nebo imobilizaci nemocného.

Heit a spol. (2) udávají výskyt idiopatických žilních tromboembolií 26 %, 59 % je způsobeno imobilizací nebo pobytem v léčebnách pro dlouhodobě nemocné, 12 % po traumatu a zbytek připadá chronickému onemocnění (např. cévní mozkové příhodě, centrálním žilním linkám nebo pacemakerům).

Data Whitea (4) udávají výskyt idiopatické žilní tromboembolie 41 %, 18% malignitám, 23% pooperačním stavům, 15% hospitalizaci pro interní onemocnění a 2% stavům po traumatech.

Lze tedy shrnout, že výskyt idiopatické žilní tromboembolie se bude pohybovat patrně mezi 26 % až 47 %.

Většina plicních embolií se vyskytuje podle klinických dat ve věkové skupině 60–70 let, podle autoptických dat pak ve věkové skupině 70–80 let.

Výskyt smrtící plicní embolie

a) vysoce riziková pacienta

velké operace, nemocní starší 40 let, žilní trombóza nebo plicní embolie v anamnéze, rozsáhlá abdominální a pánevní chirurgie u maligních onemocnění; výskyt 1–5 %

b) střední riziko

operace u osob starších 40 let trvající více než 30 minut, závažná interní onemocnění, srdeční choroby, zánětlivá střevní onemocnění, maligní nádory (dlouhá imobilizace); výskyt 0,1–0,7 %

c) nízké riziko

nekomplikované operace u nemocných mladších 40 let, bez dalších rizikových faktorů, menší operace (trvání méně než 30 minut) u nemocných mladších 40 let, bez dalších rizikových faktorů; výskyt 0,01 %

Klinické rizikové faktory žilní trombózy a plicní embolie a mechanismy jejich účinků

Rozdělení rizikových faktorů (trombofilních stavů) podle Samamy a spol. (3) ukazuje tabulka 1.

Tab. 1: Rozdělení rizikových faktorů (trombofilních stavů) (Samama a spol. – 3).

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

Klinické rizikové faktory žilní trombózy a plicní embolie a mechanismy jejich účinků

1. Velké chirurgické výkony, zejména ortopedické operace (náhrada kyčelního kloubu), rozsáhlé operace břišní a pánevní, zejména u osob starších 40 let (riziko je i při malých operačních výkonech, například artroskopiích)
2. Traumata dolních končetin a pánve
3. Maligní nádory
4. Trombóza nebo plicní embolie v anamnéze
5. Pooperační sepse
6. Věk
7. Srdeční selhání
8. Náhlá cévní příhoda mozková
9. Abdominální obezita
10. Těhotenství a šestinedělí
11. Perorální antikoncepce, hormonální léčba žen v postmenopauze, ovariální stimulace při léčbě neplodnosti
12. Primární varixy
13. Chronická zánětlivá střevní onemocnění, Crohnova nemoc
14. „Economy class“ syndrom (nedostatek místa a málo pohybu pro dolní končetiny při cestě dopravním prostředkem)

15. Mezi predispoziční faktory patří i získané trombofilní onemocnění, zvláště antifosfolipidový syndrom, myeloproliferativní onemocnění, nefrotický syndrom
16. May-Thurnerův syndrom (syndrom komprese pánevní žíly)

V kontrastu s pestrým obsahem tabulky není bez zajímavosti zjištění soudních lékařů, že bezpredispoziční trombóza žilní je podstatně častějším jevem, než se podle počtu klinicky manifestních případů zdálo. V žilách lýtkových svalů se u osob, které zemřely okamžitě při silničních nehodách (a tedy nebyl žádný čas k postupné tvorbě trombózy při ležení po úrazu), se vyskytovaly v drobných žilách lýtkových trombózy až u 10 % zabitých. Zřejmě normálně fungující mechanismy fluidokoagulační rovnováhy jsou schopny zabránit jejich rozšíření a vzniku klinicky manifestních projevů.

Pokud jde o zařazení našeho konkrétního případu, je k dispozici dosti opěrných bodů jak z anamnézy, tak z pitvy, potřebných k nozologickému rozboru a navržení diagnózy. Hlavní nesnáž vyvstane, když bychom se snažili diagnostickou rozvahu precizovat laboratorními vyšetřeními. Ukazuje se, že veškeré u živých pacientů aplikované koagulační testy nejsou po smrti realizovatelné, protože koagulační faktory i destičky jsou zhruba za 2 hodiny po smrti spotřebovány na tvorbu postmortálních koagul, a dokonalé zametení všech detegovatelných stop je dovršeno kolem 6. hodiny po smrti při postmortální fibrinolýze. Takže pouze poruchy trombofilního rázu by byly odhalitelné metodami molekulární genetiky, pokud jsou způsobeny genovou poruchou, a pokud jsou ovšem k dispozici potřebné testy. V daném případě diagnostika byla naprosto přesná a projednání daného případu na konferenci chtělo jenom ukázat, že jde o stále aktuální problematiku, dokonce aktuálně referovanou i v nejvýznamnějších časopisech (1). Význam této problematiky nejlépe vyjadřuje ve zkratce výrok hlavního internisty starší generace prof. Bobka, že internista má umět dvě věci, a to psát na stroji a rozpoznat embolii plicnice, a aby v tom druhém bodě neselhal, má každý zápal plic vyšetřovat od nohou, aby mu neunikla žilní trombóza komplikovaná plicním infarktem.

Literatura

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. Lancet 2004;363:1295–305.
2. Heit JA. Venous embolism epidemiology: implications for prevention and management. Semin Thromb Haemost 2002;28(Suppl. 2):3–13.
3. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med 2000;160:3415–20.
4. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost 2003;90:446–55.

***MUDr. Markéta Tomšová, Ph.D.,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Fingerlandův ústav patologie,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: tomsovam@lfhk.cuni.cz***

ZE ŽIVOTA FAKULTY

60. VÝROČÍ ZALOŽENÍ ORTOPEDICKÉ KLINIKY

Karel Karpaš

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



Začátkem října tohoto roku si připomeneme 60. výročí založení Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a v souvislosti s tím i 60. výročí vzniku ortopedické kliniky. Letošní rok přinesl ještě jedno zvláště významné výročí pro ortopedickou obec – 1. února uplynulo 80 let od ustanovení Československé ortopedické společnosti.

Ortopedické oddělení v Hradci Králové vzniklo jako první ve východních Čechách v r. 1939. Přednostou tohoto oddělení se stal tehdejší pan doc. MUDr. Jaroslav Vavřda, habilitovaný již v Bratislavě, který byl nucen vzhledem k politickým poměrům v té době na Slovensku odejít z Bratislavy (7). Stal se tak jedním z prvních habilitovaných lékařů, kteří přispěli k rozvoji tehdejší Okresní veřejné všeobecné nemocnice v Hradci Králové. Díky prozřetelnosti pozdějšího akademika Bedrny, tehdy primáře chirurgického oddělení, bylo pro ortopedické oddělení uvolněno 39 lůžek na původní chirurgické klinice s možností využívat operační sály. V r. 1942 bylo ortopedickému oddělení přiděleno dalších 35 lůžek v nemocnici v Nechanicích, určených pro léčbu pacientů s kostní a kloubní tuberkulózou, kterých v té době byl poměrně velký počet. Pan doc. MUDr. Jaroslav

Vavrda již v průběhu války spolu s ostatními konal přípravné práce pro možnost zřízení lékařské fakulty. V r. 1945 byla v Hradci Králové založena lékařská fakulta; ortopedické oddělení se stalo jednou z jejich prvních klinik a prvním přednostou byl jmenován pan prof. MUDr. Jaroslav Vavrda. Jednalo se tehdy o jediné lůžkové ortopedické pracoviště ve východočeském regionu (4). Práce bylo hodně a činnost kliniky byla zaměřena na tehdy nejvíce závažné základní úkoly:

- 1) léčení kostní a kloubní tuberkulózy
- 2) léčení vrozených vad se zvláštním zaměřením na dysplazii kyčelního kloubu, pes equinovarus a systémové vady skeletu
- 3) léčení následků po poliomyelitidě

Po r. 1950 se ortopedická klinika přestěhovala do rekonstruované budovy tzv. Staré nemocnice v Nezvalově ulici. Klinika tím získala vlastní operační sály, rtg pracoviště, rehabilitaci a laboratoř. Po r. 1960 byla zrušena lůžka v Nechanicích a v areálu Staré nemocnice bylo nově vytvořeno septické oddělení jako samostatné s 25 lůžky a vlastním operačním sálem.

V období 1950–1958 se klinika stala součástí Vojenské lékařské akademie. V té době došlo k obměně některých lékařů a výzkumná práce byla více zaměřena na problematiku válečné chirurgie. Po r. 1958 se klinika vrátila opět do civilního sektoru, ale dále se podílela na výuce vojenských posluchačů medicíny.

Po výstavbě nového pavilonu chirurgických oborů se uvolnila původní budova chirurgie a po delším časovém váhání byla tato budova v r. 1989 přidělena klinice ortopedické. Vlastní stěhování proběhlo rychle v měsících květnu a červnu 1989. Vzhledem k rychlosti stěhování byly v budově č. 1 provedeny minimální stavební úpravy, a zbylo tak dostatek podnětů k postupné modernizaci. Z rozsáhlejších akcí je nutno uvést rekonstrukci dvou operačních sálů v prvním patře, provedenou na přelomu r. 1998–1999. Kritéria těchto operačních sálů, využívaných hlavně pro implantace endoprotéz velkých kloubů a rozsáhlé rekonstrukční operace dětských i dospělých pacientů, snesou srovnání se špičkovými operačními sály v zahraničí.

V současné době se rekonstruuje první patro přístavby, které bude sloužit potřebám ortopedické kliniky. V nově získaných prostorách bude možno zlepšit podmínky pro pre- i postgraduální výuku, přesunem některých prostředků se podstatnělepší i podmínky hospitalizovaných pacientů a pracovní prostředí pro zaměstnance.

Od r. 1945 do r. 1969 vedl kliniku pan prof. MUDr. Jaroslav Vavrda (obr. 1). Jeho výzkumná činnost byla zaměřena hlavně do dvou směrů. Jedním, kterému se začal věnovat již při svém pobytu na Slovensku, byla prevence ortopedických onemocnění, organizace preventivní péče a péče o vrozené vady pohybového ústrojí. Druhou oblastí byla transplantace velkých kloubů, zvláště kyčelního. Svoji technikou transplantace tzv. osteokartilaginózní čepičky značně předběhl svou dobu (8,9). Byl autorem mnoha přednášek a publikací, které byly předneseny u nás i v zahraničí. Jeho práce byla oceněna medailami Univerzity Komenského i Univerzity Karlovy, v r. 1968 mu bylo propůjčeno vyznamenání za Zásluhy o výstavbu. Pan prof. Vavrda vychoval řadu odborníků pro terénní i vedoucí funkce. Od roku 1970 až prakticky do své smrti v roce 1979 pracoval na klinice jako samostatný vědecký pracovník.



Obr. 1: Prof. MUDr. Jaroslav Vavrda (1945–1969).



Obr. 2: Prof. MUDr. Jaromír Emr, CSc. (1969–1970).



Obr. 3: Prof. MUDr. Oldřich Fiala, DrSc. (1970–1990).

Pan doc. MUDr. Jaromír Emr, CSc. (obr. 2), logický nástupce prof. Vavrdu, byl kvůli politickým praktikám zbaven v roce 1971 vedení kliniky. Ani v této, pro něho osobně těžké době, na obor ortopedie nezanevřel a dále pracoval jako obvodní ortoped na poliklinice II v Hradci Králové. O jeho velké pili a trvalém zájmu o postižení pohybového ústrojí, speciálně páteře, svědčí i to, že pokračoval i na tomto místě ve vědecké práci a úspěšně obhájil i výzkumné úkoly (2). Významné jsou jeho práce týkající se problematiky přechodné synovialitidy kyčelního kloubu a jejím vztahu k M. Perthes (1,3). Bylo důstojným završením jeho aktivity, že se mohl po r. 1989 ve funkci emeritního profesora na kliniku vrátit. Dodnes se účastní většiny odborných akcí, je neocenitelným konzultantem, zvláště v oblasti konzervativní ortopedické léčby u dětí, a pro svůj neutuchající humor je vítaným účastníkem všech společenských akcí.

V období 1970–1990 vedl kliniku pan prof. MUDr. Oldřich Fiala, DrSc. (obr. 3). Vědecká činnost prof. Fialy byla bohatá a zasahovala do všech oblastí ortopedie. Dokladem této aktivity je rozsáhlá publikační a přednášková činnost. Jedná se o více než 120 původních vědeckých prací a 160 přednášek publikovaných a přednesených nejen doma, ale i v zahraničí. Hlavním cílem jeho vědecké práce byla možnost náhrady částí kloubního povrchu a rekonstrukce kloubů při použití biologického materiálu (5,6). Zasloužil se o zavedení a rozšíření operační techniky endoprotéz nejprve kyčelního a později i kolenního kloubu, a to nejenom na klinice, ale i na dalších ortopedických odděleních východočeského regionu. Politický převrat v roce 1989 zastihl prof. Fialu na lůžku jeho kliniky po operaci endoprotézy kyčle. Začátkem roku 1990 odešel do důchodu a v r. 1996 zemřel na vážnou neléčitelnou chorobu.

Od roku 1991 vede kliniku doc. MUDr. Karel Karpaš, CSc. V začátcích jeho pobytu na klinice se účastnil rozsáhlé experimentální práce pod vedením prof. Fialy. V dalším průběhu se postupně zabýval studiem imunologie kostního zánětu, byl řešitelem několi-

ka výzkumných úkolů, oceněných vždy A, dále se zabýval endoprotetikou kyčelního a kolenního kloubu s důrazem na řešení komplikací po implantacích, včetně zánětlivých. Zavedl na klinice Ilizarovovu metodu zevní osteosyntézy a její využití v prodloužení dlouhých kostí. Je členem ČSOT, SICOT, IMLAS, European Bone and Joint Infection Society a Redakční rady časopisu Acta.

Samostatnou kapitolu v historii kliniky představuje pořádání ortopedických sympozií. První bylo organizováno z podnětu doc. Karpaše v r. 1992. Postupně si tato akce získala pevné místo v kalendáři významných ortopedických shromáždění. V průběhu uplynulých let byly hlavními tématy veškeré důležité otázky z ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí. Setkání jsou hojně navštěvována účastníky nejen z České a Slovenské republiky, ale i z Polska, Rakouska, SRN, USA, Ruska, Japonska, Libye, Slovinska a dalších států. Postupně, od r. 1996, se součástí stala i setkání sester, která zvláště v posledních letech jsou hojně navštěvována. Lékaři kliniky zavedli v posledních 20 letech řadu nových metod. Jako jedni z prvních v České republice zavedli Ilizarovovu metodu postupně prodloužení dlouhých kostí dolních končetin, byla navržena a uvedena do praxe metoda implantace drobných kloubů ruky, velmi se rozvinula operativa dětských pacientů, včetně obtížných rekonstrukčních výkonů v oblasti kyčle a nohy. Byla zkoumána a do praxe zavedena možnost náhrady kostní tkáně cizím materiálem, hlavně biokeramikou.

Kromě léčebné činnosti se lékaři kliniky věnovali i činnosti pedagogické, a to jak ve studiu pre-, tak i postgraduálním. K dnešnímu dni se podařilo zdokumentovat více než 430 originálních publikací a více než 500 přednášek na úrovni celostátní a mezinárodní. Lékaři kliniky se úspěšně a aktivně zúčastňovali tuzemských i zahraničních kongresů. V rámci zvyšování kvalifikace absolvovali studijní pobyty v Japonsku, USA, Rakousku, Německu, Francii, Holandsku, Polsku, Dánsku a v bývalém Sovětském svazu. V průběhu trvání kliniky vyšly 4 učebnice ortopedie a dr. Karpaš se podílel na učebnici septické ortopedie, vydané ve Francii. Na klinice bylo úspěšně vyřešeno 32 výzkumných úkolů a grantů, u kterých odpovědní řešitelé byli z naší kliniky, na dalších 8 naši lékaři spolupracovali. Klinika se stala i školicím pracovištěm pro implantaci endoprotéz a artroskopii. Tyto stáže absolvovali nejenom účastníci z naší republiky, ale i z Polska, Gruzie a Libye.

Cílem kliniky do budoucna je udržet vysoký standard léčebné péče, a to jak ve všeobecné ortopedii, tak i ve specializovaných oblastech, jakými jsou např. septická a dětská ortopedie a endoprotetika. Onemocnění pohybového aparátu představují významnou část pacientů v ordinacích rodinných i obvodních lékařů, a proto i rozsah výuky na lékařské fakultě by měl tomuto faktu odpovídat. Součástí práce kliniky je i výchova postgraduální v oboru ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí. Výzkumná činnost bude i nadále vycházet z historických kořenů, a bude proto pokračovat v oblasti možnosti ovlivnění metabolismu kloubní chrupavky, eventuálně její náhrady biologickým materiálem. Výzkum bude pokračovat i v problematice možnosti náhrady kostní tkáně nebiologickým materiálem. Pozornost bude věnována endoprotetice, a to hlavně prevenci a řešení komplikací a reimplantacím velkých kloubů, miniinvazivním přístupům v oblasti TEP kolenního kloubu a moderním navigačním metodám.

Literatura

1. Emr J, Komprda J. Přechodná synovitida dětské kyčle a první příznaky nemoci Leggovy-Calvéovy-Perthesovy. Acta Chir Orthop Traum Čech 1968;35(3):263-71.
2. Emr J. Functional scolioses of the spine in school-age. Sborn věd Prac LF UK Hradec Král 1969;11(2):209-25.
3. Emr J, Komprda J. Transient Synovitis of the Hip and Legg-Perthes-Disease. Amer Digest Foreign Orthopedic Lit 1970;1(2):51-4.
4. Emr J. Začátky ortopedie ve východočeském regionu. SCAN 2004;14.
5. Fiala O, Krouský J, Herout V. Vaskularizace a přestavba autogenního a homogenního osteokartilaginózního štěpu. Acta Chir Orthop Traum Čech 1965;32(1):62-8.
6. Fiala O, Herout V, Vavrda J. Rentgenologické a histologické nálezy po přenosu masivního alogenního kostního a kostně-chrupavčitého štěpu. Suppl Sborn věd Prac LF UK Hradec Král 1979;22(1):105-18.
7. Makai F, Kokavec M. Historický pohled na vznik a rozvoj ortopedie a traumatologie. Bratislava: HERBA, 2004:108.
8. Vavrda J. Homoplastický přenos kloubního povrchu. Acta Chir Orthop Traum Čech 1965;32(5):378-85.
9. Vavrda J, Škrovina B, Kotrba F. Autogenní chrupavka jako transplantační materiál při kloubních plastikách. Acta Chir Orthop Traum Čech 1968;35(3):165-72.

*Doc. MUDr. Karel Karpaš, CSc.,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Ortopedická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: karpas@fnhk.cz*

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2004;50(5-6)

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

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

Editor: prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

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

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Horáček, CSc.,
doc. MUDr. J. Jandík, CSc., doc. MUDr. J. Mokry, Ph.D., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,
MUDr. I. Tůma, CSc., doc. MUDr. L. Vodičková, CSc.,
prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Mgr. Marcela Macháčková

Adresa redakce:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, redakce,
Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové
Tel.: 495 816 532
e-mail: machackovam@lfhk.cuni.cz
<http://www.lfhk.cuni.cz/journals/LZ/>

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 červenci 2005