



LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY

Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Obsah:

Přehledné články

- Léčba akutní bolesti u dětí
Zuzana Reháčková, Miroslava Králová 207
- Mají některé adolescentky vyšší riziko vzniku osteoporózy?
Adéla Dušková, Taťána Rešlová 219

Originální práce

- Elektrokardiografické změny v souvislosti s léčbou antracykliny u akutních leukemií
Jan M. Horáček, Radek Pudil, Ladislav Jebavý, Jana Pástorová, Alena Štrasová, Ladislav Slováček, Pavel Žák 225
- Myokardiální rukávce plicních žil a fibrilace síní
Petra Hájková, Ivo Šteiner 233

Kazuistika

- Skolióza u artrogrypózy
Josef Blaha 243
- Prorůstání karcinomu jater do dolní duté žíly a pravé síně srdeční
Darina Kohoutová, Ivo Šteiner, Josef Bis, Václav Novák, Miloslav Plesko, Rudolf Praus, Petr Bartoň 249

Ze života fakulty

- IV. sjezd východočeských revmatologů
uspořádal MUDr. Jan Tomš 255

NALEZNETE V TOMTO ČÍSLE

Plumení bolesti u dětí by mělo být dostatečné a bezpečné.

Léčba akutní bolesti u dětského pacienta je především terapií pourazové a pooperační bolesti. Dostatečná kontrola bolesti je nezbytná pro navázání kontaktu a spolupráci dítěte při následné léčbě. Hodnocení bolesti, zvláště u malých dětí, může být obtížné vlivem dalších nepříjemných vjemů, jako je strach z neznámého nemocničního prostředí, stesk po rodičích nebo hlad při pooperačním lačnění.

Dr. Řeháčková ve svém přehledném článku popisuje jednotlivé možnosti léčby akutní bolesti u dětských pacientů, str. 207.

Adolescence je klíčovým obdobím pro vývoj kostní hmoty.

Osteoporóza se stává závažným medicínským i společenským problémem, který zasahuje stále větší část populace. Léčba rozvinuté osteoporózy a jejích následků bývá složitá a nákladná, proto je nutné zaměřit se na předcházení tohoto onemocnění. Primární prevencí je dosažení maxima kostní hmoty v dětství a dospělosti. Cílem gynekologa, ve spolupráci

s praktickými lékaři a pediatry, by měla být včasná identifikace mladých žen, které mají zvýšené riziko pro předčasnou ztrátu kostní hmoty. Autorky Dušková a Rešlová z Porodnické a gynekologické kliniky FN přehledně rozebírají neovlivnitelné a ovlivnitelné rizikové faktory pro vznik osteoporózy, str. 219.

Elektrokardiografie (EKG) představuje jednu z možností diagnostiky a sledování kardiotoxického vlivu léčby antracykliny.

Závažnou komplikací onkologické léčby je kardiotoxicita, největší riziko v tomto ohledu představují antracykliny. Riziko kardiotoxicity chronické a pozdní vyžaduje sledování kardiálních funkcí během terapie antracykliny, ale i po jejím ukončení. EKG společně s echokardiografií (ECHO) jsou rutinně využívány k hodnocení kardiotoxických vlivů onkologické léčby. Výsledky studie sledování EKG změn v průběhu léčby antracykliny a v období po jejím ukončení u 26 pacientů s akutní leukémií předkládá J. M. Horáček a kol. EKG změny navíc porovnává s nálezy při ECHO vyšetření, str. 225.

Degenerativní změny (fibrózní jizvení a senilní amyloidóza) v oblasti myokardiálních rukávců plicních žil (MRPŽ) mohou hrát významnou roli v patogenezi fibrilace síní (FiS).

Za hlavní mechanismus vzniku FiS jsou z elektrofyziologického hlediska považovány mnohočetné reentry okruhy v srdečních síních. Ektopické vzruchy spouštějící FiS vznikají nejčastěji ve strukturálně změněném myokardu, podkladem strukturálních změn mohou být jizvy po infarktu myokardu, disperzní fibrózy nebo také depozita amyloidu. Elektrofyziologické studie z posledních let prokázaly, že ložiska ektopických vzruchů, které spouštějí FiS, jsou nejčastěji lokalizována v oblasti MRPŽ (tj. ve výběžcích myokardu levé síně na plicní žíly). Hájková a Šteiner z Fingerlandova ústavu patologie FN prezentují výsledky z rozsáhlé nekroptické studie souboru 100 srdcí osob staršího věku a popisují změny MRPŽ ve vztahu k FiS, str. 233.



Cirkulární řezy plicních žil

Vzácná asociace artrogrypózy a skoliózy páteře.

Klasická artrogrypóza neboli amyodysplazie je onemocnění nejasné příčiny, charakterizované kloubními kontrakturami patrnými hned po narození. Dítě takto postižené připomíná dřevěnou loutku. Onemocnění se může vzácně vyskytovat i v kombinaci se skoliózou páteře.

Na Ortopedické klinice FN Hradec Králové se za posledních 20 let vyskytl pouze jeden pacient s touto nemocí, popis případu a diskusi o léčebných možnostech přináší dr. Blaha, str. 243.



RTG páteře v AP projekci ve stoje

Neobvyklý případ maligního tumoru v pravé srdeční síně.

Dr. Kohoutová z 2. interní kliniky uvádí případ 77leté ženy s intrakardiálním sekundárním tumorem, který byl první manifestací maligního onemocnění. Na základě histologického vyšetření



Echokardiografický obraz tumoru pravé síně

vzorku z transjugulární biopsie byl tumor popsán jako metastáza primárního nádoru jater, což podpořila také vysoká hodnota sérové hladiny alfafetoproteinu. Přesto zobrazovací metody (UZ, CT) neobjevily v jaterním parenchymu

primární ložisko. Kardiochirurgický výkon k odstranění intrakardiálního útvaru nebyl indikován vzhledem k přítomnosti plicních metastáz, paratracheální lymfadenopatii, tromboze porty a věku pacientky, str. 249.

IV. sjezd východočeských revmatologů.

Ve dnech 12.–13. května 2006 se sešli východočeští revmatologové na čtvrtém regionálním odborném semináři, který se zabýval zejména novinkami v oblasti biologické terapie revmatoidní terapie. Tato akce je připravována lékaři revmatologického oddělení 2. interní kliniky FN a LF UK v Hradci Králové. Abstrakty přednesených sdělení přinášíme na str. 255.

*Markéta Tomšová,
Bohuslav Melichar*
Contribution of Immunohistochemistry
in Prognostic Assessment of
Epithelial Ovarian Carcinoma
– Review of the Literature I.

*Milan Vošmik, Karel Odrážka,
Martin Doležel, Miloslava Vaculíková,
Petr Kordač, Milan Zouhar,
Jiří Petera, Jan Jansa, Zdeněk Zoul,
Petr Paluska, Jan Vokurka*
IMRT with the Use of Simultaneous
Integrated Boost in Treatment of
Head and Neck Cancer:
Acute Toxicity Evaluation

*Petr Habal, Jiří Šimek,
Vladimír Lonský, Josef Novotný*
Possibilities of Combined Surgical

Treatment of Lung Tumours and Heart
Diseases

*Mehmet Tugrul Sezer, Murat Demir,
Gokhan Gungor, Altug Senol*
Predictors of Mortality in Patients with
Acute Renal Failure

*Jiří Pastera, Emil Rudolf,
Milan Díttrich*
Docetaxel Labeled with Iodine 131
Radionuclide – a Possible New
Anticancer Drug? (The Pilot Study)

Ladislav Chrobák
Successful Treatment of Iron
Overload with Phlebotomies in Two
Siblings with Congenital
Dyserythropoietic Anemia
– Type II (CDA-II)

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

LÉČBA AKUTNÍ BOLESTI U DĚTÍ

Zuzana Řeháčková¹, Miroslava Králová²

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny¹, Oddělení dětské chirurgie a traumatologie²

Summary: Therapy of acute pain in children.

The authors describe the most frequent types of acute pain therapy in pediatric surgery department, the classification of pain in different age groups, systemic analgesic treatment and different types of regional analgesia. The authors stress the importance of pain therapy in children for the following effective treatment and patient cooperation.

Key words: Acute pain; Infant; Child; Analgesia; Visual analog scale; Pain therapy

Souhrn: Autorky popisují nejčastější způsoby léčby akutní bolesti na dětském chirurgickém oddělení, hodnocení bolesti u dětí v různých věkových kategoriích a použití systémové aplikace analgetik i různých technik regionální analgezie. Zdůrazňují nutnost léčby bolesti u dětí pro další úspěšnou terapii a spolupráci pacienta.

Úvod

Léčba akutní bolesti u dětí je především terapií bolesti poúrazové a pooperační a je nedílnou součástí péče o dětského pacienta na chirurgických pracovištích na všech úrovních, kde je poskytována (ambulantní pokoj, standardní oddělení, JIP) (1,5). Volba analgezie závisí na lokalizaci a typu poranění nebo chirurgického výkonu, nutné následné chirurgické péči, věku a zdravotním stavu pacienta. Léčba bolesti plynule navazuje na celkovou anestezii, či poúrazovou a pooperační péči. Tlumení bolesti u dětského pacienta by mělo být dostatečné a relativně bezpečné. Možné nežádoucí účinky musí být monitorovány. Kvalitní analgezie u náhle vzniklé bolesti (2) zajistí důvěru a spolupráci dítěte v akutní fázi onemocnění a později i v dalším průběhu léčení a rehabilitace (11).

Sledování a hodnocení intenzity bolesti je nezbytnou součástí poúrazové a pooperační péče. Pro tlumení akutní bolesti u dětí lze použít systémovou aplikaci neopiátových analgetik i opioidů podávaných intermitentně i kontinuálně. Významné místo v pooperační analgezií zaujímají regionální pokračující i jednorázové blokády s užitím lokálních anestetik i opioidů.

Hodnocení bolesti

Léčba akutní bolesti je nedílnou součástí pooperační a poúrazové péče o dětského pacienta. Hodnocení bolesti, zvláště u malých dětí, může být ztíženo vlivem dalších negativních vjemů, jako je hlad v důsledku lačnění, strach z neznámého prostředí nebo smutek – stesk po rodičích.

Pro objektivizaci bolesti je vhodné použít standardní skórovací systémy. Pro kojence, batolata a předškolní děti lze použít „vizuální analogovou škálu“ (VAS), viz obr. č. 1 a 2. Pro kojence je možné hodnocení pomocí škály CRIES (Crying, Requires O₂ above Sa O₂ 95%, Increased vital signs, Expression and Sleeplessness). Děti navštěvující školu (věk nad 7 let) jsou schopné hodnotit intenzitu bolesti pomocí „číselné analogové škály“, viz obr. č. 1 a 2. Intenzita bolesti je hodnocena čísly od jedné do deseti, kde 1 vyjadřuje absenci bolesti, 10 znamená krutou nesnesitelnou bolest. Intenzita bolesti 1–3 je označována jako mírná bolest, 4–6 jako závažná bolest, 7–10 jako krutá až nesnesitelná bolest. Každá závažná bolest by měla být co nejdříve léčena, to znamená při intenzitě bolesti nad 3 podle číselné analogové škály (12).

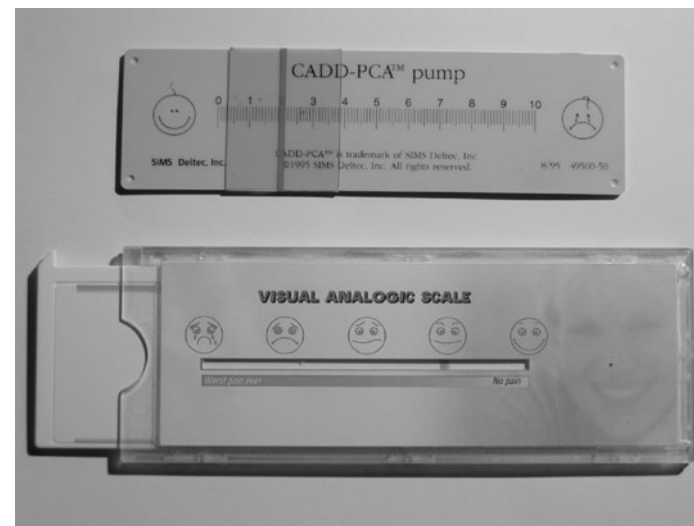
Pro správné použití číselné analogové škály je výhodná demonstrace pacientovi před plánovanou operací. Vhodná je i instrukce přítomných rodičů. Ve všech věkových kategoriích lze použít hodnocení pomocí skóre OPC (Objective Pain Scale – Objektivní škála bolesti, která sleduje změny krevního tlaku, intenzitu pláče a pohybů dítěte, hodnotí stupeň neklidu a slovní popis nebo projev bolesti) (4).

Faktory ovlivňující analgezií

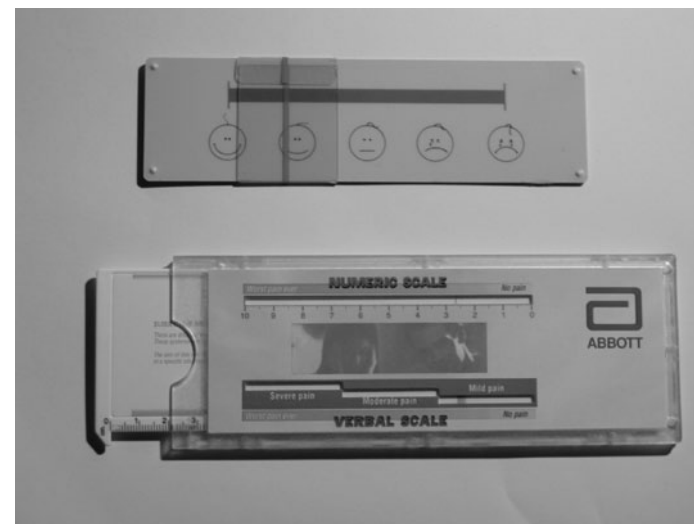
Volba analgezie je stanovena po konzultaci anesteziologa s chirurgem, který určí typ a předpokládaný rozsah operačního výkonu či nezbytného chirurgického ošetření. Volbu ovlivňuje chronologický věk dítěte (odhad farmakokinetiky a farmakodynamiky analgetik) i věk mentální (ovlivní schopnost používat pacientem kontrolovanou analgezií, číselnou analogovou škálu, vyjádření bolestivých vjemů, schopnost spolupracovat). Volba farmaka a cesta jeho aplikace významnou měrou rozhoduje o účinku analgezie. Neopominutelný je celkový zdravotní stav dítěte.

Faktory ovlivňující volbu pooperační analgezie u dětí:

- typ a rozsah bolesti (operačního výkonu)
- věk
- celkový zdravotní stav



Obr. 1: Vizualní analogová škála pro hodnocení bolesti u kojenců a předškolních dětí a číselná škála pro měření intenzity bolesti u dětí školního věku.



Obr. 2: Vizualní a číselná škála pro hodnocení intenzity bolesti. Číselné hodnocení v desetistupňové škále 0–3 mírná bolest, 3–7 závažná bolest, 7–10 krutá až nesnesitelná bolest.

Vliv věku na volbu pooperační analgezie u dětí

Nedonošení kojenci a novorozenci

Faktory jako nezralost CNS, zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry, nízká hladina plazmatických bílkovin, novorozenecká žloutenka, snížená eliminační schopnost jater a ledvin mohou vyvolat po podání opioidů poruchu centrální stimulace dýchání. Proto je výhodné volit metody bez použití opioidů, a tak se vyhnout riziku respirační deprese. Opioidy nejsou kontraindikovány, ale při jejich použití je nezbytná redukce dávkování v závislosti na gestačním stáří kojence a sledování možné respirační deprese na JIP. Po podání těchto látek je nezbytné pacienty pečlivě monitorovat v relativně dlouhém časovém úseku vzhledem k prodlouženému $t_{1/2}$ závislému na funkční nezralosti organismu. V této věkové kategorii je výhodná volba regionální jednorázové, nebo pokračující analgezie s užitím nízkých koncentrací lokálních anestetik, nebo aplikace neopiátového analgetika (Paracetamol).

Starší kojenci (nad 5 měsíců - 60 postkoncepčních týdnů) a batolata

Je výhodné použít výše uvedených postupů u kojenců. Je možné užít infuze opioidů bez výrazného rizika respirační deprese. V tomto věku se výrazně zrychluje metabolismus a schopnost degradace a eliminace, zkracuje se tak $t_{1/2}$ podávaných analgetik. V této věkové kategorii lze vnímání bolesti ovlivnit odpoutáním pozornosti pacienta - terapií hrou. Výhodná je přítomnost a spolupráce rodičů.

Předškolní a školní děti

Lépe chápou pooperační období, ale mají také větší strach. Přibližně od 7 let věku jsou schopni porozumět manipulaci a úspěšně používat pacientem kontrolovanou analgezi (PCA). Výhodné jsou i regionální techniky analgezie, zvláště u dětí, které trpí naušou a dysforií navozenou podáváním opioidů.

Adolescenti

V této věkové kategorii lze použít jakékoliv výše zmiňované metody analgezie a je výhodné zapojit do rozhodování o způsobu léčby i pacienta. Oblíbená je PCA pumpa (pacientem kontrolovaná analgezie - patient control analgesia) jak pro systémovou aplikaci analgetik, tak pro aplikaci lokálního anestetika u pokračující regionální blokády. Dává pacientovi pocit kontroly nad bolestí s možností osobně ovlivňovat dávkování analgetik (5,10).

Neopiátová analgetika

Paracetamol (Paralen)

Nejčastěji užívané neopiátové analgetikum u dětí. Jeho použití je celkem bezpečné zvláště u novorozenců, kde nezralost jaterního metabolismu snižuje tvorbu toxických metabolitů. Má široké terapeutické rozmezí (9,10,14).

Dávkování: 15 mg/kg p.o a 4-6 h
20-40 mg/kg p.r.
maximální denní dávka 60 mg/kg/24 h
paracetamol pro i.v. podání (Perfalgan) - užití u dětí starších 1 roku
kombinovaný preparát - Korylan (Codein + Paracetamol)

Diclofenac (Voltaren supp, Voltaren rapid tbl.)

Je možné použít u dětí starších 1 roku.
Dávkování: 0,2-1 mg/kg a 6-8h
maximální denní dávka 0,5-3 mg/kg/24 h

Ibuprofen (Ibuprofen tbl, Brufen sir.)

Je možné použít u dětí starších 1 roku.
Dávkování: 7-10 mg/kg a 8 h
maximální denní dávka 20-30 mg/kg/24h

Metamizol (Novalgin, Algifen)

Je možné použít u dětí starších 4 měsíců.
Dávkování: 8-16 mg/kg a 6-12 h p.o., i.v.
2 mg/kg/h i.v. při kontinuální infuzi

Tab. 1: Dávkování neopiátových analgetik u dětí. Terapie je vhodná pro mírnou bolest, u závažné bolesti a nedostatečném efektu léčby je vhodná kombinace s opioidy. Při kombinované terapii lze užít nižší dávky opioidů a snížit riziko závažných komplikací po jejich podání.

dávka lék	p. o.	p.r.	i.v.	Věkové omezení	Max. dávka/den
Paracetamol	15 mg/kg a 4-6 h	20-40 mg/kg	15 mg/kg a 6 h	není	60 mg/kg
Diclofenac	0,2-1 mg/kg a 6-8 h	0,2-1 mg/kg a 6-8 h	—	nad 1 rok	0,5-3 mg/kg
Ibuprofen	7-10 mg/kg a 8 h	—	—	nad 1 rok	20-30 mg/kg
Metamizol	8-16 mg/kg a 6-12 h	—	2 mg/kg/h	nad 3 měsíce	60 mg/kg

Opioidy

Jsou nejčastěji používaná analgetika v péči o pacienty s rozsáhlými a bolestivými operačními výkony a traumaty. Lze je účinně a bezpečně podávat, pokud se plazmatické koncentrace pohybují v terapeutickém rozmezí. Při nízkých plazmatických hladinách

pacient trpí bolestí, při překročení terapeutického rozmezí je ohrožen respirační depresí a nadměrnou sedací. O tom, jak úspěšná bude léčba, rozhoduje podaná dávka opioidu, technika aplikace, věk a zdravotní stav pacienta.

Technika podání opioidů

- **i.m.** – Intramuskulární injekce byla v minulosti hojně používaná i u dětí. Dnes je tento způsob podání prakticky opuštěn. Aplikace i.m. je pro děti velmi nepříjemná, bolestivá. Dítě ze strachu raději toleruje neléčenou bolest. Farmakokinetika i.m. podaného opioidu je ovlivněna regionální perfuzí, je nestandardní, plazmatické koncentrace farmak významně kolísají.
- **s.c.** – Subkutánní aplikaci lze s výhodou použít u pacientů, kde je obtížné kanylovat žílu. Po zavedení tenké (24 G) kanyly do podkoží lze touto cestou aplikovat opioidy. Podmínkou je pomalá infuze koncentrovaného roztoku (objem nižší než 1 ml/h), normotermie a normální stav hydratace a volemie.
- **i.v. – intermitentně** – Zavedení i.v. kanyly je méně bolestivé, po aplikaci lokálních anestetik před punkcí (EMLA krém) bezbolestné. Kanyla je zaváděna pouze jednou a používána k opakovanému podání analgetik. Intermitentní podávání léků vede ke kolísání plazmatických hladin analgetik. Při poklesu není bolest dostatečně tlumena, po bolusové aplikaci může dojít naopak k nadměrné sedaci a dechové depresi a dalším nežádoucím projevům spojeným s vysokou plazmatidkou koncentrací léku.
- **i.v. – kontinuálně** – Velmi účinná a často užívaná aplikace, která není spojena s kolísáním plazmatických hladin léku jako při intermitentním podání. Vyžaduje ale nepřetržitou monitoraci nemocného pro případ respirační deprese při kumulaci opioidu (minimálně je nezbytné sledovat počet dechů a tepovou frekvenci). K dechové depresi může dojít i několik hodin po zahájení infuze, protože kontinuálně podávaná dávka opioidu za 1 h je malá a vzestup plazmatických hladin je pozvolný. U pacientů do 5 měsíců věku je při tomto způsobu aplikace nezbytné sledování na JIP.

Rychlost podání analgetika lze měnit podle klinického stavu nemocného, na řízení dávkování analgetika se může podílet i vyškolená sestra. (NCA – nurse kontrol analgesia, sestrou řízená analgezie)(12).

Opioidy pro kontinuální intravenózní aplikaci

Morfin (Morphin)

– často užívaný, levný, sedativní účinek.

Novorozenci a kojenci do 3 měs. věku

- clearance představuje 1/3 clearance morfinu starších dětí a 1/2 clearance dospělých.
Plazmatické terapeutické rozmezí: 10–25 ng/ml.
Rychlost infuze: 5–15 ug/ kg/h
Iniciální sytící dávka: 25–75 ug/kg

Kojenci od 3 měs. a starší děti

- rychlejší eliminace než u dospělých (vyšší metabolická rychlost, vyšší průtok krve játry, převaha sulfatizace nad glukuronizaci – snadnější eliminace metabolitů ledvinami (8,3).
Plazmatické terapeutické rozmezí: 12–25 ng/ml
Rychlost infuze: 10–30 ug/kg/h
Iniciální sytící dávka: 50–100 ug/kg
Toto dávkování zajistí u většiny dětí dostatečnou analgezií bez respirační deprese a hyperkapnie. Je vhodné volit nízké iniciální dávkování s následnou titrací podle klinického stavu pacienta.

Fentanyl (Fentanyl)

- přednostně užívaný u pacientů s oběhovou nestabilitou a nežádoucím poklesem periferního cévního tonu, u nemocných s alergií, kde je nežádoucí případná liberalizace histaminu(7).

Novorozenci, kojenci do 3 měs.

- prodloužení eliminačního poločasu na dvojnásobek ve srovnání s dospělými pacienty, stejně jako u morfia.
Rychlost infuze: 0,3–1,0 ug/kg/h
Iniciální sytící dávka: 0,5–1,5 ug/kg

Kojenci nad 3 měs.

- srovnatelná rychlost eliminace fentanylu jako u dospělých pacientů
Rychlost infuze 1–4 ug/kg/h
Iniciální sytící dávka 1–2 ug/kg

Sufentanil (Sufenta)

- podobné vlastnosti jako fentanyl, vyšší rozpustnost v tucích, lehce zkrácený $t^{1/2}$.
Dávkování přibližně desetkrát nižší než u fentanylu (5,15).

Alfentanil (Rapifen)

- výrazně nižší distribuční objem a výrazně kratší $t^{1/2}$ v porovnání s fentanylem

Tramadol (Tramal)

- s výhodou užívaný pro pacienty nižších věkových kategorií pro nízkou incidenci deprese dýchání, nejnižší analgetická potence z uvedených opioidů (16).

Novorozenci a kojenci do 3 měs. věku

Rychlost infuze: 0,1–0,15 mg /kg/h

Kojenci nad 3 měs. a starší děti

Rychlost infuze: 0,15–0,3 mg/kg/h

Tab. 2: Dávkování opioidních analgetik u dětí pro kontinuální aplikaci.

	Novorozenci a kojenci do 3 měsíců		Kojenci nad 3 měsíce a starší děti	
	Kontinuální infuze ug/kg/h	Iniciální bolus ug/kg	Kontinuální infuze ug/kg/h	Iniciální bolus ug/kg
Morfin	5-15	25-75	10-30	50-100
Fentanyl	0,3-1	0,5-1,5	1-4	1-2
Sufentanil	0,02-0,1	0,04-0,12	0,1-0,4	0,1-0,2
Tramadol	0,1-0,15 mg/kg/h	0,75-1,5 mg/kg	0,15-0,3 mg/kg/h	1-2 mg/kg

PCA (patien control analgesia, pacientem kontrolovaná analgezie)

Nejčastěji používá kombinace nízké kontinuálně aplikované dávky s bolusovým podáváním analgetik, případně pouze bolusové podávání analgetik ovlivňované pacientem. Tuto techniku lze úspěšně užít u dětí ve věku sedmi a více let, které jsou schopné spolupracovat a efektivně obsluhovat PCA pumpu (infuzní pumpa s dálkovým ovládním pro pacienta a možností nastavit maximální dávku za hodinu, velikost doplňujících dávek podávaných jako pacientem řízené bolusy, s možností nastavení stop intervalu po podaném bolusu analgetika). Výhodou je titrace dávky analgetika podle aktuální potřeby pacienta. PCA poskytuje pacientovi pocit vlastní kontroly bolesti (10).



Obr. 3: PCA pumpa pro pacientem kontrolovanou analgezií.

Pro správné použití této techniky je nezbytné předoperační seznámení pacienta i přítomných rodičů s funkcí a obsluhou PCA pumpy. Pro úspěšné a bezpečné použití PCA je nutné, aby s tlačítkem manipuloval pouze pacient.

Správné nastavení stop intervalu mezi jednotlivými bolusy umožní dostatečný rozvoj účinku podaného analgetika a nastavení maximální podané dávky v časovém intervalu eliminuje kumulaci a předávkování pacienta.

Dávkování morfia pro PCA:

Iniciální bolus: 20 ug/kg každých 10 min až do dosažení dostatečné analgezie

PCA bolus: 10-25 ug/kg

Bazální infuze: 10-25 ug/kg/h

Maximální dávka/h: 50-100 ug/kg/h

Stop pauza: min. 10 min

Dávkování tramadolu pro PCA:

Iniciální bolus: 0,2 mg/kg á 10 min až do dosažení dostatečné analgezie

PCA bolus: 0,2-0,3 ug/kg

Bazální infuze: 0,15-0,30 mg/kg/h

Místní analgezie a anestezie

Její aplikace je spojena s nutností sedace nebo celkové anestezie u dětí nižších věkových kategorií, které nejsou schopny spolupráce.

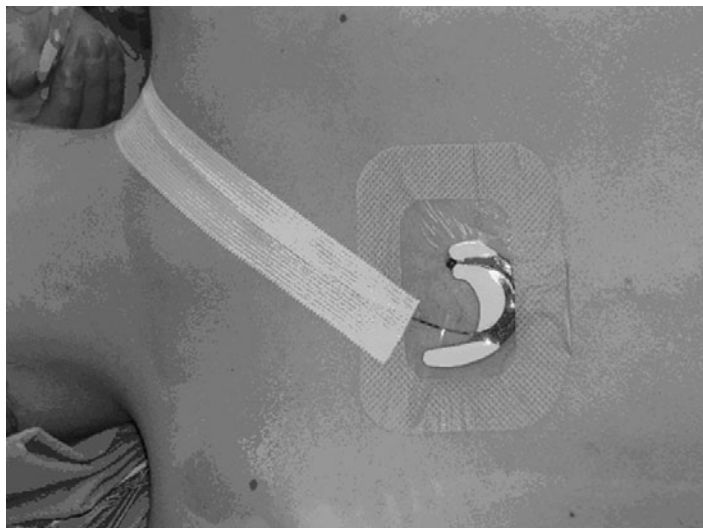
Regionální blokády

- Centrální svodné blokády
 - jednorázové
 - pokračující
- Svodné blokády nervových plexů a periferních nervů
- Topická infiltrační anestezie

Centrální svodné blokády jsou nejčastěji používanými blokádami v pooperační analgezií. Jsou vhodné jako jednorázové u krátkých operačních výkonů (do 90 min. chirurgického času). Pro delší operační výkony s předpokladem opakovaného chirurgického ošetřování a stavy spojené s velkou bolestivostí se zavádějí katetry pro kontinuální nebo opakovanou intermitentní aplikaci lokálních anestetik (13). Technika regionální anestezie významně snižuje nebo dokonce zcela eliminuje systémové podávání analgetik včetně možných nežádoucích účinků (17).

Centrální svodné blokády

- Epidurální - hrudní, lumbální, sakrální, kaudální
- Spinální (pouze jednorázové)



Obr. 4: Zavedený hrudní epidurální katetr pro pokračující epidurální analgezií u pacienta po thorakoplastické operaci pectus excavatum.

Farmaka užívaná pro jednorázové centrální blokády:

- lokální anestetika:
 - bupivacain (Marcain) 0,125–0,5%,
 - levobupivacain (Chirocain) 0,125–0,5%
 - trimecain (Mesocain) 1%
 - lidokoain (Xylocain) 1–2%

Lokální anestetika lze použít samostatně, nebo s přidávkem adrenalinu, který zpomaluje jejich resorpci a prodlouží účinek, případně v kombinaci s opioidy (5,10).

Farmaka užívaná pro pokračující blokády mohou být aplikována bolusově nebo kontinuálně. V závislosti na věku dítěte používáme:

- 0–3 roky – lokální anestetika v nízkých koncentracích (Levobupivacain 0,25–0,125%)
- 3–6 let – lokální anestetika v nízkých koncentracích s malými dávkami opioidů
- 6 a více let – lokální anestetika (Levobupivacain 0,5–,0125%) s opioidy
 - pouze opioidy

Svodné blokády nervových plexů a periferních nervů

Výhodou je větší bezpečnost pacienta při jejich aplikaci a minimální počet závažných komplikací. Touto technikou lze zavést katetr pro pokračující analgezií obdobně jako u centrálních svodných blokad (13).

Infiltrační topická anestezie

Významně snižuje bolest v infiltrované oblasti, je vhodná pro malé rozsah poranění nebo drobný operační zákrok (10).

Závěr

Dostatečná kontrola akutní bolesti v péči o dětského pacienta je podstatnou součástí terapie. Je nezbytná pro navázání kontaktu a spolupráci dítěte při další léčbě. Kvalitní a bezpečná analgezie je podmínkou pro udržení dobré psychické i fyzické kondice pacienta a úspěšné zotavení. Plánování terapie bolesti by mělo být součástí každé léčby na dětském chirurgickém oddělení tak, abychom zabránili negativnímu emocionálnímu vjemu bolesti. Součástí péče o dítě je informovanost rodičů a jejich spolupráce. Široká škála výše uvedených metod umožňuje volbu efektivní a bezpečné analgezie pro každého pacienta s akutní bolestí. Použití kombinace různých způsobů analgezie umocňuje terapii a snižuje riziko nežádoucích účinků. Pro bezpečnou a nekomplikovanou léčbu je nezbytný zkušený a proškolený personál dětských oddělení.

Literatura

1. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Emergency Medicine; American College of Emergency Physicians Pediatric Emergency Medicine Committee; O'Malley P, Brown K, Mace SE. Patient- and family-centered care and the role of the emergency physician providing care to a child in the emergency department. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2242–4.
2. Brislin RP, Rose JB.: Pediatric acute pain management. *Anesthesiol Clin North America*. 2005, Dec; 23(4):789–814.
3. Bruce E, Franck L, Howard RF. The efficacy of morphine and Entonox analgesia during chest drain removal in children. *Paediatr Anaesth*. 2006 Mar;16(3):302–8.
4. Chiaretti A, Langer A. Prevention and treatment of postoperative pain with particular reference to children. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2005;30:225–71.
5. Coté CHJ, J.F Ryan, ID, Todres, N, Goudsouzian D: A practice of anesthesia for infants and children, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1993:544.
6. Diaz LK. Anesthesia and postoperative analgesia in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *Paediatr Drugs*. 2006;8(4):223–33.
7. Greco C, Berde C. Pain management for the hospitalized pediatric patient. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Aug;52(4):995–1027.
8. Hansen TG, Henneberg SW, Hok P. Age related postoperative morphine requirements in children following major surgery an assesment usung PCA, *Europ. J. - Pediatric Surgery* 1996/2.
9. Karling M, Renstrom M, Ljungman G. Acute and postoperative pain in children: a Swedish nationwide survey. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):660–6.
10. Morton NS, Peutrell JM: Pediatric anaesthesia and critical care in the district hospital. In: Peutrell JM: Assessing and managing pain: 1st ed. Edinburg: Butterworth-Heinemann an imprint of Elsevier Limited, 2003:288.
11. Pershad J, Todd K, Waters T. Cost-effectiveness analysis of sedation and analgesia regimens during fracture manipulation in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2006 Oct;22(10):729–36.
12. Razmus I, Wilson D. Current trends in the development of sedation/ analgesia scales for the pediatric critical care patient. *Pediatr Nurs*. 2006 Sep-Oct;32(5):435–41.
13. Saint-Maurice C, Steinberg OS, Armitage EN. Regional anaesthesia in children, 1st ed, Fribourg, Switzerland: Mediglobe 1990:199.
14. Stamer UM, Mpasiou N, Maier C, Stuber F. Postoperative analgesia in children—current practice in Germany. *Eur J Pain*. 2005 Oct;9(5):555–60.

15. Shavit I, Hadash A, Mosleh M. The practice of procedural sedation and analgesia in a tertiary Israeli pediatric emergency unit. *Eur J Emerg Med.* 2006 Oct;13(5):A11–A12.
16. Shavit I, Keidan I, Augarten A. The practice of pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2006 Oct;13(5):270–275.
17. Tsui BC, Berde CB. Caudal analgesia and anesthesia techniques in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005 Jun;18(3):283–8.

*MUDr. Zuzana Řeháčková,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Klinika anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny,
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: rehackova@fnhk.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2006;51(3):219–223

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

MAJÍ NĚKTERÉ ADOLESCENTKY VYŠŠÍ RIZIKO VZNIKU OSTEOPORÓZY?

Adéla Dušková, Tatána Rešlová

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

Summary: Are there some adolescent women at risk for osteoporosis?

A primary strategy to prevent osteoporosis is to achieve a peak bone mass in adolescence. The attained bone mass is determined in 80% of women by genetic factors, 20% is accounted for lifestyle factors such as body weight, nutrition, physical activity and sex estrogen status in critical period. The primary objective in maintaining skeletal health in adolescent girls is the identification of risk factors that will jeopardize the attainment of peak bone mass and may predispose young women to early bone loss.

Key words: Peak bone mass; Osteoporosis; Young women

Souhrn: Primární prevencí osteoporózy je dosažení maxima kostní hmoty v období adolescence. Obsah kostní hmoty je z 80 % determinován geneticky, 20 % je dáno ovlivnitelnými faktory, jakými jsou celkový stav, výživa, pohybová aktivita a estrogeni stav v kritickém období. Primárním cílem pro udržení kostního zdraví u adolescentek je identifikovat rizikové faktory, které brání dosažení maxima kostní hmoty a zvyšují pravděpodobnost předčasné kostní ztráty u mladých žen.

Úvod

Osteoporóza se stává závažným medicínským i společenským problémem, který se týká stále větší části dospělé populace. Zejména léčba již rozvinuté osteoporózy se všemi důsledky, kterými jsou osteoporotické zlomeniny, je velmi složitá a nákladná, proto je snaha zaměřit se na prevenci tohoto onemocnění. Primární prevencí je dosažení maxima kostní hmoty v dětství a časně dospělosti. Sekundární prevencí je pak včasný zá-

chyt a léčba rizikových skupin nemocných. Přestože se toto onemocnění nevyhýbá ani mužům, největší rizikovou skupinu tvoří stále postmenopauzální ženy. Rizikové faktory pro rozvoj postmenopauzální osteoporózy u žen jsou dobře známé (14). Neovlivnitelnými faktory jsou, kromě ženského pohlaví, rasa (vyšší výskyt u bělošek) a dědičné faktory, tj. osteoporóza u matky (jsou známy geny odpovídající za syntézu kolagenu, osteokalcinu, receptorů pro vitamín D a estrogenu). Dcery matek s osteoporózou mají významně nižší hodnoty denzity kostního minerálu (BMD – bone mineral density) (17). Významným rizikovým faktorem je i věk (riziko zlomeniny se zvyšuje od 45 let do 85 let 8krát) (3). Mezi ovlivnitelné faktory patří zejména nízká tělesná hmotnost a nízký index tělesné hmotnosti (BMI – body mass index), nedostatečný přívod vápníku a vitamínu D, kouření, imobilizace či nedostatečná pohybová aktivita. Riziková jsou i některá onemocnění – deficit estrogenů (dlouhodobá amenorhea, předčasná menopauza), endokrinopatie (hyperparathyreóza, hyperthyreóza, Cushingův sy), malabsorpce a dlouhodobé užívání některých léků, zejména kortikoidů, antikoagulancií, antikonvulziv.

Faktory ovlivňující dosažení maxima kostní hmoty

Panuje shoda v tom, že obsah kostní hmoty je z 80 % determinován geneticky a jen zbyvajících 20 % je dáno ovlivnitelnými faktory, jakými jsou celkový zdravotní stav, výživa, pohybové aktivity a estrogenní stav v kritické době do věku 30 let. Adolescence je tedy klíčovým obdobím pro vývoj kostní hmoty. Dosažené množství kostní hmoty je pak jednou z hlavních proměnných vypovídajících o riziku osteoporózy v pozdějším životě (12). V období adolescence se vytvoří asi 37 % veškeré kostní hmoty. Maxima je dosaženo mezi 25.–30. rokem. Bylo prokázáno, že nejvíce kostní hmoty v páteři je asi ve 29 letech, zatímco v oblasti krčku stehenní kosti o řadu let dříve, kolem 17. roku (7,8,12). Přibližně od 30 let začíná kostní hmota ubývat rychlostí 0,5–1,2 % za rok (18).

Výživa: Vyvážený stav výživy zahrnuje zejména dostatečný přívod vápníku, vitamínu D a optimální energetický příjem. Doporučovaná denní dávka vápníku je pro dospívající ve věku 11–24 let 1200–1500 mg za den, vitamínu D 400 IU za den (13). Zdrojem vápníku jsou zejména mléko a mléčné výrobky. U osob, které nemohou, nebo nechtějí mléko a mléčné výrobky přijímat, je vhodná jeho suplementace. Nedostatek vápníku může být i důsledkem malabsorpce u celiakie nebo u nespecifických střevních zánětů. Zvláštní pozornost ve skupině mladých žen a adolescentek zasluhují dívky s poruchami příjmu potravy – mentální anorexií a bulimií. Úbytek hmotnosti a nízké BMI jsou silnými rizikovými faktory vzniku osteoporózy. Nízký BMI (BMI <18 kg/m²) je spojen s dosažením nízkého množství kostní hmoty (8). Ženy s mentální anorexií mají až 7krát vyšší incidenci osteoporotických fraktur. Klinický obraz doplňuje spolu s nedostatečným stavem výživy a karencí vitamínů i různě závažný hypogestrinní stav, který současně negativně ovlivňuje nárůst kostní hmoty.

Fyzická aktivita: Pravidelná fyzická aktivita v dětství a adolescenci má nepochybně příznivý vliv na zvýšení novotvorby kostní hmoty, včetně její mineralizace, a příznivě ovlivňuje kostní remodelaci. Doporučován je dynamický pohyb vyšší intenzity i frekvence, cvičení v kratších intervalech a prováděné intermitentně. Je vhodné připojit i po-

silování s překonáváním odporu, s neobvyklým směrem zátěže (2,10). Na druhou stranu náročný sportovní trénink, spojený zejména s dietou u vrcholových sportovkyň, vede k poruchám menstruačního cyklu a byl u něj prokázán negativní dopad na množství kostní hmoty. V roce 1992 American College of Sports Medicine definovala tzv. „female athlete triad“ do které patří: 1) porucha příjmu potravy, 2) porucha menstruačního cyklu až amenorhea a 3) osteoporóza. Snížení hmotnosti u těchto dívek a žen je motivováno dosažením vhodné váhy, vzhledem či procenty tělesného tuku ve jménu lepšího sportovního výkonu. Snížení tělesné hmotnosti a nadměrná fyzická zátěž vede k narušení sekrece GnRH a pulsatility sekrece LH, výsledkem je oligo- až amenorhea. Sekundární amenorhea se objevuje až u 50 % vrcholových běžkyň (11). Důsledky této „triády atletek“ mohou být velmi závažné. Kromě osteoporózy je popisován častější výskyt poruch endokrinních, kardiovaskulárních, poruch termoregulace aj. Léčba „female athlete triad“ musí být multidisciplinární, s úpravou stravovacích návyků, dostatečným přísunem vápníku a vitamínu D a estrogen-gestagení substitucí (9).

Poruchy menstruačního cyklu: U dospívajících dívek a mladých žen je pro dosažení maxima a udržení množství kostní hmoty důležitá nepřerušovaná dostatečná tvorba estrogenů. Dívky s primární či sekundární amenorheou trvající déle než 6 měsíců mají nižší BMD než jejich normálně menstruuující vrstevnice (19). Primární amenorhea je pro naši populaci definována jako chybění menstruace po 15. roku. Vyšší riziko osteoporózy je popisováno u hypoestrinních stavů z různých příčin. Kromě již zmiňované oligo- až amenorhey spojené s chronickým stresem, nadměrnou fyzickou zátěží a (nebo) nedostatečnou hmotností je také u hyperprolaktinémie, Turnerova sy, předčasného ovariálního selhání aj.

Vliv hormonální antikoncepce na kosti u mladistvých: Je prokázáno, že užívání kombinované (estrogen-gestagení) perorální antikoncepce s nízkou (30–37,5 µg) i velmi nízkou (15–20 µg) dávkou ethinylestradiolu (EE) dokáže udržet fyziologické hodnoty BMD u dospělých žen. U adolescentek jsou údaje o vlivu nízkodávkové kombinované orální kontracepce (COC) na dosažení maxima kostní hmoty kontroverzní (4,10,16). Ze současných závěrů studií ale vyplývá, že k významnému přírůstku BMD dochází zejména během prvních 2 let po menarche. Průměrný věk menarche v ČR je 12–13 let, tzn. do 14–15 let. V následném období již není průměrný nárůst kostní hmoty tak prudký a zůstává limitován (1). Proto se zdá optimální pro dívky v časném postmenarchálním období volit COC s dávkou minimálně 30–37,5 µg EE, v dalším období lze již s ohledem na množství kostní hmoty bezpečně použít i COC s obsahem EE nižším. Uvedená doporučení se ovšem týkají populace zdravých dívek bez přítomnosti rizikových faktorů osteoporózy (20). Užití čisté gestagení antikoncepce u adolescentek je rizikové. Jednoznačně je dokumentovaný negativní vliv depotního medroxyprogesteron acetátu na hodnotu BMD u žen mezi 18–21 lety, proto není pro tuto věkovou skupinu doporučován (5).

Onemocnění: Chronická onemocnění u adolescentek ovlivňují jejich celkový zdravotní stav a jsou často spojena s chronickou medikací negativně ovlivňující kostní metabolismus. Jedná se zejména o dlouhodobou léčbou kortikoidy (15). Je prokázáno, že osteopenie se vyvine až u 50 % pacientů užívajících kortikoidy déle než 6 měsíců v dáv-

ce vyšší než 5 mg denně (14). Přehled onemocnění a stavů spojených s vyšším rizikem vzniku osteoporózy u adolescentek je uveden v Tab. 1. (6)

Tab. 1: Stav spojené s vyšším rizikem vzniku osteoporózy u adolescentek.

• Dlouhodobá imobilizace
• Crohnova choroba
• Céliakie
• Asthma bronchiale
• Chronické renální selhání
• Stav po transplantaci (léčba cytostatiky, kortikoidy)
• Cushingův syndrom
• Hyperparathyreóza
• Hyperthyreóza
• Deficit růstového hormonu
• Hyperprolaktinémie
• Deficit estrogenů

Závěr

Cílem gynekologa, ve spolupráci s praktickým lékařem či ošetřujícím pediatrem, by mělo být včas identifikovat mladé ženy, které mají zvýšené riziko pro předčasnou ztrátu kostní hmoty. V popředí našeho zájmu by měla být:

- 1) léčba poruch menstruačního cyklu
 - včasný záchyt primární amenorhey a její kauzální léčba
 - u sekundární amenorhey (trvající >3 měsíce) včasná hormonální substituce
- 2) zdravý životní styl
 - přiměřená fyzická aktivita
 - vyvážená dieta s dostatečným obsahem vápníku a vitamínu D
 - nekuřáctví
- 3) jiná onemocnění
 - léčba poruch příjmu potravy (mentální anorexie, bulimie)
 - včasný záchyt počínajících forem „female athlete triad“
 - pečlivé sledování chronicky nemocných rizikových adolescentek
 - vyloučení kompletní imobilizace

Literatura

1. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Metab* 1991; 73:555-63.
2. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005; 35(9):779-830.
3. Broulík P. Osteoporóza, osteomalacie, osteodystrofie. Praha, Maxdorf 1999.
4. Burr DB, Yoshikawa T, Teegarden D et al. Exercise and OC use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18-31 years of age. *Bone* 2000; 27:855-63.

5. Cibula D et al. *Základy gynekologické endokrinologie*. Praha, Grada 2002.
6. Gordon CM. Bone density issues in the adolescent gynecology patient. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000; 13: 157-61.
7. Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density. *Osteoporos Int* 2004; 15: 506-15.
8. Ho AYY, Kung AWC. Determinants of peak bone mineral density and bone area in young women. *J Bone Miner Metab* 2005; 23:470-75.
9. Hobart JA, Smucker DR. The female athlete triad. *Am Fam Physician* 2000; 61:3357-67.
10. Lloyd T, Taylor DS, Lin HM et al. OC use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2000; 74:734-38.
11. Marcus R, Cann C, Madvig et al. Menstrual function and bone mass in elite women distance runners. *Ann Intern Med* 1985; 102:158.
12. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994; 93:799-808.
13. NIH Consensus Conference, Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272:1942-8.
14. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
15. Palička V, Živný P, Friedecký B. Patobiochemie kostního metabolismu a možnosti sledování metabolického obratu kostní tkáně pomocí laboratorních metod. *Praktická gynekologie* 2003; 2:6-7.
16. Polatti F, Perotti F, Filipa N et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51:221-4.
17. Runyan SM, Stadler DD, Bainbridge CN et al. Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers and maternal grandmothers. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(10):1320-5.
18. Štěpán J: Hodnocení a zachování zdravého skeletu u žen po menopauze. *Gynekologie po promoci* 2002; 47-51.
19. White CM, Hergenroeder AC, Klish WJ. Bone density in 15-21-year old eumenorrheic and amenorrheic subjects. *Am J Dis Child* 1992; 146:31-5.
20. Zeman S.: Vliv COC na kost u mladistvých pacientek. *Praktická gynekologie* 2003;1:11-14.

MUDr. Adéla Dušková,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Porodnická a gynekologická klinika,
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: adela.duskova@post.cz

KOMUNITNÍ PNEUMONIE U ALKOHOLIKŮ MÁ TĚŽŠÍ PRŮBĚH A ČASTĚJI VYŽADUJE LÉČBU NA JEDNOTCE INTENZIVNÍ PÉČE

Průběh komunitní pneumonie ovlivňují různé faktory: věk, stav imunitního systému, komorbidita a toxické závislosti. Alkohol narušuje lokální imunitu v plicích poruchou funkce alveolárních makrofágů, polymorfonukleárů a cytokinů, je snížena endotoxin-neutralizující kapacita a klesá titer antilipopolsacharidových protilátek. Alkoholici jsou tak vnímavější k rozvoji pneumonie a sepse, zejména když je vyvolávají mikroorganismy, jako jsou *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila* a *Streptococcus pneumoniae*.

Španělští autoři (Roux a spol., 2006) zpracovali údaje o pacientech hospitalizovaných na pneumologickém institutu pro komunitní pneumonii v letech 1997–2001 a porovnali tíži průběhu, etiologii a výsledek léčby mezi nemocnými bez pravidelné konzumace alkoholu a chronickými alkoholiky. Shromáždili soubor 1165 nealkoholiků, 128 alkoholiků a 54 pacientů, kteří byli dřívějšími alkoholiky. Výsledky prokázaly signifikantně častější výskyt streptokokových pneumonií u alkoholiků, i dřívějších, těžší průběh nemoci, častější multilobální postižení, nutnost léčení na jednotce intenzivní péče a výskyt poruch vědomí. Autoři nezjistili rozdíl v mortalitě mezi sledovanými soubory.

V závěru práce je doporučeno provádět u této rizikové skupiny obyvatelstva očkování pneumokokovou vakcínou a v případě vzniku pneumonie přijmout tyto nemocné co nejdříve k hospitalizaci, případně na jednotku intenzivní péče.

De ROUX, A et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 2006, roč. 129, s. 1219–25.

prof. MUDr. Bohuslav Král, CSc.

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2006;51(3):225–231

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

ELEKTROKARDIOGRAFICKÉ ZMĚNY V SOUVISLOSTI S LÉČBOU ANTHRACYKLINŮ U AKUTNÍCH LEUKEMIÍ

Jan M. Horáček^{1,2}, Radek Pudil³, Ladislav Jebavy^{1,2}, Jana Pástorová⁴, Alena Štrasová², Ladislav Slováček^{1,2}, Pavel Žák²

Univerzita obrany v Brně, Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové: Katedra válečného vnitřního lékařství¹

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie², I. interní klinika³, Klinika gerontologická a metabolická⁴

Summary: Electrocardiographic changes in association with anthracycline treatment in acute leukemia.

Anthracyclines represent the greatest risk for development of cardiotoxicity. Electrocardiography (ECG) is one of diagnostic methods of cardiotoxicity that is in our conditions routinely used in this indication together with echocardiography. We present an original work dealing with assessment of acute and chronic cardiotoxicity of anthracyclines with resting 12lead ECG in 26 patients treated for acute leukemia. Our results show that cardiotoxicity of anthracyclines leads to changes in electrical activity of myocardium. Repolarization changes in association with given oncology treatment were present in 9 (34.6%) patients. After anthracyclines treatment, we found QTc interval prolongation above 440 ms in 9 (34.6 %) patients, which represents potential risk for development of malignant ventricular arrhythmias and require further follow-up observation. Moreover, we found QRS voltage lowering in 6 (23.1%) patients. These ECG changes (QRS voltage lowering, QTc interval prolongation) correlated with impairment of left ventricular function on echocardiography. If this finding is proven in other studies on a larger number of patients, these ECG changes could serve as an accessible and non-invasive screening method indicating left ventricular dysfunction after anthracycline treatment.

Key words: Cardiotoxicity; Anthracyclines; Electrocardiography; QTc interval

Souhrn: Antracykliny představují největší riziko pro rozvoj kardiotoxicity. Elektrokardiografie (EKG) je jednou z diagnostických možností kardiotoxicity, která je v našich podmínkách společně s echokardiografickým vyšetřením rutinně v této indikaci používána. Prezentujeme původní práci zabývající se hodnocením akutní a chronické kardiotoxicity antracyklinů pomocí klidové 12svodové elektrokardiografie u 26 pacientů léčených pro akutní leukemii. Naše výsledky ukazují, že kardiotoxicita antracyklinů se projevuje změnami elektrické aktivity myokardu. Repolarizační změny v souvislosti s prodělanou onkologickou léčbou byly přítomny u 9 (34,6 %) pacientů. Po léčbě antracykliny jsme našli prodloužení QTc intervalu nad 440 ms u 9 (34,6 %) pacientů, což představuje potenciální riziko pro vznik maligních komorových arytmií a vyžaduje další sledování v čase. Dále jsme zjistili sníženou voltáž QRS komplexu u 6 (23,1 %) pacientů. Tyto EKG změny (snížená voltáž QRS komplexu, prodloužený QTc interval) korelovaly s poruchou funkce levé komory zjištěnou echokardiograficky. Po ověření v dalších studiích na větším počtu pacientů by tyto EKG změny mohly sloužit jako dostupná a neinvazivní screeningová metoda naznačující poruchu funkce levé komory po léčbě antracykliny.

Úvod

Kardiotoxicita je závažnou komplikací onkologické léčby. Největší riziko představují antracykliny (17). Vzhledem k riziku chronické a pozdní kardiotoxicity je nutné sledování kardiálních funkcí jak během léčby antracykliny, tak po jejím ukončení (10, 5, 18). Elektrokardiografie (EKG) je jednou z diagnostických možností kardiotoxicity. Jedná se o metodu, která je široce dostupná a ekonomicky nenáročná. Žádné EKG změny ale nejsou specifické pro diagnózu antracyklinové kardiotoxicity. V průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím ukončení jsou EKG změny popisovány u 11–29 % pacientů, incidence velmi závisí na frekvenci monitorování (14, 12). V některých studiích byly akutní EKG změny a arytmie po podání doxorubicinu popsány až u 41 % pacientů (7). Většinou se jedná o nespecifické změny ST segmentu a vlny T, sinusovou tachykardii, supraventrikulární a komorové extrasystoly (19). Tyto změny bývají většinou přechodného charakteru a nebyl prokázán vztah k rozvoji chronické kardiotoxicity. Bylo popsáno snížení voltáže QRS v končetinových svodech, ke kterému dochází při rozvoji antracyklinové kardiomyopatie se srdečním selháním (11). Po léčbě antracykliny bylo nalezeno prodloužení QTc intervalu a zvýšená QTc disperze (8, 16, 15, 12), které obecně představují riziko maligních komorových arytmií a náhlé smrti. V literatuře jsou zaznamenány i případy náhlé smrti po podání antracyklinů (13, 20). Výsledky některých studií ukazují, že prodloužení QTc intervalu po podání antracyklinů by mohlo být časovou známkou dysfunkce levé komory srdeční (LK) (16). Naopak v další studii bylo prodloužení QTc intervalu pouze přechodné a nebyla prokázána korelace s poruchou funkce LK na echokardiografickém (ECHO) vyšetření (6).

Cílem studie bylo sledování EKG změn v průběhu léčby antracykliny a v období po jejím ukončení u pacientů s akutní leukemií (AL), a tedy hodnocení akutní a chronické

kardiotoxicity antracyklinů pomocí této metody. Dále jsme provedli porovnání EKG změn s nálezem na ECHO vyšetření.

Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 26 konsektivních pacientů s nově diagnostikovanou AL (20 AL myeloidní, 6 AL lymfoblastická), kteří byli léčeni na II. interní klinice – Oddělení klinické hematologie FN a LF UK v Hradci Králové. V souboru bylo 15 mužů a 11 žen s průměrným věkem $46,2 \pm 12,4$ let (rozptyl 22–71, medián 49,0). Pacienti nebyli léčeni chemoterapií (CHT) či radioterapií v minulosti. Dva pacienti měli v anamnéze ischemickou chorobu srdeční – stabilní anginu pectoris, 7 pacientů mělo dobře korigovanou arteriální hypertenzi.

Všichni pacienti byli léčeni konvenční CHT obsahující antracyklinový preparát (idarubicin, daunorubicin nebo mitoxantron), bylo podáno 2–6 cyklů CHT. Průměrná kumulativní dávka antracyklinů v celém souboru byla $464,4 \pm 117,5$ mg/m² (rozptyl 240–715, medián 429,0). Kardioprotekce dexrazoxanem nebyla použita u žádného pacienta. U 16 pacientů byl následně podán přípravný režim a provedena transplantace krvetvorných buněk.

Studie byla schválena etickou komisí, všichni pacienti podepsali před zařazením do studie informovaný souhlas.

Klidové 12svodové EKG vyšetření (2 strany záznamu s posunem 50 mm/s) bylo provedeno před zahájením léčby (před CHT), po první CHT s antracykliny (po 1. CHT), po poslední CHT s antracykliny (po posl. CHT) a s odstupem přibližně 6 měsíců po ukončení léčby (rozptyl 5–8 měsíců, medián 6,0) (1/2 R po CHT). Celkem bylo vyhodnoceno 104 EKG křivek.

Hodnoceny byly EKG parametry časové (srdeční frekvence [1/min], RR interval, PQ interval, délka QRS komplexu, QT interval, QTc interval [ms]), voltážové (úhrnná voltáž QRS komplexu v končetinových svodech [mV]) a ostatní parametry (poruchy srdečního rytmu, poruchy atrioventrikulárního převodu, poruchy intraventrikulárního vedení, repolarizační změny). Časové parametry byly měřeny dle obecně platných doporučení primárně ve svodu II, nebylo-li v tomto svodu hodnocení některých parametrů možné, pak ve svodu V5, či v jiném svodu (9). Bylo změřeno 6 a více intervalů a vypočítán průměr.

Ke korekci QT intervalu na srdeční frekvenci byl použit Bazettův vzorec: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [s] (4). Horní hranice normy pro QTc interval při použití Bazettova vzorce je 420 ms pro muže a 430 ms pro ženy. Většina autorů považuje QTc interval přesahující 440 ms bez rozdílu pohlaví za abnormální (2, 3). Ve studii byl QTc interval nad 440 ms považován za významně prodloužený a rizikový pro rozvoj komorových arytmií.

Voltáž QRS komplexu byla hodnocena v šesti končetinových svodech (I, II, III, aVR, aVL, aVF). V každém končetinovém svodu byla změřena vzdálenost mezi nejvyšší pozitivní a nejnižší negativní výchylkou QRS komplexu s přesností na 0,5 mm (0,05 mV), i když byla přítomna více než jedna výchylka v jednom směru. Sečtením voltáží QRS v šesti končetinových svodech byla získána tzv. úhrnná voltáž QRS v končetinových svo-

dech. Tuto metodu hodnocení voltáže QRS použili ve své práci Minow a kol. (11). Za významné jsme považovali snížení voltáže o 1,0 mV a více ve srovnání se vstupní hodnotou.

ECHO vyšetření bylo provedeno na přístroji HP Image Point nebo HP Sonos 4500 ve stejné době jako EKG vyšetření. Z ECHO parametrů byla ve studii hodnocena systolická a diastolická funkce LK a přítomnost perikardiálního výpotku.

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu „Statistica for Windows, Version 5.0“. Byla použita analýza rozptylu (ANOVA) s následným hodnocením kontrastů Scheffého metodou. Na hodnocení nespojitých veličin byl použit McNemarův test. Korelace mezi veličinami byly hodnoceny korelačními testy (normální, Spearmanův). Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,001$, $p < 0,01$ a $p < 0,05$.

Výsledky

Výsledky studie jsou přehledně uvedeny v tabulce 1, 2 a 3.

Na všech hodnocených EKG křivkách byl sinusový rytmus. Srdeční frekvence byla v rozmezí 47–114/min. Pouze u 1 pacientky byly přítomny ojedinělé supraventrikulární extrasystoly.

Srdeční frekvence (délka RR intervalu) ovlivnila ostatní časové parametry závislé na srdeční frekvenci – délku PQ intervalu, QRS komplexu a QT intervalu (viz tabulka 1).

Vliv srdeční frekvence na délku QT intervalu byl korigován podle Bazettova vzorce ($QTc = QT / \sqrt{RR}$ [s]). Změny délky QTc intervalu v průběhu léčby a sledování ukazují tabulky 1 a 2. Prodloužení QTc intervalu po posl. CHT a 1/2 R po CHT versus před CHT bylo statisticky významné ($p < 0,01$). Je známo, že hypokalemie může způsobit prodloužení QTc intervalu. V den provedení EKG byly kalemie v referenčním rozmezí u všech pacientů. Podání makrolidových antibiotik a azolových antimykotik u některých pacientů v průběhu CHT mohlo ovlivnit délku QTc intervalu v průběhu CHT, ale ne délku QTc intervalu s odstupem 6 měsíců po ukončení léčby. Jiné léky prodlužující QTc interval nebyly podávány. Významné prodloužení QTc intervalu (nad 440 ms), v našem souboru u 9 (34,6 %) pacientů 6 měsíců po léčbě, představuje riziko pro vznik komorových arytmií a náhlé smrti. Byla prokázána korelace mezi délkou QTc intervalu a diastolickou dysfunkcí LK ($r = 0,257$; $p < 0,01$) a systolickou dysfunkcí LK ($r = 0,206$; $p < 0,05$) na ECHO vyšetření.

Změny úhrnné voltáže QRS komplexu v končetinových svodech v průběhu léčby a sledování jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2. Rozdíly v absolutních hodnotách voltáže QRS nebyly statisticky významné. Za významný jsme považovali pokles voltáže QRS minimálně o 1,0 mV oproti vstupní hodnotě. S odstupem 6 měsíců po ukončení léčby byla významně snižena voltáž QRS u 6 (23,1 %) pacientů. Byla prokázána korelace mezi sníženou voltáží QRS za 6 měsíců po léčbě a systolickou dysfunkcí LK ($r = 0,660$; $p < 0,001$), diastolickou dysfunkcí LK ($r = 0,592$; $p < 0,01$) i přítomností perikardiálního výpotku ($r = 0,428$; $p < 0,05$).

Nespecifické repolarizační změny na EKG byly již vstupně přítomny u 5 pacientů. Po dobu sledování zůstaly stacionární u 3 pacientů, u 2 pacientů došlo k progresi těchto

Tab. 1: Změny EKG parametrů v průběhu léčby a sledování AL (n=26).

EKG parametry	před CHT	po 1. CHT	po posl. CHT	1/2 R po CHT
frekvence [/min]	83,2 ± 15,8	76,3 ± 15,1	70,2 ± 8,8	81,7 ± 15,6
RR interval [ms]	748,3 ± 152,4	814,1 ± 150,3	866,8 ± 150,3	762,0 ± 157,4
PQ interval [ms]	156,2 ± 20,2	160,4 ± 25,1	165,8 ± 25,5	158,8 ± 20,1
délka QRS [ms]	84,6 ± 10,3	87,3 ± 11,9	89,2 ± 8,9	87,7 ± 9,1
QT interval [ms]	357,5 ± 33,3	357,6 ± 21,8	397,5 ± 22,9	373,1 ± 34,4
QTc interval [ms]	414,7 ± 16,0	419,6 ± 21,6	428,0 ± 16,2	430,1 ± 18,4
voltáž QRS [mV]	4,58 ± 1,31	4,57 ± 1,55	4,42 ± 1,15	4,22 ± 1,06

Vysvětlivky k tabulce 1–3: AL – akutní leukemie, před CHT – před zahájením chemoterapie (vstupní hodnota), po 1. CHT – po první chemoterapii s antracykliny (kumulativní dávka 136,3±28,3 mg/m²); po posl. CHT – po poslední chemoterapii s antracykliny (kumulativní dávka 464,4±117,5 mg/m²); 1/2 R po CHT – 6 měsíců po ukončení chemoterapie.

Tab. 2: Výskyt abnormálních EKG nálezů v průběhu léčby a sledování AL (n=26).

EKG parametry	před CHT	po 1. CHT	po posl. CHT	1/2 R po CHT
tachykardie	4	3	0	3
bradykardie	1 (0)	3 (0)	1 (0)	1 (1)
AV blok I. stupně	0	1	5	2
iRBBB	1	2	3	3
LAH	0	1	2	3
nespec. repol. změny	5	8	11	12
prodloužený QTc	6 (1)	8 (3)	16 (7)	15 (9)
snížení voltáže QRS	-	3	5	6

Vysvětlivky: tachykardie – srdeční frekvence nad 100/min; bradykardie – srdeční frekvence pod 60/min (pod 50/min); AV blok I. stupně – PQ interval delší než 200 ms; iRBBB (inkompletní blok pravého Tawarova raménka) – RSR' V1 (V2), délka QRS menší než 120 ms; LAH (levý přední hemiblok) – deviace srdeční osy doleva, osa méně než -30°; nespecifické repolarizační změny – změny úseku ST a vlny T ve 2 a více svodech; prodloužený QTc – QTc interval nad 420 ms pro muže, nad 430 ms pro ženy (nad 440 ms bez rozdílu pohlaví); snížení voltáže QRS – snížení o 1,0 a více mV v porovnání s hodnotou před CHT.

Tab. 3: Výskyt abnormálních ECHO nálezů v průběhu léčby a sledování AL (n=26).

ECHO parametry	před CHT	po 1. CHT	po posl. CHT	1/2 R po CHT
systolická dysfunkce LK	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)	3 (11,5 %)	5 (19,2 %)
diastolická dysfunkce LK	1 (3,8 %)	5 (19,2 %)	6 (23,1 %)	12 (46,2 %)
perikardiální výpotek	2 (7,7 %)	9 (34,6 %)	9 (34,6 %)	5 (19,2 %)

Vysvětlivky: systolická dysfunkce LK – EF 55 % (hraniční) a nižší, diastolická dysfunkce LK – E/A inverze, DT vlny E nad 220 ms (porucha relaxace), perikardiální výpotek – separace listů perikardu 2 a více mm.

změn. Nově se změny ST úseku a vlny T objevily u 7 pacientů. Za 6 měsíců po léčbě byly tedy nespecifické repolarizační změny přítomny celkem u 12 pacientů, z toho u 9 (34,6 %) byly v souvislosti s prodělanou onkologickou léčbou.

Diskuse a závěr

Hodnocení kardiotoxicity pomocí EKG se v klinické praxi nevěnuje příliš pozornosti. Dle některých autorů má tato metoda poměrně malý klinický význam pro posouzení kardiotoxicity (7).

V naší studii jsme prokázali, že během léčby antracykliny i během sledování po léčbě dochází ke změnám elektrické aktivity myokardu. Perzistující změny repolarizační fáze v souvislosti s onkologickou léčbou jsme našli u 9 (34,6 %) pacientů. Dále jsme prokázali statisticky významné prodloužení QTc intervalu, které přetrvávalo i 6 měsíců po ukončení léčby – délka QTc intervalu nad 440 ms byla u 9 (34,6 %) pacientů. Prodloužení QTc intervalu po léčbě antracykliny bylo popsáno ve 4 studiích (8, 16, 15, 12). Prodloužený QTc interval představuje riziko pro vznik maligních komorových arytmií (torsades de pointes, fibrilace komor) a náhlé smrti. V naší studii byli všichni pacienti s prodlouženým QTc intervalem asymptomaticí, u žádného z nich nedošlo k rozvoji arytmie, která by vyžadovala terapeutický zásah. U pacientů s prodlouženým QTc intervalem po kardiotoxické léčbě je nutné sledování v čase, pátrání po minerálové dysbalanci (hypokalemie, hypomagnezemie) s eventuální korekcí a racionální preskripcí léků prodloužujících QTc interval (řada antiarytmik, tricyklická antidepresiva, neuroleptika, některá antibiotika a antimykotika) (1).

Ve studii Minowa a kol. bylo popsáno snížení voltáže QRS, ke kterému došlo až při rozvoji antracyklinové kardiomyopatie se srdečním selháním (11). Za 6 měsíců po léčbě došlo v našem souboru u 6 (23,1 %) pacientů k významnému snížení voltáže QRS v porovnání se vstupní hodnotou. Tento patologický nálezy na EKG koreloval s poruchou systolické i diastolické funkce LK a s přítomností perikardiálního výpotku na ECHO vyšetření. Stejně tak korelace mezi prodlouženým QTc intervalem a poruchou systolické a diastolické funkce LK na ECHO vyšetření dosáhla statistické významnosti. Budoucí tyto nálezy potvrzeny v dalších studiích na větším počtu pacientů, mohly by v budoucnosti tyto EKG změny sloužit jako dostupná a neinvazivní screeningová metoda naznačující poruchu funkce LK po léčbě antracykliny.

S těmito EKG změnami (repolarizační změny, prodloužení QTc intervalu, snížení voltáže QRS komplexu) je také nutné počítat při hodnocení EKG křivek pořízených v průběhu a po ukončení onkologické léčby z jiných důvodů, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro rozvoj kardiotoxicity.

Pacienti po prodělané onkologické léčbě obsahující antracykliny by měli být, vzhledem k riziku pozdní kardiotoxicity, dlouhodobě kardiologicky sledováni. Ke sledování kardiálních funkcí po léčbě antracykliny je k dispozici řada metod (7, 10, 5), v našich podmínkách se rutinně používá EKG a ECHO vyšetření. V poslední době se na tomto poli začínají prosazovat i biochemické markery srdečního poškození (zejména srdeční troponiny a natriuretické peptidy), zatím však chybí definitivní klinické vyhodnocení.

Kardiotoxicita onkologické léčby je závažnou interdisciplinární problematikou, na jejímž řešení se musí podílet hematolog a onkolog společně s kardiologem.

Práce byla podpořena z výzkumných projektů MZO 00179906 a MSM 0021620817 řešených na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Literatura

1. Abriel H, Schlapfer J, Keller DI et al. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 685–94.
2. Ahnve S. Correction of the QT interval for heart rate: Review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 109: 568–74.
3. Aschermann M et al. *Kardiologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2004. 1481s.
4. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7: 353–70.
5. Eibl L, Hrstková H, Chaloupka V et al. Diagnostické možnosti pozdních následků kardiotoxické chemoterapie antracykliny. *Vnitř Lék* 2002; 48: 981–8.
6. Ferrari S, Figus E, Cagnano R et al. The role of corrected QT interval in the cardiologic follow-up of young patients treated with Adriamycin. *J Chemother* 1996; 8: 232–6.
7. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996; 53: 461–70.
8. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *Am J Cardiol* 1992; 70: 73–7.
9. Malik M. Errors and misconceptions in ECG measurement used for the detection of drug induced QT interval prolongation. *J Electrocardiol* 2004; 37 (Suppl): 25–33.
10. Meinardi MT, Van der Graaf WTA, Van Veldhuisen DJ et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 237–47.
11. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET et al. QRS voltage change with adriamycin administration. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 931–4.
12. Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A et al. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 1999; 245: 359–64.
13. O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW et al. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasm. *Cancer* 1973; 32: 1–8.
14. Praga C, Berreta G, Vigo PL et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 827–34.
15. Sarubbi B, Orditura M, Ducceschi V et al. Ventricular repolarization indexes following anthracycline treatment. *Heart Vessels* 1997; 12: 262–6.
16. Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S et al. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1906–10.
17. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47–58.
18. Sorensen K, Levitt GA, Bull C et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer* 2003; 97: 1991–8.
19. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Piccart M. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin Oncol* 1982; 9: 23–33.
20. Wortman JE, Lucas VS Jr, Schuster E et al. Sudden death during doxorubicin administration. *Cancer* 1979; 44: 1588–91.

MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.,
Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví,
Katedra válečného vnitřního lékařství,
Třebešská 1575,
500 01 Hradec Králové.
e-mail: jan.hor@post.cz

ORIGINÁLNÍ PRÁCE

MYOKARDIÁLNÍ RUKÁVCE PLICNÍCH ŽIL A FIBRILACE SÍNÍ

Petra Hájková, Ivo Šteiner

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

Summary: Myocardial Sleeves of Pulmonary Veins and Atrial Fibrillation.

Ectopic beats triggering atrial fibrillation, the most frequent atrial arrhythmia, are predominantly localized in pulmonary veins – in extensions of left atrial myocardium on pulmonary veins, so called myocardial sleeves of pulmonary veins. The relationship between myocardial sleeves and atrial fibrillation is the main topic of this article.

Key words: Atrial fibrillation; Pulmonary veins; Myocardial sleeves of pulmonary veins; Isolated atrial amyloid

Souhrn: Ektopické vzruchy spouštějící fibrilaci síní, nejčastější supraventrikulární arytmií, jsou lokalizovány převážně v oblasti plicních žil a to ve výběžcích myokardu levé síně na jejich povrch, v takzvaných myokardiálních rukávcích. Vztah myokardiálních rukávců plicních žil k fibrilaci síní je hlavním sdělením tohoto článku.

Úvod

Fibrilace síní (FS) patří mezi supraventrikulární arytmiie s primární poruchou srdečního rytmu v síních (1, 2, 3). Elektrokardiograficky je charakterizována nepravidelností QRS komorových komplexů a nepřítomností síňových P vln, které jsou nahrazeny drobnými fibrilačními vlnkami o frekvenci 400–600/min. (3). Prevalence FS stále stoupá, především s věkem pacientů, kdy v 9. deceniu dosahuje až 11 %. Průměrný výskyt u dospělé populace činí 1 % (3).

Z elektrofyziologického pohledu jsou za hlavní mechanismus vzniku FS považovány mnohočetné reentry okruhy v obou srdečních síních. Ke vzniku FS přispívají přede-

vším onemocnění srdce jako perikarditida, infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, hypertenze, vzácněji například hypertyreóza. Klinicky se FS manifestuje řadou symptomů; jedná se především o palpitace a synkopu, dále dušnost a zhoršení tolerance námahy (3).

Nemocní s FS mají vyšší morbiditu a dvakrát vyšší mortalitu než pacienti se sinusovým rytmem. Nejzávažnější a nejčastější dlouhodobou komplikací fibrilace síní je bezesporu tromboembolie. V 90 % tromboembolických případů je postižen centrální nervový systém pod obrazem ischemické mozkové příhody (1, 3, 4).

Ektopické vzruchy spouštějící FS vznikají nejčastěji ve strukturálně změněném myokardu.

Tuto strukturální změnu mohou představovat jizvy po infarktu myokardu či disperzní fibrózy při chronické ischemické chorobě srdeční. Změnou struktury mohou být také depozita amyloidu, která se v srdečních síních starších osob nachází velmi často (tzv. senilní srdeční amyloid) (5).

V posledních letech bylo elektrofyziologickými studiemi prokázáno, že ložiska ektopických vzruchů, která spouštějí FS, jsou nejčastěji lokalizována v oblasti plicních žil a to ve výběžcích myokardu levé síně na plicní žíly, v tzv. myokardiálních rukávcích plicních žil (MRPŽ) (6).

Myokard srdečních síní je výrazně tenčí než myokard srdečních komor a je tvořen dvěma vrstvami – povrchovou a hlubokou. Povrchová vlákna jsou zřetelnější v předních částech síní, vlákna hluboká procházejí jako snopce ve stěně obou síní, některá z nich tvoří cirkulární rukávce kolem ústí plicních žil. Na dorsolaterální stěně levé síně jsou patrna ústí čtyř pulmonálních žil – horní a dolní vv. pulmonales sinistrae a horní a dolní vv. pulmonales dextrae. Ústí plicních žil jsou bez chlopní, v průměru mají asi 14 mm. Levé či pravé vv. pulmonales mohou splývat v ústí jedno, či naopak mohou být i tři.

Předpokladem naší práce bylo, že amyloidóza myokardiálních rukávců plicních žil se může podílet na patogenezi FS. Očekávali jsme, že v MRPŽ pacientů s FS bude amyloidóza častější či výraznější.

Toto zjištění by mohlo být přínosné především pro terapii FS, kterou je mimo jiné radiofrekvenční katetrová ablace, při níž dochází k izolaci postižených oblastí s velmi dobrými výsledky.

Material a metody

V rozmezí let 2003–2005 jsme histologicky vyšetřili 100 srdcí zemřelých pacientů pitvaných na Fingerlandově ústavu patologie v Hradci Králové. Soubor byl tvořen dvěma skupinami pacientů: první skupinu tvořilo 50 osob s anamnézou chronické fibrilace síní, druhou pak 50 osob s prokázaným sinusovým rytmem (skupina kontrolní).

Jednotlivá srdce byla odebrána standardním postupem: plicní žíly byly odstrizeny co nejbližší plicnímu hilu, následně byly po fixaci z jednotlivých plicních žil zhotoveny cirkulární řezy o tloušťce 3 až 4 mm (obr. 1). Jednotlivé řezy byly anatomicky označeny: PH (pravá horní plicní žíla), PD (pravá dolní), LH (levá horní plicní žíla), LD (levá dolní).

Z každého srdce jsme také odebrali vzorky z levé a pravé síně i obou srdečních komor.

Všechny vzorky byly zpracovány běžnou parafinovou technikou a preparáty byly barveny standardně hematoxylinem a eosinem. K průkazu amyloidu v MRPŽ bylo použito barvení Saturnovou červení (Maldyk); rukávce postižené amyloidózou jsme navíc podrobili imunohistochemickému vyšetření za účelem identifikace typu amyloidu.

Až v průběhu studie jsme dospěli k velmi překvapivému zjištění, že myokardiální rukávce starých lidí jsou **univerzálně méně nebo více postiženy fibrózou (jizvením)**. Rozhodli jsme se tedy hodnotit nejen stupeň amyloidózy, ale i stupeň fibrózy. Následně byly proto řezy z přibližně poloviny délky rukávců obarveny metodou elastika-van Gieson na elastická a kolagenní vlákna.

Rozsah amyloidu a jizvení jsme hodnotili subjektivně semikvantitativně ve třech stupních 0–3:

Izolovaný síňový amyloid – 0 (nepřítomen), 1 (ojedinělá vlákna okolo kardiomyocytů či v drobných cévách), 2 (četnější vlákna v celé tloušťce rukávce) (obr. 2), 3 (hustá síť vláken až solidní ložiska).

Jizvení – 0 (nepřítomno), 1 (ojedinělá ložiska postihující jen část tloušťky rukávce), 2 (ojedinělá ložiska v celé tloušťce rukávce), 3 (četná ložiska jizvení až totální fibróza).

Pro zjištění zdroje cévního zásobení MRPŽ, a tedy možné geneze jizvení, jsme pokusně na několika srdcích provedli nástřik koronárních tepen roztokem želatiny obarvené černou tuší.

Z pitevních nálezů byl zjištěn především stupeň aterosklerózy koronárních tepen (I.–IV.), pro následnou korelaci stupně jizvení MRPŽ a stupně sklerózy koronárních tepen.

Statistické metody

Fisherův přesný test, X² test nezávislosti a jednofaktorová analýza rozptylu.

Výsledky

Ze 100 vyšetřených srdcí pocházelo 41 od mužů ve věku 65–92 roků (prům. 75,0 ± 8,1 r.) a 59 od žen ve věku 65–95 roků (prům. 73,0 ± 9,3 r.).

Ve většině případů měla srdce vytvořena čtyři plicní žíly, pouze v sedmi případech byla společná pravá plicní žíla. Celkový počet vyšetřených plicních žil byl 393. Z těchto žil bylo celkem zhotoveno 1158 příčných řezů, průměrně tedy 11,6 na jedno srdce.

Myokardiální rukávce byl vytvořen na 349 plicních žilách (88,8 %). Nejčastěji byl vytvořen na PH (97,5 %), dále pak na LH (89 %) a v případě PD a LD v 85 %. Z 93 srdcí se čtyřmi plicními žilami mělo 64 srdcí všechny čtyři rukávce, 19 mělo 3 rukávce, 8 mělo dva rukávce a 2 srdce měla pouze jeden rukávce. Společná pravá plicní žíla měla myokardiální rukávce vytvořen vždy. Ani jedno srdce tedy nebylo bez vytvořeného rukávce. Rukávce byly obecně delší u horních a levých než u dolních a pravých plicních žil, v průměru byly tedy nejdelší u levých horních plicních žil. Charakter anatomie rukávců byl v podstatě stejný u skupiny s FS i u kontrolní skupiny se sinusovým rytmem.

Izolovaný síňový amyloid byl identifikován ve stěnách srdečních síní v 80 případech (80 %) – v obou atriích v 65, pouze v levé síni (pravá síň negativní) ve 13 a pouze v pravé síni (levá síň negativní) ve dvou případech. Četnost výskytu byla vyšší u žen (88,1 %) než u mužů (63,8 %).

Amyloid v MRPŽ byl prokázán v 68 srdcích (68 % pacientů); ve všech případech imunohistochemická reakce prokázala, že jde o senilní amyloid typu izolovaného síňového amyloidu (isolated atrial amyloid - IAA), jehož prekurzorem je atriální natriuretický peptid. 38 srdcí pocházelo ze skupiny osob s FS a 30 ze skupiny se sinusovým rytmem. Celkem byl IAA přítomen ve 192 rukávcích (55 % rukávců).

Průměrný stupeň kvantity amyloidózy u všech 349 rukávců byl: PH=1,03, PD= 0,82, společná P =1,86, LH=0,76, LD=0,60. Ačkoliv se amyloid vyskytoval v MRPŽ osob s FS častěji než u pacientů se sinusovým rytmem (76 % vs. 60 % srdcí a 58,5 % vs. 51,7 % rukávců) a také výrazněji (průměrný stupeň 0,86 vs. 0,76), neprokázali jsme statistickou významnost tohoto zjištění (PH p=0,948; PD p=0,306; LH p=0,166; LD p=1).

Nebyla prokázána závislost stupně IAA v MRPŽ na věku.

Jizvení MRPŽ bylo alespoň v minimálním stupni přítomno ve všech rukávcích. Oblast poblíž levé síně byla zjizvená méně, směrem do plicních hilů jizvení výrazně přibývalo.

Postižené rukávce byly na periferii nápadně tenké, zjizvené v celé šíři a měly výrazně vlnitý (hadovitý) vzhled. Tento úplně zjizvený myokard měl charakter bezjaderného hyalinu, ojediněle byly v jizvách přítomny i drobné zrnité kalcifikace. Při barvení na elastiku byla v jizvách kromě kolagenu také četná elastická vlákna - fibroelastóza (obr. 3).

Průměrný stupeň kvantity jizvení u všech 349 myokardiálních rukávců byl: PH=2,14, PD=2,08, společná P=2,0; LH=2,27 a LD=2,41. Významně vyšší byl stupeň jizvení u skupiny FS oproti skupině sinus u PH (p<0,001), LH (p<0,5) a LD (p<0,01); u PD byl rozdíl na hranici významnosti (p=0,08). Statisticky byla prokázána významná závislost stupně jizvení na věku u PH (p=0,02) a u LH (p=0,03), závislost na pohlaví prokázána nebyla.

V rámci pátrání po genezi jizvení MRPŽ jsme se snažili objasnit jejich cévní zásobení, což je údaj v literatuře dosud neznámý. Po nástřiku koronárních tepen obarveným roztokem želatiny jsme tento materiál histologicky prokázali v drobných cévách v MRPŽ; tento nálezní svědčí pro jejich koronární původ (obr. 4).

Hodnotili jsme tedy i možnou závislost stupně jizvení MRPŽ na stupni koronární aterosklerózy příslušného srdce. Tato závislost však prokázána nebyla: u lehké aterosklerózy (<50 % stenózy, 44 srdcí) byl průměrný stupeň jizvení v MRPŽ 2,23; u výrazné aterosklerózy (>50 % stenózy, 56 srdcí) pak 2,21.

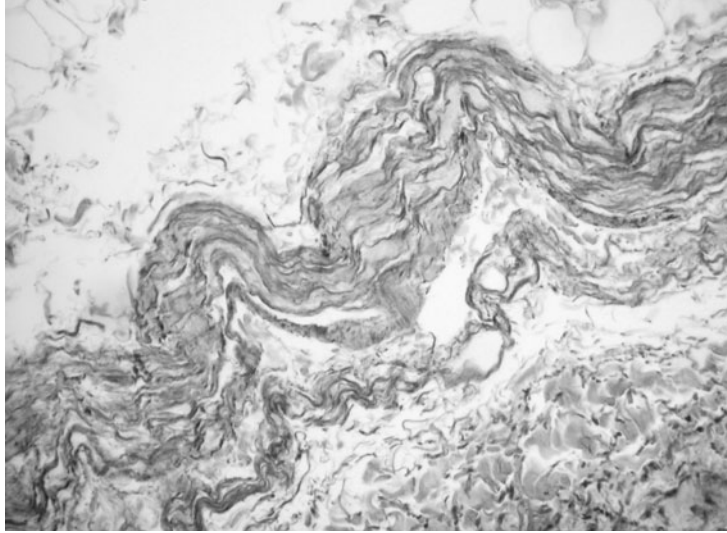
V rukávcích jsme, kromě amyloidu a jizvení, ojediněle zaznamenali i jiné patologické změny jako tukovou atrofii, vakuolární degeneraci myokardiálních buněk, chronickou zánětlivou infiltraci, depozita systémového senilního amyloidu, septickou embolizaci, leukemické infiltráty a metastázy karcinomu. Jejich vztah k FS jsme však nezhodnotili.



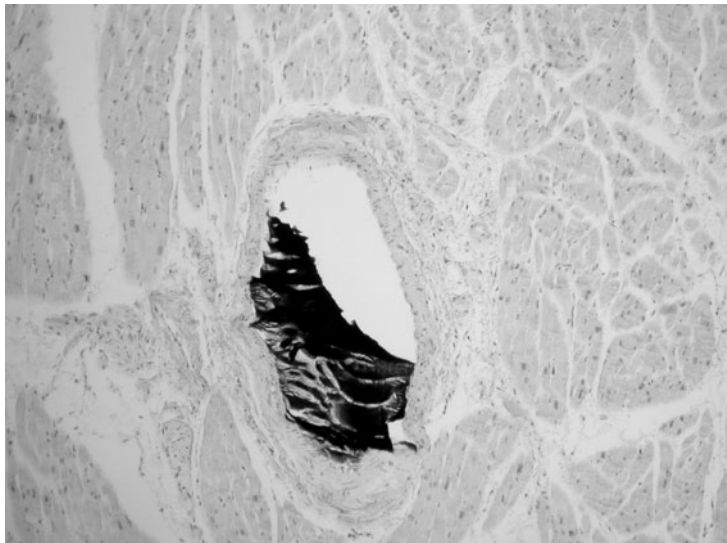
Obr. 1.: Cirkulární řezy plicních žil.



Obr. 2.: Vláknitá depozita IAA v MRPŽ. Saturnová červeň – Maldyk, objektiv 4x.



Obr. 3.: Jizvení MRPŽ. Elastika, objektiv 10x.



Obr. 4.: Tuš v drobné cévě v MRPŽ. Hematoxylin - eosin, objektiv 40x.

Diskuse

První popis myokardiálních rukávců plicních žil pochází z práce Ferdinanda Rauschela, studenta medicíny a žáka J. E. Purkyně ve Vratislavi, který je roku 1836 popsal ve své dizertační práci (7):

„...skutečná svalová vlákna nalézáme jen na horní a dolní duté žíle blízko srdce...“
„...stejně se chovají i žíly plicní...“

Z roku 1966 pocházejí anatomické popisy myokardiálních rukávců od Nathana a Eliakima (8). V pozdějších letech Cabrera a spol. (9) studovali anatomii plicních žil pomocí intravaskulárního ultrazvuku. Příčné obrazy takto vytvořené srovnávali s histologickými řezy plicních žil. Plicní žíly obsahují ultrasonograficky tři odlišitelné vrstvy: první - vnitřní je tvořena echogenní tkání představující endotel a pojivovou tkáň média, střední hypoechogenní vrstva odpovídá myokardiálním rukávcům a třetí vrstva je tvořena echodenzní vrstvou tukově vazivové adventiciální tkáně. Vnitřní vrstva je nejsilnější ve venoatriální juncce a směrem k plicnímu hilu se ztenčuje.

Tematikou plicních žil se zabývali i Ho a spol. (10). Nejdělsí myokardiální rukávce zjistili u horních plicních žil; tyto rukávce byly tvořeny především cirkulárně, či spirálovitě orientovanými svazky myocytů a dalšími pruhy, které byly orientovány longitudinálně, či šikmo a vytvářely někdy až síťovité uspořádání.

Velmi významným přínosem v oblasti tematiky MRPŽ je publikace francouzských elektrofyziologů Haissaguerreho a spol. (6) pocházející z roku 1998, ve které autoři zjistili, že spontánní iniciace FS vzniká v oblasti plicních žil. Jejich studie zahrnovala 45 pacientů s častými epizodami FS, rezistentními na farmakologickou terapii. Spontánní iniciaci FS mapovali pomocí multielektrokových katetrů. U 45 vyšetřených pacientů bylo celkově identifikováno 69 ektopických ložisek spouštějících FS (29 pacientů mělo ložisko jedno, 9 pacientů ložiska dvě a 7 pacientů tři či dokonce čtyři ložiska). Ze všech 69 ložisek byla tři lokalizována v pravé síni, jedno v zadní stěně levé síně a 65 ložisek (tedy 94 %) bylo nalezeno v oblasti plicních žil, z toho 31 v levé horní PŽ, 17 v pravé horní, 11 v levé dolní a 6 v pravé dolní PŽ. Ložiska nejčasnější aktivace se v žilách nacházela 2 až 4 cm od jejich ústí do levé síně. Tato studie rozpoutala velký zájem o tematiku plicních žil a rovněž o jejich morfologii.

Tematikou MRPŽ se zabývali i autoři z našeho pracoviště (2, 11); jejich nálezy jsou v podstatě v souladu s ostatními autory (2, 5, 6, 8, 9, 10, 12). Výsledky dosavadních morfologických prací je možno shrnout následovně: myokardiální rukávce jsou velmi variabilní a to i v rámci jednoho srdce; rukávce jsou vytvořeny u 68–100 % plicních žil, jejich délka je 4–48 mm, většinou 10–13 mm. Tloušťka rukávců je zhruba 1 mm (ale i až 5 mm), nejsilnější jsou v oblasti venoatriální juncce, směrem k plicnímu hilu se ztenčují; periferní okraj rukávců je nepravidelný, tvoří četné prstovité výběžky a nemusí obkružovat celý obvod plicní žíly.

Rukávce jsou vytvořeny obecně výrazněji u horních a levých než u dolních a pravých plicních žil (9). Svalové snopce rukávců jsou uspořádány longitudinálně, cirkulárně i spirálovitě. Jednotlivé snopce jsou vzájemně síťovitě propleteny s okrsky ložisek, ve kterých je myokard často nahrazen drobnými fibrózami.

Celkově jsou MRPŽ běžným anatomickým nálezem, existuje však jejich výrazná inter- i intraindividuální variabilita, jak ve výskytu MRPŽ, tak v jejich tloušťce či uspořádání (9).

Funke myokardiálních rukávců není zcela objasněna. Předpokládá se, že mohou hrát roli v cirkulaci plicní krve a lymfy. U větších savců včetně člověka možná působí chlopnovým mechanismem a regulují tak návrat krve z plic do levé síně (13).

Je pravděpodobné, že jejich síťovitá struktura uspořádání s ložisky fibróz či depozity síňového amyloidu může mít vliv na častý vznik ektopických vzruchů pro FS (9).

Přítomností amyloidu v myokardu plicních žil se zatím žádná studie nezabývala. Amyloidóza je charakterizována ukládáním bílkovinné substance v mezibuněčných prostorech v podobě hrudek, vláken či trámčů. Makroskopicky se jeví jako sklovitě průsvitná hmota; orgány prostoupené amyloidem mají na řezu slatinovitý či voskovitý charakter.

Poprvé byl amyloid makroskopicky popsán královéhradeckým rodákem Karlem Rokitským roku 1842 (14), histologicky poté Virchowem (1855). Primární amyloid srdce starých lidí (tzv. senilní amyloid) poprvé popsal jaroměřský rodák Soyka v roce 1876 (15). V roce 1979 Westermarck a spol. (16) prokázali, že existují dva typy senilního amyloidu srdce, častější izolovaný síňový amyloid a dále vzácnější a klinicky závažnější systémový senilní amyloid, který postihuje síně i komory. Jedná se o dvě morfologicky, biochemicky a imunologicky odlišné formy amyloidu vázaného na věk pacientů.

Izolovaný síňový amyloid (isolated atrial amyloid - IAA)

Tento typ senilního amyloidu je velmi častý - u 90 až 95 % osob nad 80 let věku. Jeho prekurzorovým proteinem je atrilní natriuretický peptid, hormon podílející se na homeostáze vody a solí, syntetizovaný atrilními kardiomyocyty. Amyloidová depozita jsou lokalizována výhradně v srdečních síních. IAA je častější u pacientů s dlouhodobým městnavým srdečním selháním, především ze stálé produkce atrilního natriuretického peptidu. Histologicky tvoří IAA v srdečních síních drobná vláknitá depozita okolo jednotlivých kardiomyocytů a ve stěnách drobných intramyokardiálních cév, v případě výrazného postižení může tvořit až solidní depozita, kdy maximum změn nacházíme subendokardiálně (5, 17, 18).

Systémový senilní srdeční amyloid (systemic senile heart amyloid - SSA)

Prekurzorovou látkou je transportní protein transthyretin (prealbumin) syntetizovaný v játrech. Amyloid tvoří depozita v srdečních síních i komorách starších osob. Prevalence této amyloidózy narůstá progresivně s věkem a postihuje 25 i více procent populace nad 90 let věku. Histologicky tvoří tento typ amyloidu solidní ložiska, rozptýlená ve svalovině srdečních síní i komor a někdy i ve stěnách plicních cév (12, 19).

Naše nálezy týkající se anatomie a charakteru myokardiálních rukávců plicních žil jsou víceméně ve shodě s nálezy ostatních autorů zabývajících se touto problematikou. Jejich popisované sestavy jsou však poměrně malé (od 10 do 43 srdcí); naše sestava je nejrozsáhlejším publikovaným souborem vůbec.

Originálním poznatkem naší práce je ovšem zjištění, že v myokardu rukávců dochází u starých lidí k ukládání senilního amyloidu. IAA se vyskytuje ve stěnách srdečních síní

se stoupajícím věkem velmi často, bylo tedy možno očekávat jeho přítomnost i v MRPŽ. Depozita IAA v MRPŽ byla u zemřelých s FS častější a těžšího stupně než u zemřelých se sinusovým rytmem, tento rozdíl se však neprokázal statisticky významným.

I předchozí autoři si povšimli fibrózních změn v myokardiálních rukávcích, systematicky je však nehodnotili a nepřipisovali jim výraznější význam (2, 12, 15, 20). V naší práci jsme jako první prokázali, že existuje statistická významnost mezi stupněm fibrózy v MRPŽ a fibrilací síní. Histologický vzhled těchto žizev není obvyklý a liší se od žizev myokardu poischemického původu. V barvení hematoxylinem a eosinem jsou lehce eosinofilní a mají nápadně homogenní, sklovitý vzhled; po obarvení na průkaz elastických vláken je patrné, že jich obsahují velké množství (fibroelastóza). Tato elastická vlákna jsou pravděpodobně také příčinou jejich sklovitého vzhledu.

V MRPŽ jsme se nesetkali s nekrozou myokardu. Při pátrání po genezi jizvení jsme po nástřihu koronárních tepen prokázali, že MRPŽ jsou vyživovány právě koronárními tepnami.

Zajímavé ovšem je, že stupeň fibrózy rukávců nekoreluje se stupněm aterosklerózy velkých věnčitých tepen. Předpokládáme, že původ jizvení je degenerativní-difúzní hypoxický v důsledku toho, že právě nejvíce zjizvené periferní části MRPŽ jsou lokalizovány na samém konci koronárního řečiště a jsou tedy zřejmě ve stavu progresivní ischemie.

Závěr

V dosud nejrozsáhlejší podrobné nekroptické studii 100 srdcí osob staršího věku jsme pozorovali v myokardiálních rukávcích plicních žil velmi časté patologické změny, zejména izolovaný síňový amyloid a jizvení, přičemž u nemocných s fibrilací síní byly tyto změny častější a výraznější.

Amyloidóza byla přítomna u 76 % nemocných s fibrilací síní oproti 60 % u osob se sinusovým rytmem, tento rozdíl však nedosahuje statistické významnosti.

Jizvení myokardiálních rukávců plicních žil bylo překvapivě přítomno u 100 % srdcí a jeho průměrný stupeň byl v jednotlivých PŽ statisticky významně vyšší u nemocných s fibrilací síní než u osob se sinusovým rytmem. Vzhledem k těmto výsledkům předpokládáme, že degenerativní změny MRPŽ, konkrétně jizvení a senilní amyloidóza, mohou hrát významnou roli v patogenezi fibrilace síní.

Prokázali jsme jako první, že MRPŽ jsou vyživovány koronárními tepnami srdce. Závislost stupně jizvení MRPŽ na koronární ateroskleróze jsme neprokázali, předpokládáme tedy, že původ jizvení je spíše degenerativní než ponekrotický.

Lze shrnout, že jak amyloidóza, tak zejména jizvení MRPŽ jsou velmi častým jevem u starší populace a představují zřejmě arytmogenní terén pro vznik fibrilace síní.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. NA/7592-3.

Literatura

1. Čihák R, Heinc P. Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa* 2004;46:K 67-K77.
2. Kholová I, Kautzner J. Anatomic characteristics of extensions of atrial myocardium into the pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. *PACE* 2003; 26:1348-1355.

3. Lukl J. Fibrilace síní. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Česká lékařská společnost JEP. www.cls.cz.
4. Čihák R. Fibrilace síní: současné možnosti léčby aneb (staránová) guidelines. Cor Vasa 2002;44:38-42.
5. Šteiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. J Pathol 1987;153:395-398.
6. Haissaguerre, M, Jaiss P, Shah D C et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998;339:659-666.
7. Raueschel F. De arteriarum et venarum structura. Dissertatio inauguralis anatomico-physiologica. Vratislaviae 1836.
8. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. Circulation 1966;34:412-422.
9. Sanchez-Quintana D, Ho S Y, Cabrera J A et al. Topographic anatomy of the inferior pyramidal space: relevance to radiofrequency catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:210-17.
10. Ho S Y, Cabrera J A, Tran V H et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. Heart 2001;86:265-270.
11. Šteiner I, Hájková P, Kvasnička J, Kholová I. Myocardial sleeves of pulmonary veins and atrial fibrillation: a postmortem histopathological study of 100 subjects. Virchows Arch 2006;449:88-95.
12. Saito T, Waki K, Becker A E. Left myocardial extension onto pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1348-1355.
13. Paes de Almeida O, Bohm C M, de Paula Calvarho M, Paes de Calvarho A. The cardiac muscle in the pulmonary vein of the rat: a morphological and electrophysiological study. J Morphol 1975;145:409-433.
14. Rokitanski C. Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie. Wien 1882:s.311-312.
15. Soyka I. Ueber amyloide degeneration. Prag Med Wschr 1876;1:165-171.
16. Westermark P, Johansson B, Natvig J B. Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart. Scand J Immunol 1979;10:303-308.
17. Goette A, Rocken Ch. Atrial amyloidosis and atrial fibrillation: a gender - dependent arrhythmogenic substrate? Eur Heart J 2004;25:1185-1186.
18. Kholová I, Niessen H W M. Amyloid in the cardiovascular system: a review. J Clin Pathol 2005;58:125-133
19. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. Heart 2004;90:71-75.
20. Röcken Ch, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein H U et al. Atrial amyloidosis. An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. Circulation 2002;106:2091-2097.

*MUDr. Petra Hájková,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Fingerlandův ústav patologie,
Sokolská 81,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: petra.hajkova@volny.cz*

Lék. Zpr. LF UK Hradec Králové 2006;51(3):243-247

KAZUISTIKA

SKOLIÓZA U ARTROGRYPÓZY

Josef Blaha

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

Summary: Scoliosis in Arthrogyposis.

Arthrogyposis multiplex congenita is a syndrome characterized by articular contracture at birth. This syndrome was classified by Hall into the three groups known to include more than 150 varieties of congenital defects. Included in the first group is a classical arthrogyposis, which is listed under the denomination of amyoplasia. Its incidence is one case in 10 000 deliveries, and it occurs rarely in conjunction with vertebral scoliosis, this being described only in 2,5-20 %. The inheritance was not proved, the aetiology remains unknown. This disease is evident from birth, a disabled child appearance resembles a wooden doll. There are rather controversial opinions of a number of authors concerning the conservative or the surgical treatment modalities of vertebral deformity. However, only a few small groups of patients were reported. The orthosis treatment is seldom effective, it is necessary to count on the frequent complications at fusion. We report on the case of V.P. female patient having been treated already within the first days after birth. Developmental dysplasia of the hip was managed conservatively, and articular contractures were treated by exercises. Performed was the Turco' surgical operation of congenital talipes equinovarus at the age of 2 years, and at the age of 14 years, she was operated on for prolongation of the knee flexors. At the age of 16 years, the catchment of idiopathic scoliosis was done in presence of the II. degree curve, Risser 2. Scoliosis-related surgery was refused. She was conservatively treated by Cheneau orthosis for 4 years. The treatment was terminated upon the Risser 5 bone maturity achievement. Any respective progression had not been stated within the last 3 years.

Key words: Arthrogyposis and scoliosis; Cheneau orthosis treatment.

Souhrn: Arthrogyposis multiplex congenita je syndrom charakterizovaný kloubními kontrakturami při narození. Syndrom dělíme podle Hallové na tři skupiny, ve kterých je více než 150 druhů vrozených vad. V první skupině je klasická artrogrypóza uvedena pod

označením amyoplasia. Vyskytuje se jeden případ na 10 000 porodů, ve spojení se skoliózou páteře se objevuje vzácně a popisuje se od 2,5 do 20 %. Dědičnost nebyla prokázána, etiologie je neznámá. Onemocnění je patrné od narození, dítě vzhledem připomíná dřevěnou loutku (wooden doll). Názory na konzervativní a operační léčení deformity páteře jsou u řady autorů kontroverzní. Byly však publikovány jen malé sestavy pacientů. Léčení ortézou je zřídka efektivní, při fúzi je nutno počítat s častými komplikacemi. Popisujeme případ pacientky V. P., u které bylo prováděno léčení již v prvních dnech po narození. Kyčelní dysplazie byla léčena konzervativně, kloubní kontraktury cvičením. Ve dvou letech byla provedena operace equinovárů dle Turco, ve 14 letech prolongace flexorů kolen. V 16 letech byl záchyt skoliózy idiopatického charakteru s křivkou II. stupně při Risser 2. Operace skoliózy byla odmítnuta. Konzervativně byla léčena v Cheneau ortéze 4 roky. Při dosažení kostní zralosti Risser 5 bylo léčení ukončeno. Za poslední 3 roky k progresi nedošlo.

Úvod

Do syndromu arthrogyposis multiplex congenita patří amyoplazie, která se může vzácně vyskytovat v kombinaci se skoliózou páteře. Ve spondylogické poradně ortopedické kliniky se takový případ vyskytl za 20 let pouze jednou, a proto si dovoluujeme tuto kazuistiku zveřejnit.



Obr. 1: RTG páteře AP ve stoje 30x90: T6-48dx-T11-45sin-L4, Risser 2.



Obr. 2: RTG páteře AP ve stoje 30x90 po ukončeném léčení v trupové ortéze Cheneau: T6-55dx-T11-50sin-L4, Risser 5.

Kazuistika

Pacientka V. P. se narodila v roce 1982. Porod byl veden císařským řezem, porodní hmotnost byla 2 400 g. Systémové postižení ve smyslu arthrogyrózy bylo evidentní již v porodnici. Neprodleně se zahájila rehabilitační léčba kontraktur loketních a kolenních kloubů, a také cvičení equinovárů. Kongenitální kyčelní dysplazie byla léčena nejprve Pavlíkovými trmeny a následně Hanauskovým biomechanickým aparátem. Ve dvou letech se provedla operace equinovárů podle Turco, ve 14 letech prolongace flexorů kolen. V 16 letech byla zjištěna skolióza páteře. Podle RTG měly křivky idiopatický charakter: T6-48dx-T11-45sin-L4, Risser 2 (Obr. 1). Protože operační léčení skoliózy rodiče odmítli, byla nasazena ortéza Cheneau v režimu full-time. V hlavní křivce bylo dosaženo pouze 22 % primární korekce. Doba léčení v ortéze trvala 4 roky. Při dosažení kostní zralosti Risser 5 se léčení ukončilo a výsledná hodnota úhlů na snímku byla T6-55dx-T11-50sin-L4. S odstupem tří let se progresse nezjistila (Obr. 2).



Obr. 3: Pacientka V. P. při pohledu zpredu. Arthrogyposis multiplex congenita. Na končetinách je svalová hypotrofie, v loketních kloubech jsou kontraktury. Na trupu je patrná asymetrie tajlí.



Obr. 4: Pacientka V. P. při pohledu zezadu. Skolióza páteře s pravostrannou hrudní a levostrannou bederní křivkou, asymetrie tajlí.

Pacientka má nyní stabilizovanou skoliózu páteře, pohyb v kyčelních a kolenních kloubech je ve funkčním rozsahu. Po léčení equinovárů je výsledek příznivý, pacientka chodí v konfekční obuvi. V loketních kloubech je omezena extenze do krajní polohy, oboustranně svede aktivní flexi a obě horní končetiny běžně používá. Pacientka je nyní dospělá a operační korekci skoliózy páteře nepreferuje (Obr. 3, 4).

Diskuse

Arthrogryposis multiplex congenita je syndrom charakterizovaný kloubními kontrakturami při narození, způsobenými fibrolipomatózou svalů, zkrácením a zesílením kloubních pouzder a vazů. Dnes se nejčastěji uvádí dělení dle Hallové (2) na tři skupiny:

- I. Kontraktury primárně postihující končetiny.
- II. Postižení končetin a jiných částí těla.
- III. Postižení končetin a CNS.

Pod souhrnným syndromem je skryto více než 150 druhů vrozených vad. Ortopedům je známa zejména klasická artrogrypóza, která je uvedena v první skupině jako amyoplazie. Vyskytuje se 1 případ na 10 000 porodů, dědičnost nebyla prokázána. Incidence skoliózy páteře se uvádí od 2,5 do 20 %.

Etiopatogeneze

Etiologie je neznámá. Postižená svalová tkáň je hypotrofická, histologicky jsou prokazatelné fibrolipomatozní změny. Vyšetření MRI může prokázat redukci počtu buněk předních míšních rohů.

Klinický nález

Systémové postižení je patrné od narození. Klouby jsou nebolestivé, s minimálním pohybem. Vzpažení není možné, bývají kontraktury loketních kloubů, zápěstí ztuhlá ve volární flexi a ulnární dukci. Na dolních končetinách mohou být kongenitální luxace kyčlí, kontraktury kolen a equinovarovní deformity nohou. Vzácně se může vyskytovat i skolióza páteře neuromuskulárního, kongenitálního nebo jiného typu. Kůže bývá vyhlazená, podkoží a svaly hypotrofické, klouby mívají vřetenovitý tvar, takže dítě připomíná vzhledem dřevěnou loutku (wooden doll). Laboratorní vyšetření nemívá diagnostický benefit. Biochemické testy a chromozomální vyšetření bývají normální, také EMG není diagnostické. Léčebný přístup je multidisciplinární. Ortoped spolupracuje s pediatrem, genetikem, rehabilitačním lékařem a neurologem. Léčení má být zahájeno již v porodnici. Spočívá v řízené rehabilitaci a vhodném načasování operačních výkonů.

Výsledky konzervativního a operačního léčení deformit končetin pacientky V. P. lze považovat za velmi uspokojivé. Vzhledem ke vzácnosti výskytu amyoplazie v kombinaci se skoliózou páteře jsou v literatuře uvedeny vždy jen malé sestavy pacientů. Také názory na léčení takové skoliózy jsou rozdílné. Keim (4) zastává názor, že vada páteře je kon-

zervativně i operačně jen obtížně ovlivnitelná. Vlach (6) uvádí, že léčba ortézou nemusi být úspěšná, protože křivky bývají rigidní. Při operačním výkonu je nutno počítat s větším krvácením, pro osteoporózu je nebezpečí dislokace instrumentaria a vlastní zisk operační korekce může být malý. Sarwark (5) doporučuje léčbu ortézou do úhlu 40 st., konzervativně léčené má pouze 2 případy v sestavě, u větších křivek pak provádí fúzi. Při fúzi je nutno počítat s častými komplikacemi.

Léčení skoliózy páteře u naší pacientky bylo, i přes literární skepsi, zahájeno trupovou ortézou poté, co rodiče odmítli operační řešení. Při úhlu křivky nad 35 st. je možno očekávat i u běžné idiopatické skoliózy horší odpověď na konzervativní léčení, než je tomu u křivek menších (3). Po 4 letech bylo dosaženo stabilizace torakolumbální křivky a v dalších 3 letech se již progresse neprokázala. Výsledek konzervativního léčení skoliózy lze považovat za příznivý, i když případnou další progresi nelze úplně vyloučit. Progrese je však zcela individuální problém a nenastává automaticky (1). Operační léčení by umožnilo korekci úhlu a zabránilo progresi, ale byla by nutná rozsáhlá fúze. Pacientka se však pro operaci nerozhodla.

Závěr

Léčení deformit končetin u artrogrypózy je obtížné a zdlouhavé. Při současné skolióze páteře, která je zde vzácná, je situace ještě složitější, jak o tom svědčí uvedená kauzistika. Inteligence pacientů nebývá postižena, takže se obvykle úspěšně začlení do praktického života.

Literatura

1. Blaha J. Progrese idiopatických křivek v dospělosti. Lékařské zprávy 2004; 49 (3-4): 99-105.
2. Hall JG. Arthrogryphosis. Am Fam Physician 1989; 39:113-19.
3. Katz DE, Durrani AA. Factors that influence outcome in bracing large curves in patients with adolescent idiopathic scoliosis. Spine 2001; 26: 2354-61.
4. Keim HA. The adolescent spine. New York Springer 1982; 124.
5. Sarwark JF, Mac Ewen GD, Scott CI. Scoliosis in amyoplasia congenita (classic arthrogryposis) 1985; 51, SRS, 20th Annual Meeting, Coronado, Calif.
6. Vlach O. Léčení deformit páteře. Praha: Avicenum, 1986; 123.

*MUDr. Josef Blaha, CSc.,
Fakultní nemocnice v Hradci Králové,
Ortopedická klinika,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: blahajosef.centrum.cz*

KAZUISTIKA

**PRORŮSTÁNÍ KARCINOMU JATER DO DOLNÍ DUTÉ
ŽÍLY A PRAVÉ SÍNĚ SRDEČNÍ**

*Darina Kohoutová¹, Ivo Šteiner², Josef Bis³, Václav Novák³, Miloslav Pleskot³,
Rudolf Praus³, Petr Bartoň⁴*

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové: II. interní klinika¹, Fingerlandův ústav patologie², I. interní klinika³, Plicní klinika⁴

Summary: Liver carcinoma ingrowing into the inferior vena cava and the right heart atrium.

We present you an interesting case report about the tumor in the right atrium and vena cava inferior, which was detected by ultrasound and computer tomography. Liver carcinoma was diagnosed by histological methods. Presented case report shows the importance of interdisciplinary cooperation, which can lead to the determination of a diagnosis.

Key words: Heart tumors; Leiomyosarcoma; Renal carcinoma; Liver carcinoma

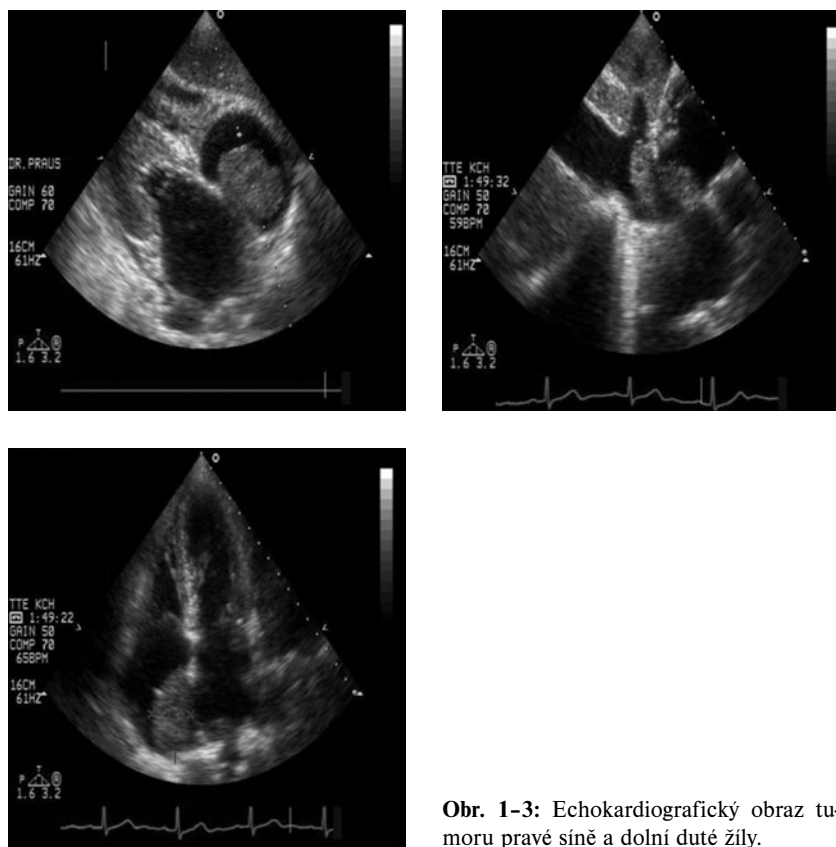
Souhrn: Předkládáme zajímavou kazuistiku o nádorovém postižení pravé síně srdeční a dolní duté žíly, které bylo verifikováno ultrasonograficky a CT vyšetřením. Histologicky byl potvrzen karcinom jater. Presentovaná kazuistika ukazuje přínos mezioborové spolupráce, umožňující stanovení diagnózy.

Klinická data

77letá pacientka byla přijata na I. interní kliniku v březnu 2006. Od ledna 2006 uváděla přítomnost symetrických otoků dolních končetin, námahovou dušnost a suchý kašel (především v ranních hodinách), dále zhoršení chronického vertiga a opakované stavy slabosti, které se intermitentně objevovaly již od roku 2004. Nespecifickým údajem byla zmínka o opakovaných prekolapsových stavech, kdy po ulehnutí (změně polohy ze stoje či sedu) došlo k promptnímu vymizení slabosti. V předchorobí byla praktickým lékařem sledována a léčena pro arteriální hypertenzi, hypercholesterolemii a syndrom stabilní anginy pectoris. V únoru 2005 proběhlo echokardiografické vyšetření srdce, kde byl dokumentován – s výjimkou mírné plicní hypertenze – fyziologický nález.

V době příjmu na I. interní kliniku byl přítomen bledý kolorit kůže, výrazně zvýšená náplň krčních žil, fluidothorax vlevo, hepatomegalie, bilaterální otoky dolních končetin ke kolenům, dále arteriální hypertenze (TK 200/100), mírná elevace jaterních enzymů, normocytární anémie, mírně prodloužený protrombinový čas a parciální respirační insuficience. Během hospitalizace (21 dní) došlo k normalizaci téměř všech těchto nálezů, perzistovala pouze mírná hepatomegalie a fluidothorax vlevo. Ke konci hospitalizace byla patrna mírná elevace celkového bilirubinu (27 umol/l) i konjugovaného bilirubinu (8 umol/l).

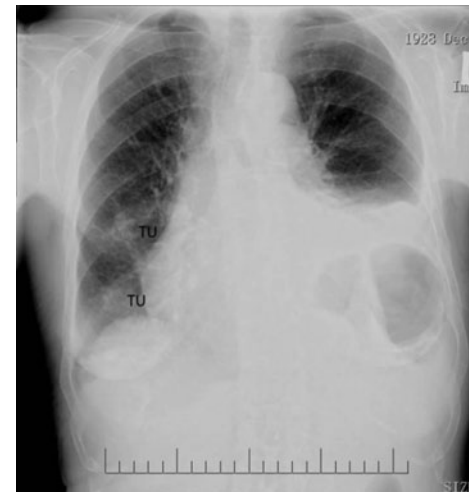
V den příjmu bylo realizováno UZ srdce, kde byl popsán 45x40x35 mm velký tumor v pravé síni srdeční, dále středně těžká až těžká plicní hypertenze a málo významná mitrální a trikuspidální insuficience. Systolická funkce levé komory byla normální (ejekční frakce 65 %). UZ vyšetření srdce bylo během hospitalizace opakováno, patolo-



Obr. 1-3: Echokardiografický obraz tumoru pravé síně a dolní duté žíly.



Obr. 4: CT hrudníku – tumor pravé síně srdeční.



Obr. 5: RTG hrudníku – kardiomegalie, paréza levé části bránice, fluidothorax vlevo, dvojice ložisek v pravém dolním plicním poli.

gický nález byl zjištěn ve všech standartních projekcích (obr. 1–3). Během druhého dne hospitalizace proběhlo CT vyšetření hrudníku (obr. 4) a břicha, nebyla patrna embolizace plicní, ale dominoval nález kardiomegalie s mitrální konfigurací srdce a byl potvrzen UZ nález tumoru v pravé síni. Z pravé síně tumor přecházel do dolní duté žíly a pokračoval až po úroveň vstupu jaterních žil. V tomto úseku a kaudálněji byla patrna dilatace dolní duté žíly. Dále byly zjištěny následující patologické nálezy: fluidothorax vlevo, elevace levé části bránice (na kontrolním RTG hrudníku konstatována později paréza levé části bránice – obr. 5), atelaktáza bazálních segmentů dolního laloku vlevo, 2–3 ložiska v pravém dolním plicním laloku (vysoce suspektní z metastáz) a hraniční nález uzlin paratracheálně. Dle UZ břicha byla přítomna hepatomegalie bez ložiskového postižení jaterního parenchymu (potvrzeno CT vyšetřením břicha) a morfologie ledvin byla ultrasonografickým vyšetřením popsána jako fyziologická. Opakovaně byla popsána parciální trombóza v. portae (na 1. CT břicha parciální trombóza v. portae v pravém jaterním laloku, na 2. CT břicha segmentární trombóza v. portae v levém jaterním laloku, na UZ břicha pak trombóza levého kmene v. portae).

V této fázi diagnostického programu byl kontaktován kardiochirurg, který však vzhledem k přítomnosti plicních metastáz, paratracheální lymfadenopatii, trombóze porty a věku nedoporučil kardiochirurgický výkon. Echograficky byla verifikována paraaortální lymfadenopatie (velikost uzlin na konci hospitalizace 10 mm) a malé množství ascitu. Z invazivních diagnostických výkonů byla provedena punkce levé pleurální dutiny – punktát byl vyšetřen cytologicky, závěrem bylo konstatováno, že jde o smíšený zánětlivý výpotek, biochemicky pak šlo o exsudát (43,7 g/l proteinů). Druhým invazivním výkonem se stala transjugulární (via v. jugularis l. dx.) biopsie tumoru pravé síně pod UZ kontrolou. Jedinou komplikací výkonu byla změna původního sinusového rytmu v supraventrikulární tachyarytmii, která byla následně úspěšně kontrolována betablokátozem přidaným do terapie. Histologické a imunohistochemické odečtení transjugulárně provedené biopsie patologem vyloučilo primární malignitu srdce a jako sídlo primárního nádoru označilo na prvním místě jaterní parenchym. Dle konsiliárního vyjádření onkologa by se dalo z možností onkologické léčby uvažovat pouze o hormonální terapii (při karcinomu prsu), proto kromě hladiny alfafetoproteinu doporučil doplnit ještě nádorový marker CA 15–3. Laboratorně byly potvrzeny diametrálně rozdílné hodnoty těchto nádorových markerů – zatímco hladina CA 15–3 byla zanedbatelná (6,8 IU/ml), zjištěná hladina alfafetoproteinu byla naopak extrémně vysoká – 22 358 IU/ml.

Diskuse

V doložené kazuistice předkládáme neobvyklý případ intrakardiálního nádoru. Všeobecně je dobře známo, že srdce je metastatickým procesem postiženo mnohem častěji (20–40krát) než procesem primárním (1,10). Již samotná lokalizace dovoluje úvahu o povaze nádoru – více než 50 % tumorů, vyskytujících se pouze v pravostranných oddílech srdce, se vyznačuje maligním potenciálem, kdežto primární srdeční nádory (které jsou cca v 75 % benigní a kurabilní) se téměř 5krát častěji vyskytují v levostranných srdečních oddílech (7). Ze zkušenosti však víme, že při prvním kontaktu s pacientkou,

kteřá uvádí výše zmiňovaná anamnestická data, jistě nebudeme na prvním místě uvažovat o primárním, nebo sekundárním nádoru srdce. Proto verifikace přítomnosti intrakardiální nádorové masy transthorakální echokardiografií (jejíž senzitivita v případě srdečních nádorů je udávána kolem 93 %) (7) byla pro lékaře překvapením.

Anamnestická data opakovaných stavů slabosti a prekolapsových stavů, kdy došlo k úpravě po změně polohy (ulehnutí), by mohly vést k úvaze o delší přítomnosti intrakardiálního útvaru – jasným argumentem proti je však echokardiografické vyšetření srdce z února 2005, kdy kromě mírné plicní hypertenze byl nález označen za „normální.“ Útvar v pravé síni mohl být jak prostým trombem, tak primárním či sekundárním nádorem. Proti přítomnosti trombu v pravé síni svědčí fakt, že po podání kontrastní látky při CT vyšetření došlo k arteriální hypervaskularizaci expanze, což minimalizuje pravděpodobnost této diagnózy.

Jednoznačně nejčastěji se vyskytujícím primárním nádorem v srdci dospělých je myxom, který je v 75 % lokalizován v levé síni, v 20 % pak v pravé síni srdeční (10). Vzhledem k současné přítomnosti nádoru i ve v. cava inferior, dále paratracheální lymfadenopatii a plicním metastázám se rovněž tato diagnóza jevila jako málo pravděpodobná.

Vysvětlením některými autory popsané maligní transformace myxomu a dokonce maligního rozsevu tohoto „benigního“ primárního srdečního nádoru bude nejspíše nesprávná záměna myxomu za sarkom méně zkušenými patology (2). Zajímavou skutečností byla přítomnost středně těžké až těžké plicní hypertenze, jejíž jednoduchou interpretací by mohla být embolizace jak samotných nádorových hmot, tak trombů vytvořených na povrchu tumoru. Embolizace plicní však nebyla CT vyšetřením potvrzena. Nejčastějšími primárními maligními nádory srdce jsou sarkomy, jejichž incidence výskytu je obecně vyšší u mužů než u žen. Pro typickou lokalizaci nádoru, kromě pravé síně srdeční také v dolní duté žíle (4), dále s přihlédnutím k ženskému pohlaví a přítomnosti metastatického rozsevu, bylo pomýšeno na leiomyosarkom. Na tuto diagnózu by nemělo být zapomináno zvláště při pozitivní osobní anamnéze – ať už po resekci leiomyosarkomu v retroperitoneu (3), tak po hysterektomii pro leiomyosarkom (8). Poučným, kazuisticky popsaným případem zůstává možná imitace trombu v a. pulmonalis, kdy ani po použití trombolýzy a antikoagulační terapie nedošlo ke kýženému terapeutickému výsledku a až po vyšetření MRI a následné chirurgické resekci byla stanovena správná diagnóza leiomyosarkomu (5). Nejčastějším nádorem, metastazujícím do srdce, je bronchogenní karcinom, karcinom prsu, maligní melanom a hematologické malignity (1). K rozsevu dochází hematogenně, lymfogenně nebo per continuitatem (typické především pro oblasti v. cava inferior a venae pulmonales). Sekundární postižení srdce může být symptomatické, či asymptomatické při známém primárním nádoru, vzácně však může být jedinou nebo první klinickou manifestací primárního tumoru (10) – což byl případ naší pacientky. Pro současné postižení dolní duté žíly bylo pomýšeno na prorůstání karcinomu jater nebo, v našich podmínkách častěji se vyskytující, karcinom ledvin. O prorůstání karcinomu jater by se mohlo jednat, postižení jaterního parenchymu však nebylo verifikováno žádnou ze zobrazovacích metod provedených za hospitalizace. Rovněž diagnóza karcinomu ledvin nebyla předpokládána, protože nebyla nalezena

ZE ŽIVOTA FAKULTY

IV. SJEZD VÝCHODOČESKÝCH REVMAOLOGŮ

V příjemném prostředí Schindlerova Háje u Svitav se ve dnech 12. a 13. května 2006 konal IV. sjezd východočeských revmatologů, kterého se zúčastnila většina revmatologů z našeho regionu. Hlavním tématem, stejně jako v předešlých ročnících, byly novinky v oblasti biologické léčby revmatoidní artritidy. Letos poprvé byl pozván také odborník z řad „nerevmatologů“ – osteolog prof. Palička. Z prezentovaných přednášek předkládáme následující abstrakty.

MUDr. Jan Tomš

Literatura

1. Braunwald E. Heart disease. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001:2229-39.
2. Burke A, Virmani R. More on cardiac myxomas. N Engl J Med 1996;335:1462-3.
3. Collins NJ, Barlow MA, Woodford PA, Hayes PC. Intracardiac extension of metastatic pulmonary leiomyosarcoma. Heart Lung Circ 2005;14:121-2.
4. Gowda RM, Gowda MR, Mekta NJ et al. Right atrial extension of primary venous leiomyosarcoma: pulmonary embolism and Budd-Chiari syndrome at presentation – a case report. Angiology 2004;55:213-16.
5. Ishikawa K, Takanashi S, Mihara W, Fukui T, Hosoda Y. Surgical treatment for primary cardiac leiomyosarcoma causing right ventricular outflow obstruction. Circ J 2005;69:121-3.
6. Masci G, Magagnoli M, Grimwaldi A et al. Metastasis of hepatocellular carcinoma to the heart: a case report and review of the literature. Tumori 2004;90:345-7.
7. Meng Q, Lai H, Lima J et al. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. Int J Cardiol 2002;84:94-101.
8. Moreno Anton F, Casado Herraes A, Puente Vazques J, Gomez Diaz R, Araquillo P, Diaz-Rubio Garcia E. Cardiac metastasis from uterine leiomyosarcoma. Clin Transl Oncol 2006;8:375-8.
9. Mularek-Kubzdela T, Stachowiak W, Grajek S et al. A case of primary hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the right atrium and massive pulmonary embolism. Pol Arch Med Wewn 1996;95:245-9.
10. Táborská K, Linhart A. Nádory srdce. In: Aschermann M. Kardiologie. Praha: Galén, 2004:1059-75.

*MUDr. Darina Kohoutová,
Fakultní nemocnice Hradec Králové,
II. interní klinika – gastroenterologie,
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové.
e-mail: darina.kohoutova@seznam.cz*

Stav biologické léčby v Česku v květnu 2006

Petr Bradna

II. interní klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Léčba zánětlivých revmatických chorob blokátory TNF alfa (biologická léčba) představuje zásadní pokrok v léčbě, zejména pro svou unikátní schopnost zastavit destruktivní změny kloubních chrupavek a subchondrální kosti.

Tato velice účinná, avšak ekonomicky nákladná terapie je v České republice vedena ve 20 centrech pověřených Českou revmatologickou společností ČLS JEP. Jedním z nich je i II. interní klinika FN a LF v Hradci Králové. Nemocní jsou zařazováni do léčby po splnění vstupních kritérií, jako jsou selhání standardní léčby a vyloučení řady kontraindikací, zejména tuberkulózní infekce. Celkově je v ČR sledováno podle jednotného postupu 1087 nemocných revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou a psoriatickou artritidou.

V našem centru jsme do terapie zařadili celkem 50 nemocných, v současné době léčba pokračuje u 40 z nich. Pro vedlejší účinky jsme museli léčbu ukončit v 8 případech, z toho ve dvou šlo o závažné infekce, jednou o tuberkulózu. V souladu s českými a světovými registry jsme zaznamenali u naprosté většiny nemocných dramatické zlepšení stavu během prvních aplikací, během dalších 12 týdnů se stav stabilizoval. Zvláště dramatické efekty jsme pozorovali u nemocných ankylozující spondylitidou. Pro neúčinnost jsme vysadili TNF blokátor u 2 (4 %) pacientů a zaměnili jsme preparát u dalších 4 nemocných, což je méně než v celostátním registru, kde vysazení, nebo změna léku pro neúčinnost činí asi 30 % nemocných.

V letošním roce byla dostupnost biologické léčby dramaticky snížena opatřeními ministerstva zdravotnictví a v současné době nelze celkový počet léčených zvyšovat. Takový stav je z hlediska nemocných dlouhodobě neudržitelný, zejména proto, že postihuje nemocné, jejichž onemocnění vysoce pravděpodobně povede v průběhu několika let k jejich invalidizaci.

Časná artritida – přístupy a problémy

Petr Bradna

II. interní klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Předmětem zájmu revmatologů se v poslední době stala artritida v období prvních měsíců po vzniku obtíží. V této etapě (do 6 měsíců až 2 let od prvních příznaků) je léčba efektivnější a je dobrá šance omezit dlouhodobé škody vzniklé poškozením kloubních struktur.

Některé práce dokonce uvažují o šanci na vyléčení, pokud je agresivní léčba zahájena v prvních měsících choroby. Pro tuto fázi revmatoidní artritidy nejsou vhodná stávající kritéria ACR, a proto jsou vyvíjeny nové parametry umožňující identifikovat skupinu nemocných s pravděpodobným progresivním rozvojem onemocnění. Zatím se zdá, že takovým kritériem je perzistence artritidy přes zahájenou terapii, zejména v přítomnosti revmatoidních faktorů a CCP protilátek. V časně fázi artritidy jsou přítomny dosahovány velmi dobré výsledky použitím agresivních kombinovaných režimů, které zahrnují methotrexát, sulfasalazin a steroidy (studie COBRA, BEST). Nutné je pravidelné sledování a hodnocení aktivity onemocnění podle komplexních skórovacích systémů (např. DAS28) s úpravou léčby při nedostatečném efektu (studie TICORA, BEST). Velmi dobré výsledky u časných artritid ukázala rovněž TNF blokující léčba (studie PREMIER a další) v kombinaci s methotrexatem, je však limitována vysokou cenou.

Uvedení konceptu časně léčby artritidy do života brání zatím příliš dlouhá cesta nemocného od prvních příznaků artritidy k revmatologovi a určitá opatrnost v léčbě, která však vede k horším dlouhodobým výsledkům. Bude třeba provést řadu vysvětlovacích a organizačních kroků ve spolupráci revmatologů a lékařů primární péče, aby se tento, pro nemocné nadějný, koncept mohl začít realizovat. K sjednocení postupu mohou přispět i zcela recentní doporučení Evropské ligy proti revmatismu pro diagnostiku a léčbu časně artritidy, publikované zatím v elektronické formě (Combe B. et al.: www.ard.bmjournals.com, 5. 1. 2006).

Orgánové projevy revmatoidní artritidy

Zbyněk Hrnčíř

II. interní klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Orgánové extra-artikulární manifestace (EAM) revmatoidní artritidy (RA) mohou být (1) projevem nemoci samotné (např. revmatoidní uzly), (2) komplikací (AA amyloidóza aj.), (3) výslednicí multifaktoriálních vlivů s účastí RA (např. akcelerovaná atero-

geneza) nebo (4) projevem interakce s jinými chorobami a léčbou. Zejména útrobní EAM se vesměs týkají orgánů pro život nezbytných. Některé mohou provázet časnou RA, vzácně jde o první klinický projev.

RA s postižením respiračního traktu zahrnuje: (1) RA hrtnu s artritidou krikoidních kloubů a/nebo revmatoidní nodulózu hlasivek (vlastní pozorování), (2) RA s intersticiální chorobou plic (IHP), která se dá zjistit cíleným vyšetřením u části RA (muži, kuřáci) už během prvních dvou let nemoci (může progredovat do bronchiolů), (3) RA s nodulární chorobou plic (vč. kavitace), popř. s koexistencí bronchogenního karcinomu (vždy jehlová aspirační biopsie), (4) RA pleuritida s výpotkem ($\approx 5\%$ RA), popř. s koexistencí IHP/nodulózy.

RA může být provázána postižením všech srdečních tkání. Nejčastěji jde o výpotek v perikardu. Největší specifíčnost pro RA má granulomatózní nodulóza myokardu (popř. s AV blokem), chlopňového aparátu a kořene aorty. Varovné jsou recentní epidemiologické studie o tom, že RA je spojena se zvýšenou incidencí (nerozpoznané) koronární choroby srdce a s rizikem náhlé smrti. Pacienti s RA mají také dvojnásobné riziko městnavé srdeční nedostatečnosti.

Meta-analýzy o postižení ledvin u RA svědčí o tom, že $\approx 10\%$ nemocných dojde do renální insuficience, nejčastěji na bázi AA amyloidózy, vzácněji glomerulonefritidy nebo tubulointersticiální nefritidy (nefrotoxicita farmak, zvl. NSA).

Hematologické EAM RA zahrnují širokou škálu cytopenií. Vyhraněné jsou zvl. tyto granulocytopenie: (1) Feltyho syndrom (FS), tj. RF+ RA se splenomegalií (sekvence granulocytů), granulocytopenií (až $< 1000 \text{ mm}^3$) a rizikem sepse, (2) Pseudo-FS s velkými lymfocyty, co mají v cytoplazmě azurofilní granula (large granular lymphocytes, LGL) a (3) LGL syndrom bez splenomegalie.

Vícečetné orgánové EAM RA jsou příznačné pro systémovou revmatoidní vaskulitidu, zvl. pokud probíhá pod obrazem polyarteritis nodosa.

Závěr: Široké spektrum a prognostická závažnost orgánových projevů vyžaduje přistupovat k revmatoidní artritidě nejenom jako k nemoci s rizikem pohybové invalidizace, ale jako k nemoci spjaté s ohrožením života.

Polymorfismus cytochromů P450 a léky v revmatologii

Karel Macek, Pavel Anzenbacher, Petr Bradna, Drahomíra Baštecká

II. interní klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Enzymový polymorfismus hraje významnou roli v osudu léku v organismu na několika úrovních. Polymorfismus cytochromů P450 má zásadní vliv na první fázi metabolismu léků.

Nejdůležitějšími izoenzymy CYP450 jsou CYP 3A4, 2D6 a 2C9. Mimo geneticky založených vlastností ovlivňují jejich aktivitu i enzymové induktory a inhibitory, chemické a environmentální.

Z hlediska revmatologie se CYP3A4 účastní metabolismu steroidů, v němž však hraje roli i další hereditární faktory. Avšak metabolismus cyklosporinu může být klinický vy-

znamně ovlivněn jak výskytem méně aktivních forem CYP3A4, tak enzymovými inhibitory (grapefruitový džus) i induktory (třezalka tečkovaná).

CYP2D6 se účastní metabolismu codeinu (přeměny na morfin) a tramadolu. U pomalých metabolizátorů může v obou těchto případech dojít ke snížení až ztrátě analgetického účinku, který je závislý na rychlosti přeměny na aktivní metabolizmus.

Rovněž metabolismus nesteroidních antiflogistik je ovlivněn CYP2C9 a metabolismus prodrug cyklofosfamidů CYP 2C19.

Přestože je vliv polymorfizmu CYP450 na metabolismus léků používaných v revmatologii klinicky významný, chybí ve většině případů data dokládající korelaci aktivity izoenzymu s klinickým účinkem. V tomto smyslu je získávání dalších poznatků nepochybně významné pro terapeutickou praxi.

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza

Vladimír Palička

Osteocentrum FN, Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Osteoporóza (OP) je definována jako progredující systémové onemocnění skeletu, které je charakterizované úbytkem kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně a v důsledku toho zvýšenou náchylností kosti ke zlomeninám. I když většina pacientek s osteoporózou trpí klasickou postmenopauzální osteoporózou, nemalý díl nemocných má osteoporózu sekundární, často indukovanou léky. Nejčastější iatrogenní osteoporózou je OP vyvolaná podáváním glukokortikoidů (GK). Negativní účinky GK jsou velmi široké a zahrnují mimo OP i osteonekrosy, myopatie, arteriální hypertenzi, akceleraci aterosklerosy, hyperglykémii, útlum osy hypothalamus-hypofýza, kataraktu, glaukom, poškození GIT, pokles imunity, psychické změny a mnohé další.

Poškození kostní tkáně léčebně podávanými GK je velmi časté a asi 33 % žen s revmatoidní artritidou utrpí během 5 let léčby GK osteoporotickou frakturou. Riziko fraktur přitom stoupá dříve, než je pozorovatelný pokles density kostního minerálu (BMD – bone mineral density) a je i nepoměrně vyšší, než je pokles BMD. I relativně malá dávka (odpovídající 5 mg Prednisonu) zvyšuje riziko fraktur až pětinašobně.

Patogeneze glukokortikoidy-indukované osteoporózy (GIOP) zahrnuje snížení kostní formace a zvýšení kostní resorpce, ovlivnění metabolismu vápníku a tzv. sekundární efekty. Změny metabolismu kostní tkáně jsou rychlé a již během prvních 6 měsíců terapie dochází k rychlému poklesu kostní novotvorby se zvýšením kostní resorpce; v pozdějším období je mírně utlumená i kostní resorpce. Důvodem změn na buněčné a molekulární úrovni je zásah do parakrinních efektů systému RANK-RANKL-OPG se zvýšenou produkcí RANKL a sníženou sekrecí OPG. Blokací Wnt signalisace zvýší GK intracelulární degradaci β -catenin. Dalším intracelulárním vlivem je zvýšení exprese mRNA PPAR- γ , snížení exprese promotoru osteokalcinu i exprese VEGF. Zásah do metabolismu kalcia je charakterizován snížením resorpce vápníku ve střevě se současným poklesem reabsorpce vápníku v tubulech ledvin a následným mírným zvýšením cirkulu-

ji koncentrace PTH. Ze sekundárních efektů GK s negativním působením na kosti je nutno uvést pokles produkce gonadotropinů, estrogenů i testosteronu, pokles produkce nadledvinkových hormonů, svalovou slabost a sníženou mobilitu. Projevy GIOP v kostní tkáni lze charakterizovat nízkou BMD s většími ztrátami v trabekulární než kortikální kosti, ztenčením kostních trabekul (často ale bez ztráty kontinuity).

V diagnostickém a terapeutickém schématu GIOP je třeba, mimo běžné postupy, zdůraznit potřebu včasné diagnostiky (DXA a kostní markery již na počátku léčby GK a pak po 6 měsících) a rychlé nasazení léčby. Již při nasazení terapie glukokortikoidy je třeba suplementovat kalcium a vitamin D (optimálně v aktivní formě) a již při poklesu BMD na hodnoty T-skore – 1,5 a méně nasadit medikamentosní terapii. Doporučenou terapeutickou skupinou jsou bisfosfonáty ve zvyklých dávkách, při výrazném algickém syndromu je možné zvážit nasazení kalcitoninu. Pro těžké a komplikované stavy je k dispozici terapie rekombinantním fragmentem PTH v anabolických dávkách. Základní terapie OP je nutná po celou dobu podávání GK; GIOP má relativní výhodu v tom, že po ukončení terapie GK je naděje na restituci kosti, protože trabekulární ztráty při správné a účinné terapii OP většinou nevedou k diskontinuitě trámců kosti.

Nová doporučení pro léčbu ankylozující spondylitidy

Tomáš Soukup

II. interní klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Mezinárodní pracovní skupina pro diagnostické postupy u ankylozující spondylitidy (AS) (ASAS) a EULAR (Evropská liga proti revmatizmu) ve vzájemné součinnosti vypracovaly a zveřejnily (1) soubor deseti vědeckými důkazy podložených doporučení k léčbě AS. Má se tak přispět ke zlepšení léčebných výsledků u pacientů s AS, dát k dispozici cenné diagnostické nástroje u AS a standardizovat přístup.

Léčba AS by se měla individuálně uzpůsobit podle projevů onemocnění, příznaků, celkového stavu, přání a očekávání pacienta. Optimální léčba AS vyžaduje kombinaci nefarmakologické a farmakologické léčby. Nefarmakologická léčba by měla zahrnovat edukaci nemocného a pravidelné cvičení. Měla by se zvážit individuální a skupinová fyzioterapie, prospěšné mohou být svépomocné skupiny a patientská sdružení. Jako lék první volby pro nemocné s AS trpící bolestmi a ztuhlostí jsou doporučena nesteroidní antirevmatika (NSA). U pacientů se zvýšeným gastrointestinálním rizikem mohou být užita neselektivní NSA v kombinaci s gastroprotektivním přípravkem nebo selektivní COX-2 inhibitory. U pacientů, u nichž NSA nepostačují, jsou kontraindikována a/nebo jsou špatně snášena, lze ke kontrole bolesti zvážit použití analgetik, jako jsou paracetamol a opioidy. Může se uvažovat lokální injekční podání kortikosteroidů do místa muskuloskeletálního zánětu. Celkové podávání steroidů při axiální formě onemocnění není podloženo důkazy. Při léčbě axiálního postižení (páteř a sakroiliakální skloubení) nebyla prokázána účinnost chorobu modifikujících léků (DMARD's), včetně sulfasalazinu a metotrexátu. U pacientů s periferní artritidou lze zvážit sulfasalazin. U pacientů s přetrvávající vysokou aktivitou onemocnění při konvenční léčbě podle doporučení ASAS

by měla být nasazena léčba blokátory TNF. Obligatorní užívání DMARD's před anti TNF léčbou, nebo v kombinaci s ní u nemocných s axiálním postižením není podloženo důkazy. U pacientů s refrakterními bolestmi, nebo s funkčním omezením a radiologicky prokázaným strukturálním postižením by měla být bez ohledu na věk zvažena totální endoprotéza kyčelního kloubu. U vybraných pacientů může být prospěšná operace páteře, například korekční osteotomie a stabilizační procedury.

V současnosti není jasné, zda některý z léčebných přístupů modifikuje progresi choroby. Toto „literární review“ bylo zaměřeno na otázku efektu léčby bolesti a zlepšení funkce, ne na léčbu strukturálních změn. Probíhající studie s TNF blokátory nám pravděpodobně v blízké době přinesou odpověď na tuto důležitou otázku.

1. Zachling J, Van der Heide D, Burgas-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.

Léčba fibromyalgického syndromu

Jan Tomš, Zbyněk Hrnčíř

II. interní klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Vypracování a přijetí klasifikačních kritérií pro fibromyalgii (FM) v r. 1990 bylo významným podnětem k zintenzivnění výzkumu v oblasti etiopatogeneze a léčby tohoto syndromu charakterizovaného generalizovanou muskuloskeletální bolestí a přítomností vícečetných bodů citlivých na tlak. Objevy abnormalit na úrovni neurohormonů a mediátorů bolesti (serotonin, substance P, neuropeptid Y, prolaktin, růstový hormon) v plasmě a/nebo v mozkomíšním moku vedly ke zkoušení řady léků, jak klasických analgetik, tak i látek ovlivňujících vnímání bolesti nepřímo.

Základem léčby FM stále zůstává multidisciplinární přístup (kombinace farmakoterapie a nefarmakologických postupů), důraz je kladen zejména na edukaci pacienta a jeho rodiny, stejně jako na identifikaci dalších přidružených onemocnění, která mohou vnímání bolesti u FM ovlivňovat (poruchy nálady, primární spánkové poruchy aj.).

Jedny z nejdéle užívaných léků jsou tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin), pro jejichž účinnost existují přesvědčivé důkazy vycházející z výsledků randomizovaných studií, jejich limitací jsou ovšem nežádoucí účinky. Další možností je použití modernějších antidepresiv (SSRI, SNRI), tramadolu a některých antikonvulziv (např. pregabalín, gabapentín). Doporučuje se kombinace farmakoterapie s pravidelným aerobním tréninkem a/nebo kognitivně-behaviorální léčbou. I přes slibné výsledky některých klinických studií zůstává léčba FM i nadále velmi svízelná, efekt používaných léků není dostatečný a navíc dané preparáty ovlivňují většinou jenom některé komponenty komplexního spektra příznaků FM (difuzní bolest, počet citlivých bodů, ztuhlost, únava, kvalita spánku, nálad apod.). V poslední době se klade důraz na individuální přístup k léčbě FM, který vychází z identifikace podskupin pacientů na základě psychosociálního stavu a biologické odpovědi.

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY 2006;51(3)

**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. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Redakční rada: předseda: doc. MUDr. J. Horáček, CSc.

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Jandík, CSc.,

prof. MUDr. B. Král, CSc., prof. MUDr. J. Martínková, CSc.,

prof. MUDr. J. Mokřý, Ph.D., MUDr. R. Pařízková, doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,

MUDr. J. Tomš, MUDr. I. Tůma, CSc.,

prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc., doc. MUDr. L. Vodičková, CSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Bc. Petra Pšeničková

Adresa redakce:

Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, redakce,

Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

Tel.: 495 816 532, e-mail: psenicovap@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
Vychází čtyřikrát ročně

Vydání I.

Vydáno v prosinci 2006

ISSN 0457 - 4206