

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145
2006, č. 3, s.341-420
CLC EAL 145 (4)
341-420 (2006)

INDEXED IN:
EMBASE/Excerpta Medica
MEDLINE/Index Medicus
INIS Atomindex
CHEMICAL ABSTRACTS
Excerptováno v Bibliographia
medica czechoslovaca, Scopus

ROČNÍK 145 / 2006, č. 5

VEDOUcí REDAKTOR

Doc. MUDr. Petr Bartůnek, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 00 Praha 10

Prof. MUDr. Jaroslav Blabůš, DrSc.
ÚVN, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Čech, DrSc.
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2

MUDr. Norbert Gaier, CSc.
Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika ÚVN
U Vojenské nemocnice 1/200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., PhD.
Centre hospitalier de l'université de Montreal
Hotel Dieu, 3840, rue Saint-Urban
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Jan Holčák, DrSc.
Ústav sociálního lékařství LF MU
Komenského nám. 2, 662 43 Brno

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská ul., 500 05 Hradec Králové

MUDr. Pavel Jerie
Leymenstrasse 49
4153 Reinach, BL 1
Švýcarsko

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Josef Kopecký, DrSc.
Zdravotně sociální fakulta Ostravské univerzity
Syllabova 19, 703 00 Ostrava - Zábřeh

MUDr. Lubomír Kukla, CSc.
Oddělení preventivní a sociální pediatrie LF MU
Bieblova 16, 613 00 Brno

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc. – čestný člen redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. Alexander Schirger, M.D.
Mayo Clinic, Hypertension W-9
Rochester, Minnesota 55905, USA

Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Martin Vizek, CSc.
Ústav patologické fyziologie 2. LF UK
Plzeňská 130/221, 150 00 Praha 5

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.
Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 121 09 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Úvodník	
<i>Chochola M.</i> : Angiologie	343
Přehledové články	
<i>Vařejka P., Linhart A.</i> : Cévní manifestace syndromu horní hrudní apertury	344
<i>Beran S.</i> : Syndrom horní duté žíly – možnosti intervenční léčby	349
<i>Karetová D., Chochola M., Linhart A.</i> : Prevence trombembolické nemoci ve vnitřním lékařství	353
<i>Chochola M., Márová K., Linhart A.</i> : Buergerova choroba	358
<i>Heller S., Beran S., Skalická L., Procházka P., Mrázek V., Linhart A.</i> : Endovaskulární léčba akutních cévních uzávěrů	363
<i>Chochola M., Linhart A.</i> : Epidemiologie ischemické choroby dolních končetin	368
<i>Vidím T., Tošovský J.</i> : Chronická viscerální ischemie – diagnostický a terapeutický problém	371
<i>Kalousek I., Röselová P., Otevřelová P.</i> : NGAL-neutrofilní, s gelatinázou asociovaný lipokalín v biochemii, fyziologii a klinické praxi	373
<i>Naušová J., Priwitzerová M., Jarošová M., Indrák K., Faber E., Divoký V.</i> : Chronická myeloidní leukémie – rezistence na imatinib mesylát (Glivec®) – přehled literatury a vlastní zkušenosti	377
Původní práce	
<i>Žikešová E., Hnátková M., Vacková B., Jedličková A., Klener P., Trněný M.</i> : Cefepim v empirické terapii febrilní neutropenie u pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk	383
<i>Hrachovinová I., Rittich Š., Salaj P., Sutmar J., Dyr J. E., Šuláková T., Pták J., Dulíček P., Seeman T.</i> : Vrozená forma trombotické trombocytopenické purpury	390
<i>Mrzena L., Betka J., Stárek I., Táborská K., Kodetová D., Křížová H.</i> : Biopsie sentinelové uzliny u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu	393
<i>Bartoňková H., Demlová R., Schneiderová M., Hanák L.</i> : Mamotomie, jedna z nových vyšetřovacích metod nejen pro diagnostiku tumoru prsu	399
<i>Komentář Daneš J.</i>	402
Kazuistika	
<i>Raupach J., Lojík M., Beran L., Harrer J., Chovanec V., Krajina A., Ryška P.</i> : Penetrující aortální vřed: kazuistická sdělení endovaskulární léčby	404
<i>Komentář Tošovský J.</i>	408
<i>Komentář Chochola M.</i>	408
Speciální sdělení	
<i>Zamykalová L., Šimek J.</i> : Informovaný souhlas ze sociologického pohledu	410
Diskuzní příspěvek	
<i>Jerie P.</i> : IF a my – čtenáři i autoři	414
Sjezd	
<i>Vymětal J., Beran J.</i> : VI. sympozium lékařských fakult v České republice	415
Osobní zprávy	409, 419
Knihy	348, 357, 362
Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty	
<i>Čech P.</i> : Gerty Theresa Radnitzová-Coriová a Carl Ferdinand Cori	420

CONTENTS

(No. 5, 1st April 2006) Journal of Czech Physicians

Editorial	
<i>Chochola M.</i> : Angiology	343
Review Articles	
<i>Vařejka P., Linhart A.</i> : Vascular Involvement in Thoracic Outlet Syndrome	344
<i>Beran S.</i> : Superior Vena Cava Syndrome – Potential of the Intervention Therapy	349
<i>Karetová D., Chochola M., Linhart A.</i> : Prevention of Thrombembolic Disease in Internal Medicine	353
<i>Chochola M., Márová K., Linhart A.</i> : Buerger's Disease	358
<i>Heller S., Beran S., Skalická L., Procházka P., Mrázek V., Linhart A.</i> : Endovascular Treatment of Acute Vascular Occlusions	363
<i>Chochola M., Linhart A.</i> : Epidemiology of Peripheral Arterial Occlusive Disease	368
<i>Vidím T., Tošovský J.</i> : Chronic Visceral Ischemia – Diagnostic and Therapeutic Problem	371
<i>Kalousek I., Röselová P., Otevřelová P.</i> : NGAL-Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Biochemistry, Physiology and Clinical Praxis	373
<i>Naušová J., Priwitzerová M., Jarošová M., Indrák K., Faber E., Divoký V.</i> : Chronic Myeloid Leukemia – Resistance to Imatinib Mesylate (Glivec®)	377
Original Articles	
<i>Žikešová E., Hnátková M., Vacková B., Jedličková A., Klener P., Trněný M.</i> : Cefepime as an Empiric Treatment of Febrile Neutropenia in Patients after High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation	383
<i>Hrachovinová I., Rittich Š., Salaj P., Sutmar J., Dyr J. E., Šuláková T., Pták J., Dulíček P., Seeman T.</i> : Hereditary Form of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	390
<i>Mrzena L., Betka J., Stárek I., Táborská K., Kodetová D., Křížová H.</i> : Sentinel Lymph Node Biopsy in Oral and Oropharyngeal Carcinomas	393
<i>Bartoňková H., Demlová R., Schneiderová M., Hanák L.</i> : Mamotomie, New Technique not Only for Breast Cancer	399
<i>Komentář Daneš J.</i>	402
Case Reports	
<i>Raupach J., Lojík M., Beran L., Harrer J., Chovanec V., Krajina A., Ryška P.</i> : Penetrating Aortic Ulcers – Casuistry of Endovascular Therapy	404
<i>Komentář Tošovský J.</i>	408
<i>Komentář Chochola M.</i>	408
Special Articles	
<i>Zamykalová L., Šimek J.</i> : Informed Consent in the View of Sociology	410
Discussion	
<i>Jerie P.</i> : IF and Us – Readers and Authors	414
Congress	
<i>Vymětal J., Beran J.</i> : VI. Symposium of Medical Faculties of the Czech Republic	415
Personal News	409, 419
News	348, 357, 362
Books	348, 357, 362
The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty	
<i>Čech P.</i> : Gerty Theresa Radnitzová-Coriová a Carl Ferdinand Cori	420

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.Příspěvky do časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5.

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegross, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika I. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis předán do výroby dne 10. 3. 2005. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otiské příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r. o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

ÚVODNÍK

Angiologie

Chochola M.

II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

Angiologie je důležitým oborem vnitřního lékařství, který se zabývá studiem, diagnostikou, léčbou a prevencí cévních onemocnění v celé jejich šíři a komplexnosti. Je třeba si uvědomit, že angiologická problematika, tak častá v ambulantní i nemocniční praxi, byla po dlouhou dobu často opomíjena někdy i ignorována. Její současný význam spočívá v zavedení řady interdisciplinárních přístupů, a tak se její postavení napříč obory medicíny zásadně mění. I když pojem angiologie většinou historicky omezuje na nemoci končetinových cév, v současnosti již nelze s touto klasifikací souhlasit. V širším smyslu lze totiž angiologii chápat jako nauku o cévách vůbec. Anatomická skladba cévní stěny je pro týž typ a tutéž velikost cévy jednotná. Tepny, žíly nebo lymfatické cévy končetin, mozku a dalších vnitřních orgánů se řídí stejnými hemodynamickými zákony, které jsou pro určitý orgán pouze modifikované. Porucha prokrvení má ve všech orgánech za následek v zásadě velmi podobné organické a funkční změny.

Do angiologické ambulance přicházejí nemocní většinou již v určitém stadiu cévních onemocnění, a tak úloha angiologů je především v sekundární prevenci: rychlé diagnostice, zavedení účinné léčby, odhalení a ovlivnění rizikových faktorů a edukaci nemocného. Diagnostické postupy u pacientů s cévním onemocněním prodělaly v průběhu posledních desetiletí bouřlivý rozvoj a značné změny, které zaznamenaly odklon jen od subjektivního hodnocení na základě klinických známek k zavedení objektivních diagnostických technik. V současnosti si lze jen těžko představit například stanovení diagnózy hluboké žilní trombózy bez využití duplexního ultrazvukového vyšetření, při kterém jsme schopni zobrazit celou morfologii cévního systému a zjistit jeho funkci. Tato metoda má i své nezastupitelné místo v arteriální lokalizaci, především v karotické oblasti pro svoji přesnost určení morfologie obliterujícího postižení (lokalizace, charakter, kvantifikace stenózy či délky obliterace).

Zobrazení tepen kontrastní látkou vstříknutou intravaskulárně katetrem je nadále zlatým standardem zobrazování cévních patologií, která umožňuje bezprostřední návaznost endovaskulárních léčebných výkonů. Další zobrazovací metody cévního řečiště pomocí magnetické rezonance, resp. spirální výpočetní tomografie stále čekají na její širší uplatnění, v čemž jim zabraňuje především pořizovací cena přístroje a jeho jiné využití. Je však zřejmé, že postupujícím zdokonalováním výpočetní techniky jejich doba přijde. To však naráží na zásadní problém, který vznikne po jejím rozšíření. Určitě přibude nemocných indikovaných k endovaskulární léčbě na podkladě neinvazivní diagnostiky. Na druhé straně chybějící trénink z diagnostických výkonů se může odrazit v erudici budoucích intervenčních lékařů při provádění intravaskulárních výkonů. Nicméně velké společnosti již s touto eventualitou počítají a začaly vyrábět „lidské trenažery“ ke zvládnutí těchto výkonů.

V 90. letech minulého století došlo k až překotnému rozvoji intervenční kardiologie s vytvořením sítě moderních kardiocenter. S nárůstem vyšetřovaných a léčených nemocných vznikala i potřeba se o tyto pacienty s cévní problematikou postarat. Původně jen radiologická problematika perkutánní terapie cévních onemocnění narážela na problematiku další péče o tyto nemocné, a to jak nemocniční, tak ambulantní. Dále rozvoj nových technik (např. trombolýzy) vyžadoval potřebu intenzivních lůžek s komplexní přístupem k těmto nemocným. Nestor české angiologie doc. MUDr. V. Puchmayer, CSc., bývalý přednosta IV. interní kliniky I. LF UK, jako první pochopil tuto potřebu a založil na této klinice v roce 1993 první specializovanou AJIP propojenou s vlastním angiografickým přístrojem. Tím asi položil základ české intervenční angiologie, která se stala určitou protiváhou intervenční radiologie. V současnosti je intervenční angiologie provozována především na II. interní klinice I. LF UK, na II. interní klinice 3. LF UK a ve Vítkovické nemocnici v Ostravě.

Výrazný pokrok zaznamenala angiologie jako obor v rámci postgraduální výchovy. Stala se atestačním oborem. Výbor angiologické společnosti v čele s MUDr. K. Roztočillem, CSc. vypracoval novou koncepci angiologie se zřízením akreditovaných pracovišť s následným vytvořením systému celoživotního vzdělávání. Pro angiologii jako obor je v současné době základním požadavkem vytvoření dostatečné sítě ambulantních angiologických ambulancí pokrývajících celé území státu v jeho územně správním členění. Dále vybudování specializovaných angiologických center k řešení závažných stavů (z hlediska diagnostiky nebo medicínské a ekonomické náročnosti léčby) v rámci interních klinik. Nedílnou součástí těchto center by měly být specializované ambulance, angiologické laboratoře disponující kompletním spektrem angiologických neinvazivních diagnostických metod, zkušené angiologické (eventuálně radiologické) pracoviště intervenční cévní diagnostiky a terapie a lůžková kapacita v rámci interních klinik včetně lůžek intenzivní péče. Specializovaná angiologická centra by měla být zřizována ve fakultních a krajských nemocnicích s možností poskytnutí superkonziliární a specializované léčebné péče na základě bezprostřední interdisciplinární spolupráce v těchto zdravotnických zařízeních.

Onemocnění periferních cév je komplexní porucha, definovaná mnoha interakcemi mezi genetickými a získanými komponentami. Zdánlivě je její problematika zaměřena jen na malou skupinu lékařské veřejnosti: internisty, praktické lékaře, kardiology, angiology, ale je nutné nepřehlédnout její významné mezioborové působení, prostupující napříč celou medicínou. Pro lékařskou veřejnost to znamená, že každý lékař, nezávisle na oboru, se s pacientem s projevy žilního i arteriálního onemocnění, jeho fatálními či nefatálními komplikacemi nebo jejími pozdními projevy ve své praxi setkal, setkává nebo setkávat bude.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Cévní manifestace syndromu horní hrudní apertury

Vařejka P., Linhart A.

II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Cévní postižení u syndromu horní hrudní apertury je vedle neurologických symptomů jednou z možných manifestací tohoto onemocnění, které typicky postihuje mladé jinak zdravé jedince. Nejčastější cévním projevem syndromu horní hrudní apertury jsou příznaky plynoucí z žilní hypertenze s možným vyústěním až do žilní trombózy. Arteriální postižení se většinou manifestuje ischemickými symptomy. Při stanovení správné diagnózy hraje důležitou roli několik momentů. Je to přítomnost specifických anamnestických údajů, zejména předcházející fyzické zátěže postižené končetiny nebo traumatu, typické je jen jednostranné postižení, u arteriální manifestace nejsou přítomny ischemické projevy v jiné lokalizaci, u žilní trombózy není zjevný vyvolávající moment či přítomnost hyperkoagulačního stavu. Některé provokační manévry mohou přispět ke správnému stanovení diagnózy, zvláště ve spojení s další vyšetřovací metodou, kterou je duplexní sonografie. Katetrizační výkony jak u žilního, tak i u arteriálního syndromu horní hrudní apertury jsou součástí spíše léčebné fáze, jejich význam v diagnostice se snižuje. Léčba těchto nemocných se v současné době stává mezioborovou a podílejí se na ní angiologové, intervenční angiologové a cévní chirurgové. Tento multidisciplinární přístup k léčbě syndromu horní hrudní apertury zlepšuje dlouhodobě především kvalitu života těchto nemocných.

Klíčová slova: syndrom horní hrudní apertury, žilní trombóza, ischemie horní končetiny, endovaskulární léčba, chirurgická léčba.

SUMMARY

Vařejka P., Linhart A.: Vascular Involvement in Thoracic Outlet Syndrome

Vascular involvement in thoracic outlet syndrome is beside neurological symptoms one of the possible manifestations of this disease, typically affecting young, otherwise healthy individuals. The most frequent vascular manifestations of the thoracic outlet syndrome include symptoms related to the venous hypertension with possible outfall to the deep vein thrombosis. Arterial involvement is mostly revealed by the presence of ischemic symptoms. Several key points for the correct diagnosis should be stressed out. They include specific events in patient history, especially previous effort or trauma of the affected upper extremity, typically unilateral. Arterial manifestations are characterized by the absence of ischemic symptoms in other localisations. Deep vein thrombosis occurs in the absence of other distinct precipitating factor and/or hypercoagulable state. Some provocative manoeuvres may help in correct diagnosis assessment, especially in the connection with duplex ultrasound examination. Endovascular procedures both in venous and arterial thoracic outlet syndrome became rather a part of therapeutic process while their role in diagnosis decreasing. The treatment of thoracic outlet syndrome patients is currently evolving into an interdisciplinary approach integrating angiologists, interventional angiologists and vascular surgeons. This complex multidisciplinary approach improves long term results and quality of life of these patients.

Key words: thoracic outlet syndrome, deep vein thrombosis, upper extremity ischemia, endovascular, surgical management.

Va.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 344–348.

Syndrom horní hrudní apertury je souborem neurologických a cévních příznaků, které jsou podmíněny útlakem nervové cévního svazku v oblasti mezi klíční kostí a 1. žebrem. Poprvé byl popsán ve 2. století před naším letopočtem Galenem a Vesaliem u nemocného s příznaky útlaku nervových a cévních elementů krční žebrem (1).

Cévní příznaky syndromu horní hrudní apertury jsou vyjádřeny mnohem méně často než příznaky neurologické. Postižením brachiálního plexu se manifestuje asi 95 % případů, příznaky s postižením žilního systému bývají přítomny u asi 4 % případů a arteriální symptomatologii můžeme zjistit u 1 % nemocných. Ženy bývají postiženy častěji a poměr mezi postiženými ženami a muži je přibližně 3:1. Roční incidence syndromu horní hrudní apertury se

pohybuje mezi 3–80 novými případy na 1000 jedinců a typicky postihuje mladší z nich mezi 20. a 50. rokem věku (2).

PATOFYZIOLOGIE

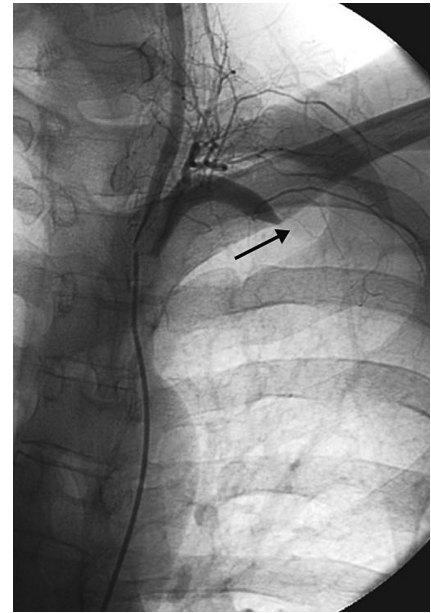
Brachiální plexus, vena a arteria subclavia na své cestě z dolní části krku a hrudníku do axily a dále do paže procházejí třemi zúženými prostory. Prvním z nich je tzv. skalenový trojúhelník, který vpředu ohraničuje m. scalenus anterior, vzadu m. scalenus medius a mediální plocha 1. žebra dole. Jako příčiny útlaku v této oblasti se někdy mohou vyskytnout některé další struktury, jako jsou různé anomální vazivové pruhy, krční žebro, prodloužený processus trans-



Obr. 1. Selektivní arteriografie levé podklíčkové tepny při poloze horní končetiny asi 30° – normální nálezn



Obr. 2. Selektivní arteriografie levé podklíčkové tepny při vzpažení horní končetiny a rotaci hlavy na pravou stranu (těsná stenóza této tepny v úrovni kostoklavikulárního prostoru (šipka))



Obr. 3. Selektivní arteriografie levé podklíčkové tepny při vzpažení horní končetiny a rotaci hlavy na pravou stranu (těsná stenóza této tepny v úrovni kostoklavikulárního prostoru (šipka); bez použití digitální subtrakce)

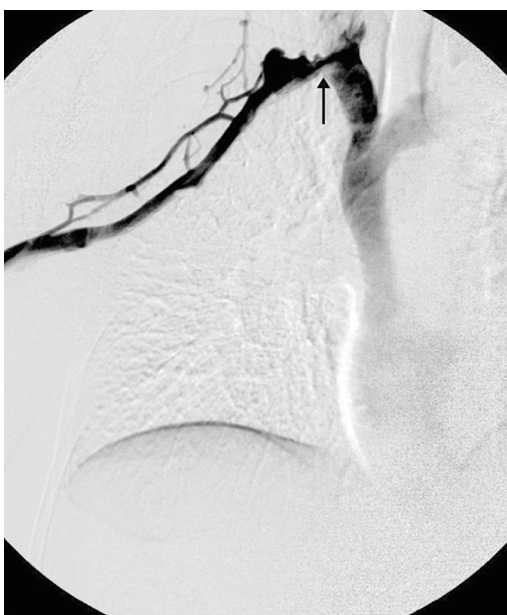
versus C7 (parciální krční žebro) nebo anomální svalové svazky. Dalším místem útlaku je kostoklavikulární trojúhelník ohraničený vpředu střední třetinou klíční kosti, posteromediálně 1. žebrem a posterolaterálně horní hranou lopatky. Třetím místem útlaku je subkorakoidální prostor pod processus coracoideus v hloubce pod úponem m. pectoralis minor (obr. 1). K projevům plynoucím z útlaku nervově cévních struktur v těchto prostorech může v některých případech docházet v klidu, častější je ovšem objevení se nebo zvýraznění obtíží při specifických manévrech či poloze horní končetiny. Typicky se jedná o elevaci paže a současnou rotaci hlavy na opačnou stranu (obr. 2, 3). Pro diagnózu syndromu horní hrudní apertury je příznačné objevení se bolesti v postižené horní končetině, zejména v rameni, dále parestézie zejména na ulnární straně předloktí a ve IV. a V. prstu. Při současné palpaci pulzu na předloktí můžeme v této poloze zaznamenat jeho vymizení. Dalším typickým manévrem, který vyvolá nebo zhorší obtíže pacienta (bolest, parestézie, vymizení pulzu) je maximální zevní rotace horní končetiny a současná abdukce do 90°.

V situaci, kdy nervově cévní svazek prochází místem s nedostatkem prostoru, dochází především při pohybu nebo v určitých polohách horní končetiny, k chronické opakující se mikrotraumatizaci těchto struktur. Výsledkem tohoto opakujícího se traumatizujícího procesu je na žilní úrovni tvorba tuhých vazivových sept uvnitř postižené žíly a vazivových pruhů až charakteru prstenců v bezprostředním okolí žíly. Postupně dochází ke snižování průsvitu žíly v důsledku intraluminálních i extraluminálních dějů, což se může klinicky manifestovat známkami žilní hypertenze na postižené horní končetině. Omezení rychlosti toku v žilním systému je samozřejmě predisponujícím faktorem pro vznik žilní trombózy, která bývá velmi často první a je zdaleka nejčastější manifestací cévního postižení při syndromu horní hrudní apertury.

ŽILNÍ SYNDROM HORNÍ HRUDNÍ APERTURY

Poprvé byla trombóza z těchto příčin popsána v roce 1875 Pagetem (3), který ovšem ještě bolestivý otok horní končetiny

považoval za důsledek vasospazmu. V roce 1884 von Schroetter určil jako příčinu těchto obtíží trombózu vena subclavia a axilaris (4). V roce 1949 potom pro primární trombózu vena subclavia a axilaris použil Hughes termín Paget-Scroetterův syndrom (5), který je od té doby pro toto onemocnění používán. Typicky postihuje mladé, jinak zdravé jedince, sportovce nebo těžce manuálně pracující. V anamnéze nemocných bývá několik dnů před objevením se typických známek žilní trombózy na horní končetině přítomna neobvyklá fyzická námaha, nesení těžkého břemene apod. Častěji jsou postiženi muži v poměru 2:1 a v 60–80 % se jedná o postižení dominantní končetiny (2). Projevuje se otokem lokalizovaným nejprve na dlaň a předloktí, který se postupně šíří až na paži a rameno. Dále se objevuje periferní cyanóza na prstech a bolest, kterou nemocný často charakterizuje jako tlak a napětí v postižené končetině. Je třeba si uvědomit, že elevace končetiny vede většinou ke zvýraznění vlastního útlaku nervově cévního svazku, a proto při ní nedochází ke zmírnění bolestivých projevů, jak by se dalo očekávat. Při uzavření vena subclavia a axilaris krevní sraženinou se objevuje podkožní kolaterální žilní kresba v typických lokalizacích – dolní strana krku a přední strana hrudníku. Většinou bývá poměrně výrazná a dobře viditelná, neboť se vytváří postupně již ve fázi tvorby vazivových sept a prstenců, které průsvit žíly postupně snižují. Žilní trombóza postihující horní končetinu je v 7–20% v akutní fázi komplikována plicní embolií a v 25–40 % se v odstupu týdnů až měsíců objevuje post-trombotický syndrom (6, 7). Diagnóza je založena na klinickém obrazu, kterému dominuje bolestivý otok a cyanóza postižené končetiny. Typickým je náhlé objevení se obtíží, kterému předchází výrazná či neobvyklá námaha nebo trauma, které vede k hyperabdukci končetiny. V přítomnosti bohatého kolaterálního oběhu mohou být symptomy méně vyjádřeny, ale o to nápadnější bývá právě bohatá podkožní žilní kresba v dolní části krku a na přední stěně hrudní v oblasti prsního svalu. Z laboratorních vyšetření má význam pouze stanovení D-dimerů. Duplexní sonografie hraje v diagnóze žilní trombózy na horní končetině v současné době velmi důležitou roli a většinou právě toto vyšetření diagnózu definitivně stanoví. Klasická flebografie horní končetiny je sice



Obr. 4. Flebografie pravé horní končetiny při poloze horní končetiny asi 30° (významná stenóza pravé podklíčkové žíly v proximálním úseku (šipka); kontrastní látka proniká do brachiocefalického trunku přes stenózu)



Obr. 5. Flebografie pravé horní končetiny při vzpažení a maximální rotaci hlavy doleva (v úrovni kostoklavikulárního prostoru je pravá podklíčková žíla uzavřena (šipka); kontrastní látka proniká přes kolaterály do žil dolní části krku)

stále považována za „zlatý standard“, ovšem v současné době má smysl ji provádět pouze jako součást intervenčního přístupu k léčbě žilní trombózy horních končetin (obr. 4, 5).

Léčba žilní trombózy horních končetin historicky spočívala pouze v přiložení bandáže a antikoagulační léčbě, nejprve parenterálně podávaným heparinem a následně klasickou perorální antikoagulační léčbou. Tento typ „konzervativní“ léčby s sebou ovšem nese vysoké procento dlouhodobých post-trombotických komplikací (8, 9), což vzhledem k faktu, že se většinou jedná o mladé, jinak zdravé, aktivní jedince, u kterých toto onemocnění může trvale negativně ovlivnit kvalitu jejich života, se jeví jako neuspokojivé. V současné době je tedy přijímán multidisciplinární koncept léčby těchto

nemocných, na kterém se podílejí intervenční angiologové a cévní chirurgové. Je založen na aplikaci lokální trombolytické, katetrizační léčbě a současně provedeném chirurgickém výkonu, kterým je odstraňována vlastní příčina útlakového syndromu horní hrudní apertury. Po operačním zákroku může ještě v určitých případech následovat další katetrizační výkon řešící přítomnost intraluminálního postižení subklaviální žíly.

Lokální trombolýza

Jako trombolitikum bývá nejčastěji používán rt-PA v nízkých dávkách 0,5–1 mg/hod. Ve většině případů se nejprve cestou žil na předloktí provádí úvodní flebografie, dále se z distálního úseku brachiální žíly proniká až do oblasti uzavřené krevní sraženinou a do tohoto místa se zavádí infuzní katetr k lokální aplikaci trombolytika v uvedené dávce. Současně je pacientovi podávána plná antikoagulační léčba, nejčastěji intravenózně nefrakcionovaný heparin za pravidelných kontrol aPTT. Při pravidelných flebografických kontrolách se ozřejmuje postup trombolýzy a v případě, kdy se flebografický obraz již dále nemění, je tato léčba ukončena. Pokud dojde při trombolýze k úplné rekanalizaci žilního systému, provádí se při závěrečné flebografii provokační manévry na syndrom horní hrudní apertury. Pokud je tento prokázán, měl by být nemocný indikován k chirurgickému výkonu. U nemocných, u nichž bylo dosaženo rekanalizace axilární a části subklaviální žíly s přetrvávajícím postižením v proximálním úseku subklaviální žíly, mohou být nejprve ošetřeni perkutánním výkonem – balónkovou angioplastikou. Je velmi důležité, aby do této oblasti nebyl ještě před chirurgickým výkonem odstraňujícím zevní útlak, implantován kovový stent. Hrozí totiž jeho mechanické poškození a další traumatizace žilní stěny. Naopak po chirurgickém výkonu, pokud stále přetrvávají obtíže typické pro žilní hypertenzi na horní končetině, je na místě provést flebografii. Při odhalení postižení proximálního úseku vena subclavia, které odpovídá místu traumatizace žíly při útlakovém syndromu, je implantace endovaskulárního stentu k dosažení optimálního flebografického výsledku vhodná. Následuje antikoagulační léčba 6 měsíců, pokud nejsou jiné důvody pro její prodloužení podávání. Tato multidisciplinární terapie nemocnému přináší ve srovnání s „klasickou“ antikoagulační léčbu především dvě velké výhody. Lokální trombolytická léčba dokáže zcela odstranit čerstvou krevní sraženinu v krátkém časovém intervalu. Tím jsou dány podmínky především pro obnovení správné funkce žilních chlopní, které jsou v rozvoji post-trombotických změn nejdůležitějším patofyziologickým elementem vedle přetrvávající obstrukce žilního systému. Druhým faktem pozitivně působícím především na dlouhodobý osud těchto nemocných je odstranění anatomické příčiny útlakového syndromu horní hrudní apertury. Tím je odstraněna vlastní příčina působící žilní hypertenzi a snižuje se riziko recidivy žilní trombózy. Tento kombinovaný přístup k nemocnému s Paget-Schroetterovým syndromem, který umožňuje nemocnému úplný návrat do běžného života, by měl být metodou první volby léčby především u mladých aktivních nemocných.

ARTERIÁLNÍ SYNDROM HORNÍ HRUDNÍ APERTURY

Arteriální postižení je nejméně častou manifestací syndromu horní hrudní apertury a vyskytuje se přibližně v 1% případů (10). Chronická mikrotraumatizace arteriální stěny vede k jejím degenerativním změnám. Jejich histologický obraz většinou odpovídá pokročilým aterosklerotickým změnám, které mohou vést ke snížení průsvitu nebo úplnému uzavření arteria subclavia a nebo naopak dochází k aneurymatické dilataci tepny v postiženém místě s mož-

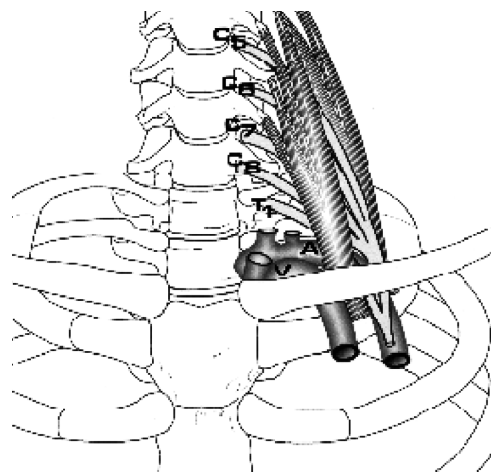
ností tvorby nástěnných trombů, které mohou být zdrojem distálních embolizací.

Arteriální postižení se může projevovat bolestmi v oblasti svalů předloktí, paže či ramene při práci s postiženou končetinou především ve vzpažení. Dalším příznakem může být rychlejší únava postižené končetiny při zátěži, menší snášenlivost chladu, barevné změny ve smyslu vyblednutí nebo periferní cyanózy na prstech. Pokud je v důsledku syndromu horní hrudní apertury vytvořeno aneuryzma arteria subclavia s nástěnným trombem a dochází k opakovaným mikroembolizacím do digitálních arterií, může být jediným projevem takového stavu Raynaudův fenomén. Na rozdíl od žilní manifestace je arteriální postižení nejčastěji podmíněno poškozením arteriální stěny chronickou traumatizací působenou některou z kostních anomálií, kterou nacházíme u 88 % těchto nemocných (10). Přestože může být arteria subclavia chronicky traumatizována ve skalenovém trojúhelníku, úponem musculus pectoralis minor či hlavicí humeru, nejčastějším místem, kde je tato tepna utlačována, je kostoklavikulární prostor. Zde nejčastěji působí kompletní krční žebro, které je sklobeno s horní plochou I. žebra laterálně od místa úponu musculus scalenus anterior. Další možnou kostní abnormalitou může být prodloužený příčný výběžek C7, někdy také nazývaný jako nekompletní krční žebro, abnormality vlastního prvního žebra nebo klíční kosti. Většinou se jedná o místní vyklenutí, ztlustění nebo výrůstky, které působí zmenšení kostoklavikulárního prostoru. Důležitou roli v rozvoji arteriálního syndromu horní hrudní apertury pravděpodobně hraje i moment pravidelné opakující se činnosti prováděné postiženou končetinou. Některé práce dokumentují jasně vyšší výskyt arteriálního postižení na dominantní končetině (11–13), což lze vztahovat právě k opakující se zátěži dominantní končetiny v běžném životě.

Příznaky arteriálního syndromu horní hrudní apertury mohou být dlouho přehlíženy nebo zaměňovány. Předpokladem pro správné stanovení této diagnózy je podrobné odebrání anamnestických dat, kde se velmi často vyskytuje opakující se zatěžování dominantní končetiny, typicky u malířů, hráčů na některé hudební nástroje (kytara), atletů (vrhačské disciplíny), mechaniků, nosičů apod. Zvýšená zátěž velmi často předchází výskytu typických symptomů, mezi které patří nesnášenlivost chladu, bolesti zejména při elevaci končetiny, únava, bledost, periferní cyanóza a Raynaudův fenomén. Typický je rovněž jen jednostranný výskyt obtíží. Při stanovení diagnózy hrají důležitou roli neinvazivní vyšetření – jako stanovení tlaků na arteria radialis a ulnaris na obou horních končetinách, zjištění přítomnosti šelestů nad klíční kostí, vzácně může být hmatná i pulzující rezistence za klíční kostí odpovídající aneuryzmatu arteria subclavia. Duplexní sonografické vyšetření může přesně stanovit změny v průtoku na tepnách horní končetiny při provokačních manévrech a je velmi dobrou metodou pro objektivní pooperační sledování těchto nemocných. Zobrazovací rentgenová vyšetření jako prostý snímek hrudníku zaměřený na kostní struktury, CT vyšetření s 3D rekonstrukcí může odhalit přítomné kostní abnormality. CT angio vyšetření může potom přinést důležitou informaci o stavu arteriálního řečiště v této oblasti o přítomnosti aneuryzmatu či stenózujícího postižení arteria subclavia a o jeho vztahu ke kostním abnormalitám. Klasická arteriografie zobrazující oblouk aorty a selektivně tepny horních končetin již v současné době v diagnostice arteriálního syndromu horní hrudní apertury ustupuje do pozadí. Smysl má při požadavku operujícího chirurga na přesné zobrazení výtokových poměrů při plánované revaskularizaci horní končetiny nebo jako součást endovaskulární léčby – lokální trombolýza při distální embolizaci do tepen předloktí a ruky.

Léčba arteriálního syndromu horní hrudní apertury se obecně skládá ze tří částí: A) dekomprese kostoklavikulárního prostoru a odstranění převážně kostních struktur utlačujících arteria subclavia; B) odstranění části postižené arterie, která může být zdrojem pro distální embolizace; C) obnovení perfuze v distálních oblastech

horní končetiny. V některých případech je dostačujícím výkonem pouze odstranění příčiny útlaku v jiných případech je nutný i chirurgický výkon na arteria subclavia, kterým může být resekce aneuryzmaticky postižené části této tepny a její náhrada grafem. V případě embolizačního uzávěru distálních částí tepenného systému na horní končetině je možno provést chirurgickou tromboembolotomií nebo přistoupit ke katetizační léčbě (perkutánní aspirace tromboembolických hmot nebo lokální trombolýza). Katetizačně můžeme rovněž ošetřit chronické léze na arteria subclavia způsobené traumatizací v kostoklavikulárním prostoru po chirurgickém odstranění vnějšího útlaku. Jedná se většinou o rigidní stenózy vyžadující pro dosažení dobrého efektu léčby implantaci tuhých kovových stentů. V případech, kdy revaskularizační výkon není proveditelný pro postižení drobných arterií na předloktí či v dlaní, je indikována infuzní léčba prostaglandiny, eventuálně sympatektomie. Osud končetiny při ischemii z jiné příčiny než postižení pojiva a vaskulitidě je dobrý, během patnáctiletého sledování dospívá do stadia ulcerací jen 22 % a pouze v 6 % je nutná amputace postižené končetiny (14).



Obr. 6. Anatomie horní hrudní apertury

ZÁVĚR

Cévní postižení u syndromu horní hrudní apertury se vyskytuje asi u 5 % nemocných s touto diagnózou a je typické zejména pro mladé, jinak dosud zdravé a aktivní jedince. Žilní syndrom horní hrudní apertury se nejčastěji manifestuje žilní trombózou, arteriální syndrom horní hrudní apertury ischemickými symptomy. Diagnóza vlastního cévního postižení většinou nečiní problémy, je ovšem nutno u mladších nemocných s ischemickými symptomy na horní končetině nebo u nemocných s žilní trombózou bez zjevné vyvolávající příčiny, zaměřit pozornost na oblast horní hrudní apertury k vyloučení útlaku nervově cévního svazku v této oblasti. Správná diagnóza totiž vede k lepším dlouhodobým výsledkům u těchto nemocných a ke zlepšení kvality života, což je u mladých jinak zdravých jedinců velmi podstatný moment.

Zkratky

aPTT – aktivovaný parciální trombolplastický test
r-tPA – rekombinantní aktivátor tkáňového plasminogenu

LITERATURA

1. Adson, A. W., Coffey, J. R.: Cervical rib. Ann. Surg., 1927, 85, s. 839.

2. **Horattas, M. C., Wright, D. J., Fenton, A. H. et al.:** Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity: Report of a series and review of the literature. *Surgery*, 1988, 104, s. 561-567.
3. **Paget, J.:** *Clinical Lectures and Essays*. London, Longmans Green & Co, 1875.
4. **von Schroetter, L.:** Erkrankungen der gefasse. In: *Nathnagel Handbuch der Pathologie und Therapie*. Vienna, Holder, 1884.
5. **Hughes, E. S. R.:** Venous obstruction in the upper extremity. *Int. Abstr. Surg.*, 1949, 88, s. 89-127.
6. **Gloviczki, P., Kazmier, F. S., Hollier, L. H.:** Axillary-subclavian venous occlusion: The morbidity of a non-lethal disease. *J. Vasc. Surg.*, 1986, 4, s. 333-337.
7. **Harley, D. P., White, R. A., Nelson, R. J. et al.:** Pulmonary embolism secondary to venous thrombosis of the arm. *Am. J. Surg.*, 1984, 147, s. 221-224.
8. **AbuRahma, A. F., Sadler, D., Stuart, P. et al.:** Conventional versus thrombolytic therapy in spontaneous (effort) axillary-subclavian vein thrombosis. *Am. J. Surg.*, 1991, 161, s. 459-465.
9. **AbuRahma, A. F., Short, Y. S., White, J. F. et al.:** Treatment alternatives for axillary-subclavian thrombosis: Long-term follow-up. *Cardiovasc. Surg.*, 1996, 4, s. 783-787.
10. **Sanders, R. J., Haug, C.:** Review of arterial thoracic outlet syndrome with a report of five new instances. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1991, 173, s. 415-425.
11. **Durham, J. R., Yao, J. S. T., Pearce, W. H. et al.:** Arterial injuries in the thoracic outlet syndrome. *J. Vasc. Surg.*, 1995, 21, s. 57-70.
12. **Scher, L. A., Veith, F. J., Haimovici, H.:** Staging of arterial complications of cervical rib: Guidelines for surgical management. *Surgery*, 1984, 95, s. 644-649.
13. **Pairolero, P. C., Walls, J. T., Payne, W. S. et al.:** Subclavian-axillary artery aneurysms. *Surgery*, 1981, 90, s. 757-763.
14. **McLafferty, R. B., Edwards, J. M., Taylor, L. M. et al.:** Diagnosis and long-term clinical outcome in patients diagnosed with hand ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 1995, 22, s. 361-369.

KNIHY

Čertík, B. et al.: ONEMOCNĚNÍ KAROTID A VELKÝCH CĚV AORTÁLNÍHO OBLUKU

Praha, Grada Publishing, 2005, 164 s., seznam zkratk, 210 obr., z toho 134 barevných, cena neuvedena. ISBN 80-247-1268-7.

Kniha středního formátu s tuhou vazbou je rozčleněna do 11 kapitol. První popisuje mimo anatomii větví aortálního oblouku a mozkové cirkulace patofyziologii mozkové ischemie a etiopatogenezi onemocnění tepen zásobujících mozek.

Druhá je zaměřena na symptomy a diagnostiku onemocnění velkých cév aortálního oblouku, její části jsou věnovány poruchám průchodnosti podklíčkových tepen, společných karotických tepen, aneuryzmatům v této lokalizaci, syndromu horní hrudní apertury a Takayasuově arteritidě. Symptomatologie a diagnostika onemocnění karotických tepen je ve stručném přehledu

ve 3. kapitole. Klinické manifestace ischemické mozkové příhody a jejich konzervativní léčba jsou stručně popsány v následující kapitole. V další kapitole, jejímž autorem je anesteziolog Dr. Machart, jsou diskutovány typy anestezie používané při operaci karotických tepen. Nejrozsáhlejší 6. kapitola je věnována chirurgii karotických tepen. Jsou uvedeny indikace pro chirurgické řešení stenóz a diskutovány indikace k výkonu u tandemových stenóz, restenózy po endarterektomii a dalších stavů. Detailně jsou pak popsány a bohatě dokumentovány techniky chirurgických výkonů na karotidách: podélné endarterektomie, everzní endarterektomie, modifikované everzní endarterektomie, náhrady a parciální resekce karotické tepny. Perioperační komplikace uvedených výkonů, pooperační péče a dispenzarizace jsou náplní 7. kapitoly. Indikace k výkonům na velkých cévách aortálního oblouku a jejich technika jsou popsány v následující kapitole. Endovaskulární léčba poruch průchodnosti větví aortálního oblouku, verteb-

rálních a karotických tepen jsou uvedeny v kapitole 8., jejímž autorem je plzeňský intervenční radiolog Dr. Novák. V další kapitole jsou diskutována otevřená a tupá poranění cév aortálního oblouku a karotických tepen. V závěrečné části jsou uvedena data nemocných operovaných ve fakultní nemocnici v Plzni za období posledních 3 let, technika použitých výkonů a její výsledky.

Monografie podává stručný přehled diskutované problematiky, detailně jsou uvedeny a dokumentovány techniky chirurgických výkonů na karotických tepnách. Je doplněna řadou fotografií a schémat. Kvalita barevného provedení perioperačních fotografií je bohužel dosti špatná a jinak přehledné a moderní učebnici to ubírá na kvalitě.

Kniha nenahrazuje monografii cévní chirurgie, je určena širšímu okruhu čtenářů – především pro cévní chirurgy, angiology, intervenční radiology a angiology, internisty.

*Karel Goričan
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Syndrom horní duté žíly – možnosti intervenční léčby

Beran S.

II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Syndrom horní duté žíly je relativně častou komplikací pacientů s maligním onemocněním plic a mediastina. Za standardní terapii je považována radioterapie a chemoterapie. V posledních 20 letech se stále častěji užívají endovaskulární intervenční metody – implantace stentů a lokální trombolýza, které jsou účinnější a efektivnější v léčbě obstrukce či stenózy horní duté žíly.

Klíčová slova: syndrom horní duté žíly, stent, trombolýza.

SUMMARY

Beran S.: Superior Vena Cava Syndrome – Potential of the Intervention Therapy

Superior vena cava syndrome is a relatively frequent complication in patient with lung or mediastinal cancer. Standard treatment is usually based on radiotherapy or chemotherapy. In the previous 20 years the use of endovascular methods became increasingly important including stent implantation and local thrombolysis. These methods appear to be more effective in the treatment superior vena cava obstruction or stenosis.

Key words: superior vena cava syndrome, stent, thrombolysis.

Be.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 349–352.

Syndrom horní duté žíly je souhrn symptomů způsobených zhoršením toku krve skrze horní dutou žílu (HDŽ) do pravé síně a s tím související městnání krve v horní polovině těla. Byl poprvé popsán Williamem Hunterem v roce 1757 u pacienta s výduťí hrudní aorty (1).

ANATOMIE HORNÍ DUTÉ ŽÍLY

HDŽ je tenkostěnná céva v horním mediastinu délky přibližně 6–8 cm, konstituuje se ze dvou brachiocefalických žil a vlévá se do pravé síně. Je v úzkém kontaktu s tracheou a pravým bronchem, aortou, plicnicí a tymem. Dále je HDŽ obklopena lymfatickými uzlinami. Dorzálně se do HDŽ vlévá vena azygos, která může být důležitou kolaterálou v případě obstrukce HDŽ (2, 3).

ETIOLOGIE

Příčiny útlaku horní duté žíly se v průběhu let změnily. Jestliže do poloviny minulého století byl syndrom způsoben zejména útlakem tuberkulózními a syfilitickými výduťemi hrudní aorty (4), v dnešní době je více než z 80 % způsoben pokročilým maligním onemocněním, a to na prvním místě bronchogenním karcinomem, zejména malobuněčným, dále non-Hodgkinským lymfomem (NHL) a metastatickým postižením mediastina (5, 6). Vzácnějšími příčinami jsou karcinom štítné žlázy a tymom. Může se jednat pouze o zevní kompresi HDŽ, případně trombózu nasedající na stenózu anebo přímé prorůstání tumoru do cévy. Přibližně 5–15 % pacientů s bronchogenním karcinomem a 3–8 % pacientů s NHL

vyvine syndrom HDŽ (7). Benigní etiologie je vzácnější příčinou syndromu HDŽ, vyskytující se přibližně v 15–20 % všech případů (6, 7), ale vzhledem ke vzrůstající frekvenci zavádění centrálních žilních katetrů a stimulačních elektrod není trombóza HDŽ asociovaná s žilními katetry a kardiostimulačními elektrodami vzácností. Naopak vzácnou jednotkou je fibróza mediastina, vzniklá nejčastěji po předchozí radioterapii plic a mediastina (8).

KLINICKÝ OBRAZ

Symptomy syndromu HDŽ vyplývají ze žilního městnání v drenovaných oblastech. Závažnost syndromu závisí na rychlosti vzniku a trvání obstrukce HDŽ a s tím spojenou možností dilatace kolaterálního oběhu. Dále závisí na lokalizaci obstrukce. Při uzávěru nebo stenóze nad vústěním vény azygos je přes tuto cévu zajištěn kolaterální oběh, na rozdíl od obstrukce pod vústěním vény azygos (9).

Žilní hypertenze může způsobit bolesti hlavy, poruchy visu, pocity tlaku v krku a hlavě, závratě, synkopy a kašel. Z viditelných příznaků syndromu HDŽ jsou nejčastější otoky obličeje, krku a paží, viditelné dilatované žíly krku a horních končetin, cyanóza rtů a obličeje a v konečném stadiu i ztráta vědomí s komatem (10, 11).

DIAGNÓZA

Při plně vyjádřeném syndromu nečiní diagnóza potíže již z anamnézy a fyzikálního vyšetření. Diagnóza může být doplněna množstvím neinvazivních i invazivních vyšetřovacích metod.

Rentgen srdce a plic může zobrazit rozšíření mediastina, pleurální výpotek a mediastinální nebo hilový tumor, zejména vpravo (6). Občas může být viditelná i dilatace vény azygos (12).

Duplexní ultrasonografické vyšetření je neinvazivní vyšetřovací metoda, která sice nedokáže přímo zobrazit horní dutou žílu, ale dobře zobrazí podklíčkové a eventuálně i brachiocefalické žíly a z nepřímých známek, jako je dechová variabilita krevního toku či dilatace při Valsalvově manévru, může vyslovit podezření na centrální obstrukci.

Vyšetření počítačovým tomografem (CT) je neinvazivní vyšetření, které zobrazí podrobně anatomické struktury, příčinu a rozsah obstrukce a kolaterálního oběhu.

Nukleární magnetická rezonance umožňuje kvalitnější zobrazení anatomických struktur než CT vyšetření, v našich podmínkách je však stále omezeně dostupná a například u pacientů s implantovaným pacemakerem je kontraindikována.

Kontrastní flebografie zůstává v diagnostice zlatým standardem. Umožňuje zobrazení výše a rozsahu obstrukce, kolaterálního řečiště a eventuálně přítomnost trombů. Současně je na specializovaných pracovištích možno provést endovaskulární intervenci. Z flebografických vyšetření vychází i Standfordova-Dotyho klasifikace typů obstrukce: I. typ: stenóza HDŽ <90 % a průchodná v. azygos, II. typ: stenóza HDŽ 90–100 % a průchodná v. azygos, III. typ: stenóza HDŽ 90–100 % s reverzním prouděním v průchodné v. azygos a IV. typ: obstrukce HDŽ a jejích přítoků (3). Nevýhodami flebografického vyšetření zůstává invazivita a nutnost užití kontrastní látky.

Dalšími metodami k vyšetření etiologie základního onemocnění jsou bronchoskopie, punkce pleurálního výpotku a mediastinoskopie.

LÉČBA

Léčba syndromu horní duté žíly závisí na příčině obstrukce, závažnosti symptomů, prognóze a přání pacienta.

Farmakoterapie

Kromě elevace horní poloviny těla jsou používána diuretika a kortikosteroidy s cílem navození regrese otoku a antikoagulační terapie k zabránění progresi trombózy. Tato léčebná opatření však mají velmi omezený klinický efekt (10, 13).

Radioterapie, chemoterapie

V případě maligní etiologie syndromu HDŽ je radioterapie, chemoterapie nebo jejich kombinace základem léčby v závislosti na histologickém typu tumoru. Bronchogenní karcinom je hlavním příčinou stenózy nebo obstrukce HDŽ, většina studií se proto věnuje této nozologické jednotce. Radioterapie u radiosenzitivních a chemoterapie u chemosenzitivních tumorů patří ke standardní léčbě, vede k symptomatické úlevě zmenšením objemu nádorové tkáně. Efekt radioterapie se pohybuje v rozmezí 46–90 % v průběhu 2 týdnů (14–16) a efekt chemoterapie se udává v rozmezí 62–80 % v léčbě malobuněčného bronchogenního karcinomu (17, 18). Užívá se též kombinace obou léčebných postupů (17). Analýza z Cochrane Clinical Trials Registru zahrnující 2 randomizované a 44 nerandomizované studie v léčbě obstrukce HDŽ při bronchogenním karcinomu plic udává v případě malobuněčného karcinomu plic efekt chemoterapie a/nebo radioterapie v regresi obtíží syndromu HDŽ v 77 % se 17 % rekurencí. U nemalobuněčných variant bronchogenního karcinomu vedla chemoterapie a/nebo radioterapie k ústupu obtíží pouze v 60 % s rekurencí v 19 %. Tyto tradiční postupy vedou ke klinickému efektu v odstupu 2–4 týdnů (17, 19, 20).

Chirurgická léčba

Bypassová operace byla donedávna jedinou léčebnou alternativou v případě selhání konzervativní terapie s velmi dobrou dlouhodobou průchodností a stále zůstává alternativou v případě selhání endovaskulární léčby anebo v případě možnosti radikální resekce tumoru. Vzhledem k velmi dobré dlouhodobé průchodnosti – 88 % průchodných bypassů s průměrnou délkou sledování téměř 11 let (20) je některými autory preferovanou volbou v případě benigních příčin syndromu HDŽ (21–24). U pacientů s maligním onemocněním v celkově nedobrému stavu je nevýhodou nutnost sternotomie.

Implantace stentu, lokální trombolýza

Historie užití kovových stentů v horní duté žíle se datuje od roku 1986, kdy Charnsangajev poprvé provedl úspěšnou angioplastiku HDŽ s implantací stentů u 7 psů s mediastinální fibrózou (25). Od té doby se metoda stala vhodnou alternativou ke standardní léčbě. Technický úspěch se ve většině publikovaných prací pohybuje v rozmezí 90–100 % s následným rychlým klinickým efektem. Ve výše uvedené metaanalýze z Cochrane Clinical Trials Registru implantace stentu vedla k ústupu obtíží v 95 % s rekurencí syndromu HDŽ v 11 %, ale další rekanalizace byla možná ve většině případů, dlouhodobá průchodnost byla proto 92 % (17). Implantace stentu je v případě rozsáhlé trombózy HDŽ kombinována s lokální trombolýzou. Kee ve své práci provedl lokální trombolýzu u 27 pacientů s akutní trombózou HDŽ maligní etiologie, která samostatně vedla k rekanalizaci u 4 pacientů (15 %) a ve zbylém procentu byla následována implantací stentu. V průběhu lokální trombolýzy jeden pacient s malobuněčným karcinomem plic zemřel na plicní embolii trombotických a nádorových hmot (26). Další práce měly podobný nebo lepší technický a klinický efekt (27–31). Výhodou endovaskulární terapie je i rychlost – klinický efekt se dostává v krátkém časovém intervalu 2–4 dnů (26–31).

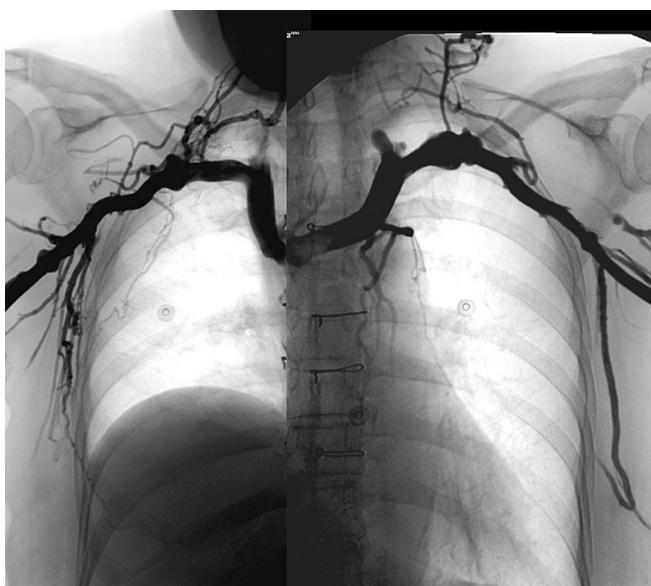
Provedení lokální trombolýtické terapie před vlastní implantací stentu zmenšuje množství trombotického materiálu, který by mohl při vlastní proceduře embolizovat, rozpuštění trombotických hmot odkrývá příčinu uzávěru HDŽ, a tím i redukuje množství a délku stentů nutných k rekanalizaci uzávěru, což je kromě jiného i nezanedbatelný ekonomický přínos (26). Nevýhodou této terapie je jistě zvýšené riziko krvácivých komplikací u pacientů, kteří mají vzhledem ke své základní nádorové diagnóze zvýšené riziko potenciálně fatálního krvácení. V publikovaných pracích se fatální krvácivé komplikace v průběhu lokální trombolýzy vyskytují v 0–5 %, pouze v jedné malé práci s 10 pacienty komplikace dosáhly 10 % (1 pacient zemřel) (26–31).

VLASTNÍ ZKUŠENOSTI

V období od října roku 2002 do prosince 2004 byli na jednotku angiologické intenzivní péče 2. interní kliniky kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha přijati 3 pacienti s akutně vzniklým syndromem horní duté žíly maligní etiologie. Dva pacienti již absolvovali na jiném pracovišti neúspěšně léčbu – 1x aplikována systémová trombolýza a 1x provedena perkutánní aspirační trombektomie, bez většího efektu. Etiologicky se jednalo o recidivu maligního tymomu, Ewingův sarkom a adenokarcinom žaludku. Trombóza HDŽ u pacienta s Ewingovým sarkomem byla asociována se zavedeným centrálním žilním katetrem.

Intervenční výkon

Po předchozí sonografické nebo CT verifikaci uzávěru horní duté žíly v lokální anestezii pod sonografickou nebo RTG kontrolou jsme punktovali bilaterálně venu brachialis a Seldingerovou technikou zavedli 6F pouzdro. Přes zavedená pouzdra jsme provedli flebografii k ozřejmění charakteru a rozsahu postižení. Ve všech třech



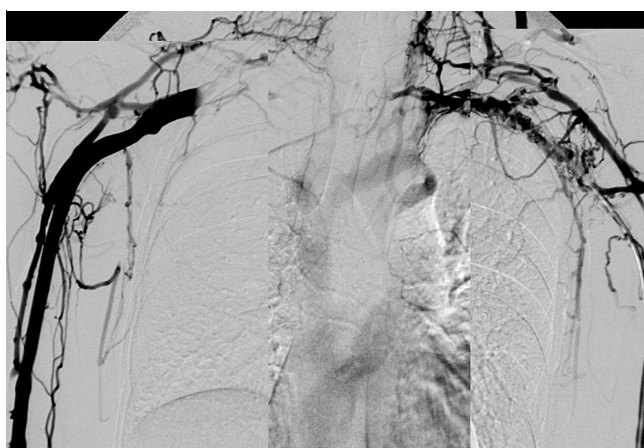
Obr. 1. První pacient: flebografie z obou brachiálních žil, kompletní uzávěr HDŽ, v soutoku brachiocefalických žil je trombus



Obr. 2. První pacient po 22 hodinách lokální trombolýzy (částečná rekanalizace HDŽ s reziduálními tromby)



Obr. 3. První pacient po 44 hodinách lokální trombolýzy a implantaci 2 samoexpandibilních stentů



Obr. 4. Druhý pacient: flebografie z obou brachiálních žil, vlevo trombóza vena axillaris, oboustranně jsou uzavřeny subklaviální žíly a obě brachiocefalické žíly, velmi špatně se plní horní dutá žíla



Obr. 5. Druhý pacient po 60 hodinách lokální trombolýzy a oboustranné implantaci 2 samoexpandibilních stentů na rozhraní subklaviálních a brachiocefalických žil (vpravo v subklaviální žíle reziduální trombóza, kontrastní látka však velmi dobře odtéká z periferie)

případech byla přítomna trombóza a kompletní uzávěr HDŽ, první pacient měl průchodné brachiocefalické žíly (obr. 1, 2, 3), druhý pacient měl trombózu HDŽ obou brachiocefalických i podklíčkových žil a jednostrannou trombózu vena axillaris sin (obr. 4, 5) a třetí pacient měl trombózu HDŽ a levé brachiocefalické žíly. Aplikován byl heparin 5000 j i.v. a přes zavedená pouzdra z obou stran byly zavedeny po měkkém hydrofilním vodiči katetry s postranními otvory k lokální trombolýze do krevní sraženiny. Standardně užíváme rekombinantní aktivátor tkáňového plazminogenu (rt-PA, Actilyse®, alteplazum) v celkové dávce 1 mg/hod do katetrů a do zavedeného pouzdra aplikujeme heparin v počáteční dávce 1250 j./hod. s úpravou dle APTT s cílovou hodnotou v rozmezí 2–3násobku normálních hodnot. Kontrolní flebografické vyšetření provádíme v intervalu 12–24 hodin k posouzení efektu léčby a repozici zavedených katetrů. Celková doba lokální trombolýzy byla průměrně 47,6 hodin (38 až 60 hodin), v jednom případě vedla lokální trombolýza samostatně k úplnému zprůchodnění žilního

řečiště a ve dvou případech následoval intervenční výkon – implantace stentů do HDŽ nebo do brachiocefalických žil a podklíčkové žíly. Ve všech případech došlo k rychlé regresi otoku horní poloviny těla a ústupu subjektivních obtíží. Po výkonu jsme u všech pacientů pokračovali v antikoagulační léčbě nízkomolekulárním heparinem s následnou warfarinizací. Během lokální trombolýzy a pobytu na našem oddělení (průměrně 6,6 dní) nedošlo u žádného pacienta ke komplikacím. V dalším sledování 2 pacienti zemřeli – jeden po 2 týdnech od výkonu na nitrolební krvácení při mozkové metastáze (při terapii nízkomolekulárním heparinem) a druhý pacient zemřel po 3 měsících na progresi maligního onemocnění. Třetí pacient je nyní již 25 měsíců bez klinických známek recidivy syndromu HDŽ a stejně tak i dle provedených vyšetření jsou intervenované žíly průchodné.

ZÁVĚR

Syndrom horní duté žíly je relativně častou komplikací u pacientů s maligním onemocněním plic a mediastina. Standardní léčba radioterapií nebo chemoterapií je úspěšná v širokém rozmezí 45–80 %, klinický efekt však nastává až po 2–4 týdnech. Endovaskulární léčba – implantace stentu – je v případě krátkých lézí vysoce efektivní metoda s technickou i klinickou úspěšností 90–100 % s rychlým efektem léčby. Při rozsáhlé trombóze HDŽ a žil drenujících horní polovinu těla je vhodnou metodou lokální trombolýza s následnou angioplastikou a eventuálně implantací stentů. Riziko fatálního krvácení při lokální trombolýze je dle publikovaných prací 4–10 %. Narozdíl od radioterapie umožňuje endovaskulární léčba reintervenci při recidivě syndromu HDŽ. Nevýhodou je cena intervenčního výkonu, ale ve srovnání s celkovou cenou léčby pacientů s maligním onemocněním se jedná pouze o zlomek vynakládané částky.

Chirurgická léčba je alternativou v případě selhání konzervativní a intervenční terapie nebo u pacientů s benigními příčinami obstrukce horní duté žíly.

Zkratky

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastický test
 CT – počítačová tomografie
 HDŽ – horní dutá žíla
 NHL – non-Hodginský lymfom
 rt-PA – rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu

LITERATURA

1. **Hunter, W.:** The history of an aneurysm of the aorta with some remarks on aneurysms in general. *Med. Obs. Inq (Lond)*, 1757, 1, s. 323-357.
2. **Skinner, D. B., Alzman, E. W., Scannell, J. G.:** The challenge of superior vena caval obstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1965, 49, s. 8244-8253.
3. **Standford, W., Doty, D. B.:** The role of venography and surgery in the management of patients with superior vena cava obstruction. *Ann. Thorac. Surg.*, 1986, 41, s. 158-163.
4. **Mcintire, F., Sykes, E. M. Jr.:** Obstruction of the superior vena cava: A review of the literature and report of two personal cases. *Ann. Intern. Med.*, 1949, 30, s. 925-960.
5. **De Louge, G., Rigsby, L.:** Evaluating the superior vena cava syndrome. *J. Am. Med. Assoc.*, 1981, 245, s. 951-953.
6. **Parish, J. M., Marschke, R. F. Jr., Dines, D. E. et al.:** Etiologic consideration in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, 1981, 56, s. 407-413.
7. **Nieto, A. F., Doty, D. B.:** Superior vena cava obstruction: Clinical syndrome, etiology, and treatment. *Curr. Probl. Cancer*, 1986, 10, s. 441-484.

8. **Gray, B. H., Olin, J. W., Graor, R. A. et al.:** Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome. *Chest*, 1991, 99, s. 54-59.
9. **Bhimji, S.:** Superior vena cava syndrome. *Hospital Physician*, 1999, 1, s. 42-63.
10. **Baker, G., Barnes, H.:** Superior vena cava syndrome: etiology, diagnosis and treatment. *Am. J. Crit. Care*, 1992, 1, s. 54-61.
11. **Kalra, M., Gloviczki, P., Andrews, J. C. et al.:** Open surgical and endovascular treatment of superior vena cava syndrome caused by nonmalignant disease. *J. Vasc. Surg.*, 2003, 38, s. 215-223.
12. **LagunaDel Estal, P., Gazapo Navarro, T., Murillas Angoitti, J. et al.:** Superior vena cava syndrome: A study based on 81 cases. *Ann. Med. Interna*, 1998, 15, s. 470-475.
13. **Escalante, C. P.:** Causes and management of superior vena cava syndrome. *Oncology*, 1993, 7, s. 61-68.
14. **Armstrong, B. A., Perez, C. A., Simpson, J. R. et al.:** Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1987, 13, s. 531-539.
15. **Davenport, D., Ferree, C., Blake, D. et al.:** Response of superior vena cava syndrome to radiation therapy. *Cancer*, 1976, 38, s. 1577-1580.
16. **Ghosh, B. C., Clifton, E. E.:** Malignant tumors with superior vena cava obstruction. *NY State J. Med.*, 1973, s. 283-289.
17. **Urban, T., Lebedu, B., Chastang, C. et al.:** Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. *Arch. Intern. Med.*, 1993, 153, s. 384-387.
18. **Wurschmidt, F., Bunemann, H., Heilmann, H. P.:** Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multi-variate analysis of prognostic factor in 408 cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995, 33, s. 77-82.
19. **Rowll, N. P., Gleeson, F. V.:** Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin. Oncol.*, 2002, 14, s. 338-351.
20. **Nicholson, A. A., Ettles, D. F., Arnold, A. et al.:** Treatment of malignant vena cava obstruction: metal stents or radiation therapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 1997, 8, s. 781-788.
21. **Doty, J. R., Flores, J. H., Doty, D. B.:** Superior vena cava obstruction: bypass using spiral vein graft. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, 67, s. 1111-1116.
22. **Doty, D. B., Doty, J. R., Jones, K. W.:** Bypass of superior vena cava. Fifteen years' experience with spiral vein graft for obstruction of superior vena cava caused by benign disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1990, 99, s. 889-895.
23. **Doty, D. B.:** Bypass of superior vena cava: Six years' experience with spiral vein graft for obstruction of superior vena cava due to benign and malignant disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983, 1, s. 326-338.
24. **Yellin, A., Rosen, A., Reichert, N., Lieberman, Y.:** Superior vena cava syndrome: The myth-the facts. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141, s. 1114-1118.
25. **Charnsangajev, C., Carrasco, C., Wallace, S. et al.:** Stenosis of the vena cava: preliminary assessment of treatment with expandable metallic stents. *Radiology*, 1986, 161, s. 295-298.
26. **Kee, S. T., Kinoshita, L., Razavi, M. K. et al.:** Superior vena cava syndrome: treatment with catheter-directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology*, 1998, 206, s. 187-193.
27. **Dyet, J. F., Nicholson, A. A., Cook, A. M.:** The use of the Wallstent endovascular prosthesis in the treatment of malignant obstruction of the superior vena cava. *Clin. Radiol.*, 1993, 48, s. 381-385.
28. **Thony, F., Moro, D., Witmeyer, P. et al.:** Endovascular treatment of superior vena cava obstruction in patients with malignancies. *Eur. Radiol.*, 1999, 9, s. 965-971.
29. **Wilson, E., Lyn, E., Lynn, A. et al.:** Radiological stenting provides effective palliation in malignant central venous obstruction. *Clin. Oncol.*, 2002, 14, s. 228-232.
30. **Zhang, F., Wu, P., Huang, J.:** Treatment of superior vena cava syndrome in cancer patients with intravascular stent and local thrombolysis. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2000, 22, s. 507-509.
31. **GMathias, K., Jager, H., Willaschek, J. et al.:** Interventional radiology in central venous obstructions. Dilatation, stent implantation, thrombolysis. *Radiologie*, 1998, 38, s. 606-613.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Prevence trombembolické nemoci ve vnitřním lékařství

Karetová D., Chochola M., Linhart A.

II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Vznik flebotrombózy (FT) a následné plicní embolie (PE) je nejčastěji vnímán v souvislosti s léčbou chirurgických nemocných. Nicméně je známo, že 50–70 % symptomatických trombembolických příhod vzniká u nechirurgických pacientů. Hospitalizace pro akutní interní chorobu je nezávislým faktorem vzniku trombembolizmu a je spojena s 8násobným zvýšením relativního rizika žilní trombózy. Proto adekvátní posouzení rizika trombembolické nemoci (TEN) u každého jedince a zavedení dostupné účinné tromboprolaxe dává možnost zlepšení prognózy interně nemocného. Nejúčinnějším a nejsnazším způsobem farmakologické profylaxe je subkutánní aplikace některého z nízkomolekulárních heparinů. Pouze u menšiny nemocných vystačíme s mechanickými metodami prevence. Jak dlouho tromboprolaxi u interně nemocných provádět, není dosud jasné a je nutno se řídit měnícím se stavem nemocného.

Klíčová slova: interní choroby, trombembolická nemoc, prevence, nízkomolekulární hepariny.

SUMMARY

Karetová D., Chochola M., Linhart A.: Prevention of Thrombotic Disease in Internal Medicine

Although deep vein thrombosis is often considered to be associated with recent surgery, 50-70% of symptomatic thrombotic events occur in nonsurgical patients. Hospitalization for acute medical illness is independently associated with about eightfold increase in relative risk for venous thrombosis. Thus correct evaluation of risks for thrombotic disease in individual inpatient and appropriate prophylaxis offers the opportunity to improve the prognosis of acutely ill patient. The most efficient and easy way of pharmacologic prophylaxis is subcutaneous administration of low molecular weight heparin. Only in minority of patients mechanical methods of prevention are sufficient. The optimal duration of thromboprophylaxis in medical patients is unknown and we have to evaluate the changing conditions in each patient.

Key words: internal diseases, thrombotic disease, prevention, low molecular weight heparins.

Ka.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 353–357.

Žilní trombembolizmus (trombembolická nemoc – TEN) zůstává jednou z hlavních příčin úmrtnosti nemocných na interních odděleních (je příčinou až 10 % všech úmrtí u hospitalizovaných obecně). Větší pozornost se klade na prevenci TEN u chirurgických nemocných, kteří jsou vnímáni jako rizikovější, nicméně pouze čtvrtina úmrtí na trombembolickou příhodu v nemocnicích je u chirurgicky léčených pacientů.

Metody profylaxe TEN jsou více propracovány v chirurgii a klade se zde větší důraz na jejich bezpodmínečné dodržování. V interních oborech je situace složitější i vzhledem k heterogenitě nemocných, neexistuje jasná stratifikace nemocných a z ní se odvíjející postupy. Stále musíme počítat s tím, že žilní trombembolizmus s eventuálně fatálním průběhem se vyskytuje u 11–15 % tromboprolaxi nezajištěných nemocných na interních odděleních (1). Hospitalizace pro akutní zhoršení stavu z interních příčin je nezávislým rizikovým faktorem vzniku TEN a jde o 8násobné zvýšení relativního rizika jejího vzniku. Současně počet žilních trombóz na interních odděleních tvoří čtvrtinu všech příhod v obecné populaci (2).

Rizikové faktory vzniku trombembolizmu jsou známé. Proto se také dosud publikované skórovací systémy opírají převážně o množství přítomných rizik u daného pacienta. Nelze však problém zjednodušit pouze na kvantifikaci přítomných rizik, ale u nemocného na interním oddělení je důležité současně vyhodnotit

riziko vyplývající ze stávající choroby, pro kterou byl přijat, a riziko plynoucí z nutných léčebných metod. Navíc v průběhu hospitalizace se stav nemocného mění. Proto je pravděpodobně složitější na rozdíl od chirurgických oborů vytvořit jednoduché schéma a následně algoritmus profylaxe i striktně dodržovat.

JAK VELKÉ JE RIZIKO TEN A NAKOLIK JSME SCHOPNI JE PROFYLAXÍ SNÍŽIT?

Údaje máme k dispozici jak ze starších epidemiologických studií, tak ze studií srovnávajících různé metody tromboprolaxe z posledních let.

Velké epidemiologické studie zásadně přispěly k identifikaci rizikových faktorů (stavů) vedoucích ke vzniku žilní trombózy. Jako základní faktory jsou uváděny věk, hospitalizace, maligní proces, neurologické onemocnění s poruchou hybnosti končetin (paresy-plegie), varixy končetin a pozitivní anamnéza žilní trombózy nebo povrchní flebitidy, chronické srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc, trauma a obezita. Kromě těchto faktorů figurujících v epidemiologických studiích Heita a Samamy (3, 4) jsou známy i spouštěcí momenty vývoje trombózy – jakými jsou gravidita, cestování na dlouhé vzdálenosti, deteriorace celkového stavu provázená upoutáním na lůžko. Většina těchto stavů se vzá-

jemně kombinuje a zvyšuje celkové riziko (např. infekční onemocnění s horečkou a z toho plynoucí klid na lůžku).

Povědomí o riziku TEN u interně nemocných plyne i z klinických studií, porovnávacích různé metody profylaxe, zejména při kontrole placebem nebo v přítomnosti kontrolní – neintervenované skupiny. Incidence hluboké žilní trombózy v kontrolních skupinách se pohybuje mezi 10–30 %, při incidenci plicní embolie 1–6 % (1, 5). Absolutní incidenci trombóz je těžké v jednotlivých studiích porovnávat zejména s ohledem na různé typy detekce trombózy (přímá kontrastní flebografie – izotopová flebografie – duplexní sonografie v posledních letech). Navíc většina trombóz se vyskytuje v oblasti bérce, kde je diagnostika vždy nejsložitější.

RIZIKOVÉ FAKTORY ŽILNÍ TROMBÓZY

Při příjmu nemocných na interní oddělení je nutno na základě rodinné a osobní anamnézy při zjištění fyzikálního nálezu (obezita, varixy, parézy, tachypnoe apod.) vyhodnotit přítomnost počtu evidentních rizikových faktorů žilní trombózy a následně je zohlednit v kontextu diagnózy, která vede k přijetí pacienta:

Positivní anamnéza již prodělané flebotrombózy: Na základě údajů ze studie MEDENOX je tento údaj nejsilnějším prediktorem recidivy TEN, přičemž obdobně byl tento anamnestický údaj vyhodnocen i v jiných studiích – PREVENT, SIRIUS (4, 6, 7).

Přítomnost maligního onemocnění zvyšuje též významně riziko vzniku TEN. Nejvíce k trombóze disponují adenokarcinomy pankreatu, ovaria, prostaty, plic, prsu, žaludku, tlustého střeva, ledviny. Naopak kožní malignity nebo lymfomy riziko TEN zásadně nezvyšují.

Vyšší věk je nezávislým a neovlivnitelným faktorem vzniku trombózy. Tromboprotaxie se v různých studiích jeví jako nejefektivnější u nemocných nad 75 let věku.

Kongenitální nebo získané hyperkoagulační stavy (trombofilie) jsou jednoznačně spojeny se zvýšeným rizikem TEN, a proto je u těchto nemocných tromboprotaxie indikována. Problémem je, že většina nemocných nebyla nikdy hematologicky vyšetřena k odhalení tohoto problému. Jsme odkázáni většinou pouze na anamnestická data, která by mohla svědčit pro přítomnost vrozené trombofilie (nakupení trombembolické nemoci v rodině, opakovaně prodělané flebotrombózy a tromboflebitidy, trombózy v nezvyklých lokalizacích, trombózy bez jasného vyvolávajícího faktoru – tzv. idiopatické, opakované potraty apod.). Naopak získané trombofilní stavy jsou známy a lékař je musí zohlednit při plánování léčby, resp. rozsahu prevence TEN (myeloproliferativní stavy, nespecifické střevní záněty, nefrotický syndrom, revmatická onemocnění, medikace kortikoidy, hormonální kontraptivy, hormonální substituční léčbou v klimakteriu, septická onemocnění, pokročilé srdeční selhání a respirační insuficience, dehydratace atd.)

Přítomnost varixů dolních končetin a projevů chronické žilní nedostatečnosti: Některé studie popírají varikozitu jako nezávislý faktor zvyšující riziko trombembolické nemoci, ale již citované studie SIRIUS i MEDENOX varikozitu jako jasné riziko potvrzují.

Prolongovaná imobilita je dalším nepochybným nezávislým rizikovým faktorem.

Obezita je některými studii zpochybňována, ale většina dokládá vazbu mezi významnou obezitou (BMI větší než 30 kg/m²), přičemž riziko je dvojnásobné oproti neobézním. Studie vyhodnocující muže ve středním věku s pasem nad 100 cm našla dokonce 4násobný vzestup rizika TEN u obézních (8).

Gravidita (a peripartální období) je též rizikovým faktorem, ač jde o fyziologické stavy. Zejména v kombinaci s geneticky podmíněným trombofilním stavem se riziko TEN podstatně zvyšuje.

JAK „TROMBOGENNÍ“ JE CHOROBA, SE KTEROU NEMOCNÝ K HOSPITALIZACI PŘÍCHÁZÍ?

Kromě rizikových faktorů žilní trombózy zohledňujeme umocnění rizika danou diagnózou, resp. chorobou, pro kterou je nemocný do nemocnice přijat. Od stanovení diagnózy se odvíjí léčebný postup, který též může riziko TEN navýšit (např. nutnost zavedení centrálního žilního katetru k aplikaci léčiv apod.).

Kardiální postižení: Nejvýznamnějším rizikem vzniku žilní trombózy je přítomnost srdečního selhání – akutního, i zhoršení chronické formy. Zejména nemocní s pokročilými formami (NYHA III, IV), s městnavou formou selhání jsou ohroženi. Krom významně snížené mobility je dalším důležitým faktorem zvýšená krevní viskozita daná aplikací vyšších dávek diuretik. Naopak k příznivé změně došlo u nemocných s akutním infarktem myokardu, kde ve starších studiích dosahovala incidence TEN až 30 %. Nicméně v současnosti při obvyklé aplikaci protidiestičkových a antikoagulačně působících léků (eventuálně i trombolitik) se incidence zásadně snížila. K trombóze může dojít i po kompresi femorální tepny při vyndávání zavadečů v souvislosti s endovaskulárními výkony, kdy může být současně komprimována paralelně jdoucí žíla a pacient je obvykle upoután po výkonu mnoho hodin na lůžku.

Aktivní maligní proces: Žilní trombembolismus je nejobvyklejší komplikací léčby nádorů a druhou nejčastější příčinou smrti onkologicky nemocných. Uvádí se, že až 60 % nemocných s tumorem prodělá žilní trombózu. Důvodem je jak hyperkoagulační stav daný abnormálními hladinami a reaktivitou koagulačních faktorů, tak způsoby léčby (chirurgická, radioterapie a chemoterapie – s možným navozením endotelální dysfunkce, možným faktorem útlaku žil a stázy krve, dané též obvykle sníženou mobilitou nemocných), i pomůcky k aplikaci cytostatik dráždící žilní stěnu mohou trombózu v kontextu základní choroby lehce vyvolat (centrální žilní katetry, permanentní žilní porty apod.). Riziko je nejvyšší v aktivní fázi nemoci, ale zůstává u některých nemocných zvýšeno i dlouhodobě – užívají-li chronicky léky s trombogenním potenciálem (např. tamoxifen).

Plicní onemocnění: prevalence TEN u pacientů hospitalizovaných pro těžší plicní postižení se pohybuje od 8 do 25 %. Respirační insuficience u nemocných s pokročilou chronickou obstrukční plicní nemocí je významným rizikovým stavem, přičemž stoupá s nutností umělé plicní ventilace. Nemocní jsou pro dušnost málo mobilní a při chronickém cor pulmonale jsou v situaci nemocných s chronickou srdeční slabostí.

Nespecifické střevní záněty a jejich vazba na TEN nejsou ve všech studiích jednoznačné, nicméně studie SIRIUS ukázala trend k pozitivní vazbě. I další studie svědčí pro tuto pozitivní asociaci, ačkoliv mechanismus není jednoznačně objasněn (9).

Revmatické choroby jsou považovány za rizikový stav pro vznik trombózy daný základním charakterem choroby a způsobem léčby. Epidemiologická data ukazují, že incidence TEN je přibližně o 50 % vyšší u nemocných s revmatoidní artritidou a dvojnásobná je i kardiiovaskulární mortalita u těchto nemocných.

Neurologické choroby – cévní postižení mozku (CMP) je vysoce rizikovým stavem pro žilní trombembolismus, přičemž bez profylaxe by tuto komplikaci prodělalo až 50 %. Řada studií právě v této indikaci dokládá významnost tromboprotaxie pro snížení rizika vzniku TEN. Ačkoliv je zřejmý benefit profylaxe u ischemických iktů, u hemoragických je prevence trombózy u ležících komplikována, někteří neurologové se obávají i možnosti krvácení do ložiska. Optimální je možnost opakovaného vyšetření CT mozku k ozřejmení efektu léčby a vyloučení komplikace podávání antikoagulancií. Nemocní s poškozením míchy mají nejvyšší incidenci flebotrombózy, proto benefit z preventivního podávání heparinu je vysoký.

METODY PROFYLAXE TROMBEMBOLICKÉ NEMOCI VE VNITŘNÍM LÉKAŘSTVÍ

Intenzita profylaktických opatření bránících vzniku trombózy v nemocnicích by se měla opírat o rozbor rizik přítomných u nemocného v kontextu stávající choroby. Byla publikována řada modelů jak postupovat, nicméně v praxi se neužívají. Jednoduchý algoritmus stanovení rizika vytvořila na základě vyhodnocení významnosti různých rizikových faktorů ve vnitřním lékařství skupina Cohena (10) (tab. 1). Jednotlivé choroby a stavy byly do tohoto rozhodovacího schématu implementovány na základě jednoznačných důkazů o významnosti („evidence-based“) nebo na základě širokého konsenzu odborníků. Základní posouzení naléhavosti problému tkví v prvotním určení přítomnosti pro vznik trombózy rizikové diagnózy s následným vyhodnocením dalších přítomných rizik. Tomuto algoritmu by měli být podrobeni všichni nemocní starší 40 let akutně přijímaní pro zhoršení svého zdravotního stavu na interní oddělení s následným předpokládaným snížením mobility. Naopak nemocní mladší 40 let, u nichž hospitalizací nedojde k ovlivnění pohyblivosti nebo i starší, nemající žádnou z tzv. „rizikových“ diagnóz ani rizikový faktor trombózy, nemohou mít z eventuálního zavedení tromboprolfaktických opatření prospěch. I tento negativní závěr má svůj význam, protože v dnešní době se zdá, že naopak na některých pracovištích jsou farmakologické metody prevence TEN nadužívány. Teoreticky by mohlo

u těchto nemocných platit, že jsou někdy spíše ohroženi hemoragickými komplikacemi při podání neindikovaného antikoagulantia než trombolizmem bez profylaxe. Obdobně toto může nastat u nemocných, kde je sice farmakologická profylaxe na místě, ale podané dávky jsou neadekvátně vysoké a blíží se dávkám vyhrazeným léčbě již přítomné trombózy.

Tromboprolfaxe nízkomolekulárními hepariny i nefrakcionovaným heparinem

Tromboprolfaxe nízkomolekulárními hepariny (LMWH – low molecular weight heparin) i nefrakcionovaným heparinem (UFH – unfractionated heparin) je efektivní a bezpečná. Metaanalýza studií zahrnujících více než 15 000 nemocných shledala, že riziko flebotrombózy bylo sníženo o 56 % a klinicky diagnostikované plicní embolie o 58 % (11).

Oba typy heparinů se ukázaly být stejně efektivní, nicméně nyní preferované nízkomolekulární hepariny měly nižší četnost krvácení. Navíc podání jedenkrát denně je nepochybně pro pacienta i ošetřující personál komfortnější oproti nutnosti aplikace 3x denně u nefrakcionovaného heparinu. I menší riziko navození heparinem indukované trombocytopenie u nízkomolekulárních svědčí v jejich prospěch. LMWH jsou tedy preferovány především z důvodu bezpečného, pohodlného a účinného podávání.

Co se týče dávek, velké studie z poslední doby (MEDENOX a PREVENT) prokázaly, že účinné preventivní dávky v daných studiích byly 40 mg enoxaparinu a 5000 IU dalteparinu. Pokud by měl být použit UFH, pak v dávce 5000 IU 3x denně. Lze podat jakýkoliv z nízkomolekulárních heparinů, má-li ve své schválené indikaci prevenci trombolizmu, což mají všechny dostupné na trhu v České republice.

Nelze ale opomenout ani situace, kdy lékař z důvodu přítomnosti dalších chorob, nesmí farmakologickou profylaxi podat (tab. 2). Pak zbývají mechanické metody prevence.

Mechanické metody

Mechanické metody působí zabráněním žilní stázy. Užívají se jednak kompresivní metody bandáže – punčochy nebo elastická obinadla, jednak zařízení intermitentní pneumatické komprese (vliv na urychlení žilního toku díky periodické aplikaci tlaku kolem 40 mmHg na dolní končetiny, komprese obvykle po dobu 10 sekund v minutě). Nicméně vybavenost intermitentními kompresory v našich zařízeních je nevelká, u graduované elastické komprese narážíme na špatnou kvalitu v nemocnici dostupných pomůcek.

Tab. 2. Kontraindikace farmakologické trombolfaxe

- krvácení – aktivní nebo nekontrolované
- koagulopatie
- epidurální anestezie v posledních 12 hodinách
- hemoragický iktus
- přecitlivělost vůči heparinům
- heparinem indukovaná trombocytopenie
- ostatní relativně kontraindikované stavy spojené se zvýšeným rizikem krvácení: nekontrolovaná arteriální hypertenze, chirurgická recentní léčba, pokročilá renální insuficience

Tab. 1. Model stanovení rizika TEN ve vnitřním lékařství (upraveno dle Cohena (10))

ZÁKLADNÍ OTÁZKY?

Pacient nad 40 let?

- Akutní choroba vyžadující hospitalizaci?
- Předpokládaná imobilizace hospitalizací?

ANO, pak následující vyhodnocení:

zvláště rizikové diagnózy pro vznik TEN

- srdeční selhání
- akutní infarkt myokardu
- maligní onemocnění (aktivní)
- akutní infekční onemocnění
- plicní onemocnění: akutní exacerbace chronického, respirační insuficience
- revmatologické onemocnění (artritidy apod.)
- ischemický iktus
- paraplegie

Přítomnost rizikového faktoru TEN?

- pozitivní anamnéza již prodělané flebotrombózy/plicní embolizace
- pozitivní anamnéza maligní choroby
- věk nad 75 let
- významné varixy dolních končetin
- obezita
- hormonální léčba
- gravidita, peripartální období
- nefrotický syndrom
- dehydratace
- trombofilie
- trombocytóza

Má-li pacient kterýkoliv z výše uvedených rizikových faktorů nebo „rizikovou“ diagnózu, pak je **INDIKOVÁNA JEDNOZNAČNĚ FARMAKOLOGICKÁ TROMBOPROFLAXE.**

Další mechanickou pomůckou tromboembolické nemoci u extrémně rizikových nemocných jsou kavální filtry k zabránění plicní embolizace při potenciálním vzniku hluboké žilní trombózy, nicméně nepřítomnost validních dat, která by prokázala jejich účinnost v primární profylaxi, svědčí proti jejich užití.

K mechanickým metodám prevence lze přiřadit i časnou mobilizaci nemocných a adekvátní rehabilitaci jak na lůžku, tak posléze i rehabilitaci chůzí.

Mechanické metody by měly být využity vždy, pokud je antikoagulační léčba kontraindikována, a případně k antikoagulancím u vysoce rizikových pacientů.

Nefrakcionovaný heparin

Nefrakcionovaný heparin snižuje riziko TEN o 67 % (proti placebo), současně ovšem s dvoutřetinovým vzestupem rizika krvácení, zejména v oblasti ran. Existuje i metoda adjustace dávek standardního heparinu dle aPTT, přičemž počáteční dávkou je 3500 IU s.c. a další dávky se mění (± 500 j.) dle aPTT, s cílem udržet hodnotu na horní hranici normy. V současnosti je však tento způsob dávkování s opakovanou nutností monitorace opuštěn pro komplikovanost zakládající možnost chybování.

Nízkomolekulární hepariny

Nízkomolekulární hepariny vznikají depolymerizací nefrakcionovaného heparinu. Ve srovnání s UFH ovlivňují méně trombin, protože jejich molekula je krátká, a tedy neschopná se vázat současně na antitrombin i trombin. Výhodou je, že mohou být podávány jednou denně a heparinem indukovaná trombocytopenie po jejich aplikaci je vzácná. Jedinou nevýhodou proti nefrakcionovanému heparinu je jejich vyšší cena.

Selektivní inhibitory X. faktoru – pentasacharid (fondaparinux)

Selektivní inhibitory X. faktoru – pentasacharid (fondaparinux) je nový syntetický antikoagulační přípravek, který selektivně a silně brzdí působení aktivovaného X. koagulačního faktoru. Výhodné je, že se neváže na bílkoviny plazmy, má vynikající biologickou dostupnost (až 100%), lineární kinetiku nezávislou na dávce, nejvyšší koncentrace (C_{max}) dosahuje po 2 hodinách, eliminační poločas je 15–20 hodin, je metabolicky neutrální, vylučuje se nezměněn výlučně močí a má nízkou interindividuální variabilitu. Podává se podkožně v jedné denní dávce, bez nutnosti rutinní monitorace, neovlivňuje funkci destiček a není ani neutralizován destičkovým faktorem 4.

Efektivita byla porovnávána vůči enoxaparinu převážně v ortopedických indikacích. Existuje i studie u interních nemocných, kdy 2,5 mg podaných subkutánně jedenkrát denně bylo dvojitě slepě porovnáváno s placebem. Flebotrombóza se vyskytla

u 10,5 % placebem léčených a 5,6 % na fondaparinuxu, stejně tak fondaparinux zamezil fatálním plicním embolizacím (5 vzniklo na placebo, žádná při aktivní prevenci). Frekvence krvácení při léčbě nestoupla (12).

Přímé trombinové inhibitory

Přímé trombinové inhibitory – většina z původně zkoumaných jsou přípravky k parenterální aplikaci (hirudin, argatroban, melagatran). Budoucnost patří perorálním, jakým byl například ximelagatran (Exanta[®]), u kterého bylo ale původně nadějně zkušební ukončeno pro hepatotoxický vliv. Vyvíjejí se však další přípravky z této skupiny.

ZÁVĚR

U akutně nemocných přijímaných na interní oddělení bychom u všech měli zvážit výši rizika vzniku tromboembolické nemoci a z toho vyvodit rozsah nutné tromboprofylaxe. Zvláště riziková jsou nemocní se srdečním selháním (chronickým nebo v rámci akutního infarktu myokardu), nemocní s maligním procesem vyžadující specifickou léčbu, nemocní s těžšími infekčními stavy, plicními chorobami – zejména v přítomnosti respirační insuficience, poruchami hybnosti z neurologických příčin, nemocní s myeloproliferativními stavy, nefrotickým syndromem a nespecifickými střevními záněty. Každý další přítomný rizikový faktor zvyšuje pravděpodobnost vzniku trombózy u daného jedince. Všem těmto nemocným má být podán nízkomolekulární heparin jedenkrát denně v preventivní dávce.

Nemáme data, která by nám řekla, jak dlouhé je optimální trvání aplikace tromboprofylaxe. Zde je nutno se řídit celkovým stavem nemocného – pokud je choroba zaléčena a stav zásadně zlepšen, navíc nemocný není dále upoután na lůžko, pak můžeme preventivní opatření ukončit.

Zkratky

- FT – flebotrombóza
- LMWH – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
- PE – plicní embolie
- TEN – tromboembolická nemoc
- UFH – nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin)

LITERATURA

1. **Leizorovicz, A., Cohen, A. T., Turpie, A. G. G. et al.:** Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 2004, 110, s. 874-879.
2. **Heit, J. A., O'Fallon, W. M., Petterson, T. M. et al.:** Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, s. 1245-1248.
3. **Heit, J. A., Siverstein, M. D., Mohr, D. N. et al.:** The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb. Haemost.*, 2001, 86, s. 452-463.
4. **Samama, M. M.:** An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the SIRIUS Study. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, s. 3415-3420.
5. **Bergmann, J. F., Caulin, C.:** Heparin prophylaxis in bedridden patients. *Lancet*, 1996, 348, s. 205-206.
6. **Alikhan, R., Cohen, A. T., Combe, S. et al.:** MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, s. 963-968.
7. **Vaitkus, P. T., Leizorovicz, A., Cohen, A. T. et al.:** PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb. Haemost.*, 2005, 93, s. 76-79.

Tab. 3. Incidence flebotrombózy u hospitalizovaných nemocných (dle Geertse (13))

Skupina nemocných	incidence (%)
interní medicína – upoutaní na lůžko	10–20
všeobecná břišní chirurgie	15–40
cévní mozkové příhody	20–50
neurochirurgie	15–40
fraktury končetin	20–70
ortopedie – náhrady kloubů	40–80
velká traumata	40–70
kriticky nemocní	10–80
poranění míchy	60–80

8. **Hansson, P. O., Eriksson, H., Welin, L. et al.:** Smoking and abdominal obesity. Risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, s. 1886-1890.
9. **Miehsler, W., Reinisch, W., Valic, E. et al.:** Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 2004, 53, s. 542-548.
10. **Cohen, A. T., Alikhan, R., Arcelus, J. I. et al.:** Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb. Haemost.*, 2005, 94, s. 750-759.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of Venous Thromboembolism. SIGN publication No. 62:
12. **Cohen, A. T., Davidson, B. L., Gallus, A. S.:** Fondaparinux for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *Blood*, 2003, 102, s. 15a.
13. **Geerts, W. H., Heit, J. A., Clagett, G. P. et al.:** Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001, 119 (Suppl.), s. 132S-175S.
14. **Geerts, W. H., Pineo, G. F., Heit, J. A. et al.:** Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126, s. 339S-400S.

KNIHY

Zbořil, V. et al.: **MIKROFLORA TRÁVICÍHO TRAKTU KLINICKÉ SOUVISLOSTI**

Praha, Grada Publishing a.s., 2005., 156 s., 22 tab., 11 obr., cena 175 Kč. ISBN 80-247-0584-2.

Lékařské veřejnosti dostává se do rukou útlá knížka. Jde o téma, které dosud v naší lékařské literatuře komplexně zpracováno nebylo.

Již v úvodní kapitole zaujme čtenáře pohled do historie lékařství, který svědčí pro to, že již ve starověku provázely tehdejší generace obtíže, spadající dnes do oblastí gastroenterologie. Často se ironizuje počátek některých prací počínajících slovy „Již staří Řekové...“ Ty autor pomíjí a vychází ze staroindického lékařství, ve kterém je při onemocnění trávicího traktu zvláště zdůrazňován význam skladby a celkového režimu výživy. Objevují se však zde již i první úvahy o existenci a působení střevních mikroorganismů. Středověké a zvláště novověké poznatky v tomto směru posunuly problematiku do sféry moderní vědy. Kapitola má 16 literárních citací, jimž věvodí otisk titulní strany principiální Escherichovy práce. Autor tohoto spisu neuvedl všechny literární prameny, které tuto problematiku řeší. Pro účel a rozsah tohoto spisu plně postačují a jsou velmi zajímavé.

Další kapitoly jsou logicky koncipovány, počínaje hlediskem fyziologie, patologie a patofyziologie až k řešení terapie.

Kapitola fyziologie mikroflóry trávicího traktu jedná o její strukturu, funkci, vývoji i změ-

nách v průběhu života člověka, vlivu mikroflóry střevní na motilitu a vaskularizaci střevní a zejména na stimulaci imunitního střevního systému. Text doplňuje 6 tabulek, 5 obrázků a 91 literárních citací ve třech samostatných úsecích.

V další kapitole je věnována pozornost patologii mikroflóry trávicího traktu, jejím obecným souvislostem a primárně patogenním a oportunním infekcím. Text doplňují 4 obrázky, 2 tabulky a 26 literárních citací.

Následuje rozbor otázek souvisejících s bakteriální translokací, jejich mechanismů, modelů i patofyziologií. Text doplňuje 1 obrázek, 1 tabulka a 28 literárních citací.

Stěžejní kapitolou je oddíl, věnující se ústřednímu tématu danému názvem knihy. V souvislostech mikroflóry trávicího traktu je podrobně rozebrána otázka jeho imunodeficientních stavů, infekčních onemocnění, idiopatických zánětů, otázky syndromu dráždivého tračníku a jiných funkčních digestivních onemocnění, kolorektálního karcinomu, močových infekcí ve vztahu k mikroflóře trávicího traktu a řady dalších onemocnění. Zajímavou a důležitou je i problematika změn střevní mikroflóry po různých typech resekcí chirurgických zákroků na trávicím traktu. Tato nejrozsáhlejší kapitola svědčí o velké zasvěcenosti autora do zvolené problematiky a přináší řadu původních, dosud nepopsaných poznatků. Provází ji 7 tabulek a velmi rozsáhlý, na osmi úsecích samostatně uvedený výčet 218 literárních citací.

Závěrečná kapitola přináší studii o modulaci mikroflóry trávicího traktu, popisující dietní vlivy

včetně mikrobiologické problematiky ve výživě, pozitivní i negativní vlivy antibiotik, definici a charakteristiku prebiotik a jiných preparátů s potenciálem prebiotické aktivity, přehled probiotik a dalších lékových a léčebných vlivů. Tematika prebiotik a probiotik je v posledních letech velmi aktuální a jejich význam pro správnou funkci nejen gastrointestinálního traktu stále roste. Tuto velmi zajímavou kapitolu doplňuje 1 obrázek, 6 tabulek a v pěti samostatných úsecích 97 literárních údajů.

Spis doc. Vladimíra Zbořila a jeho dvou spolupracovníků je originální publikací, ze které mohou čerpat nejen internisté a specialisté z oboru gastroenterologie, ale všichni lékaři, zejména lékaři praktičtí, kteří se většinou jako první setkávají se zdravotními obtížemi svých pacientů a mohou tak kvalitní odbornou informovaností zajistit jak včasnou terapii, tak převod na specializované pracoviště. Hlubšímu získání informací v dané problematice slouží i uvedení velmi početné literatury, pro studijní účely vhodně rozdělené do jednotlivých úseků studie, byť tento způsob poněkud narušuje celkový přehled o použité literatuře. Kniha nepostrádá ani úvodní přehled jednotlivých kapitol, seznam zkratk a závěrečný rejstřík užitých odborných pojmů s jejich stránkovým odkazem.

Publikaci lze jako v mnohém originální a potřebnou velmi přivítat do rukou lékařů (nejen specializovaných na gastroenterologii) i do všech lékařských knihoven.

Aleš Novotný
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Buergerova choroba

Chochola M., Márová K., Linhart A.

II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Buergerova choroba je neaterosklerotické segmentární zánětlivé onemocnění, které nejčastěji postihuje arterie a žíly malého a středního kalibru spolu s přiléhajícími nervy horních a dolních končetin. Je prokázán extrémně silný vztah mezi expozicí tabáku a TAO. Histopatologický nález je velmi variabilní a závisí na době trvání a stadiu onemocnění. Typické diagnostické známky jsou patrné v akutní fázi onemocnění nejlépe po provedení biopsie cévního segmentu postiženého povrchní, migrující tromboflebitidou. Histologickým nálezem v akutní fázi je okludující, hypercelulární, zánětlivý trombus s méně zánětlivě změněnou cévní stěnou. Buergerova choroba je typickým onemocněním mladých mužů, kuřáků. Nejčastěji se onemocnění projevuje před 40–45 rokem. Přestože vzrůstá počet žen, kuřaček, zůstává i nadále prevalence tohoto onemocnění u žen nízká. Onemocnění neumíme kauzálně léčit, i když je zkoušena řada terapeutických postupů – aplikace prostaglandinu, trombolýza, chirurgická léčba, angiogeneze. Za jedinou prokázanou strategii vedoucí k zastavení progresu onemocnění a k zabránění nutnosti amputace končetin je absolutní vyloučení abúzu tabáku v cigaretové i jiné formě.

Klíčová slova: trombangiitis obliterans, Buergerova nemoc, kouření, terapie.

SUMMARY

Chochola M., Márová K., Linhart A.: *Buerger's Disease*

Buerger's disease (Thromboangiitis obliterans – TAO) is a nonatherosclerotic, segmental inflammatory disease that most frequently affects the small and medium-sized arteries and veins in the upper and lower extremities. There exists an extremely strong association between heavy tobacco use and TAO. The histopathology of the involved blood vessels varies according to the chronologic stage of the disease at which the tissue sample is obtained for examination. The histopathology is most likely to be diagnostic at the acute phase of the disease. Buerger's disease typically occurs in young male smokers, with the onset of symptoms before the age of 40 to 45 years. Several published series have shown an increasing prevalence of the disease in women. There is little information on the use of intra-arterial thrombolytic therapy, prostaglandin therapy, or angiogenesis. Discontinuation of tobacco use is the mainstay of treatment. Patients who successfully stop smoking almost never need amputation.

Key words: thrombangiitis obliterans, Buerger's disease, smoking, treatment.

Cho.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 358–362.

Buergerova choroba (TAO – thrombangiitis obliterans) je neaterosklerotické segmentární zánětlivé onemocnění, které nejčastěji postihuje arterie a žíly malého a středního kalibru spolu s přiléhajícími nervy horních a dolních končetin (1). Poprvé bylo toto onemocnění popsáno již v roce 1879 von Winiwarterem. O 29 let později Leo Buerger provedl detailní popis patologických nálezů u 11 amputovaných končetin (2). Buergerova choroba se vyskytuje na celém světě. Na Středním a Dálném východě je výskyt častější ve srovnání se Severní Amerikou či západní Evropou (3). Prevalence onemocnění mezi pacienty s periferním arteriálním onemocněním se pohybuje od 0,5 do 5,6 % v západní Evropě, k 45–63 % v Indii, 16–66 % v Koreji a Japonsku, až k 80 % v Izraeli mezi Židy Aškenaziho původu (4). Typicky se onemocnění vyskytuje u mužů, kuřáků ve věku mezi 35–50 lety.

ETIOLOGIE

Přestože příčina vzniku onemocnění zůstává neobjasněna, předpokládá se účast některých imunologických mechanismů vedoucích k rozvoji onemocnění (5). Základním činitelem vedoucím ke

vzniku a progresi je expozice tabáku (6). Je prokázán extrémně silný vztah mezi expozicí tabáku a TAO.

TAO se od ostatních vaskulitid liší v řadě ukazatelů. Patologicky je prokázána přítomnost vysoce buněčného a infikovaného trombu. Reaktanty akutní fáze (sedimentace, C-reaktivní protein) jsou obvykle normální. Rovněž výsledky imunologických markerů (cirkulující imunokomplex, hladiny komplementu, kryoglobuliny), hladiny autoprotilátek (antinukleární protilátky a revmatoidní faktor) jsou normální či negativní, přestože imunitní reakce v intimě byla histologicky prokázána (7). Adar et al. (8) prokázali vyšší buněčnou senzitivitu ke kolagenu I. a III. typu, který je normálně přítomen v arteriích, u nemocných s TAO oproti nemocným s obliterující aterosklerózou či zdravými jedinci. Onemocnění je ve zvýšené míře přítomno u nositelů alel HLA A9 a HLA B5. Je porušena endotel-dependentní vazorelaxace periferních cév (9). V poslední době se objevují práce o výskytu TAO choroby u kuřáků kanabisu. Dle experimentu deriváty kanabisu delta-8, delta-9-tetrahydrokannabinoly výrazně indukují vazokonstrikci na periférii a mohou vyvolat podobný obraz jako při TAO (6, 9, 10).

PATOFYZIOLOGIE

Při TAO jsou postiženy tepny i žíly. Histopatologický nález je velmi variabilní a závisí na době trvání a stadiu onemocnění. Typické diagnostické známky jsou patrné v akutní fázi onemocnění nejlépe po provedení biopsie cévního segmentu postiženého povrchní, migrující tromboflebitidou. Histologickým nálezem v akutní fázi je okludující, hypercelulární, zánětlivý trombus s méně zánětlivě změněnou cévní stěnou. Přítomny jsou rovněž polymorfonukleární leukocyty, mikroabscesy a mnohojaderné velké buňky. Otázkou zůstává, zda prvotní je zánět či trombus. Přítomnost imunitní buněčné odpovědi ke kolagenu typu I a III, vyšší incidence HLA A9 a HLA B5 antigenů, zvýšené hladiny antielastinu u nemocných s TAO spíše svědčí o zánětlivé a imunologické podstatě onemocnění. Trombóza je spíše sekundárně způsobená ischemickými změnami progredujícími od adventicie do intimy. V subakutní fázi dochází k organizaci trombu v arteriích i vénách. Ve všech stádiích onemocnění zůstává struktura cévní stěny včetně lamina elastica interna intaktní, což umožňuje odlišení tohoto typu vaskulitidy od aterosklerózy a jiných systémových vaskulitid, při kterých je nápadné poškození lamina elastica interna i media (10). TAO typicky postižuje cévy malého a středního kalibru, nicméně jsou známy případy poškození i jiných oblastí jako tepny cerebrální, koronární, renální, mezenterické, pulmonální, pánevní aorty, ale i mnohočetné orgánové poškození je rovněž možné (11).

KLINIKA

TAO je typickým onemocněním mladých mužů, kuřáků. Nejčastěji se projevuje před 40–45 rokem. Přestože vzrůstá počet žen kuřáček, zůstává i nadále prevalence tohoto onemocnění u žen nízká. Nejčastěji se TAO projevuje jako ischemie distálních drobných arterií a vén. S progresí onemocnění jsou však postiženy i proximální arterie. Pacient obvykle přichází k lékaři pro klaudikace chodidel, nohou, rukou či předloktí. Bolesti chodidel či klenby jsou nejčastěji pokládány za ortopedický problém. S progresí onemocnění dochází k objevení se typických klaudikací, klidových bolestí nebo defektů na prstech nohou či rukou. Postiženy bývají dvě i více končetin, nejčastěji dolní. Ulcerace nejsou přítomny u 25 % nemocných. Arteriální pulzace jsou hmatné v závislosti na stupni onemocnění. Pulzace na a. femoralis a a. axillaris jsou obvykle normálně hmatné, distální pulzace na a. radialis, ulnaris, tibialis posterior, dorsalis pedis chybí (12). Přibližně ve 40 % případů se před objevením příznaků onemocnění vyskytují povrchové, převážně migrující tromboflebitidy (obr. 1) (13). Ve stejném procentu případů je přítomen Raynaudův fenomén. TAO neovlivňuje délku života, ve srovnání s aterosklerózou má dokonce příznivější dlouhodobou prognózu.

LABORATORNÍ A ANGIOGRAFICKÉ NÁLEZY

U TAO neexistují specifické laboratorní testy, které by potvrdily diagnózu. Doporučuje se vyšetření krevního obrazu spolu s diferencíalem, jaterních testů, funkce ledvin, opakovaný rozbor moči, glykémie, reaktantů akutní fáze, antinukleárních protilátek, revmatoidního faktoru, komplementu a sérologických markerů k vyloučení CREST syndromu (kalcinóza, Raynaudův fenomén, dysfunkce jícnu, sklerodaktylie a teleangiectázie) a sklerodermie (anticentromerové protilátky). Rovněž je vhodné provést skřínink na hyperkoagulační stavy včetně antifosfolipidových protilátek, vyšetření echokardiografické

k vyloučení možné embolizační etiologie obtíží a arteriografické vyšetření. Arteriogram spolu s dopplerovským měřením periferních tlaků jsou základem ke stanovení definitivní diagnózy. Typickým nálezem při angiografickém vyšetření jsou segmentální uzávěry distálních arterií s normálním angiografickým obrazem proximálních arterií bez známek aterosklerózy, spirálovité (vývrtkovité) kolaterály (obr. 2) v oblasti uzavřených arterií (13). Obdobné arteriografické známky mohou být přítomny i u sklerodermie, CREST syndromu, systémového lupus erythematosus, revmatoidní artritidy a antifosfolipidového syndromu. Vzhledem k častému poškození více končetin (ve 43 % až všech čtyř končetin) je vhodné provedení angiografického vyšetření všech končetin i u nemocných s klinickými příznaky pouze jedné končetiny.

DIAGNÓZA

Stanovení diagnózy TAO je velice svízelné. Existuje řada rozdílných diagnostických kritérií. Například Papa et al. (14) navrhli skórovací systém zahrnující následující kritéria: klinický obraz, typický arteriografický nález, histopatologický nález a kritéria vylučující onemocnění. Kritéria dle Olina (15) zahrnují věk pod 45 let, současný či nedávný abúzus tabáku, klinickou manifestaci ischemii distálních částí končetin dokumentovanou neinvazivní metodou, vyloučení autoimunitního onemocnění, hyperkoagulačního stavu, vyloučení zdroje embolizace echokardiograficky spolu s angiografickým obrazem u postižených i nepostižených končetin (6). Biopsie je podle Olina nutná pouze v případě atypických příznaků, známek poškození velkých arterií či věku nad 45 let. Důležitou známkou při diagnostice TAO je chybění rizikových faktorů aterosklerózy jako je diabetes mellitus, hyperlipidémie a arteriální hypertenze. Migrující flebitida je pomocný symptom, který však není zahrnut do diagnostických kritérií. U mladých nemocných s podezřením na TAO má být proveden Allenův test ke zjištění kvality cirkulace v horních končetinách (15). Abnormální výsledek Allenova testu u mladých kuřáků spolu s klaudikacemi či defektem na dolních končetinách (obr. 3) je vysoce suspektní z diagnózy TAO.

TERAPIE

Za jedinou prokázanou strategií vedoucí k zastavení progresu onemocnění a k zabránění nutnosti amputace končetin je absolutní vyloučení abúzu tabáku v cigaretové i jiné formě (6). I kouření jedné či dvou cigaret denně, používání nikotinových žvýkaček udržuje onemocnění v aktivní formě (16). Dlouhodobá studie na 120 nemocných s Buergerovou nemocí v Clevelandu v roce 1970–1996 prokázala, že z 52 (43 %) nemocných, kteří přestali kouřit, podstoupili amputaci jen 3 (6 %). Z 68 (57 %) kuřáků podstoupilo amputaci 29 (43 %) pacientů (6, 10). Korelace mezi kouřením a aktivitou onemocnění je tak výrazná, že u nemocných, u kterých je pochyb o ukončení abúzu, se doporučuje vyšetření nikotinu v moči či eventuálně vyšetření cotininu (metabolit nikotinu), resp. metabolitu kannabису a kokainu (4). Rovněž vystavování nemocného vysokým dávkám nikotinu v okolním prostředí může vést k progresi onemocnění (17). Velmi důležitá je lokální terapie defektů a předcházení traumatům na postižených končetinách. Kromě uvedeného vlivu užívání nikotinu a pozitivního vlivu jeho ukončení není žádná jiná forma terapie definitivní.

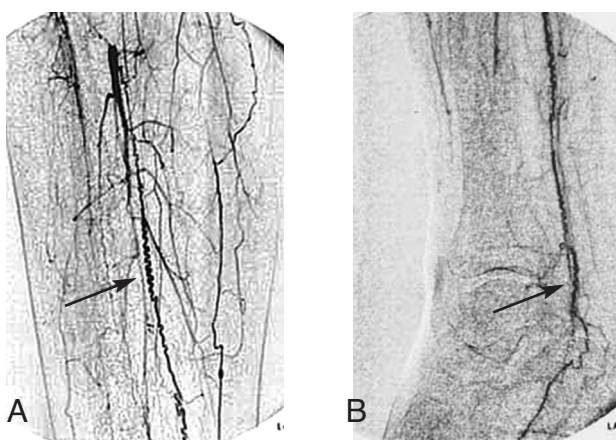
Efektivní v medikamentózní léčbě mohou být prostaglandiny, které v řadě případů vedou ke zhojení ulcerací; vynechání léku však vede často k relapsu onemocnění. European TAO Study Group (18)



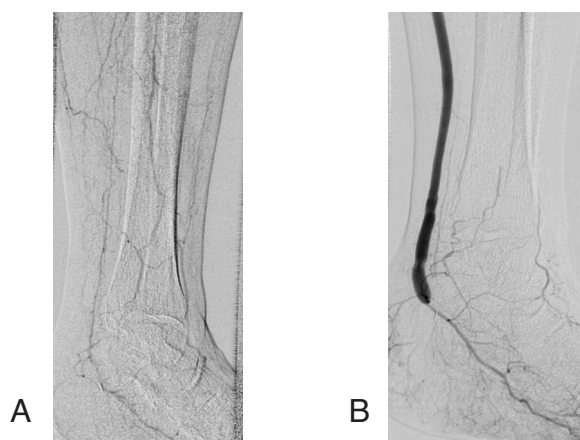
Obr. 1. Migrující flebitida (šipka) u pacienta s TAO



Obr. 3. Nehojící se hnisavý defekt u mladého pacienta s TAO v místě nártu (šipka) je nehojící se defekt po odebrané biopsii.



Obr. 2. Angiografický nálezn v oblasti bérce a nohy pravé dolní končetiny u pacienta s TAO s typickým nálezem, tzv. „vývrtek“ (šipka) a devastací tepenného řečiště ve vyšetřované oblasti



Obr. 4A. Angiografický nálezn u nemocného s kritickou ischemií s difúzním postižením tepenného řečiště levé dolní končetiny
4B. Po revizi a tibialis posterior založen femoropedální bypass s rychlým efektem na hojení defektu a ústup klidových bolestí

uskutečnila randomizovanou dvojité slepou studii, která na souboru 319 nemocných s TAO srovnávala efekt perorální formy Iloprost (analog prostaglandinu) s placebem. Iloprost měl lepší výsledky než placebo do 6 měsíců v ústupu klidových bolestí, ale nikoli v hojení defektů. Dle jiných studií (19) se zdá, že intravenózní forma podání iloprostu je efektivnější při hojení defektu podobně jako u jiných forem chronické kritické ischemie.

V léčbě TAO byly studovány i použití intraarteriální trombolýzy, avšak většinou na malých souborech nemocných. Husein et al. (20) použili k léčbě selektivní aplikaci malých dávek streptokinázy (10 000 j. jako bolus, pak 5000 j/hodinu) u 11 pacientů, z nichž ale většina podstoupila lumbální sympatektomii. Autoři referují o 58,3% úspěšnosti (zachránění končetiny). Kubota (21) použil k léčbě jednoho nemocného z TAO superselektivní aplikaci urokinázy do a. dorsalis pedis. Po trombolýze této tepny a zhojení defektu zůstal pacient po dobu 4 roků asymptomatický. Existují i ojedinělé zprávy o úspěšné lokální trombolýze zavedené perkutánně do periferních tepen distálně od kotníku a zápěstí (22). Limitací trombolýzy je většinou destrukce bércevého řečiště při vazivovém zhojení zánětu tepenné stěny. Neexistují data o úspěšnosti této léčby u nemocných v chronickém stadiu onemocnění. Efekt trombolýzy může tak být jen v akutním stadiu, kdy je přítomen čerstvý trombus. Zdá se ale, že efekt trombolýzy je většinou jen krátkodobý a často dochází k rychlému relapsu onemocnění po jejím ukončení (20).

Chirurgická léčba (obr. 4) je indikována pouze u 10% nemocných vzhledem k segmentárnímu postižení a lokalizaci v distálních partiích končetin s nemožností naložení distální anastomózy bypas-

su. Amputace prstů či nártu postihne asi 20 % nemocných s postižením dolních končetin. Dalších 20 % podstoupí vyšší amputaci. U nemocných s postižením horních končetin je amputace prstů nutná v 10 % případů (23, 24).

Inada (23) nalezl v souboru 236 pacientů jen 11 (4,6 %) vhodných k revaskularizaci. Průměrná dlouhodobá průchodnost rekonstrukce v tomto souboru byla 2,8 roků. Sayin (24) se dle výsledků chirurgicky léčených domnívá, že není zásadně důležitá dlouhodobá průchodnost. Důležité je, zda i krátkodobá průchodnost vede ke zhojení defektu. Primární úspěšnost tepenných rekonstrukcí se pohybuje kolem 30 % (25). Podobně Dilege (26) provedl chirurgickou revaskularizaci u 36 nemocných s kritickou končetinovou ischemií (27 pacientů mělo TAO). Průchodnost ve 12, 24, a 36 měsících byla 59,2 %, 48 %, resp. 33,3 %. Zachránit se podařilo 92,5 % končetin.

U nemocných s nehojícím se defektem a klidovými bolestmi je některými autory používána speciální technika tzv. omentoplastika (27) se zhojením defektu ve více jak 80 %.

V současnosti neexistuje studie, která by prokázala, že chronická antikoagulační léčba je účinná v léčbě TAO. Zdůvodnění antikoagulační léčby je snad v samotné patofyziologii procesu TAO s vznikem intraarteriální trombózy a snahou udržet průchodnost reziduálního arteriálního řečiště. Pro tendenci k vazospasmům je některými autory indikováno použití kalciových antagonistů (28). Úspěšnost vazodilatační léčby (pentoxifyllin, cilostazol) (29) nebyla na velkých souborech prokázána a její aplikace je zdůvodňována jen empiricky. Rovněž role sympatektomie, ať již chirurgické či

chemické, v prevenci amputace, hojení defektu, resp. odstranění bolestí, je nejasná. V některých případech sympatektomie může napomáhat hojení povrchných ischemických ulcerací, ale je asi spíše neefektivní, protože u nemocných z TAO není vyjádřena sympatikotonie (30).

V literatuře je několik neoficiálních zpráv o použití implantabilního stimulatoru míchy u několika pacientů z TAO, kde jeho naložení má vést k odstranění klidových bolestí, zhojení defektu a zabránit amputaci (31, 32).

Terapeutická angiogeneze na základě teoretického zdůvodnění a experimentu začíná v posledních letech výrazný rozvoj a není divu, že i TAO se stává objektem jejího zájmu. Isner et al. (33) použil u 6 pacientů (7 končetin) s kritickou ischemií v rámci TAO vaskulární endoteliální růstový faktor (phVEGF 165) k intramuskulární injekci na 4. místech kritické končetiny v dávce 2 mg, resp. 4 mg. Více jak měsíc nehojící se defekty se zhojily kompletně u tří z pěti končetin. Noční klidové bolesti ustoupily u dvou zbývajících pacientů, ale klaudikace se nezměnily. Došlo ke zlepšení indexu kotník – paže a magnetickou rezonancí prokázané zlepšení perfuze u všech 7 končetin. Nicméně u dvou pacientů s pokročilou gangrénou, navzdory zlepšení perfuze, bylo přistoupeno k amputaci pod kolenem. V literatuře je referován případ zachránění horní končetiny autologní transplantací dřevňových buněk (34).

ZÁVĚR

TAO je neaterosklerotické, segmentární zánětlivé onemocnění především cév malého a středního kalibru dolních i horních končetin především u mladých mužů často vedoucích ke ztrátě končetiny. Přestože příčina vzniku onemocnění zůstává neobjasněna, předpokládá se účast některých imunologických mechanismů vedoucích k rozvoji onemocnění. Základním činitelem vedoucím ke vzniku a progresi onemocnění je však expozice tabáku. I když onemocnění je známo přes více jak 100 let a došlo k výrazným pokrokům v diagnostice, neumíme dosud toto onemocnění kauzálně léčit. Víme jen, jako před 100 lety, že absolutní zákaz kouření je conditio sine qua non pro záchranu končetiny (35).

Zkratky

TAO – thrombangiitis obliterans

VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

LITERATURA

- Olin, J. W.: Thromboangiitis obliterans. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1994, 6, s. 44-50.
- Buerger, L.: Thrombo-angiitis obliterans: A study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am. J. ed. Sci.*, 1908, 136, s. 567-580.
- Lie, J. T.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) revisited. *Patol. Annu.*, 1988, 23, s. 257-291.
- Matsushita, M., Nishikimi, N., Sakurai, T., Nimura, Y.: Decrease in prevalence of Buerger's disease in Japan. *Surgery*, 1998, 124, s. 498-502.
- Eichhor, J., Sima, D., Lindschau, C. et al.: Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am. J. Med. Sci.*, 1998, 315, s. 17-23.
- Olin, J. W., Young, J. R., Graor, R. A. et al.: The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation*, 1990, 82 (Suppl. IV), s. IV3-IV8.
- Kobayashi, M., Ito, M., Nakagawa, A. et al.: Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans). *J. Vasc. Surg.*, 1999, 29, s. 451-458.
- Adar, R., Papa, M. Z., Halpern, Z. et al.: Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, s. 1113-1116.
- Makita, S., Nakamura, M., Murakami, H. et al.: Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation*, 1996, 94 (Suppl. II), s. II211-II215.
- Olin, J. W., Lie, J. T.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). In: Loscalzo J, Creager, M. A., Dzau, V. J., eds. *Vascular medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1996, s. 1033-1049.
- Michail, P. O., Filis, K. A., Delladetsima, J. K. et al.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in visceral vessels confirmed by angiographic and histological findings. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1998, 16, s. 445-448.
- Ohta, T., Shionoya, S.: Fate of the ischemic limb in Buerger's disease. *Br. J. Surg.*, 1988, 75, s. 259-262.
- Kubota, Y., Kichikawa, K., Uchida, H. et al.: Superselective Urokinase Infusion Therapy for Dorsalis Pedis Artery Occlusion in Buerger's disease. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1997, 20, s. 380-382.
- Papa, M. Z., Rabi, I., Adar, R.: A poin scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1996, 11, s. 335-339.
- Olin, J. W., Lie, J. T.: Thromboangiitis obliterans [Buerger's disease]. In: Cooke, J. P., Frohlich, E. D. (eds.): *Current Management of Hypertensive and Vascular Disease*. Philadelphia, BC Decker, 1992, s. 265-271.
- Joyce, J. W.: Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1990, 16, s. 463-470.
- Matsushita, M., Shionoya, S., Matsumoto, T.: Urinary cotinine measurement in patients with Buerger's disease- effects of active and passive smoking on the disease process. *J. Vasc. Surg.*, 1991, 14, s. 53-58.
- Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1998, 15, s. 300-307.
- Melian, E. B., Goa, K. L.: Beraprost: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension. *Drugs*, 2002, 62, s.107-133.
- Hussein, E. A., el Dorri, A.: Intra-arterial streptokinase as adjuvant therapy for complicated Buerger's disease: early trials. *Int. Surg.*, 1993, 78, s. 54-58.
- Kubota, Y., Kichikawa, K., Uchida, H. et al.: Superselective infusion therapy for dorsalis pedis artery occlusion in Buerger's disease. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1997, 20, s. 380-382.
- Lang, E. V., Bookstein, J. J.: Accelerated thrombolysis and angioplasty for hand ischemia in Buerger's disease. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1989, 12, s. 95-97.
- Inada, K., Iwashima, Y., Okada, A., Matsumoto, K.: Nonatherosclerotic segmental arterial occlusion of the extremity. *Arch. Surg.*, 1974, 108, s. 663-667.
- Sayin, A., Bozkurt, A. K., Tuzun, H. et al.: Surgical treatment of Buerger's disease: Experience with 216 patients. *Cardiovasc. Surg.*, 1993, 1, s. 377-380.
- Mills, J. L., Porter, J. M.: Buerger's disease. *Semin Vasc Surg.*, 1993, 6, s. 14-23.
- Dilege, S., Aksoy, M., Kayabali, M. et al.: Vascular reconstruction in Buerger's disease: Is it feasible? *Surg. Today*, 2002, 32, s. 1042-1047.
- Talwar, S., Choudhary, S. K.: Omentopexy for limb salvage in Buerger's disease: Indications, technique and results. *J. Postgrad. Med.*, 2001, 47, s. 137-142.
- Olin, J. W.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, s. 864-869.
- Dean, S. M., Vaccaro, P. S.: Successful pharmacologic treatment of lower extremity ulcerations in 5 patients with chronic critical limb ischemia. *J. Am. Board. Fam. Pract.*, 2002, 15, s. 55-62.
- Ronconde Albuquerque, R., Serrao, P., Vale-Pereira, R. et al.: Plasma catecholamines in Buerger's disease: Effects of cigarette smoking and surgical sympathectomy. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2002, 24, s. 338-343.
- Chierichetti, F., Mambrini, S., Bagliani, A., Odero, A.: Treatment of Buerger's disease with electrical spinal cord stimulation: Review of three cases. *Angiology*, 2002, 53, s. 341-347.

32. **de Giacomo, T., Rendina, E. A., Venuta, F. et al.:** Thoracoscopic sympathectomy for symptomatic arterial obstruction of the upper extremities. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, 74, s. 885-888.
33. **Isner, J. M., Baumgartner, I., Rauh, G. et al.:** Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results. *J. Vasc. Surg.*, 1998, 28, s. 964-973.
34. **Taguchi, A., Ohtani, M., Soma, T. et al.:** Therapeutic angiogenesis by autologous bone-marrow transplantation in a general hospital setting. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2003, 25, s. 276-278.
35. **Štvrtinová, V., Ambrozy, E., Štvrtina, E., Lesný, P.:** 90 years of Buerger's disease—what has changed? *Bratisl. Lek. Listy*, 1999, 100 (3), s. 123-128.

KNIHY

Votava, M. et al.: LÉKAŘSKÁ MIKROBIOLOGIE OBECNÁ

Brno, Neptun, 2005, 2. přepracované vydání, 351 s., cena neuvedena. ISBN 80-86850-00-5.

Úhledná publikace s aktualizovaným textem je ještě přitažlivější než nedávné první vydání. Úvodem je však nutné poznamenat, že podtitul vyhovuje spíše zájmům nakladatele než autora, a to zejména proto, že text tak mimořádně zdařilého prvního vydání by razantní přepracování mohlo jen poškodit jak po stránce vědecké a pedagogické, tak i stylistické. Ve druhém vydání jde tedy o citlivé vřazení nových poznatků. Ze srovnání

obsahů obou vydání by se mohlo zdát, že změny jsou nepatrné, ale rozsah byl obohacen o více než sto stran. Minimální požadavky na studenty, jež jsou věleňeny do tabulek, by měly být trvalou součástí podvědomí všech lékařů.

Pokud by se do dalšího vydání mělo ještě něco přidat, mohl by to být stručný přehled mikroobů a rozsah nebezpečí, jež představuje jejich přítomnost v domácích zvířatech, zvláště u mazlíčků pořízených pro děti.

Doporučoval bych také na záložku přebalu doplnit fotografií autora. Deficit této náležitosti, která je samozřejmá například ve zdravotnických novinách, sice nijak nesnižuje kvalitu tohoto medicínsky základního díla, ale uprání čtenářů možnost seznámit se s autorem.

Kvalitní papír, zřetelný tisk, rozvržení textů a tabulek, úměrně rozsáhlý rejstřík, ale též Murphyský epilóg na poslední stránce přispívají ke zdařilosti díla a plní nároky i vybíravých čtenářů.

Ještě připomenou Perlmanův dovětek z poslední strany díla: „...mikroby dovedou udělat cokoli a taky to udělají.“ Dodal bych: Nebudeme-li ovšem jejich počínání rozumět a včas mu nezabráníme.

Mementem pro studenty i lékaře je osvojit si natrvalo a prolnout do praxe nedocenitelné bohatství srozumitelných poznatků uvedených v této publikaci.

Emil Černý
603 00 Brno, Výstavní 14

Khan, M. G.: RAPID ECG INTERPRETATION 2E (EKG A JEHO HODNOCENÍ)

New York, USA, Elsevier Inc., 1997, 2003. Český překlad prof. MUDr. F. Kölbl, DrSc. Grada Publishing, a.s., 2005, 348 s., cena 320 Kč. ISBN 80-247-910-4.

Do rukou českých lékařů se dostává podle mého názoru výjimečný ekg „manuál“. Výjimečný nejenom obsahem, grafickým zpracováním, ale i sympatickým didaktickým přístupem, který je ještě podtržen zdařilým českým překladem. Kniha má 348 stran, 16 názorných schémat a obsahuje více než 230 velice kvalitně vyobrazených ekg křivek.

Snad jenom jedna výtka k překladu názvu: český překlad „EKG a jeho hodnocení“ (v originálu „Rapid ECG Interpretation“) je podle mého názoru nepřilíživě šťastný a vynechává právě to nejdůležitější slovíčko: „rychlá“ diagnostika. Recenzovaná publikace je totiž především knihou prvního kontaktu, předkládá algoritmus rychlé interpretace ekg v ambulanci i v terénu, a právě z tohoto hlediska je výjimečná. Navrhuje systematický postup hodnocení ekg o jedné až dvou krocích a zaměřuje se především na diagnostiku život ohrožujících syndromů a arytmií. Jak uvádí autor originálu v předmluvě – „v úseku ST je totiž klíč ekg diagnózy a všechny život

zachraňující opatření (jako trombolýza (u nás spíše koronární intervence)) závisí na tom, aby školený klinik přesně a rychle zhodnotil EKG“.

Publikace má jedenáct částí. První kapitola se zabývá velice krátce, ale výstižně základními principy elektrické činnosti srdce. Následuje kapitola s návrhem algoritmu rychlého hodnocení ekg. Samotné kapitoly jsou věnovány patologii ST úseku, vlně P, T, U a samotnou kapitolu dostala patologie vlny Q. Dále jsou popsány ekg známky různých patologií srdce včetně ekg u vzácných stavů jako u hypotermie, dextrokardie nebo ekg u defektu septa síní. Poslední kapitola se věnuje arytmiím.

Ekg patří mezi nejstarší vyšetřovací metody a nedávno slavila své stoleté výročí a zdálo by se, že na poli ekg již nelze nic nového objevovat, opak je ale pravdou. Recenzovaná publikace se věnuje i relativně novým poznatkům – jako například ekg diagnostice u nás ještě stále málo zažitému syndromu Brugada a syndromu Kawasakiho nebo obrazu ekg při akutním abúzu kokainu. Nesmírně zajímavá je kapitola o významu elevací ST úseku ve všeobecně přehlíženém svodu aVR jako známky uzávěru kmene levé věnčité tepny. Za pozornost stojí taky kapitola o ekg diagnostice perikarditidy nebo v posledních letech hodně diskutovaná diagnostika akutního infarktu myokardu v BLRT. Autor se obšírně a didakticky věnuje vzniku i definici bloků ramének Tawarových, není opomenuta ani dife-

renciální diagnostika mezi život ohrožující komorovou tachykardií a supraventrikulární tachykardií s blokem převodu. Chybí snad jenom ekg definice syndromu krátkého QT, vzhledem ale k datu vydání originálu (rok 2003) toto opomíjení je lehe vysvětlitelné. V knize nalezneme také přesnou definici termínů „nespecifické změny úseku ST“ a „porucha nitrokomorového vedení“ – termíny, které se objevují tak zbytečně často v našich závěrech.

Publikace si určitě neklade za cíl stát se velkou ekg monografií pro kardiology, která mimochodem na našem trhu velice chybí, ale zpracováním kapitol k systematické učebnici se velice přibližuje. Tato kniha, malá rozsahem, obsahuje překvapivě množství užitečných informací a kvalitních ekg vyobrazení. Kniha není nutno čist systematicky, jednotlivé syndromy i ekg se vyskytují heslovitě na několika místech navíc v popisu většiny ekg je uveden i zdroj.

Na rozdíl od západních zemí, kde interpretace ekg je téměř výlučnou doménou kardiologů, první interpretace ekg u nás probíhá v interních ambulancích a právě pro internisty je kniha určena především, bude ale užitečnou pomůckou pro kardiology, posádky RLP, praktické lékaře, studenty medicíny a pro všechny lékaře zajímající se o ekg.

Tomáš Veiser
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Endovaskulární léčba akutních cévních uzávěrů

Heller S., Beran S., Skalická L., Procházka P., Mrázek V., Linhart A.
II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

SOUBOR

Akutní cévní uzávěry jsou závažným medicínským stavem mnohdy ohrožujícím pacienta na životě. Mohou být způsobeny embolizací do nativních tepen nebo trombózou nebo uzávěrem periferní chirurgické rekonstrukce. Perkutánní trombektomie a lokální trombolýza jsou běžně používanými technikami léčby akutní končetinové ischemie a masivní hluboké žilní trombózy zvláště v iliofemorální oblasti. Technický rozvojem nových trombektomických zařízení a rozvoj nových technik nyní umožňuje velmi efektivní a minimálně invazivní léčbu akutních cévních uzávěrů. **Klíčová slova:** akutní cévní uzávěr, žilní trombóza, lokální trombolýza, mechanická trombektomie, rheolytická trombektomie, aspirační trombektomie, endovaskulární léčba.

SUMMARY

Heller S., Beran S., Skalická L. et al.: Endovascular Treatment of Acute Vascular Occlusions

Acute vascular occlusion is a medical emergency and often a life threatening situation. It is caused by embolization into local arteries, by thrombosis or by occlusion of peripheral arterial bypass grafts. Percutaneous thrombectomy and local thrombolysis represent well established techniques for the treatment of acute limb ischemia and massive deep venous thrombosis especially for iliofemoral and ilio caval occlusion. The new techniques of thrombectomy allow very effective and minimally invasive therapy of acute vascular occlusions.

Key words: acute limb ischemia, deep venous thrombosis, local thrombolysis, mechanical thrombectomy, rheolytical thrombectomy, aspiration thrombectomy, endovascular therapy. He.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 363–367.

Akutní cévní uzávěry jsou závažným medicínským stavem. S vývojem minimálně invazivních přístupů se rozvinula celá škála možností perkutánní endovaskulární léčby cévních uzávěrů.

K akutní okluzi cévy může dojít na podkladě embolie nebo trombózy jak u nativních tepen a žil, tak u periferních chirurgických cévních rekonstrukcí.

Endovaskulární léčba akutních cévních uzávěrů je založena na dvou hlavních přístupech. Jednak jde o přístup mechanický, ve formě různých způsobů aspirace trombu, a dále o přístup farmakologický, zahrnující lokální fibrinolýzu. Velmi záleží na tom, zda dojde k akutnímu uzávěru v terénu chronické ischemie, kde jsou již vytvořeny kolaterály, nebo jde o akutní uzávěr jinak zdravého řečiště nejčastěji při embolizaci z levé síně při fibrilaci síní bez antikoagulační léčby. Specifickým, nicméně častým problémem je uzávěr cévních chirurgických rekonstrukcí. Léčba akutních cévních uzávěrů by měla být multidisciplinárně vedena vždy ve spolupráci endovaskulárního specialisty spolu s cévním chirurgem se zohledněním všech aspektů léčby v kontextu stárnoucí populace. Léčba může být konzervativní, chirurgická, endovaskulární nebo kombinovaná. Toto sdělení pojednává o různých aspektech endovaskulární léčby akutních cévních uzávěrů.

PERKUTÁNNÍ TROMBEKTOMIE

Perkutánní trombektomie je běžně užívanou technikou k odstranění relativně čerstvých trombů v uzavřených tepnách, žilách a cévních rekonstrukcích – grafech. Perkutánní trombektomií myslíme

buď prostou aspirační trombektomií katetrem o širokém luminu, nebo mechanickou trombektomií využívající různých principů k rozrušení a odstranění trombu. Perkutánní trombektomie může být užitá samostatně nebo jako doplňující léčba k jiné metodě – jako např. lokální trombolýze. Je výhodná zvláště tehdy, kdy je postižení chirurgicky obtížně řešitelné a jsou přítomny relativní nebo absolutní kontraindikace podání trombololytika. Perkutánní trombektomie v poslední době nalézá využití i v léčbě ileofemorální trombózy a při léčbě akutní masivní plicní embolie a navíc je využívána k léčbě distální embolizace během elektivních endovaskulárních výkonů v ilické nebo femoropopliteální oblasti.

Indikace perkutánní trombektomie

Arteriální řečiště – hlavní indikací užití perkutánní trombektomie je odstranění embolů a trombů z distální cirkulace vzniklých buď *de novo*, nebo jako komplikace endovaskulárních výkonů. Perkutánní trombektomie je obvykle prováděna v tepnách dolních končetin, tuto techniku však lze úspěšně použít i u tepen a žil horních končetin a ve viscerální oblasti. Její použití při kombinovaném výkonu výrazně snižuje celkovou dávku trombololytika, zkracuje dobu, kdy je pacient imobilizován na lůžku z důvodu probíhající trombolýzy a urychluje čas do reperfuze končetiny.

V *žilní oblasti* se používá při léčbě ileofemorální trombózy, někdy při trombóze horní duté žíly a nově při léčbě masivní plicní embolie, v této oblasti se většinou používají mechanické trombektomy, které mají větší potenciál k odstranění rozsáhlých trombotických hmot.

Uzavřené dialyzační AV fistule, zvláště protetické, se staly jednou z hlavních oblastí užití aspirační trombektomie.

Kontraindikace perkutánní trombektomie

V zásadě jedinou kontraindikací je příliš velké množství trombózního materiálu, které je snáze a rychleji odstranitelné chirurgicky. Příkladem mohou být proximálně uložené embolizační uzávěry, kontraindikace podání aditivní trombolýzy při odsávání trombu, který bude s vysokou pravděpodobností embolizovat, další kontraindikací je nepřítomnost vhodného cévního přístupu

Zařízení pro mechanickou trombektomii

Kromě prosté trombektomie tenkostěnným katetrem o širokém lumenu, na který je napojena 50 ml stříkačka a manuálně je trombus postupně aspirován, bylo v posledních 10 letech vytvořeno a postupně inovováno několik typů mechanizovaných aspiračních katetrů. Díky rozvoji technologií došlo k miniaturizaci, zlepšení sací síly, a tím k rozšíření mechanické trombektomie jak v koronární, tak v periferní cirkulaci. Zařízení k mechanické trombektomii lze rozdělit v zásadě do dvou skupin: jednak na hydrodynamická recirkulační zařízení a rotační recirkulační zařízení (1).

Hydrodynamická recirkulační zařízení

Používají Venturiho efekt, kdy je retrográdním vysokorychlostním proudem fyziologického roztoku tenkou tryskou dosaženo rozrušení a nasátí trombu. Limitací metody je výkonnost, neboť není efektivní na starší trombus a často vytváří pouze primární kanál, často vyžaduje aditivní aplikaci trombolýtika. Inovované katetry jsou již výkonnější a lze je použít do cév nebo graftů s širším lumem nebo k odsátí i starších trombů částečně fixovaných ke stěně. Samozřejmě úspěšnost aspirace trombu klesá se stářím trombu podobně jako při použití trombolýzy.

Jako zástupce této skupiny můžeme uvést Hydrolyzer systém (Cordis, Johnson and Johnson, Miami, Florida), používá 6 a 7F

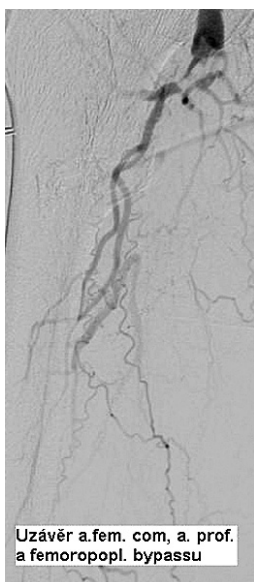
katetry, které se připojí na standardní angiografickou pumpu naplněnou fyziologickým roztokem. Na konci katetru je trombus nasáván do postranních otvorů rozrušován na mikrofragmety, které jsou odsávány do sběrného vaku. Podobný je Oasis systém (Boston Scientific, Galway, Ireland), který je dostupný v 6, 8 a 10F a zavádí se po vodiči.

Asi nejmodernějším systémem z reolytických trombektomických katetrů je Angiojet (Possis Medical, Minneapolis, MN). Vyrábí se v různých provedeních jak pro koronární tak pro periferní cirkulaci. Zavádí se po vodiči, je flexibilní, má několik postranních otvorů, kterými proudí fyziologický roztok v tryskách vysokou rychlostí, tím je trombus fragmentován a současně odsáván do sběrného vaku. Stejně množství, které je odsáto z cirkulace, je automaticky doplněno fyziologickým roztokem. Množství odsátého trombu a krve lze monitorovat průběžně na displeji přístroje. Po zaškolení je jeho obsluha snadná, jeho limitací byla relativně nízká účinnost v širších cévách nad 6 mm a u starších trombů. To se projevilo zvláště při použití v žilním řečišti. Tento problém řeší nový druh katetru – typ DVX 6F, který je výkonnější a je schválen k používání v USA. V Evropě zatím ještě neproběhla registrace (2).

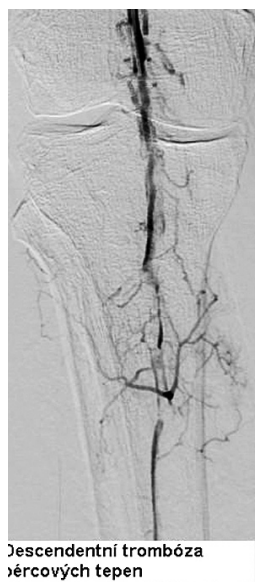
Rotační trombektomická zařízení

Nejpoužívanějším zástupcem je Arrow -Trerotola PTD košíček (PTD; Arrow, International, Reading, PA) Zařízení se skládá z rotujícího nitinolového košíčku, zaváděcího pouzdra a motorku, který rotuje rychlostí 3000 otáček/min. Rotací košíčku dochází k fragmentaci trombů na fragmenty velikosti do 3 mm, které mohou být poté odsáty jakýmkoli aspiračním katetrem. Výhodou je jednoduchost zařízení, snadná obsluha a relativně příznivá cena. Nevýhodou při použití v nativním řečišti může být poškození endotelu nebo chlopní v žilním systému.

Sofistikovanějším zařízením je Straub-Rotarex systém, 8F katetr, který se zavádí po vodiči a obsahuje rotující spirálu, kterou je



Obr. 1. Pacient A: uzavěr arteria femoralis com., arteria prof. femoralis a femoropopliteálního bypassu



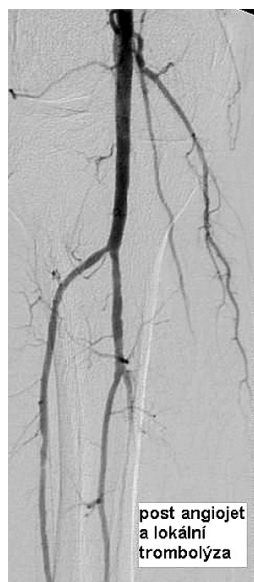
Obr. 2. Pacient A: uzavěr veškerého arteriálního řečiště infrainguinálně, nástřik katetrem do arteria poplitea vyplněné tromby



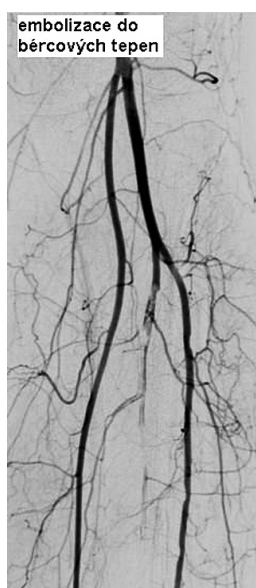
Obr. 3. Pacient A: zprůchodnění bypassu reolytickým katetrem



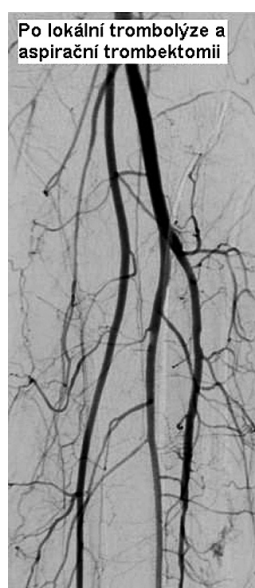
Obr. 4. Pacient A: po zprůchodnění bypassu a nativních tepen reolytickou trombektomií a následnou aplikací lokální trombolýzy přes noc Přetrvává uzavěr kmene arteria prof. femoralis, tuhý, přes který se nepodařilo projít vodičem v.s. staršího data.



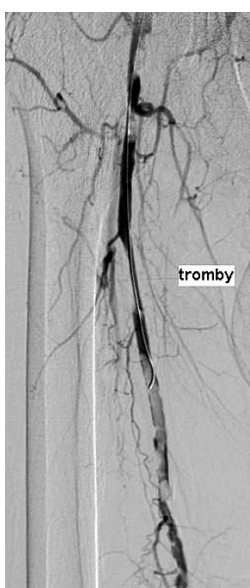
Obr. 5. Pacient A: Bérčové tepny po léčbě



Obr. 6. Pacient B: typický nálezní „rozprsknutého“ embolu v bérceových tepnách



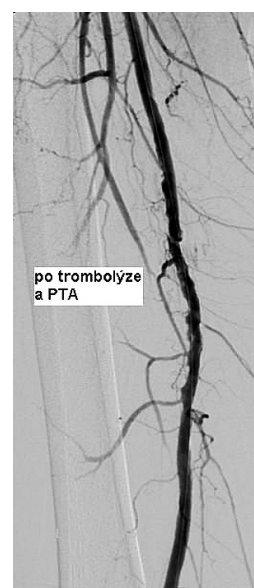
Obr. 7. Pacient B: po lokální trombolýze a prosté aspirační trombektomii



Obr. 8. Pacient C: trombóza nativních tepen nad stenózou



Obr. 9. Pacient C: po lokální trombolýze
Je patrná těsná stenóza ve střední části arteria femoralis superficialis.



Obr. 9. Pacient C: po lokální trombolýze
Je patrná těsná stenóza ve střední části arteria femoralis superficialis.

skrze otvory nasáván a rozměňován trombus a odváděn do sběrného vaku. Výhodou je možnost odstranění i starších trombů a rychlost procedury. Katetry jsou k dispozici krátké tuhé 8F k ortográdnímu užití, flexibilní delší cross over 8F katetry a 6F katetry do menších tepen (3).

Kombinovaným zařízením je Trellis Reserve, systém využívající jak mechanické fragmentace trombu, tak lýzu trombolitikem užitým v segmentu cévy utěsněném dvěma měkkými balónky, kdy je ve zvoleném segmentu provedena farmakomechanická trombolýza (rozšlehání trombu spirálou za přítomnosti trombolytika) a zbytky trombu jsou spolu s trombolitikem odsáty. Výhodou je odstranění trombolytika z cirkulace poté, co splnilo svůj účel. Další slibnou možností je rozrušení trombu akusticky speciální ultrazvukovou sondou na katetru fragmentující trombus na jemné částičky a jejich odplavení nebo odsátí.

Vedlejší účinky a limitace mechanické trombektomie

U rotačních zařízení je hlavním vedlejším účinkem poškození cévní stěny a možnost vzniku disekcí v místě, kde jsme naslepo (stenózy jsou zakryty trombem) pracovali. U reolytických katetrů je hlavní limitací nedostatečný efekt na starší trombus a hemolýza s hemoglobinurií, ke které dochází do jisté míry vždy. Podkladem je třísnění erytrocytů o katetr při vysokých nefyziologických rychlostech proudění, které narušují trombus a samozřejmě působí i na obtékající krev. Projevuje se jako makroskopická hematurie – jde však o hemoglobinurii. Řešíme ji již preventivně volumoexpansí a forsírovanou diurézou. Obvykle při dostatečné hydrataci spontánně během 4–6 hodin odeznívá.

Limitací mechanické trombektomie je především množství trombu, tedy rozsah trombózy, a velikost lumina trombotizované cévy, protože účinnost odstranění trombu výrazně klesá se vzdáleností od centra katetru směrem do stran. Proto se prakticky málo používá suprainguinálně, kde je relativně velký nepoměr kalibru cévy vzhledem k průměru katetru. Nevýhodou suprainguinálního použití je také riziko distálních embolizací s nutností dalších punkcí arteriálního řečiště k provedení aspirace. Podobně je tomu v žilním řečišti, kdy žíly vyplněné trombem jsou výrazně dilatovány a nepoměr katetr/trombus je ještě výraznější.

Technika perkutánní trombektomie

Po zavedení pouzdra (většinou ortográdně v tříse postižené končetiny) po vodiči zavedeme do místa trombotizovaného uzávěru tenkostěnný aspirační katetr o širokém luminu. Optimálně platí, že čím je katetr větší, tím lepší. Máloliter pracoviště však používá katetry širší než 8F, většinou se orientujeme podle místa uzávěru a množství trombu, které potřebujeme odsát. Pokud máme k dispozici reolytický systém nebo PTD košíček můžeme se rozhodnout rovnou pro jejich primární použití. Odsávání v bérceových tepnách provádíme většinou tenkými katetry o šíři 6F a 5F, u sklerotických tepen se osvědčuje použití hydrofilních katetrů (Terumo Radiofocus Glidecath), kterými lze snadno proniknout až pod kotník. Na katetr nasadíme 50 ml stříkačku se závitěm v ústí a odsáváme. Výhodné je použití pouzdra se snadno odnímatelnou chlopní, protože často velký trombus katetrem nasajeme do pouzdra, kde se zaklíní, a je potřeba jej z pouzdra odstranit. Pokud již nejsme schopni dále aspirovat a v cévním řečišti přetrvávají reziduální tromby a není-li přítomna kontraindikace trombolýzy, zavádíme obvykle katetr 5F – rovný s vícero postranními otvory – do místa trombózy a do katetru aplikujeme infuzní pumpou trombolitikum. Vše za pečlivé monitorace pacienta na jednotce intenzivní péče, pokud možno s personálem, který má zkušenosti s aplikací trombolýzy a s řešením případných komplikací. Stav kontrolujeme angiograficky obvykle po 12–24 hodinách.

Pokud se aspirační trombektomie nezdaří, ischemie trvá a existuje možnost chirurgického řešení problému, je vždy na místě konzultace s cévním chirurgem a chirurgická léčba, ať již embolektomie nebo bypass.

LOKÁLNÍ INTRAARTERIÁLNÍ A INTRAVENÓZNÍ TROMBOLÝZA

Lokální trombolýza představuje velmi účinný nástroj v rekanalizaci akutních i subakutních cévních uzávěrů. Je daleko účinnější a bezpečnější stran krvácivých komplikací než systémově podaná trombolytická léčba (4). Optimálních výsledků je dosaženo na čerstvém trombu, efektivita fibrinolýzy klesá se stářím trombu, který, jak do něj vcestovávají fibroblasty a ukládají vazivovou matriku,



Obr. 11. Pacient D: akutní ileofemorální trombóza u mladého muže



Obr. 12. Pacient D: mechanická trombektomie Arrow Trerotola košíčkem



Obr. 13. Pacient D: po rozrušení trombu košíčkem a následné lokální intravenózní trombolýze po 16 hodinách 1 mg tPA/hodinu

postupně fibrotizuje. Hranici efektivní léčby v žilním řečišti tvoří 3 až 4 týdny staré tromby, v tepenném řečišti lze někdy dosáhnout efektu i pozdější aplikací trombolýzy. V žilním řečišti však často zjišťujeme, že trombóza bývá starší, než je udáváno při podrobném rozboru anamnestických dat, nebo se často jedná o čerstvou trombózu nasedající na chronicky tromboticky změněný terén. Z používaných fibrinolytik se používá rutinně urokináza (Abbot), r-tPA – altepláza (Actilyse, Boehringer Ingelheim) a nově i tenektepláza. Před 30 lety Charles Dotter podal poprvé malou dávku streptokinázy katetrem přímo do trombu a zahájil éru léčby lokální trombolýzou (5). Na trombolýze je přitažlivá možnost vyhnout se chirurgickému řešení a rozpuštěním trombu demaskovat lézi, kterou je možno ošetřit většinou endovaskulárně (6).

Na našem pracovišti rutinně používáme alteplázu (Actilyse, Boehringer Ingelheim) podávanou katetrem přímo do trombu v žilním i tepenném řečišti v dávce 1 mg/hodinu infuzní pumpou, v poslední době stále častěji v kombinaci s reolytickou trombektomií (Angiojet) nebo mechanickou trombektomií (Arrow Trerotola PTD), zvláště v případech, kdy chceme urychlit rozpuštění trombu, nebo se vyhnout delšímu podávání trombololytika. Podle situace a lokalizace uzávěru používáme ortográdní femorální přístup k léčbě distálních infrainguinálních tepenných uzávěrů při průchodné alespoň části proximální arteria femoralis superficialis. Při trombolýze femoropopliteálních bypassů používáme téměř vždy cross over přístup z kontralaterálního třísla přes bifurkaci aorty. V případě nutnosti intervence na bércevném řečišti po trombolýze doplňujeme přístup ortográdní punkcí postižené končetiny. Trombololytikum podáváme vždy do katetru umístěného v trombu a někdy rozdělíme tak, že polovina celkové dávky trombololytika je aplikována spolu s roztokem heparinu do pouzdra, což brání jednak vzniku perikaterální trombózy a někdy může urychlit lýzu trombu.

U žilních trombolýz pro trombózy v ilickokavální oblasti zavádíme pouzdro pod sonografickou kontrolou do vena poplitea a katetr většinou přímo do trombu v pánevní žíle. Stran dávkování postupujeme podobně jako u arteriální trombolýzy. Doba trombolýzy v žilním řečišti bývá přibližně o 24 hodin delší než v tepnách (7). V případech přítomnosti trombu v dolní duté žíle zavádíme odstranitelný kavální filtr – např. OptEase (Cordis, Miami, FL), který je odstraněn po ukončení trombolýzy.

Při používání r-tPA současně podáváme heparin tak, aby hodnoty aPTT byly 2–3x prodloužené oproti normálu. U žilních trombolýz se držíme spíše při horní hranici rozmezí.

Indikace lokální trombolýzy

Mezi indikace použití lokální trombolýzy patří uzávěry bércevných tepen, uzávěry periferních cévních zvláště infrainguinálních rekonstrukcí, uzávěry nativních magistralních tepen s přítomností embolizace do periferie, kdy by byly chirurgické výsledky a priori zhoršeny špatným výtokovým traktem (8–10). Dále lze použít lokální trombolýzu v léčbě intrakraniálních akutních tepenných uzávěrů a v léčbě uzávěrů tepen ve viscerální oblasti většinou v kombinaci s aspirační trombektomií.

Trombolýzu často doplňuje následná endovaskulární léčba např. angioplastika nebo stenting léze, která zapříčinila uzávěr.

Srovnání trombolýzy s chirurgickou léčbou

V rozsáhlé metaanalýze publikované Berridgem srovnávající chirurgii s trombolýzou pro akutní končetinovou ischemii nebyl zjištěn rozdíl v záchráně končetiny a mortality za rok od tepenného uzávěru. Trombolýza může být spojena s delším časem do reperfuze, krvácivými komplikacemi včetně CMP (11, 12). Na druhé straně stojí rizika chirurgického výkonu. V současné době se jako optimální jeví multidisciplinární přístup endovaskulárního specialisty s cévním chirurgem konzultujícími konkrétního pacienta (s jeho všemi riziky) nejlépe ihned po provedení iniciální angiografie, kdy se na základě všech dostupných informací rozhodne o dalším postupu – endovaskulární, chirurgické či kombinované léčbě.

Komplikace lokální trombolýzy

Nejčastější komplikací trombolýzy je krvácení. Nejobávanejší a celkem vzácnou komplikací lokální trombolýzy je krvácení intrakraniální. Incidence intrakraniálního krvácení ve velkých studiích byla kolem 1 % (12). Další komplikací je závažné krvácení udávané většinou jako pokles hemoglobinu o 4 g/dL. Ostatní komplikace vyplývají spíše z endovaskulárního výkonu jako takového než z aplikace trombololytika.

KAZUISTIKA

Jsou připojeny čtyři kazuistiky endovaskulární léčby akutních cévních uzávěrů: pacient A (obr. 1, 2, 3, 4 a 5), pacient B (obr. 6 a 7), pacient C (obr. 8, 9 a 10) a pacient D (obr. 11, 12, a 13).

NOVÉ TRENDY

Kromě vývoje nových katetrů, které mají menší profil, jsou flexibilnější, zavádí se po vodiči, a tím se minimalizuje trauma cévy, se jako velmi slibné jeví užití distálních protekčních zařízení (např.

tzv. košíčků), které jsou používány zvláště při stentingu karotických tepen. Protekční zařízení je nejprve umístěno za uzávěr a poté je použita mechanická trombektomie s tím, že fragmenty trombů, které by embolizovaly do periferie, jsou zachyceny protekčním zařízením (13).

Další možností je užití lokální sprejové trombolýzy před použitím mechanické trombektomie – technika power pulse. Do trombu je nejprve pod tlakem katetrem aplikována dávka trombololytika, vyčká se částečného farmakologického rozrušení trombu a poté je „natrávený“ trombus odsát mechanickým trombektomickým zařízením (14).

Novou farmakologickou možností je kombinovaná aplikace trombololytika s podáním IIB/IIIa inhibitorů. Tento přístup bude vyžadovat prověření klinickými studiemi, zatím se jeví jako účinný, otázkou je množství krvácivých komplikací (15).

Dalším trendem je použití přímých fibrinolytik, která nepotřebují ke svému působení plazminogen. Tyto látky jsou derivovány z hadích jedů, jeví se jako vysoce účinné a nyní jsou ve fázi klinického výzkumu.

Jako pozitivní krok v péči pacienty s akutními cévními uzávěry vnímáme častější používání zařízení uzavírajících místo přístupu do tepny (často silným katetrem) ať již na principu stehu, nebo kolagenové zátky (tzv. closure devices). Tyto techniky redukuje výskyt pseudoaneuryzmat a krvácení po aplikaci lokální trombolýzy u pacientů, kteří jsou často indikováni k dlouhodobé antikoagulační léčbě – např. z důvodu embolizace z intrakardiálního zdroje. Navíc umožňují časnou a bezpečnou rehabilitaci.

ZÁVĚR

Endovaskulární léčba akutních cévních uzávěrů je efektivní a minimálně invazivní metoda. Klinická aplikace však vyžaduje vysoký stupeň znalostí problematiky, velkou zkušenost a úzkou spolupráci endovaskulárního specialisty, cévního chirurga a týmu lékařů a sester na jednotce intenzivní péče, kde je pacient léčen. Tato spolupráce umožňuje vybrat optimální léčebný postup, který maximálně zohlední rizika a přínosy toho kterého výkonu u daného nemocného.

Zkratky

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
CMP – cévní mozková příhoda
r-tPA – rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu

LITERATURA

1. **Morgan, R., Belli, A.:** Percutaneous thrombectomy: a review. Eur. Radiol., 2002, 12, s 205-217.
2. **Kasirajan, K., Gray, B., Beavers, F. P. et al.:** Rheolytic Thrombectomy in the Management of Acute and Subacute Limb-threatening Ischemia. J. Vasc. Interv. Radiol., 2001, 12, s. 413-421.
3. **Zeller, T., Frank, U., Burgelin, K. et al.:** Long term results after recanalization of acute and subacute thrombotic occlusions of the infra-aortic arteries and bypass-grafts using a rotational thrombectomy device. Rofo, 2002, 174(12), s. 1559-1565.
4. **Kessel, D., Berridge, D. C., Robertson, I.:** Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005, Issue 4.
5. **Dotter, C. T., Rosch, J. Seman, A. J.:** Selective clost lysis with low-dose streptokinase. Radiology, 1974, 111, s. 31-37.
6. **Hannover, T. M., Corey, K. A., Gray, B. G. et al.:** Safety and Efficacy of Reteplase for the Treatment of Acute Arterial Occlusion: Complexity of Underlying Lesion Predicts Outcome. Ann. Vasc. Surg., 2005, 19, s. 817-822.
7. **Chochola, M., Vařejka, P., Jiráč, S. et al.:** Our experience with endovascular treatment of iliofemoral venous thrombosis. Intervencní a akutní kardiologie, 2003, 2, s. 61-68.
8. **Nehler, M. R., Mueller, R. J., McLafferty, R. B., Johnson, S. P.:** Outcome of catheter-directed thrombolysis for lower extremity arterial bypass occlusion. J. Vasc. Surg., 2003, 37, s. 72-78.
9. **Desranges, P., Kobeiter, K., d'Audiffret, A., Melliere, D.:** Acute occlusion of popliteal and/or tibial arteries: the value of percutaneous treatment. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2000, 20, s. 138-145.
10. **Canova, C. R., Schneider, E., Fischer, L. et al.:** Long term results of percutaneous trombo-embolotomy in patients with infrainguinal embolic occlusions. Int. Angol., 2001, 20, s. 66-73.
11. **Berridge, D. C., Kessel, D., Robertson, I.:** Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002 Issue 1.
12. **Ouriel, K., Veith F. J., Sasahara, A. A.:** A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. N. Engl. J. Med., 1998, 338, s. 1105-1111.
13. **Wholey, M. H., Toursakissian, B., Postoak, D. et al.:** Early Experience in the Application of Distal Protection Device in Treatment of Peripheral Vascular Disease of the Lower Extremities. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2005, 64, s. 227-235.
14. **Allie, D. E., Herbert, C. J., Lirtzman M. D. et al.:** Novel simultaneous combination chemical thrombolysis/rheolytic thrombectomy therapy for acute critical limb ischemia: the power-pulse spray technique. Catheter Cardiovasc Interv., 2004, 63, s. 512-522.
15. **Burkart, D. J., Borsa, J. J., Antony J. P., Thurlo, S. R.:** Thrombolysis of Acute Peripheral Arterial and Venous Occlusions with Tenecteplase and Eptifibatide: A Pilot Study. J. Vasc. Interv. Radiol., 2003, 14, s. 729-733.

Virový průkaz v *Pityriasis rosea*

V kůži pacientů s *P. rosea* byla měřena DNA v plazmě, počítány periferní krevní mononukleáry a měřena real-time PCR v tkáni. Také byly imunohistochemicky studovány specifické antigeny HHV-6 a -7 v kůži a syncytiální inhi-

biční test. Naměřené hodnoty ukazují kauzální spojení *P. rosea* s aktivním HHV-7 a v menší míře i s HHV-6.

Literatura:

Broccolo, F. et al.: Additional evidence that *Pityriasis rosea* is associated with reactivation of human herpesvirus -6 and -7. J. invest. Dermatol., 2005, 124/6, s. 1234-1242.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Epidemiologie ischemické choroby dolních končetin

Chochoła M, Linhart A.

II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Mezi nejzávažnější onemocnění v angiologii patří ischemická choroba dolních končetin. Prevalence tohoto onemocnění je méně než 2 % u mužů mladších 50 let a zvyšuje se na 5 % u mužů nad 70 let. Ženy dosahují těchto hodnot zhruba o 10 let později. Závažnost ischemické choroby dolních končetin spočívá především v současném aterosklerotickém postižení koronárních a mozkových tepen. Nejčastější příčinou úmrtí nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin je onemocnění věnčitých tepen (40–60 %), postižení mozkových tepen je příčinou úmrtí u 10–20 % nemocných, ostatní vaskulární příčiny, nejčastěji ruptura aneuryzmatu, jsou příčinou smrti u 10 % nemocných. Zbývajících 20–30 % umírá na nekardiovaskulární onemocnění.

Klíčová slova: ischemická choroba dolních končetin, incidence, prevalence, ateroskleróza.

SUMMARY

Chochoła M., Linhart A.: Epidemiology of Peripheral Arterial Occlusive Disease

The most serious problem in angiology is peripheral arterial occlusive disease. The prevalence of this disease is 2 % in men under 50 years of age and 5 % in men over 70 years of age. Women reach the same numbers approximately 10 years later. The most serious consequence is that in many cases patients with PAOD have also coronary disease and ischemic brain disease. The most common cause of death in patients with PAOD is coronary artery disease (40–60 %); ischemic stroke develops as a cause of death in 10–20% of the patients. About 20–30% of the patients die due to noncardiac factors.

Key words: peripheral occlusive disease, incidence, prevalence, atherosclerosis.

Cho.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 368–370.

Léčba ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) je dlouhodobý proces zaměřený nejen na samotné postižení cév, ale i na řadu dalších faktorů, které se na většinou aterosklerotickém procesu podílejí nebo ho zhoršují. Léčba tedy musí být komplexní, dlouhodobá, se zaměřením na optimální revaskularizaci, se zlepšením kotníkových tlaků, mikrocirkulace, odstranění klidových bolestí, prodloužení klaudikačního intervalu s prevencí aterosklerózy a trombózy. V roce 2000 vznikl tzv. Transatlantický konsenzus (TASC) (1), což je dokument, týkající se epidemiologie, diagnostiky a především léčby ICHDK. Význam dokumentu spočívá ve snaze nabídnout určitá doporučení v celé problematice ICHDK.

EPIDEMIOLOGIE ICHDK

ICHDK je věnována menší pozornost než ischemické chorobě srdeční či mozkové (ICHS), přestože jsou manifestací stejného základního onemocnění, kterým je ateroskleróza či atherotrombóza. Není tedy překvapením, že se ICHDK, ICHS a ischemická choroba mozku vyskytují u většiny nemocných současně. Prevalence obliterující aterosklerózy končetinových tepen (ICHDK) je méně než 2 % u mužů mladších 50 let a zvyšuje se na 5 % u mužů nad 70 let (2). Obdobných hodnot dosahují ženy zhruba o 10 let později, rozdíl v pohlavní diferencii se stírají se vzrůstajícím věkem (2). Muži mají častěji závažnější formu onemocnění než ženy, jejichž postižení je častěji lehké či asymptomatické (3). Asymptomatické arteriální

postižení tepen dolních končetin je 3–4x častější než symptomatické onemocnění (4). Prevalence asymptomatické ICHDK vzrůstá z 5 % u nemocných mladších 50 let až k 20 % u nemocných starších 70 let (2). Nemocní s ICHDK jsou více ohroženi kardiovaskulární morbiditou a mortalitou než závažnou končetinovou ischemií či amputací (5).

PROGRESE ONEMOCNĚNÍ

Intermitentní klaudikace jako projev ICHDK se mohou: 1. zlepšit či stabilizovat; 2. zhoršit, avšak bez nutnosti intervence; 3. zhoršit natolik, že si vyžadají revaskularizační proceduru až již endovaskulární, či chirurgickou; 4. zhoršit tak, že je nutná amputace končetiny (6).

Nemocní s intermitentními klaudikacemi pouze v relativně málo případech podstoupí amputaci končetiny (1–3 % během 5 let trvání onemocnění), asi 50 % nemocných se při konzervativní léčbě zcela zbaví symptomů během 5 let. Pouze asi čtvrtina nemocných s intermitentními klaudikacemi dospěje ke zhoršení, a to zejména v prvním roce od stanovení diagnózy (6–9 %) ve srovnání s 2–3 % v delším časovém úseku (6).

Dle TASC (1) připadá na 100 pacientů, u nichž byla diagnostikována klaudikační stadium, dalších 100, kteří klaudikují, ale dosud nevyhledali lékaře, a dalších 300, kteří jsou asymptomaticí. V průběhu dalších 5 let se u 75 pacientů (ze 100 klaudikantů) stav

stabilizuje, nebo dojde k prodloužení klaudikační vzdálenosti při konzervativní terapii. U 25 pacientů se stav zhorší nebo progreduje do kritické ischémie, 5 pacientů bude vyžadovat endovaskulární či chirurgickou léčbu a 2 % podstoupí amputaci.

Pět let přežijí jen tři čtvrtiny klaudikantů (5–10 pacientů překoná nefatální kardiovaskulární příhodu) a 30 pacientů zemře (z toho 16 na infarkt myokardu, 4 na iktus, 3 na jiné vaskulární onemocnění a 7 na nevaskulární onemocnění). Přežívání nemocných s klaudikací s klinickými anebo ekg – známkami netrasmurální koronární ischémie je stejné jako u nemocných, kteří překonali Q-infarkt myokardu (7).

RIZIKOVÉ FAKTORY ICHDK

Mezi rizikové faktory patří: kouření, hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, zvýšená viskozita plazmy, zvýšené hladiny fibrinogenu a homocysteinu.

Nejzávažnějším, avšak zároveň nejlépe ovlivnitelným rizikovým faktorem je kouření. Začátek abúzu cigaret v 16 letech či dříve zdvojnásobuje riziko symptomatické ICHDK v pozdějším věku bez ohledu na množství vykouřených cigaret (7). Kouření je rovněž jediným významným prediktorem progresu onemocnění (2). Studie provedená Juergensem (8) prokázala, že pravděpodobnost amputace končetiny u kuřáků je 11x vyšší než u nekuřáků (6). Zhoršení obtíží bylo prokázáno u 31 % kuřáků ve srovnání s 8 % bývalých kuřáků (9).

Dalším významným rizikovým faktorem je diabetes mellitus. Jedinci s diabetem mají 2–4x vyšší riziko vzniku obliterující končetinové aterosklerózy (10), mají častější výskyt femorálních šelestů a absenci pulsace na periférii (11) a v 11,9–16 % případů mají abnormální index kotník–paže (ABI) (12). Mc Daniel a Cronenwett (13) prokázali u diabetiků 35% riziko zhoršení klaudikací a 21% riziko amputace končetiny ve srovnání s 19 % a 3 % u nediatetiků. Doba trvání a závažnost diabetu významně koreluje s incidencí a závažností ICHDK (14). Diabetici mají častěji postiženy bérčové tepny a výskyt mediokalcinózy než nediatetici (14). Lze říci, že diabetes mellitus je významnějším rizikovým faktorem v progresi onemocnění než v iniciálním rozvoji onemocnění.

Přestože Jernes et al. (15) prokázali zhoršení klaudikačních obtíží v závislosti na systémovém arteriálním tlaku, studie Dormando a Murrye (16), která zahrnovala nemocné s antihypertenzní medikací, prokázala, že arteriální hypertenze neovlivňuje lokální progresi ICHDK.

PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ

Pacienti se symptomatickou či asymptomatickou formou ICHDK mají aterosklerotické postižení všech arterií, což zvyšuje riziko iktu, infarktu myokardu a smrti z kardiovaskulární příčiny. ICHDK je tedy jakýmsi klinickým markerem difuzního a signifikantního arteriálního postižení. Mezi nemocnými s ICHDK je vysoká prevalence ICHS a cerebrovaskulárního onemocnění. ICHS postihuje cca 40–60 % nemocných; 2–4 % nemocných s ICHDK prodělá nefatální kardiovaskulární příhodu během jednoho roku. Riziko je vyšší v prvním roce po vzniku intermitentních klaudikací (6). Mezi nemocnými s ICHS je prevalence ICHDK vyšší než u nemocných bez ICHS. Přibližně 60 % pacientů s ICHDK dospěje k závažnému postižení koronárního či cerebrálního řečiště a přibližně 40 % nemocných s ICHS či ischemickou chorobou mozku bude mít ICHDK (17). Asi 60 % nemocných s ICHDK má nějakou formu cerebrovaskulárního onemocnění. Hughson et al. (18) prokázali, že iktus prodělalo 6 % nemocných s ICHDK oproti žádnému z kontrolní skupiny. Při dlouhodobém sledování v Basle studii (17)

bylo prokázáno, že během 11 let mělo 12 % nemocných s ICHDK iktus oproti 4 % z kontrolní skupiny. Ultrasonografický průkaz stenózy karotického řečiště u nemocných s intermitentními klaudikacemi se pohybuje v širokém rozmezí 15–60 % (19).

MORTALITA

V 50. letech minulého století Allen et al. (20) prokázali, že pacienti s intermitentními klaudikacemi ve věku 55–60 let zemřou během 5 let od stanovení diagnózy. Přestože se tato čísla dnes zdají přehnaná, ukázala velmi výrazný vliv ICHDK na mortalitu nemocných. Délka života jedinců s ICHDK je přibližně o 10 let kratší než jedinců bez ICHDK (21). Za 5 let od stanovení diagnózy zemře 30 % nemocných s klaudikacemi, za 10 let je to již 50 % a za 15 let dokonce 70 % nemocných. Tato čísla se příliš neliší od čísel mortality nemocných s karcinomem tlustého střeva. Největším nebezpečím pro nemocné s ICHDK není ztráta končetiny, ale především kardiovaskulární onemocnění. Průměrný pacient s intermitentními klaudikacemi bude mít spíše nefatální infarkt myokardu či iktus než amputaci končetiny (6).

V British Regional Heart Study (22) bylo prokázáno relativní riziko smrti nemocných s intermitentními klaudikacemi z jakékoliv příčiny 3,0 oproti nemocných bez ICHDK. Mortalita nemocných je přibližně 2,5x vyšší než u průměrné populace (5). ABI je nepřímým ukazatelem aterosklerotického postižení koronárního, mozkového a renálního řečiště. Hodnota <0,5 je spojena se zvýšeným výskytem ICHS, přežívání nemocných s ABI < 0,3 je signifikantně kratší než u nemocných s hodnotou 0,3–0,9 (23).

PŘÍČINA SMRTI NEMOCNÝCH S ICHDK

ICHS je příčinou více jak 50 % úmrtí, cévní mozková příhoda je příčinou úmrtí v 15 %, další vaskulární příhody, nejčastěji ruptura abdominálního aneurysmatu je příčinou úmrtí v 10 % případů (1); 20–30 % pacientů s ICHDK zemře na nekardiovaskulární příčinu (5).

ZÁVĚR

Ateroskleróza je generalizovaný proces postižení cévního řečiště, který způsobuje řadu závažných symptomů. Organové komplikace aterosklerózy jsou stále převažující příčinou úmrtí v civilizovaných zemích. Prevalence nemocných s ICHDK stoupá s věkem, který je neovlivnitelným rizikovým faktorem tohoto onemocnění. Z výše uvedeného je zřejmé, že s prodloužováním délky života, především díky mohutnému rozvoji kardiologie a kardiologie a kardiologie, bude pacientů s ICHDK přibývat. Léčba ICHDK je dlouhodobý proces zaměřený nejen na samotné postižení cév, ale i na řadu dalších faktorů, které se na většinu aterosklerotickém procesu podílejí, nebo ho zhoršují. Z pohledu angiologa význam ICHDK spočívá tedy nejen v samotné léčbě tohoto onemocnění, ale zcela zásadně v predikci závažných a život ohrožujících onemocněních způsobených aterosklerózou, jako je postižení tepen věnicových a mozkových.

Zkratky

- ABI – abnormální index
- ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
- ICHS – ischemická choroba srdeční či mozková
- TASC – Transatlantický konsenzus

LITERATURA

1. **Dormandy, J. A., Rutherford, R. B. et al.:** Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *International Angiology*, 2000, 19, (Suppl. 1), s. 5-34.
2. **Verhaeghe, R.:** Epidemiology and prognosis of peripheral obliterative arteriopathy. *Drugs*, 1998, 56 (Suppl. 3), s. 1-10.
3. **Criqui, M. H., Denenberg, J. O.:** The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc. Med.*, 1998, 3, 241-245.
4. **Dormandy, J. A.:** Epidemiology and natural history of arterial diseases of the lower limbs. *Rev Prat.*, 1995, 45, s. 32-36.
5. **Schmieder, F. A., Comerota, A. J.:** Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 87, s. 3D-13D.
6. **Dormandy, J., Heeck, L., Vig, S.:** The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin. Vasc. Surg.*, 1999, 12, s. 123-137.
7. **Planas, A., Clara, A., Marrugat, J.:** Age at onset of smoking is an independent risk factor in peripheral artery disease development. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 35, s. 506-509.
8. **Juergens, J. L., Barker, N. W., Hines, E. A.:** Atherosclerosis obliterans: Review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors. *Circulation*, 1960, 21, s. 188-195.
9. **Jonason, T., Ingqvist, I.:** Changes in peripheral blood pressures after five years of follow up in non-operated patients with intermittent claudication. *Acta Med. Scand.*, 1986, 220, s. 127-132.
10. **Newman, A. B., Siscovick, D. S., Manolio, T. A. et al.:** Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 1993, 88, s. 837-845.
11. **Abbott, R. D., Brand, F. N., Kannel, W. B.:** Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women. *Am. J. Med.*, 1990, 88, s. 376-381.
12. **Hiatt, W. R., Hoag, S., Hamman, R. F.:** Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. *Circulation*, 1995, 91, s. 1472-1479.
13. **McDaniel, M. D., Cronenwett, J. L.:** Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann. Vasc. Surg.*, 1989, 3, s. 273-277.
14. **Jude, E. B., Oyibo, S. O., Chalmers, N., Boulton, A. J.:** Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*, 2001, 24, s. 1433-1437.
15. **Jelnes, R., Gaardsting, O., Hougaard Jensen, K. et al.:** Fate in intermittent claudication: Outcome and risk factors. *Br. Med. J.*, 1986, 40, s. 293; 1137-1140.
16. **Dormandy, J. A., Murray, G. D.:** The fate of the claudicant: A prospective study of 1960 claudicants. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1991, 5, s. 131-133.
17. **Dormandy, J., Heeck, L., Vig, S.:** Lower-extremity atherosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease. *Semin. Vasc. Surg.*, 1999, 12, s. 118-122.
18. **Hughson, W. G., Mann, J. I., Garrod, A.:** Intermittent claudication: Prevalence and risk factors. *Br. Med. J.*, 1978, 1, s. 1379-1381.
19. **Alexandrova, N. A., Gibson, W. C., Norris, J. W. et al.:** Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J. Vasc. Surg.*, 1996, 23, s. 645-649.
20. **Allen, E. V., Barker, N. W., Hines, E. A.:** *Peripheral Vascular Diseases*. Philadelphia, PA, Saunders, 1955.
21. **Schmieder, F. A., Comerota, A. J.:** Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 28, s. 3D-13D.
22. **Shaper, A. G., Wannamethee, S. G., Walker, M. K.:** Risk factors and cardiovascular outcome: Calf pain on walking, risk factors and cardiovascular outcome in middle-aged British men. In: Fowkes, F. G. R. (ed): *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease*. London, England, Springer-Verlag, 1991, s. 127-140.
23. **McDermott, M. M., Feinglass, J., Slavensky, R. et al.:** The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J. Gen. Intern. Med.*, 1994, 9, s. 445-449.
24. **Duprez, D.:** Natural history and evolution of peripheral obstructive arterial disease. *Int. Angiol.*, 1992, 11, s. 165-168.

Riziko fraktury po deprivaci androgenů pro karcinom prostaty

Androgen-deprivační léčba karcinomu prostaty zaznamenala během posledních 15 let značný rozmach. Tato léčba zahrnuje orchiektomii anebo léčbu agonisty gonadotropin-releasing hormonu. Zmíněná terapie v kombinaci s aktinoterapií může snížit morbiditu, paliativním způsobem příznivě ovlivnit metastázy a zlepšit přežití u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním.

O androgen-deprivační léčbě je však známo, že vyvolává ztrátu kostních minerálů. Prezentovaná studie, zahrnující 50 613 mužů, sledovala riziko fraktury kostí v důsledku této léčby.

U 19,4 % pacientů, kteří přežili 5 let od diagnózy, došlo ke vzniku fraktury skeletu v důsledku zmíněné léčby, v porovnání s 12,6 % nemocných, kteří nebyli léčeni androgen-deprivační léčbou ($p < 0,001$). Podle Coxovy analýzy proporcionálních rizik adjustovaných na rušivé faktory, jako je vyšší věk a pokročilost neoplazie, byla shledána statisticky významná souvislost mezi počtem dávek gonadotropin-releasing hormonu aplikovaného v období 12 měsíců po diagnóze a následným rizikem fraktury.

Relativní riziko u osob, u nichž bylo aplikováno 9 či více dávek agonistů gonadotropin-releasing hormonu, činilo 1,45 (95% interval spolehlivosti; 1,36–1,56), a činilo 1,54 (95% CI; 1,42–1,68) u osob, které podstoupily orchiektomii.

Nálezy ukazují, že je zapotřebí obezřetnosti v indikování androgen-deprivační terapie a je nutno vyhradit tyto postupy pro pacienty, u nichž lze očekávat prospěch z léčby.

Riziko těchto fraktur lze snížit podáváním bifosfonátů. Je třeba monitorovat kostní hustotu a v případě, že je zaznamenán nástup osteoporózy, je nezbytné zahájit aplikaci bifosfonátů.

Literatura:

Shahinian, V. B., Kuo, Y.-F., Freeman, J. L., Goodwin, J. S.: Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 154-164.

O. Louthan

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Chronická viscerální ischemie – diagnostický a terapeutický problém

Vidim T., Tošovský J.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Chronická viscerální ischemie je příčinou asi 1% bolestí břicha pacientů, kteří jsou s touto symptomatologií přijímáni do zdravotnického zařízení. Pacienti však většinou nejsou adekvátně diagnostikováni ani léčeni a doposud známá data z České republiky udávají úmrtnost případné intervence v desítkách procent, tedy podstatně vyšší, než jsou světová data. Základním předpokladem pro zlepšení vysoké morbidity a mortality tohoto onemocnění je především znalost příznaků, diagnostiky a terapie lékaři první a druhé linie. Dalším krokem je centralizace pacientů s raritní diagnózou ve specializovaném centru.

Klíčová slova: chronická viscerální ischemie, revaskularizace viscerálních tepen.

SUMMARY

Vidim T., Tošovský J.: Chronic Visceral Ischemia – Diagnostic and Therapeutic Problem

Chronic visceral ischemia represents about 1% of cases of the abdominal pain due to which patients are accepted to the medical centres. The diagnose and the treatment are frequently not adequate and the reliable data from the Czech Republic show mortality of subsequent intervention in tens of percent, which is more than the global level. The essential condition for the lowering of the high morbidity and mortality is namely the knowledge of symptoms, diagnose and therapy among the medical doctors of the first and second line. The other step is the centralization of patients with this rare diagnosis in specialized centre.

Key words: chronic visceral ischemia, revascularization of visceral arteries.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 371–372.

Na praktického lékaře je v denní praxi kladen vysoký nárok na diferenciální diagnostiku a schopnost odeslat pacienta na specializované pracoviště. Zejména u pacientů s onemocněním, které se vyskytuje zřídka, vzniká vysoké riziko diagnostického omylu, a to jak v prvním kontaktu, tak i na specializovaném pracovišti. Právě v případě chronické mesenterické ischemie (CHMI) je komplex klinických příznaků nejednoznačný. Diferenciální diagnostika a přehled terapie pomůže přiblížit poměrně vzácné onemocnění, které má ovšem nezřídka fatální následky, pokud zůstane neléčené.

Odlišnou kapitolou jsou projevy akutní střevní ischemie často na podkladě chronických změn cévního řečiště pod obrazem trombózy viscerálního řečiště, akutní embolizace nejčastěji kardiogenního původu nebo akutní disekce aorty. Vyskytuje se také jako komplikace jiných onemocnění v rámci systémové hypoperfuze, ovšem tato problematika není předmětem našeho sdělení.

Ačkoliv není diagnóza CHMI příliš často stanovena, nejedná se o raritní onemocnění. Epidemiologická data ukazují na četnost asi 0,1 % hospitalizovaných a asi 1 % pacientů přijatých do zdravotnických zařízení pro bolesti břicha (1). Předpokládá se vyšší záhyt v souvislosti se stárnoucí populací, lepšími diagnostickými technikami a zlepšující se intenzivní péčí. Nejvyšší výskyt chronické mezenterické ischemie je v šesté dekádě života. Poměr žen vůči mužům je 4/1. Akutní viscerální ischemie se naproti tomu vyskytuje u starších pacientů, zejména v sedmé a osmé dekádě. Přestože je CHMI poměrně častá, klinická symptomatologie je díky bohatým kolaterálám viscerálního řečiště chudší. Proto se zpravidla projev

při postižení minimálně dvou ze tří viscerálních větví. V České republice bylo podle údajů UZIS v roce 2002 hospitalizováno 55 pacientů pro syndrom chronické ischemie střeva, z toho 15 operováno s mortalitou 40 % (2).

Variabilita cévního řečiště orgánů dutiny břišní je značná (1). Typické uspořádání tak, jak je popisováno v učebnicích anatomie, se vykytuje asi v 70 %. Typickým větvením jsou kmeny odstupující z aorty (truncus coeliacus, arteria mesenterica superior a a. mesenterica inferior), avšak jednotlivé viscerální segmenty (hepatobiliární, pankreatikolienální, gastroduodenální, intestinální) mohou mít široké spektrum tepenného zásobení a stejně tak venózní drenáže. Splanchnickou oblastí protéká asi 25 % klidového srdečního výdeje. Je to oblast velmi citlivá na hypoperfuzi ať už systémové příčiny (hypotenze, hemoragie, sepse), nebo lokální příčiny (embolie, trombóza). Při patologickém stavu pak zaznamenáváme zvýšenou poptávku po kyslíku zejména na úrovni sliznice gastrointestinálního traktu (GIT), selhání nutriční a imunologické funkce střeva, uvolnění volných kyslíkových radikálů, translokaci bakterií a uvolnění cytotoxických substancí (kardiodepresivní faktor a metabolity vedoucí k poškození plicního parenchymu). Zásadní pro funkci celého organismu je i hypoxie jaterního parenchymu, avšak zde je utilizace kyslíku možná ze dvou zdrojů (a. hepatica, v. portae).

Průtok viscerálním řečištěm se markantně zvýší po jídle a trvá 4–6 hodin. Postprandiální bolest u CHMI je pak přisuzována produkci kyselých metabolitů ve splanchniku při nedostatečné dodáv

ce kyslíku, nebo také tzv. žaludečnímu steal syndromu s přesunem perfuze do horního oddílu GIT a relativním nedostatkem krevního zásobení v ostatních částech trávicího traktu. Nejčastější příčiny jsou aterosklerotické postižení, méně známé pak aortální disekce, Buergerova choroba, fibromuskulární dysplazie, postiradiační změny, systémové postižení lupus erythematosus a jiné. Průměrný interval od vzniku bolesti po stanovení diagnózy je 1 rok. Typickým pacientem je 40–70letá žena, kuřačka, s postprandiální bolestí břicha, mající obavy z jídla právě pro bolesti (sitofobie) a s jinak nevysvětlitelným úbytkem hmotnosti. Bolest u CHMI přichází 15–30 minut po jídle a dosahuje maxima asi za 2 hodiny. Se zvyšujícími se symptomy pacient odmítá stravu, průměrný úbytek hmotnosti je 10 kg během několika měsíců. Další příznaky jsou průjmy, zvracení a obstrukce (3).

Existuje množství nespecifických laboratorních známek jako anémie, hypalbuminémie, snížená sérová hladina vitamínu B. Asi 10 % pacientů má pozitivní test na okultní krvácení. Zobrazení tepenného řečiště viscerální cirkulace je dnes možné jak neinvazivní, tak i invazivní cestou. Pro veškeré metody je základním předpokladem kvalitně vyškolený specialista, schopný validně zhodnotit výsledek. Dalším předpokladem je sofistikované technické vybavení a v neposlední řadě individuální příprava pacienta. Na prvním místě je nutno zmínit vyšetření duplexní sonografií. Je možno je považovat za skříninkové vyšetření při diagnostickém algoritmu zvažované poruchy viscerální cirkulace i jako kontrolní po terapeutických intervencích pro viscerální ischémii. Většina pacientů je vyšetřena gastrokopií a kolonoskopií, případně CT vyšetřením, jehož provedení ve formě CT angio a 3D rekonstrukci již může ulehčit diagnostiku. V literatuře se uvádí i velká výtěžnost MRA, avšak pro rutinní vyšetřování je základem duplexní sono v ruce zkušeného sonografisty v kombinaci s digitální subtrakční angiografií (DSA). Při ultrazvukovém vyšetření je třeba věnovat dostatečně dlouhou dobu podrobnému vyšetření jednotlivých viscerálních větví s kvantifikací průtoků, se zohledněním subjektivních obtíží pacienta. V tomto případě je nevhodnější pacienta vyšetřovat po ránu na lačno a farmakologicky i dietně omezit meteorismus gastrointestinálního traktu. Duplexní sonografie dosahuje 90% senzitivity. Digitální subtrakční angiografie je invazivní vyšetření, nicméně velmi cenné pro morfológickou i dynamickou diagnostiku. V posledních letech je na některých pracovištích upřednostňována CT angiografie s 3D rekonstrukcí, která nám podrobně zobrazí cévní řečiště i s vědomím určitého omezení souvisejícího s podáním kontrastní látky při případných alergiích nebo těžké renální insuficienci.

V současné době je v terapeutických možnostech pacientů s CHMI jak radioinvazivní řešení, tak chirurgická léčba. Vzhledem k malým souborům pacientů není k dispozici randomizovaná studie, která by jasně definovala indikační hranice jednotlivých modalit.

V případě radiointervencí, indikované zejména u neostialního aterosklerotického postižení, se provádí nejen angioplastika, ale v případě reziduální stenózy i implantace stentu. Okamžitá úspěšnost se pohybuje mezi 70–90 %, avšak některé studie uvádějí vyšší pozdní rekurenci obtíží ve srovnání s chirurgickou léčbou. S výhodou je současné užití protektivního košíku jako prevence distální viscerální embolizace (4).

Chirurgická léčba je zatížena vyšší operační morbiditou a mortalitou. Z možných chirurgických technik se provádí endarterektomie, reimplantace viscerálních větví nebo přemostění postižených úseků

bypassem (5, 6). Přístup je volen dle konkrétního postižení, buď z laparotomie, nebo torakofrenolaparotomií s lepším přístupem ke všem viscerálním větvím. Při operačním řešení byla zjištěna z metanalýzy posledních 20 let 5 % 30denní mortalita a 30% morbidita. Po operaci mělo 87 % pacientů úlevu od bolesti. Po PTA byla 30 denní mortalita 3,5 % s morbiditou 13 %, 70 % pacientů mělo úlevu od bolesti. Nicméně konsenzus amerických autorů s relativně bohatými literárními i klinickými zkušenostmi uvádí, že pro rizikové pacienty je metodou první volby radiointervenční řešení, pro pacienty v biologicky dobrém stavu je metodou první volby chirurgické řešení (1, 7, 8).

ZÁVĚR

Klinické zkušenosti z praktické medicíny ukazují na nedostatečnou publicitu diagnózy viscerální ischémie mezi odbornou i laickou veřejností. I z tohoto důvodu je náš zájem koncentrovat nemocné na naše pracoviště k jednotnému algoritmu stanovení diagnózy a terapie. Důležitá je zde těsná spolupráce gastroenterologa, angiologa, intervenčního radiologa a cévního chirurga (9). Domníváme se, že tímto způsobem budeme schopni pomoci pacientům s chronickým onemocněním, a tak i snížit výskyt akutních komplikací, které nezřídka končí fatálně.

Zkratky

CT	– počítačová tomografie
DSA	– digitální subtrakční angiografie
CHMI	– chronická mesenterická ischémie
GIT	– gastrointestinální trakt
MRA	– magneticko-rezonanční angiografie
PTA	– perkutánní transluminální angioplastika

LITERATURA

1. Geroulakos, G., Cherry, K. J. Jr.: Disease of the visceral circulation. London, Arnold, 2002.
2. Šváb, J.: Ischémie střeva jako vážný problém chirurga. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 618-619.
3. Mařatka, Z. et al.: Gastroenterologie. Praha, Karolinum, 1999.
4. Brown, D. J., Schermerhorn, M. L., Powell, R. J. et al.: Mesenteric stenting for chronic mesenteric ischemia. J. Vasc. Surg., 2005, 42, s. 268-274.
5. Johnston, K. W., Lindsay, T. F., Walker, P. M., Kalman, P. G.: Mesenteric arterial by-pass grafts: early and late results and suggested surgical approach for chronic and acute mesenteric ischaemia. Surgery, 1995, 118, s. 1-7.
6. Kasirajan, K., O'Hara, P. J., Gray, P. H. et al.: Chronic mesenteric ischaemia. Open surgery versus percutaneous angioplasty and stenting. J. Vasc. Surg., 2001, 33, s. 63-71.
7. McAfee, M. K., Cherry, K. J. Jr., Naessens, J. M. et al.: Influence of complete revascularization on chronic mesenteric ischemia. Am. J. Surg., 1992, 164, s. 220-224.
8. Rutherford, R. et al.: Vascular Surgery 5 th edition, W. B. Saunders Company, 2000.
9. Bradbury, A., Brittenden, J., McBride, K., Rackley, C.: Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach. Br. J. Surg., 1995, 82, s. 1446-1449.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

NGAL-neutrofilní, s gelatinázou asociovaný lipokalin v biochemii, fyziologii a klinické praxi

Kalousek I., Röselová P., Otevřelová P.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

SOUHRN

Poměrně mladým členem rodiny lipokalinů, malých sekrečních proteinů účastnících se převážně transmembránového přenosu lipofilních substancí je neutrofilní, s gelatinázou asociovaný lipokalin. Původně izolován ze specifických granul neutrofilů byl později nalezen v kostní dřeni a výstelkových tkáních některých orgánů. Expres neutrofilního lipokalinu ve výstelkových tkáních a tělních tekutinách mohutně stoupá při zánětlivých a nádorových onemocněních. Jeho úloha je prokázána v modulaci imunitní odpovědi a pozoruhodné je jeho bakteriostatické působení, zprostředkované účinnou kompeticí neutrofilního lipokalinu s mikroorganismy o chelátory železa. Schopností vytvářet protektivní komplexy s gelatinázou B zasahuje neutrofilní lipokalin do regulace procesů fyziologické i patologické přestavby tkání, zejména angiogeneze. Diagnosticky významná jsou vyšetření hladin neutrofilního lipokalinu v tělních tekutinách, způsobila rozlišit bakteriální a virové infekce. Stanovení neutrofilního lipokalinu v krevním séru a moči pacientů ohrožených selháním funkce ledvin nabízí velmi časný marker akutního selhání či marker nefrotoxicity při podávání některých léčiv. Neutrofilní lipokalin reprezentuje citlivý neinvazivní marker ledvinové ischemie a u pacientů s cystickou fibrózou marker akutní plicní exacerbace. Aktuální jsou diskuze o úloze neutrofilního lipokalinu jako časného markeru karcinogeneze slinivky břišní a markeru neutrofilní aktivity při vážných střevních onemocněních. Spektrum poznatků o funkci neutrofilního lipokalinu se rychle rozrůstá a s ním i nabídka klinických aplikací.

Klíčová slova: Lcn2, NGAL, neutrofil, siderofory, angiogeneze, bakteriální infekce, ischemie, cystická fibróza, akutní selhání ledvin, akutní plicní exacerbace.

SUMMARY

Kalousek I., Röselová P., Otevřelová P.: NGAL-Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Biochemistry, Physiology and Clinical Praxis

Neutrophil gelatinase associated lipocalin belongs to a family of small proteins, lipocalins, engaged in the transmembrane transportation of lipophilic substances. Originally isolated from specific granules of neutrophils, it was later located in bone marrow cells as well as lung, bronchial and colon epithelial cells. The expression of neutrophil lipocalin in epithelial cells and in body fluids considerably augments during the occurrence of inflammations and some cancers. A modulation of immunity response was thus suggested to be the main function of neutrophil lipocalin as well as the bacteriostatic effect originating from competition between neutrophil lipocalin and bacteria for siderophoric iron. Forming protective complexes with gelatinase B, the neutrophil lipocalin is implicated in regulatory processes of physiological and pathological rebuilding of tissues, mainly in the angiogenesis. The determination of neutrophil lipocalin levels in body fluids able to discriminate between bacterial and viral infections provides a powerful diagnostic tool. The examination of neutrophil lipocalin in the sera and urine of patients at risk of renal failure offers a very early marker of this acute state. Neutrophil lipocalin represents a sensitive non-invasive marker of renal ischemia and in patients with cystic fibrosis the marker of acute pulmonary exacerbation. Discussions have been conducted regarding the role of neutrophil lipocalin as an early marker of pancreatic cancer or of neutrophilic activation in severe cases of bowel diseases.

Key words: Lcn2, NGAL, neutrophil, siderophores, angiogenesis, bacterial infection, ischemia, cystic fibrosis, acute renal failure, acute pulmonary exacerbation. *Ka.*

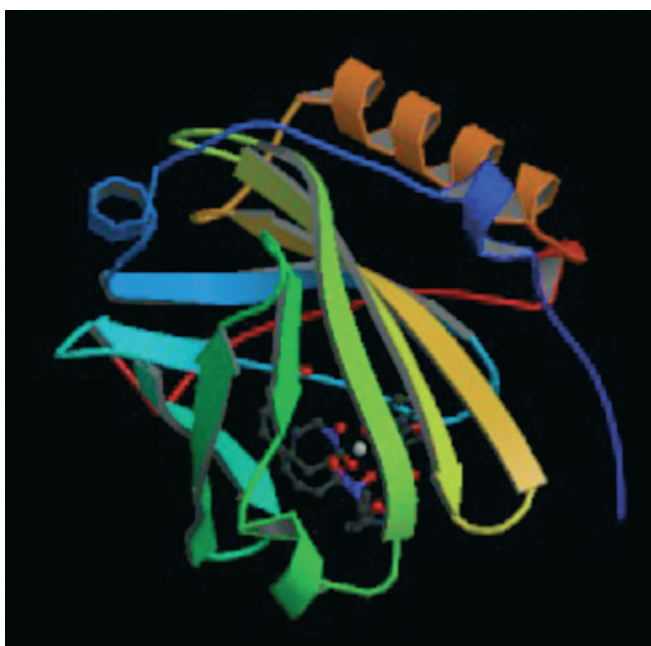
Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 373–376.

NGAL JE ČLEMEM RODINY MALÝCH SEKREČNÍCH PROTEINŮ NADANÝCH OBSÁHLÝM SPEKTRUM FYZIOLOGICKÝCH FUNKCÍ

Pradávná, stále se rozrůstající rodina lipokalinů, jejíž generace fungují v bakteriích, rostlinách i obratlovcích dává skupinové jméno malým sekrečním proteinům, působícím v extracelulárním prostředí

a v transmembránovém přenosu lipofilních substancí. Společnou vlastností všech lipokalinů, jak se jeví z četných krystalografických analýz, je kromě nízké relativní molekulové hmotnosti (25–30 kDa) též charakteristická terciální struktura. Antiparalelní β -barel (obr. 1), jehož plášť sestává z osmi proteinových vláken složených v β struktuře a jehož nitro je vystlané převážně nepolárními aminokyselinovými zbytky, tvoří hydrofobní kalich. Tento útvar, přístupný okolním tekutinám, představuje ideální místo pro vazbu a transport malých

RNDr. Ivan Kalousek, CSc.
128 20 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: +420 224 913 728, e-mail: ivan.kalousek@uhkt.cz



Obr. 1. Znárodnění prostorové struktury molekuly neutrofilního lipokalínu (NGAL) se zachycenou molekulou karboxymykobaktinu (převzato z Protein Data Bank of Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (3))

lipofilních ligandů, zejména vitaminů, mastných kyselin, retinoidů, steroidů a chelátorů železa. Přes funkční podobnost, promítnutou do podobnosti prostorové struktury molekuly, postrádají lipokaliny významnější sekvenční homologii. Přestože sdílí až tři konzervované motivy, které umožňují zařazení lipokalínů do společné skupiny, byla nalezena pouze dvacetiprocentní sekvenční identita (1–3). Ačkoli obecně platí, že lipokaliny jsou transportní proteiny, zahrnuje, díky rozmanitosti primární struktury, jejich působnost širokou oblast rozdílných fyziologických funkcí. Protizánětlivé účinky některých lipokalínů (NGAL, orosomukoid, placentalní protein 14, α_1 -microglobulin) se podílejí na regulaci imunních odpovědí, kde modulují aktivitu zabíječských T lymfocytů (4), potlačují antigenem indukovanou polyklonální proliferaci (5) či agregaci krevních destiček (6). Lipokaliny se aktivně účastní modulace buněčného růstu a metabolismu (7, 8) a zasahují do řízení syntézy některých hormonů, zejména prostaglandinů (9). U bezobratlých participují na procesech tvorby ochranného zbarvení, olfaktorických funkcích a transportu feromonů. U vyšších obratlovců pravděpodobně hrají roli při řízení zvířecího, zejména sexuálního chování. Molekulární mechanismy většiny těchto procesů však dosud nebyly uspokojivě popsány. Vzhledem k obecné funkci, podmíněné translokací a mnohdy provázené zvýšenou expresí a lokální akumulací, nacházejí lipokaliny uplatnění jako biochemické markery některých onemocnění. Jejich klinické využití zahrnuje mnohá odvětví medicíny a dosud se nejhojněji uplatňují při diagnostice infekčních, zánětlivých a nádorových onemocnění ledvin (10), jater (11) a neurodegenerativních a neuropsychiatrických onemocnění (12). Mezi lipokaliny, které již významně vstoupily do povědomí jako vhodné diagnostické markery, patří plazmatický orosomukoid, α_1 -mikroglobulin, retinol vázící protein, apolipoprotein D, prostaglandin D syntáza a lidský slzný prealbumin. Dalším členem rodiny lipokalínů, kterým je v současné době věnována významná pozornost, zejména v klinickém výzkumu a při hledání nových diagnostických metod, je lipokalín asociovaný s neutrofilní gelatinázou (neutrophil gelatinase – associated lipocalin) NGAL. Bývá označován také jako uterokalin, neu-related lipocalin (NRL), human neutrophil lipocalin (HNL), α_1 -microglobulin related protein, lipocalin-2 (Lcn2) nebo nejnověji, s ohledem na úlohu v transportu železa též jako siderokalin.

OLIGOMERNÍ GLYKOPROTEIN NGAL JEVI BUNĚČNOU A TKÁŇOVOU SPECIFITU

NGAL byl poprvé detegován a chromatograficky izolován z lyzátů lidských polymorfonukleárních buněk a z jejich sekretů po stimulaci pomocí forbol myristát acetátu na počátku devadesátých let 20. století, kdy byla rovněž stanovena jeho primární struktura a sekvenční cDNA (13). Studie buněčné lokalizace v neutrofilních leukocytech metodou dvojího imunoznačení a společné sedimentace s charakteristickými markery subcelulárních struktur prokázaly kolokalizaci NGAL s laktoferinem – markerem specifických granul (14). Biochemické analýzy odhalily glykoproteinovou stavbu 25 kDa velké monomerní molekuly s významnou cukernou složkou, odštěpitelnou N-glykanázou (15). Elektroforetickými technikami a imunoblotem byla poznána schopnost molekuly NGAL tvořit agregáty propojené disulfidovými můstky, zejména 50 kDa velký homodimer (16) a 125 kDa velký heterodimer s gelatinázou B (17). Nepochybná přítomnost NGAL byla později detegována také v dalších tkáních; kromě kostní dřevě, která obsahuje prekurzory neutrofilů, jsou to především výstelkové tkáně plic, průdušnice a tlustého střeva (18, 19). Expres NGAL výrazně stoupá v buňkách výstelky tkání postižených zánětem a bakteriální infekcí (20–23). Zvýšená hladina byla zjištěna také u některých nádorových onemocnění, jako je karcinom prsu (24), tlustého střeva (19) a pankreatu (25). V případech bakteriální infekce je sekretovaný NGAL přítomen v krevním séru, v děložních sekretech a kloubním mazu (26). K akumulaci NGAL dochází také v ledvinách postižených ischemickou chorobou (8, 27). Zvýšená expres NGAL byla detegována v epitelu tlustého střeva postiženého Crohnovou chorobou a vředovitým zánětem, zánětem slepého střeva a divertikulu (19). V případě dýchacích onemocnění lze sekretovaný i buněčný NGAL zjistit ve sputu osob s astmatem a chronickou obstruktivní plicní chorobou (28). Zvýšené hladiny NGAL byly též nalezeny v krevním séru a sliznicích dýchacích cest pacientů s cystickou fibrózou (29) a vzrůst plazmatického NGAL byl konstatován u pacientů s ischemickou cerebrovaskulární chorobou (30).

Poznání intimní úlohy neutrofilního lipokalínu v těchto komplikovaných procesech bude stát ještě mnoho úsilí. Z dosavadních poznatků však lze v hrubých rysech konstatovat, že zásoby NGAL ve specifických granulích neutrofilů představují stálou mobilní obrannou rezervu organismu, zatímco přítomnost NGAL v epitelálních buňkách a sekretech je důležitá pro lokální obranu (18).

VOLNÁ SPECIFITA VAZEBNĚHO MÍSTA NGAL PŘEDURČUJE JEHO POLYFUNKČNÍ PŮSOBNÍ

Krystalografické studie Goetze a spolupracovníků (31) a strukturální interpretace výsledků získaných Colesem et al. (32) ze spekter nukleární magnetické rezonance ukazují, že NGAL má na rozdíl od ostatních lipokalínů méně striktně specifické vazebné místo a jeví tedy schopnost vázat celou řadu rozličných lipofilních molekul (ligandů). Tato vlastnost vazebného místa předurčuje polyfunkční chování molekuly NGAL a nabízí organismu její využití v rozličných biochemických procesech. Vzhledem ke schopnosti vázat malé lipofilní mediátory zánětlivé odpovědi, jako je chemotaktický tripeptid N-formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine (fMLP), faktor aktivující destičky PAF a leukotrien B_4 (LTB₄), nebo makrofágy aktivující lipopolysacharidy (LPS), se předpokládá, že NGAL se účastní mechanismů regulace imunitních odpovědí. Na základě experimentů s myším homologem 24p3 se spekulovalo, že se NGAL uplatňuje v procesech imunní odpovědi jako plazmatický protein akutní fáze. Nové výsledky však ukázaly, že syntéza NGAL v jaterních buňkách je nevýznamná a že jeho plazmatická koncentrace koresponduje s degranulací

neutrofilů. Mezi oběma homology tedy pravděpodobně existují podstatné funkční rozdíly a NGAL zastává v lidském imunitním systému zřejmě jinou úlohu (33).

V nedávné době byl na základě krystalografických studií Goetze et al. (21) identifikován další přirozený ligand NGAL. Je jím bakteriální siderofor enterochelin, který se díky chemické stavbě své relativně malé molekuly se třemi seriny v cyklu a třemi kruhy aromatických alkoholů váže na NGAL s nebyvale vysokou afinitou. Siderofory jsou extrémně silné chelátory železitých iontů sekretované mikroorganismy do okolí za účelem zachycení a transportu extracelulárního železa do deficientní buňky. Siderofory mohou odebrat železité ionty lidským vazebným a transportním proteinům, jako je laktoferin a transferin, a jeho cheláty aktivním transportem importovat do bakteriální buňky. Schopnost eliminovat siderofory je podstatou obranné funkce NGAL. Jeho antimikrobiální aktivita spočívá v úspěšné kompetici o siderofory s bakteriálními receptory. Velmi pevným zachycením chelátů železa se omezuje jeho zdroj nezbytný pro růst bakteriální kultury a NGAL tak působí jako silné bakteriostatické činidlo (3, 21). Tvorba komplexu je založena na poměrně nespecifických hybridních elektrostatických interakcích, v nichž jsou zakomponovány iontové interakce a interakce s π elektrony aromatických cyklů (21). To dává proteinu NGAL potenciální schopnost vázat široké spektrum chemicky málo příbuzných sideroforů. Kromě řady fenolátových sideroforů chemicky podobných enterochelinu je NGAL schopen vázat rozpustné siderofory mykobakterií, karboxy-mykobaktiny nesoucí krom fenolového aromatického cyklu a heterocyklu i karboxylovou skupinu. Tyto vlastnosti dále rozšiřují obecný rozsah působnosti NGAL a otvírají možnosti využití sideroforů a jejich analogů k terapeutickým účelům, ať už jako součást antibiotika, nebo lapače železitých iontů zodpovědných za tvorbu patogeních volných hydroxylových radikálů (27). NGAL se uplatňuje jako přenašeč železitých iontů také za fyziologických okolností, v metabolických drahách nezávislých na transferinu. Bylo prokázáno, že NGAL je exprimován během nefrogenese uterickou tkání, kde stimuluje přeměnu mezenchymových buněk v buňky ledvinového epitelu (34); je známo, že transport železa je pro tuto přeměnu esenciální. Také v případě ischemické choroby ledvin usnadňuje NGAL transport železitých iontů v proximálních tubulárních buňkách a podílí se na aktivaci hemoxygenázy-1, ochranného enzymu tubulárních buněk (27). Fyziologický přenašeč železitých iontů, který by tvořil vazebného partnera proteinu NGAL v těchto procesech, není dosud znám. Málo je známo také o jeho receptorech. Jedna ze současných studií však prokázala schopnost megalinu, LDL (low density lipoproteins) receptoru exprimovaného v polarizovaných epiteliálních buňkách, vázat NGAL s vysokou afinitou (35).

TVORBA KOVALENTNÍCH KOMPLEXŮ GELATINÁZY B S NGAL STABILIZUJE JEJÍ FORMU ÚČINNOU V ANGIOGENEZI

Další významná funkce NGAL souvisí s jeho přirozenou schopností vytvářet prostřednictvím disulfidových vazeb cysteinových zbytků kovalentní komplexy s gelatinázou B. Tato metaloproteáza, MMP-9 (Matrix Metalloproteinase 9) s katalytickou doménou obsahující zinečnatý kation je jedním z mnoha enzymů účastných v procesech fyziologické i patologické přestavby tkání, zejména angiogeneze, prováděné degradací a remodelací bazální membrány cév a extracelulární matrix. Pro svou schopnost štěpit kolagen typu IV je MMP-9 důležitým enzymem umožňujícím degradaci extracelulární matrix a prostup buněk přes bazální membránu (36). Aktivita MMP-9 je regulována na transkripční i posttranskripční úrovni a modifikace generovaná vznikem kovalentního komplexu s NGAL je významným článkem regulačního procesu. Mechanicky či chemicky indukovaná aktivace proenzymu MMP-9 začíná přerušením koordinační vazby

zinečnatého iontu podmiňující latentní stav enzymu a pokračuje proteolytickou aktivací ve sledu matrix metaloproteázové kaskády. Aktivita MMP-9 je regulována tkáňovými inhibitory metaloproteáz, zejména inhibitorem TIMP-1, který tvoří s MMP-9 enzymově neaktivní komplex (37). MMP-9 svázaná s NGAL je částečně chráněna před inhibicí proteolytické funkce a zachovává si funkci autoaktivátoru volné MMP-9. Při pokusech *in vitro* bylo zjištěno, že tvorbou těchto komplexů se zvyšuje odolnost MMP-9 vůči enzymatické degradaci. Patologický ochranný efekt byl pozorován v rakoviných buňkách prsu, ve kterých dochází k nadměrné expresi NGAL a s ní související nadměrné enzymatické aktivitě MMP-9. Vysoká hladina intracelulární MMP-9 je rovněž spojena s pokročilým stupněm chronické lymfatické leukémie a vysokou letalitou onemocnění (38). Nabízí se teorie, že NGAL může hrát významnou roli ve vývoji rakoviných onemocnění svou schopností chránit MMP-9 před autodegradací, a tím zvyšovat její enzymatickou aktivitu a stimulovat angiogenezi a nádorový růst.

STANOVENÍ HLADINY NGAL PŘEDSTAVUJE SLIBNÝ NÁSTROJ V KLINICKÉ PRAXI

Tak, jak je obvyklé v lékařských vědách, přináší hlubší poznání fyziologické funkce zkoumaného biochemického individuua naději na jeho klinické využití. Nejinak je tomu u neutrofilního lipokalinu. Širší diagnostickou hodnotu nabízí vyšetření hladin NGAL v tělních tekutinách, způsobilé téměř jednoznačně rozlišit od sebe bakteriální a virové infekce. Sérové hladiny NGAL se liší u akutní bakteriální a virové infekce u 95 % pacientů (39). Velmi užitečné je rovněž stanovení hladiny NGAL v krevním séru a moči pacientů s rizikem akutního selhání ledvin. Biomarkery pro jeho včasnou detekci dosud chyběly a mnoho pacientů s postoperačním akutním selháním ledvin umírá. Bylo prokázáno, že hladina NGAL v krvi, moči a ledvinné tkáni v důsledku akutního renálního selhání prudce stoupá (v moči, během dvou hodin z 1,6 $\mu\text{g/l}$ na 147 $\mu\text{g/l}$). NGAL tak představuje velmi efektivní marker pro diagnostiku ledvinového selhání v jeho časných fázích, to je o 34 hodin dříve než sérový kreatinin (10). NGAL je rovněž užíván jako časný kvantitativní marker nefrototoxicity provádějící léčbu onkologických pacientů aplikací cisplatinu a citlivý neinvazivní marker ledvinné ischemie (27). Možné je též budoucí využití NGAL v terapii ledvinového selhání. Na myším modelu bylo zjištěno, že podání NGAL může snižovat poškození ledvin po ischemickém akutním renálním selhání zvýšením proliferace tubulů, které jsou nejvíce zasaženou strukturou. Tento efekt je závislý na schopnosti NGAL (siderokalinu) zvýšit přísun železa do buněk proximálních tubulů. Železo pak dále indukuje zvýšení hladiny hemoxygenázy 1, což je enzym ochraňující tubulární buňky. Jak bylo výše zmíněno, sérová hladina NGAL stoupá brzy po renálním selhání, čímž funguje jako časný diagnostický marker; ochranou funkci NGAL lze však uspíšit jeho intravenózním podáním (8). Při rozličných respiračních chorobách mohou eozinofil-peroxidáza spolu s neutrofilním lipokalinem posloužit při identifikaci eozinofilů a neutrofilů ve sputu a v tekutině po bronchopulmonární laváži (40). U pacientů s cystickou fibrózou jsou významně zvýšeny sérové hladiny neutrofilního lipokalinu podobně jako hladiny laktoferinu a myeloperoxidázy a jejich sledováním lze dobře monitorovat neutrofilní záněty. Výhoda sledování hladiny NGAL oproti užívané myeloperoxidáze spočívá v mnohem úspěšnějším rozpoznání akutní plicní exacerbace (29). Existují práce diskutující úlohu NGAL jako časného markeru karcinogeneze slinivky břišní (25), tedy rychle metastázuujícího onemocnění s velmi špatnou prognózou a markeru neutrofilní aktivity při vážných střevních onemocněních (20). Celkově lze konstatovat, že spektrum poznatků o funkci NGAL se rychle rozrůstá a s novými odhaleními na tomto poli lze očekávat i nové, významné klinické aplikace.

Zkratky

fMLP	– tripeptid N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine
HNL	– human neutrophil lipocalin
LDL	– low density lipoproteins
LTB4	– leukotrien B ₄
Lcn2	– lipocalin-2
LPS	– lipopolysacharid
MMP-9	– matrix metaloproteáza 9 (gelatináza B)
NGAL	– neutrofilní s gelatinázou asociovaný lipokalin
NRL	– neu-related lipocalin
TIMP-1	– tkáňový inhibitor metaloproteázy-1

LITERATURA

1. Flower, D. R., North, A. C., Sansom, C. E.: The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1482, s. 9-24 (Review).
2. Sanchez, D., Ganfornina, M. D., Gutierrez, G., Marin, A.: Exon-intron structure and evolution of the Lipocalin gene family. *Mol. Biol. Evol.*, 2003, 20, s. 775-783.
3. Holmes, M. A., Paulsene, W., Jide, X. et al.: Siderocalin (Lcn 2) also binds carboxymycobactins, potentially defending against mycobacterial infections through iron sequestration. *Structure (Camb.)*, 2005, 13, s. 29-41. PDB ID: 1X8U, www.rcsb.org/pdb
4. Okamoto, N., Uchida, A., Takakura, K. et al.: Suppression by human placental protein 14 of natural killer cell activity. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1991, 26, s. 137-142.
5. Akerstrom, B., Logdberg, L.: Alpha 1-microglobulin glycopeptides inhibit antigen-specific stimulation of human peripheral blood leucocytes. *Scand. J. Immunol.*, 1984, 20, s. 559-563.
6. Tykocinski, M. L., Xiong, N., Morrow, D. M.: Platelet immunoregulatory factors. *Stem Cells*, 1996, 14, Suppl 1, s. 240-245 (Review).
7. Gwira, J. A., Wei, F., Ishibe, S. et al.: Expression of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin regulates epithelial morphogenesis *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 7875-7882.
8. Mishra, J., Mori, K., Ma, Q. et al.: Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, 15, s. 3073-3082.
9. Urade, Y., Hayaishi, O.: Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D. Resolution of ligand positions by site-directed tryptophan fluorescence in tear lipocalin. *Protein Sci.*, 2000, 9, s. 325-331.
10. Mishra, J., Dent, C., Tarabishi, R. et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, 2005, 365, s. 1231-1238.
11. Ananian, P., Hardwigen, J., Bernard, D., Le Treut, Y. P.: Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52, s. 857-861.
12. Thomas, E. A., Copolov, D. L., Sutcliffe, J. G.: From pharmacotherapy to pathophysiology: emerging mechanisms of apolipoprotein D in psychiatric disorders. *Curr. Mol. Med.*, 2003, s. 408-418 (Review).
13. Kjeldsen, L., Johnsen, A. H., Sengelov, H., Borregaard, N.: Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, s. 10425-10432.
14. Kjeldsen, L., Bainton, D. F., Sengelov, H., Borregaard, N.: Structural and functional heterogeneity among peroxidase-negative granules in human neutrophils: identification of a distinct gelatinase-containing granule subset by combined immunocytochemistry and subcellular fractionation. *Blood*, 1993, 82, s. 3183-3191.
15. Rudd, P. M., Mattu, T. S., Masure, S. et al.: Glycosylation of natural human neutrophil gelatinase B and neutrophil gelatinase B-associated lipocalin. *Biochemistry*, 1999, 38, s. 13937-13950.
16. Čabart, P., Kalousek, I., Jandová, D.: Granulocytic protein p25 is a DNA-binding subunit of protein M(r) = 50,000: subcellular localization, cell and species specificity. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 1996, 28, s. 479-489.
17. Yan, L., Borregaard, N., Kjeldsen, L., Moses, M. A.: The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 37258-37265.
18. Cowland, J. B., Sorensen, O. E., Sehested, M., Borregaard, N.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J. Immunol.*, 2003, 171, s. 6630-6639.
19. Nielsen, B. S., Borregaard, N., Bundgaard, J. R. et al.: Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*, 1996, 38, s. 414-420.
20. Carlson, M., Raab, Y., Seveus, L. et al.: Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut*, 2002, 50, s. 501-506.
21. Goetz, D. H., Holmes, M. A., Borregaard, N. et al.: The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol. Cell.*, 2002, 10, s. 1033-1043.
22. Dahlen, I., Janson, C., Bjornsson, E., Stalenheim, G.: Changes in inflammatory markers following treatment of acute exacerbations of obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.*, 2001, 95, s. 891-897.
23. Xu, S. Y., Pauksen, K., Venge, P.: Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1995, 55, s. 125-131.
24. Stoesz, S. P., Friedl, A., Haag, J. D. et al.: Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers. *Int. J. Cancer*, 1998, 79, s. 565-572.
25. Missiaglia, E., Blaveri, E., Terris, B. et al.: Analysis of gene expression in cancer cell lines identifies candidate markers for pancreatic tumorigenesis and metastasis. *Int. J. Cancer*, 2004, 112, s. 100-112.
26. Blaser, J., Triebel, S., Tschesche, H.: A sandwich enzyme immunoassay for the determination of neutrophil lipocalin in body fluids. *Clin. Chim. Acta*, 1995, 235, s. 137-145.
27. Mori, K., Lee, H. T., Rapoport, D. et al.: Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, s. 610-621.
28. Metso, T., Ryttila, P., Peterson, C., Haahntela, T.: Granulocyte markers in induced sputum in patients with respiratory disorders and healthy persons obtained by two sputum-processing methods. *Respir. Med.*, 2001, 95, s. 48-55.
29. Eichler, I., Nilsson, M., Rath, R. et al.: Human neutrophil lipocalin, a highly specific marker for acute exacerbation in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.*, 1999, 14, s. 1145-1149.
30. Falke, P., Elneihoum, A. M., Ohlsson, K.: Leukocyte activation: relation to cardiovascular mortality after cerebrovascular ischemia. *Cerebrovasc. Dis.*, 2000, 10, s. 97-101.
31. Goetz, D. H., Willie, S. T., Armen, R. S. et al.: Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Biochemistry*, 2000, 39, s. 1935-1941.
32. Coles, M., Diercks, T., Muehlenweg, B. et al.: The solution structure and dynamics of human neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Mol. Biol.*, 1999, 289, s. 139-157.
33. Klausen, P., Niemann, C. U., Cowland, J. B. et al.: On mouse and man: neutrophil gelatinase associated lipocalin is not involved in apoptosis or acute response. *Eur. J. Haematol.*, 2005, 75, s. 332-340.
34. Yang, J., Mori, K., Li, J. Y., Barasch, J.: Iron, lipocalin, and kidney epithelia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2003, 285, F9-18 (Review).
35. Hvidberg, V., Jacobsen, C., Strong, R. K.: The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.*, 2005, 579, s. 773-777.
36. Rundhaug, J. E.: Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2005, 9, 267-285 (Review).
37. Handsley, M. M., Edwards, D. R.: Metalloproteinases and their inhibitors in tumor angiogenesis. *Int. J. Cancer*, 2005, 115, s. 849-860 (Review).
38. Kamiguti, A. S., Lee, E. S., Till, K. J. et al.: The role of matrix metalloproteinase 9 in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.*, 2004, 125, s. 128-140.
39. Fjaertoft, G., Foucard, T., Xu, S., Venge, P.: Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatr.*, 2005, 94, s. 661-666.
40. Metso, T., Venge, P., Haahntela, T. et al.: Cell specific markers for eosinophils and neutrophils in sputum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with respiratory conditions and healthy subjects. *Thorax*, 2002, 57, s. 449-451.

Práce je podporována grantem VZ 00023736 MZ ČR.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Chronická myeloidní leukémie – rezistence na imatinib mesylát (Glivec®) – přehled literatury a vlastní zkušenosti

Naušová J., Priwitzerová M., ¹Jarošová M., ¹Indrák K., ¹Faber E., Divoký V.

Ústav biologie LF UP, Olomouc

¹Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

SOUHRN

Chronická myeloidní leukémie je myeloproliferativní onemocnění charakterizované přítomností abnormálního fúzního genu BCR-ABL, který kóduje konstitutivně aktivní Bcr-Abl tyrozinovou kinázu. Aktivita této kinázy je nezbytná a dostačující k buněčné transformaci, a proto je ideálním cílem farmakoterapie. Imatinib mesylát (Glivec®), specifický inhibitor Bcr-Abl kinázy, se stal pro vysokou účinnost a nízkou toxicitu lékem první volby u nemocných s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií. Jedním z problémů terapie imatinibem je vznik rezistence. Mechanizmy vzniku rezistence na imatinib lze rozdělit do dvou základních skupin – závislé a nezávislé na Bcr-Abl kináze. V první skupině imatinib vůbec nebo nedostatečně inhibuje Bcr-Abl kinázu. Na molekulární úrovni jsou nejčastějšími příčinami tohoto typu rezistence amplifikace BCR-ABL genu, zvýšená exprese Bcr-Abl proteinu, či mutace v Abl kinázové doméně. Do první skupiny příčin rezistence patří abnormální exprese proteinových pump či alfa-1-kyselého glykoproteinu, které zabrání molekule imatinibu v přístupu k Bcr-Abl proteinu. U druhého typu rezistence je Bcr-Abl sice inhibována imatinibem, ale aktivovány jsou jiné signální molekuly udržující nádorový charakter buňky (např. jiné onkogenní kinázy). K rozlišení mechanismu rezistence u pacienta lze kromě standardního cytogenetického vyšetření využít stanovení fosforylace specifického substrátu Bcr-Abl a/nebo mutační analýzu Abl kinázové domény na úrovni transkriptu. Výsledek těchto vyšetření může přispět k rozhodování o léčbě nemocného.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukémie, BCR-ABL, imatinib, rezistence.

SUMMARY

Naušová J., Priwitzerová M., Jarošová M. et al.: Chronic Myeloid Leukemia – Resistance to Imatinib Mesylate (Glivec®)
Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder characterized by an abnormal fusion gene BCR-ABL. BCR-ABL encodes a constitutively active Bcr-Abl tyrosine kinase, which is required and sufficient for cellular transformation. Bcr-Abl is, therefore, an ideal target for pharmacotherapy. Imatinib Mesylate (Glivec®) is a specific inhibitor of Bcr-Abl kinase. Imatinib shows high efficiency and low toxicity in treatment of CML patients. The main problem of imatinib treatment is the development of resistance. The mechanisms of resistance can be divided into two groups. The first group is characterized by reactivation of Bcr-Abl kinase in spite of continual imatinib presence. This can be caused by BCR-ABL amplification, overexpression or mutation in Abl kinase domain. Imatinib might not even reach the target Bcr-Abl protein (possible causes: drug efflux or imatinib binding to alpha 1-acid glycoprotein). In the second group of resistance mechanisms, the Bcr-Abl kinase is inhibited but the resistance is maintained by other signal transducers (e.g. Src kinases). Standard cytogenetics as well as assay evaluating the phosphorylation status of Bcr-Abl substrate and/or sequencing of Abl kinase transcript can be used to test the mechanism of resistance. Treatment of patients can be re-evaluated on the basis of the status of IM resistance.

Key words: chronic myeloid leukemia, BCR-ABL, imatinib, resistance.

Na.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 377–382.

Chronická myeloidní leukémie (CML) byla prvním maligním onemocněním, jehož příčina byla popsána na úrovni DNA. U nemocných byl popsán Filadelfský (Ph) chromozóm (1), který vzniká reciprokní translokací t(9;22)(q34;q11), jejíž důsledkem je vznik fúze genů BCR a ABL. Fúzní gen BCR-ABL kóduje konstitutivně aktivní Bcr-Abl tyrozinovou kinázu (TK) (2). Tato abnormální kináza konstitutivně aktivuje signální dráhy, což na buněčné úrovni ústí v nádorovou

transformaci buňky. Tyrozin kinázová aktivita je nezbytná pro transformační potenciál Bcr-Abl (3), a proto je ideálním cílem terapie.

Imatinib mesylát (IM, Glivec®, STI571) je specifickým inhibitorem Bcr-Abl TK (4). Je tedy příkladem specificky cíleného léku a prvním inhibitorem kinázy uvedeným do klinické praxe v léčbě leukémií. Díky vysoké účinnosti a relativně nízké toxicitě se IM stal lékem první volby u nemocných s CML.

Tab. 1. Odpověď na léčbu u nemocných s CML

Odpověď	zkratka	definice
kompletní hematologická odpověď	CHR	normální krevní obraz a počet bílých krvinek, žádná extramedulární hematopoéza
kompletní cytogenetická odpověď	CCR	0 % Ph pozitivních metafází
velká cytogenetická odpověď	MCR	0–35 % Ph pozitivních metafází
částečná cytogenetická odpověď		1–35 % Ph pozitivních metafází
malá cytogenetická odpověď		36–65 % Ph pozitivních metafází
minimální cytogenetická odpověď		66–95 % Ph pozitivních metafází
kompletní molekulární odpověď	CMR	negativní na RT-PCR
velká molekulární odpověď	MMR	≥3 log redukce BCR ABL transkriptů (mRNA)

Upravené podle Shah (6).

Odpověď nemocného na léčbu může být dosažena na hematologické, cytogenetické či molekulární úrovni (tab. 1). Cytogenetická odpověď je monitorována vyšetřením buněk kostní dřeně nebo periferní krve klasickou cytogenetickou metodou na přítomnost Ph chromozómu nebo molekulárně cytogenetickou metodou fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) na přítomnost fúzního genu BCR-ABL. Ještě citlivější je vyšetření na úrovni transkriptu BCR-ABL pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce (RQ-PCR).

Primární rezistence na IM je definována jako nedosažení kompletní hematologické odpovědi po 3 měsících léčby (5 % nemocných), malé cytogenetické odpovědi po 6 měsících a velké cytogenetické odpovědi po 12–18 měsících (15 % nemocných) (5). Sekundární rezistence znamená ztrátu odpovědi či progresi onemocnění po dosažení objektivní remise. Po 42 měsících léčby se sekundární rezistence rozvíjí u 16 % nemocných léčených v časně chronické fázi, u předléčených nemocných interferonem je to 27 %. S progresí onemocnění se výskyt sekundární rezistence zvyšuje na 73 % (u akcelerované fáze) a 95 % (u blastické krize) (6).

Velmi důležité je tedy průběžné monitorování odpovědi pacienta na léčbu a v případě ztráty odpovědi vyšetření příčiny vzniklé rezistence, jelikož její identifikace může pomoci rozhodnout při volbě dalšího léčebného postupu.

SIGNALIZACE BCR-ABL

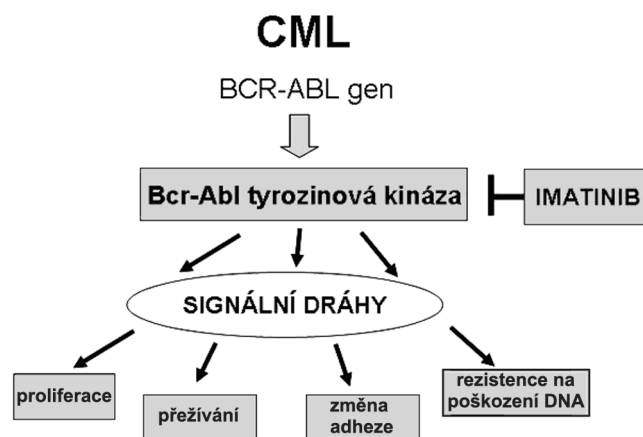
c-Abl

c-ABL gen, účastní se BCR-ABL translokace, kóduje *c-Abl* protein, který patří do rodiny nереceptorových TK (7). Aktivita *c-Abl* je přísně regulována a je nízká v porovnání s *Bcr-Abl*. Jaderná *c-Abl* hraje úlohu v reakci buňky na poškození DNA, která vede buď k zástavě buněčného cyklu, nebo ke spuštění programované buněčné smrti (apoptózy). *c-Abl* dále hraje úlohu v buněčné adhezi (7).

c-Abl je protoonkogen, jehož aktivace virovou transdukcí (*v-Abl* – abelson murine leukemia virus) nebo translokací (BCR-ABL, TEL-ABL) vede ke vzniku onkogenu, který kóduje konstitutivně aktivní kinázu. Tento onkogenní protein ztrácí schopnost přechodu do jádra a jeho deregulovaná aktivita v cytoplazmě iniciuje nádorovou transformaci buňky (7).

Bcr-Abl

Bcr-Abl spouští řadu signálních drah účastnících se buněčné proliferace, přežití a adheze (obr. 1). *Bcr-Abl* konstitutivně aktivuje ty proliferací dráhy, které za fyziologických podmínek zprostředkovávají buněčnou odpověď na signály vnějšího prostředí (růstové faktory a cytokiny). Aktivita *Bcr-Abl* způsobuje genomickou nestabilitu leukemických buněk, což vede k postupné akumulaci mutací



Obr. 1. Signalizace Bcr-Abl TK

Bcr-Abl TK aktivuje několik signálních drah účastnících se regulace buněčné proliferace, přežití a adheze. Její aktivita také vede ke genomické nestabilitě BCR-ABL pozitivních buněk.

přispívajících k progresi onemocnění (8). *Bcr-Abl* TK také zabírá apoptózu, která by jinak eliminovala buňky s poškozenou DNA (9). *Bcr-Abl* dále interaguje s proteiny cytoskeletu (např. paxilin, aktin), což vede k defektům buněčné adheze (10). Deregulace signálních drah a buněčných procesů vyústí v nádorovou transformaci buňky. Transformační potenciál *Bcr-Abl* byl prokázán na mnoha modelech *in vitro* a *in vivo* (3, 11).

IMATINIB

IM je specifickým inhibitorem *Bcr-Abl* TK. IM se váže na inaktivní konformaci této kinázy, svou vazbou ji stabilizuje a tím inhibuje její aktivitu (12). Na úrovni proteinů tedy IM inhibuje autofosforylaci *Bcr-Abl* a v důsledku toho i fosforylaci *Bcr-Abl* substrátů. Na buněčné úrovni IM inhibuje proliferaci *Bcr-Abl* pozitivních buněk a indukuje u nich apoptózu (13).

REZISTENCE

Rizikové faktory rozvoje rezistence jsou: čas od diagnózy do léčby IM, přídatné chromozómové změny, nedosažení velké molekulární odpovědi a zvýšení hladiny transkriptu BCR-ABL (>2 log zvýšení při >0,08% Ph pozitivních metafází) (14).

Potenciální mechanismy rezistence lze rozdělit podle toho, jestli je *Bcr-Abl* TK inhibována IM nebo ne (15) (tab. 2).

Rezistence – Bcr-Abl TK není inhibována IM

Vznik rezistence závislé na aktivitě Bcr-Abl TK byl mimo jiné popsán na dvou BCR-ABL pozitivních buněčných liniích (KBM5 a KBM7) (16, 17). Mateřské BCR-ABL pozitivní buněčné linie citlivé na IM byly kultivovány ve zvyšující se koncentraci IM. Vznikly dvě buněčné linie rezistentní na IM s rozdílným mechanismem rezistence (KBM5-STI571^{R1.0}, KBM7-STI571^{R1.0}). KBM7-STI571^{R1.0} byla charakterizována amplifikací BCR-ABL genu a zvýšenou expresí Bcr-Abl proteinu. KBM5-STI571^{R1.0} navíc v průběhu kultivace v médiu s IM získala bodovou mutaci v Abl kinázové doméně Bcr-Abl TK, která vede k záměně threoninu za izoleucinu v pozici 315, T315I.

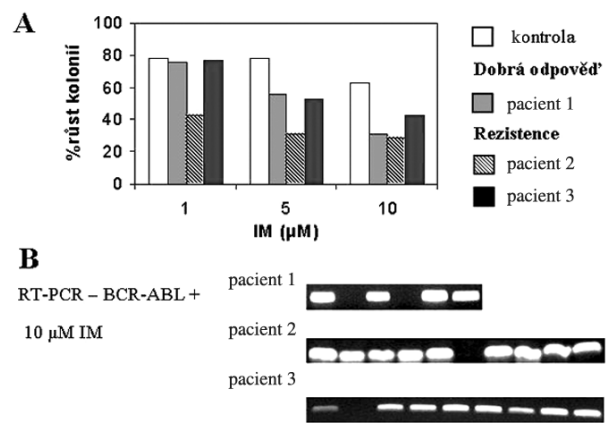
Stejné mechanismy rezistence byly popsány i u nemocných s CML. Gorre et al. (18) jako první detekovali pomocí FISH amplifikaci BCR-ABL genu u 3 z 9 klinicky rezistentních pacientů. Další studie ukázala zvýšené hladiny BCR-ABL mRNA u 4 z 37 pacientů (19). Oba tyto mechanismy pravděpodobně vedou k zvýšené expresi Bcr-Abl proteinu, kdy IM v dané dávce pravděpodobně nestačí vysytit všechny aktivní Bcr-Abl molekuly a nemocný tak ztrácí odpověď na léčbu.

Více než 35 různých bodových mutací BCR-ABL genu bylo popsáno u nemocných s CML se sekundární rezistencí na IM (14, 18–20). Různé mutace vykazují v *in vitro* experimentech různý stupeň rezistence na IM (20). Nejzávažnější rezistence jsou způsobené záměnami postihujícími aminokyseliny v pozicích 315, 317 a 289, které jsou v přímém kontaktu s molekulou IM. Tyto mutace sice brání vazbě IM na kinázu, ale nesnižují vazbu ATP, a tím je aktivita kinázy zachována. T315I byla nejčastěji zastoupenou mutací u rezistentních pacientů s CML v USA (21). Tato mutace ruší vodíkovou vazbu mezi IM a Abl kinázovou doménou a navíc stericky brání navázání IM (18). Jiné mutace brání změně konformace Bcr-Abl TK z aktivní na neaktivní, a tím zamezují vazbě IM (22). U mnohých mutací nebyl mechanismus jejich působení ještě popsán. Mutace se vyskytují nejen u nemocných s rozvinutou klinickou rezistencí, ale i u pacientů před rozvinutím rezistence a dokonce i u pacientů setrvávajících v kompletní cytogenetické odpovědi. U jednoho pacienta může být zastoupeno více mutací. Terapie IM nepochybně vyvolává selekční tlak upřednostňující proliferaci klonů buněk s mutacemi, ale se zvyšující se citlivostí detekčních metod se podařilo popsat i mutace u pacientů, kteří ještě nebyli léčeni IM (23).

Dalším potenciálním mechanismem v této skupině rezistencí je aberantní exprese a aktivita membránových proteinů transportujících IM z buňky nebo do buňky. Na buněčných liniích byla popsána zvýšená exprese exportní pumpy P-glykoproteinu (gen MDR1) (24), u CML nemocných byla popsána zvýšená aktivita ABCG2/BCRP transportéru v leukemických buňkách (25). V této souvislosti byl také zmíněn Oct-1 (organic cation transporter 1) protein, který zprostředkovává transport IM do buňky (26). Farmakokinetika IM může být ovlivněna i v prostředí celého organismu. Diskutovaná je například schopnost alfa-1-kyselého glykoproteinu vázat IM a snižovat tak jeho biologickou dostupnost (27, 28).

Rezistence v důsledku aktivace jiných signálních molekul (Bcr-Abl TK je inhibována IM)

U tohoto typu rezistence je protein Bcr-Abl sice inhibován, ale leukemický fenotyp je udržován jinými onkogeny, například abnormálně zvýšenou aktivitou src kinázy (Hck a Lyn kinázy) (29), a nebo jiných molekul účastnících se signalizace Bcr-Abl TK (např. kinázy Akt a Erk) (30). Při progresi onemocnění svou roli hrají i aktivované onkogeny vzniklé v důsledku akumulovaných přídatných cytogenetických změn.



Obr. 2. Klonální test hematopoetických progenitorů u zdravé kontroly a tří nemocných s CML

Mononukleární buňky izolované z periferní krve byly nasazeny do polotekutého média s různými koncentracemi IM.

A: Čtrnáctý den kultury byl hodnocen počet kolonií (CFU-GM) v médiu s IM a v médiu bez IM. Počet kolonií v médiu s IM byl procentuálně vyjádřen vzhledem k počtu kolonií v médiu bez IM. Jako kontrola byly použity mononukleární buňky zdravého dárce. Pacienti vykazovali buď dobrou klinickou odpověď na IM (nemocný 1), nebo byli klinicky rezistentní k IM (pacienti 2 a 3).

B: Detekce BCR-ABL transkriptu u jednotlivých kolonií vyrostlých v médiu s 10 μM IM. Neprokázali jsme spojitost mezi růstem BCR-ABL pozitivních kolonií v médiu s IM a klinickou odpovědí pacienta na léčbu IM.

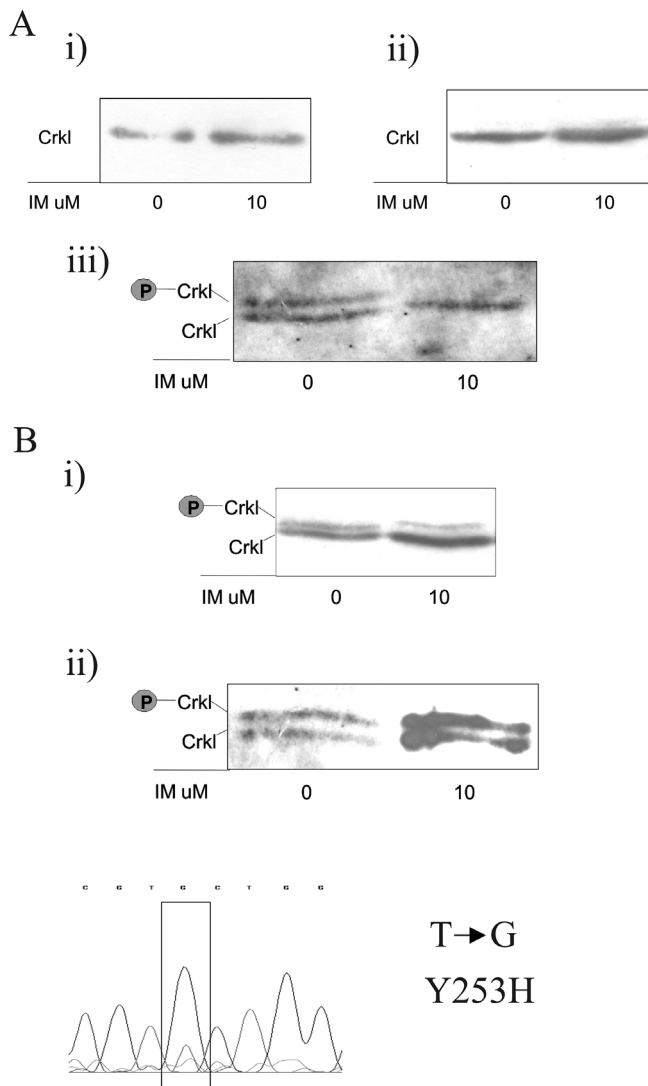
VYŠETŘENÍ REZISTENCE**Klonální test hematopoetických progenitorů**

Principem této metody je *in vitro* diferenciací hematopoetických progenitorů v polotekutém agarovém nebo metylcelulóзовém médiu obsahujícím sérum a koktejl růstových faktorů. Z plné krve se na hustotním gradientu izoluje frakce mononukleárních buněk. Tato frakce zahrnuje progenitorové buňky, které jsou schopné se dělit a diferencovat do jednotlivých elementů krve. V polotekutém médiu mají progenitory a jejich dceřiné buňky omezenou pohyblivost a tvoří kompaktní shluky buněk – kolonie. Každá kolonie tedy představuje klon buněk derivovaný z jediného progenitoru. Tyto kolonie lze hodnotit jak kvantitativně (počet), tak také kvalitativně (liniový typ, morfologie).

První výsledky studie o účinku IM na buňky izolované z nemocných s CML ukázaly, že IM v médiu je schopen redukovat z 92–98 % růst BCR-ABL pozitivních myeloidních kolonií (CFU-GM), aniž by ovlivňoval růst BCR-ABL negativních (4). Další studie u nemocných s CML však prokázaly, že IM v kultuře sice snižuje počet kolonií (až o 60 % nižší nárůst CFU-GM), ale většina těchto přežívajících kolonií je oproti předešlé studii BCR-ABL pozitivní (31). Naše výsledky tento trend potvrdily a navíc jsme neprokázali spojitost mezi růstem BCR-ABL pozitivních kolonií v médiu s IM a klinickou odpovědí nemocného na léčbu IM (obr. 2). I u nemocných, kteří dlouhodobě setrvali v kompletní cytogenetické odpovědi, jsme detekovali BCR-ABL pozitivní kolonie rostoucí i v přítomnosti 10 μM IM (obr. 2). Zdá se tedy, a naše vlastní zkušenosti to potvrzují, že v tomto konkrétním případě neodpovídá 14denní *in vitro* test reálné situaci *in vivo*. Tato metoda tedy není vhodná pro ověření citlivosti a/nebo rezistence nemocných s CML na IM.

Detekce fosforylace molekuly Crkl

U nemocného, který vykazuje klinickou rezistencí na IM, je důležité zjistit, zda je vůbec Bcr-Abl kináza v jeho leukocytech



Obr. 3. Detekce fosforylace Crkl

Leukocyty izolované z periferní krve nemocných byly kultivovány *in vitro* 1 hodinu, v médiu s 10 μM IM nebo bez IM. Proteinový lyzát byl podroben SDS-PAGE a western blottingu s imunodetekcí.

A: 1) U zdravého dárce jsme touto metodou detekovali pouze nefosforylovanou formu Crkl. 2) U nemocného dobře odpovídajícího na léčbu jsme získali stejný výsledek jako u zdravé kontroly.

3) Nově diagnostikovaný pacient, který ještě nebyl léčen IM. V lyzátu buněk kultivovaných v médiu bez IM jsme detekovali obě formy Crkl – fosforylovanou i nefosforylovanou. Tento nemocný měl Bcr-Abl TK citlivou na IM, protože IM inhiboval fosforylaci Crkl.

B: Nemocní neodpovídající na léčbu

1) Po inkubaci buněk v médiu s IM se poměr fosforylované a nefosforylované formy Crkl změnil ve prospěch nefosforylované formy, což ukazuje na částečnou citlivost Bcr-Abl TK na IM.

2) Nemocný s Bcr-Abl TK rezistentní na IM. V lyzátu z buněk kultivovaných v 10 μM IM jsme detekovali stejný poměr fosforylované a nefosforylované formy Crkl jako v lyzátu buněk z média bez IM. Sekvenační analýzou transkriptu kódujícího Bcr-Abl kinázovou doménu byla u tohoto nemocného nalezena bodová mutace (vedoucí k aminokyselinové záměně tyrozinu za histidin Y253H v oblasti smyčky vázající nukleotidy), která je asociovaná s velmi špatnou prognózou.

inhibována IM či ne. Logickým přístupem by bylo sledování aktivity Bcr-Abl kinázy pomocí úrovně fosforylace Bcr-Abl a inhibice této fosforylace IM. Bcr-Abl kináza je ale velice nestabilní vysokomolekulární protein, a proto se využívá detekce úrovně fosforylace jednoho z jejích substrátů – nízkomolekulárního proteinu Crkl (32).

Crkl je adaptorová molekula, která se účastní buněčné signalizace spuštěné různými cytokiny a růstovými faktory. Crkl protein je

Tab. 2. Mechanizmy rezistence nemocných s CML na léčbu IM

REZISTENCE	
Je Bcr-Abl TK inhibována imatinibem?	
NE nebo ČÁSTEČNĚ	ANO
amplifikace BCR-ABL genu	mutace v jiných
zvýšená exprese Bcr-Abl TK	signálních molekulách
mutace Bcr-Abl TK	
P-glykoprotein	
alfa kyselý glykoprotein	

Upravené podle Druker (15).

také konstitutivně a specificky fosforylován Bcr-Abl kinázou v neutrofilech nemocných s CML a není fosforylován v neutrofilech zdravého dárce (18) (obr. 3).

Pokud nemocný léčený IM vykazuje známky rezistence, lze v leukocytech nemocného vyšetřit poměr fosforylované formy Crkl (leukemické s aktivní Bcr-Abl TK) a nefosforylované formy (neleukemické, či leukemické s inhibovanou Bcr-Abl TK). V leukocytech zdravého dárce fosforylovanou formu Crkl vůbec nedetekujeme. U nemocných fosforylovanou formu Crkl detekujeme v případě, že je Bcr-Abl TK aktivní a leukemická populace je dostatečně velká (více než 10–30 % na FISH). Kultivací leukocytů s IM *in vitro* (viz metody) lze rozlišit citlivost/rezistenci Bcr-Abl TK na IM.

Pokud se poměr fosforylované a nefosforylované formy Crkl po inkubaci leukocytů v médiu s IM *in vitro* nezmění, Bcr-Abl TK není inhibována IM (obr. 3). V tomto případě je na zvážení, zda má smysl pokračovat v terapii IM.

Pokud se při inkubaci leukocytů s IM *in vitro* poměr změní ve prospěch nefosforylované formy Crkl, znamená to, že IM je *in vitro* schopen inhibovat Bcr-Abl TK (obr. 3, tab. 2). V těchto případech nedochází u nemocných k prudké klinické progresi a v řadě případů lze léčebnou odpověď dosáhnout vyššími dávkami IM.

Nevýhodou stanovení fosforylované formy Crkl je relativně omezená citlivost této metody. Krev musí být čerstvá, protože delší skladování vede k defosforylaci Crkl a k falešně negativnímu výsledku.

Detekce fosforylace Crkl molekuly lze také využít pro stanovení citlivosti Bcr-Abl TK na IM (IC₅₀^{imatinib}) u nově diagnostikovaných nemocných a k prognóze odpovědi na léčbu (33).

Sekvenační analýza transkriptu kódujícího Bcr-Abl TK – mutace kinázové domény

Nejčastější příčinou rezistence závislé na Bcr-Abl TK je přítomnost aminokyselinové záměny v Abl kinázové doméně. Přítomnost záměny může odhalit sekvenační analýza transkriptu BCR-ABL z leukocytů nemocného. Celková RNA je reverzní transkripcí přepsána do cDNA, která může být podrobena PCR a přímé sekvenační analýze (viz metody). Výstupem z této analýzy je křivka, jejíž jednotlivé vrcholy odpovídají bázím v pořadí odpovídající sekvenční templátu. V případě mutace se mohou vyskytnout dva vrcholy v jednom místě, kdy jeden vrchol odpovídá transkriptu nemutované formy BCR-ABL a druhý formy mutované (obr. 3). Výskyt falešně pozitivních výsledků může být způsoben vysokým pozadím při sekvenaci. Pro zvýšení citlivosti detekce mutací se používá subklonování PCR produktů a následná sekvenační analýza jednotlivých plazmidových klonů, které odpovídají jednotlivým transkriptům.

Tato metoda je bohužel zatížena výskytem chyb, a proto je nutné použít speciální DNA polymerázy, které opravují nově vzniklé chyby v párování bází během PCR (viz metody), a reakci opakovat. Pokud mutace zavádí nebo ruší restriční místo do PCR produktu, je vhodné ověřit její přítomnost restričním štěpením.

Pro detekci mutací BCR-ABL lze využít dalších ještě citlivějších metod, jako jsou D-HPLC (denaturační vysokoúčinná kapalinová chromatografie) (34), pyrosekvenování (35), fluorescenční „peptide nucleic acid (PNA)-based DNA clamping“ (36) či alelově specifická PCR (37).

METODY

Klonální test hematopoetických progenitorů

Mononukleární buňky (v počtu $2,5 \times 10^5$) izolované z periferní krve na hustotním gradientu (Histopaque 1077 Hybri-Max, Sigma-Aldrich, Německo) jsou nasazeny do metylcelulózového média (H4531, StemCell Technologies, USA) s přidáním 1 U erythropoetinu (Epoen Epoetin Alfa, Amgen Inc., USA) na mililitr média. Po 14 dnech jsou hodnoceny počty narostlých CFU-GM kolonií. Následně je deset vybraných kolonií přeneseno jednotlivě do Trizol[®] Reagent (Gibco, Invitrogen, USA) za účelem izolace celkové RNA. RNA je pak podrobena reverzní transkripci (RT) s následnou dvoukolovou PCR detekcí fúzní oblasti BCR-ABL pomocí kitu Superscript[™] One-step RT-PCR Platinum[®] Taq (Invitrogen) (detaily PCR viz analýza mutací).

Vyšetření fosforylace Crkl

V 16 ml čerstvě heparinizované plné krve jsou lyzovány erytrocyty v lyzačním pufru (150 mM NH_4Cl , 10 mM NH_4HCO_3 , 4 mM EDTA). Leukocyty jsou promyty médiem Optimum I (Gibco). 6×10^6 leukocytů je inkubováno v 50 ml RPMI média (Sigma-Aldrich) s 10% fetálním bovinním sérem (Gibco) a s přidavkem nebo bez přidavku 10 μM IM. Inkubace probíhá při 37 °C v atmosféře 5% CO_2 a 21% O_2 jednu hodinu. Po inkubaci jsou buňky dvakrát promyty ve vychlazeném pufru (PBS) a lyzovány ve 100 μl tzv. IP pufru (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl, 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA, 10% v/v glycerol, 0,1% v/v Tween 20) s inhibitory fosfatáz a proteáz. Proteinové lyzáty jsou podrobeny elektroforéze (tzv. SDS-PAGE) a metodě western blotting s imunodetekcí pomocí monoklonální protilátky anti-Crkl 32H4 (Cell Signaling Technology, USA), sekundární protilátky (Stabilized Goat Anti-Mouse HRP-conjugated, PIERCE, USA) a detekčních činidel (Super Signal West Dura/ Femto Chemiluminescence Substrate, PIERCE).

Analýza mutací v rámci kapsy vázající ATP v oblasti Bcr-Abl kinázové domény

Celková RNA je izolována z leukocytů popsaným postupem (38). RT je provedena s použitím reverzní transkriptázy (SuperScript II, Invitrogen) a náhodných hexamerů. Pro dvoukolovou PCR reakci je použita směs Taq DNA polymerázy (Invitrogen) a Pfu Turbo Hotstart DNA polymerázy (Stratagene, La Jolla, USA) v poměru 1:1,4. V prvním kole PCR jsou použity primery specifické pro fúzní oblast BCR-ABL transkriptu: B2A (5'-TTCAGA-AGCTTCTCCCTGACAT-3') a BcrAblR (5'-CTTCTCTA-GCAGCTCATAACACC-3') s cyklováním: 95 °C – 3 min; 35x (95 °C 45 s, 56 °C 40 s, 72 °C 45 s); 72 °C – 7 min. Pro druhé kolo PCR jsou využity dva páry primerů zachycující oblast Abl kinázové domény v rámci kapsy vázající ATP, tj. primery NTPE3+ (5'-AAGCGCAACAAGCCACTGTCTAT-3') a BcrAblR s teplotou nasedání 58 °C. Druhý pár primerů je AblATPF (5'-TCACCA-TGAAGACAAGCTG-3') a AblATPR (5'-TCAGGTA-GTCCAGGAGGTTTC-3') s teplotou nasedání 54 °C. Přímé sekvenování PCR produktů je provedeno na ABI 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystem, USA).

ZÁVĚR

Poznání molekulární podstaty (BCR-ABL) CML vedlo k vývoji specificky cíleného léku (IM), který výrazně vylepšil přežívání a kvalitu života nemocných. Bohužel i tato léčba má svá úskalí. Zprv se ukazuje, že není kauzální, protože část populace BCR-ABL pozitivních hematopoetických kmenových buněk, které jsou v klidové G0 fázi buněčného cyklu, uniká apoptóze indukované IM (39). Při přerušení léčby imatinibem, mohou tyto „spící“ leukemické buňky přejít do buněčného cyklu a způsobit relaps. Nedo- poručuje se proto léčbu IM přerušit ani u nemocných, kteří jsou dlouhodobě v kompletní molekulární odpovědi (40). Druhým velkým problémem je vývoj rezistence. Vzhledem k rozdílným mechanismům rezistence je nutná její molekulární diagnostika. V určitých případech lze rezistenci překonat zvýšením dávky IM (v případě BCR-ABL amplifikace, zvýšené exprese Bcr-Abl či u mutací Abl kinázové domény částečně citlivých na IM), nebo kombinací s dalšími léky (cytosin-arabinosid nebo interferon alfa), která ale zvyšuje toxicitu léčby. Na druhou stranu, pokud Bcr-Abl TK není inhibována IM ani v testu fosforylace Crkl, je pokračování terapie IM zbytečné. Možnými mechanismy jsou mutace rušící vazbu mezi IM a kinázou, např. T315I či nadměrná exprese P-glykoproteinu. Pak je nutné zvážit alogenní transplantaci krvetvorných buněk v případech, že nemocný splňuje věková kritéria a má HLA identického dárce.

Vývoj nových specifických inhibitorů signálních transduktorů včetně nových inhibitorů Bcr-Abl účinných i na některé mutantní formy Bcr-Abl, by mohl přispět k individualizaci terapie této rezistence.

Zkratky

ATP	– adenosin trifosfát
BCR-ABL	– gen
Bcr-Abl	– protein
cDNA	– komplementární deoxyribonukleová kyselina
CFU-GM	– koloniformní jednotka pro granulocyty a makrofágy (buňka vytvářející smíšené kolonie granulocytů a makrofágů)
CML	– chronická myeloidní leukémie
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
FISH	– fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
IM	– imatinib mesylát, Glivec
MDR	– multiléková rezistence
PCR	– polymerázová řetězová reakce
Ph chromozóm	– Filadelfský chromozóm
RNA	– ribonukleová kyselina
RQ-PCR	– kvantitativní reverzní transkripce - polymerázová řetězová reakce
RT-PCR	– reverzní transkripce – polymerázová řetězová reakce
T315I	– aminokyselinová záměna v pozici 315 Abl kinázy – threonin za izoleucin
TK	– tyrozinová kináza

LITERATURA

1. Nowell, P. C., Hungerford, D. A.: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. *Science*, 1960, 132, s. 1497-1501.
2. Lugo, T. G., Pendergast, A. M., Muller, A. J., Witte, O. N.: Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*, 1990, 340, s. 1330-1340.
3. Daley, G. Q., Van Etten, R. A., Baltimore, D.: Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*, 1990, 247, s. 824-830.

4. **Druker, B. J., Tamura, S., Buchdunger, E. et al.:** Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med.*, 1996, 2, s. 561-566.
5. **Shah, N. P.:** Loss of response to imatinib: mechanisms and management. *Blood (ASH Annual Meeting Education Program Book)*, 2005, s. 183.
6. **Guilhot, F.:** Sustained durability of responses plus high rates of cytogenetic responses result in long-term benefit for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) treated with imatinib (IM) therapy: update from the IRIS study. *Blood. (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2004, 104, Abstract 21.
7. **Whang, Y. E., Sawyers, C. L.:** Signal transduction by wild-type and leukemogenic Abl proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 1333, s. F201-F216.
8. **Skorski, T.:** BCR-ABL regulates response to DNA damage: the role in resistance to genotoxic treatment and in genomic instability. *Oncogene*, 2002, 21, s. 8591-8604.
9. **Fernandez-Luna, J. L.:** Bcr-Abl and inhibition of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells. *Apoptosis*, 2000, 5, s. 315-318.
10. **Ramaraj, P., Singh, H., Niu, N. et al.:** Effect of mutational inactivation of tyrosine kinase activity on BCR/ABL-induced abnormalities in cell growth and adhesion in human hematopoietic progenitors. *Cancer Res.*, 2004, 64, s. 5322-5331.
11. **Gishizky, M. L., Witte, O. N.:** Initiation of deregulated growth of multipotent progenitor cells by bcr-abl *in vitro*. *Science*, 1992, 256, s. 836-839.
12. **Schindler, T., Bornmann, W., Pellicena, P. et al.:** Structural mechanism for STI571 inhibition of Abelson Tyrosine Kinase. *Science*, 2000, 289, s. 1938-1942.
13. **Carroll, M., Ohno-Jones, S., Tamura, S. et al.:** CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood*, 1997, 90, s. 4947-4952.
14. **Branford, S., Rudzki, Z., Walsh, S. et al.:** Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*, 2003, 102(1), s. 276-283.
15. **Druker, B. J.:** Imatinib mesylate: broadening usage and the issue of resistance. *Corporate Friday Symposium: Molecular Targeted Therapies for the Hematologic Malignancies*, 2004, San Diego, USA.
16. **Ricci, C., Scappini, B., Divoky, V. et al.:** Mutation in the ATP-binding pocket of the ABL kinase domain in an STI571-resistant BCR/ABL-positive cell line. *Cancer Res.*, 2002, 62(21), s. 5995-5998.
17. **Scappini, B., Gatto, S., Onida, F. et al.:** Changes associated with the development of resistance to imatinib (STI571) in two leukemia cell lines expressing p210 Bcr/Abl protein. *Cancer*, 2004, 100, s. 1459 až 1471.
18. **Gorre, M. E., Mohammed, M., Ellwood, K. et al.:** Clinical Resistance to STI-571 Cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*, 2001, 293, s. 876-880.
19. **Hochhaus, A., Kreil, S., Corbin, A.S., La Rosee, P. et al.:** Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*, 2002, 16, s. 2190-2196.
20. **von Bubnoff, N., Schneller, F., Peschel, C., Duyster, J.:** BCR-ABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukaemia to STI571: a prospective study. *Lancet*, 2002, 359, s. 487-491.
21. **Gambacorti-Passerini, C. B., Gunby, R. H., Piazza, R. et al.:** Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *Lancet Oncol.*, 2003, 4, s. 75-85.
22. **Shah, N. P., Nicoll, J. M., Nagar, B. et al.:** Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell*, 2002, 2, s. 117-125.
23. **Roche-Lestienne, C., Soenen-Cornu, V., Gardel-Duflos, N. et al.:** Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. *Blood*, 2002, 100, s. 1014-1018.
24. **Mahon, F. X., Belloc, F., Lagarde, V. et al.:** MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models. *Blood*, 2003, 101, s. 2368-2373.
25. **Scharenberg, CH., Gessner, M., Hoffmann, J. et al.:** Hematopoietic stem cells actively extrude imatinib-mesylate due to high ABCG2-transporter activity. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2005, 106, s. 1372.
26. **White, D. L., Saunders, V. A., Engler, J. et al.:** Low baseline intrinsic sensitivity to imatinib (high IC50) in CML patients is due to reduced Oct-1 mediated influx. Intrinsic sensitivity to AMN107 does not correlate with that of imatinib and uptake of AMN107 is not Oct-1 mediated. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2005, 106, s. 1081.
27. **Gambacorti-Passerini, C., Barni, R., le Coutre, P. et al.:** Role of alpha-1-acid glycoprotein in the *in vivo* resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J. Nat. Cancer Inst.*, 2000, 92, s. 1641-1650.
28. **Jorgensen, H. G., Elliott, M. A., Allan, E. K. et al.:** alpha-1-Acid glycoprotein expressed in the plasma of chronic myeloid leukaemia patients does not mediate significant *in vitro* resistance to STI571. *Blood*, 2002, 99, s. 713-715.
29. **Donato, N. J., Wu, J. Y., Stapley, J. et al.:** BCR-ABL independence and LYN kinase overexpression in chronic myelogenous leukemia cells selected for resistance to STI571. *Blood*, 2003, 101, s. 690-698.
30. **Kawauchi, K., Ogasawara, T., Yasuyama, M., Ohkawa, S.:** Involvement of Akt kinase in the action of STI571 on chronic myelogenous leukemia cells. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2003, 31, s. 11-17.
31. **Deininger, M. W., Goldman, J. M., Lydon, N., Melo, J. V.:** The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood*, 1997, 90, s. 3691-3698.
32. **Nichols, G. L., Raines, M. A., Vera, J. C. et al.:** Identification of CRKL as the constitutively phosphorylated 39-kD tyrosine phosphoprotein in chronic myelogenous leukemia cells. *Blood*, 1994, 84, s. 2912-2918.
33. **White, D., Saunders, V., Lyons, A. B. et al.:** *In vitro* sensitivity to imatinib-induced inhibition of ABL kinase activity is predictive of molecular response in patients with *de novo* CML. *Blood*, 2005, 106, s. 2520-2526.
34. **Deininger, M. W., McGreevey, L., Willis, S. et al.:** Detection of ABL kinase domain mutations with denaturing high-performance liquid chromatography. *Leukemia*, 2004, 18, s. 864-871.
35. **Khorashad, J. S., Anand, M., Marin, D. et al.:** Acquired mutations in the Bcr-Abl kinase domain may not explain imatinib resistance seen in CML patients. In: *Abstract Book z 10. EHA kongresu, Stockholm International Fairs, Švédsko*, 2005, Abstrakt 115.
36. **Kreuzer, K. A., Le Coutr, P., Landt, O. et al.:** Preexistence and evolution of imatinib mesylate-resistant clones in chronic myelogenous leukemia detected by a PNA-based PCR clamping technique. *Ann. Hematol.*, 2003, 82, s. 284-289. Erratum v *Ann. Hematol.*, 2003, 82, s. 660.
37. **Willis, S. G., Lange, T., Demehri, S. et al.:** High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood*, 2005, 106, s. 2128-2137.
38. **Chomczynski, P., Sacchi, N.:** Single-step method of RNA isolation by guanidium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.*, 1987, 162, s. 156-159.
39. **Graham, S. M., Jorgensen, H. G., Allan, E. et al.:** Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 *in vitro*. *Blood*, 2002, 99(1), s. 319-325.
40. **Cortes, J., O'Brien, S., Kantarjian, H.:** Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood*, 2004, 104, s. 2204-2205.

Tato práce byla podpořena grantem GA ČR 301/04/1239, granty Ministerstva zdravotnictví IGA NC 7490 a NR 7870-3 a VVZ MSM 6198959205.

PŮVODNÍ PRÁCE

Cefepim v empirické terapii febrilní neutropenie u pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krvetvorných buněk

Žikešová E., Hnátková M., Vacková B., ¹Jedličková A., Klener P., Trněný M.

I. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

¹ÚKDBL Klinická mikrobiologie a ATB centrum VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Febrilní neutropenie je častou komplikací u intenzivně léčených hematologických nemocných. Léčebným přístupem je aplikace širokospektrých antibiotik ať v monoterapii, nebo v kombinaci. Jednou z možností jsou cefalosporiny IV. generace. Cílem retrospektivní studie byla analýza efektivity a bezpečnosti empirické terapie cefepimem u pacientů ve febrilní neutropenii po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk.

Metody a výsledky. Na I. interní klinice I. LF UK a VFN bylo od ledna 2002 do prosince 2005 provedeno 319 vysokodávkovaných terapií s autologní transplantací krvetvorných buněk u 287 nemocných, nejčastější indikací byly hematologické malignity. Ve 229 (71,8 %) případech došlo k rozvoji febrilní neutropenie, z nichž 169 febrilních epizod u 163 pacientů s věkovým mediánem 53 let bylo iniciálně empiricky léčeno cefepimem v monoterapii. Dvanáct epizod (7,1 %) bylo dokumentováno klinicky (pneumonie 9, sinusitis 2, akutní cholecystitis 1), 60 (35,5 %) mikrobiologicky a 97 (57,4 %) bylo hodnoceno jako teplota nejasného původu. Z 60 mikrobiologicky dokumentovaných epizod (prezentováno jako bakterémie se záchytem v hemokultuře) dominovaly G+ mikroorganismy (50 izolátů, 83,4 %), G- byly prokázány v 8 případech (13,3 %), ve 2 případech (3,3 %) byla zachycena smíšená G+ a G- flóra. Čtrnáct epizod (8,3 %) bylo dle MASCC skóre hodnoceno jako vysoce rizikových. Efekt monoterapie cefepimem byl zaznamenán v 85 případech (50,3 %), ve 22 (13,0 %) případech bylo dosaženo efektu terapií upravenou do kombinace z důvodu kultivačního záchyty v hemokultuře. Posílení antibiotické terapie do kombinace dvou přípravků (cefepim + glykopeptid nebo aminoglykosid) z důvodu perzistence febrilit bylo účinné u 13 (7,7 %) nemocných. Selhání léčby a nutnost kompletní změny antiinfekční terapie byla zaznamenána u 48 (28,4 %) epizod, 10 nemocných zemřelo.

Závěry. Cefepim je vhodnou volbou v iniciální empirické léčbě febrilní neutropenie u hematologických nemocných. Je možné a často vhodné jej kombinovat s dalšími antimikrobiálními látkami (celkový efekt 71,0 %, v monoterapii 50,3 %).

Klíčová slova: febrilní neutropenie, vysokodávkovaná terapie, transplantace, cefepim.

ABSTRACT

Žikešová E., Hnátková M., Vacková B. et al.: Cefepime as an Empiric Treatment of Febrile Neutropenia in Patients after High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation

Background. Febrile neutropenia is one of the most frequent complications in intensively treated hematological patients and almost inevitably occurs after high dose therapy and autologous stem cell transplantation. Empiric broad-spectrum antibiotic treatment is indicated in the initial management. Fourth-generation cephalosporins are the option. This retrospective study was initiated to assess efficacy and safety of cefepime as an empiric therapy of febrile neutropenia following high dose therapy and autologous stem cell transplantation.

Methods and Results. 319 high dose therapy procedures with autologous stem cell transplantation in 287 patients mostly with hematological malignancies were performed at our department between January 2002 and December 2005. We present analysis of 169 out of 229 febrile episodes in 163 patients (median age 53) being treated with cefepime in the initial empiric treatment of febrile neutropenia. 12 episodes (7.1 %) were clinically documented (pneumonia 9, sinusitis 2, acute cholecystitis 1), 60 (35.5 %) were confirmed microbiologically (presented as bacteremia) and 97 (57.4 %) were fever of unknown origin. 50 isolates (83.4 %) out of 60 microbiologically documented infections were G-positive bacteria, 8 isolates (13.3 %) were G-negative bacteria and 2 (3.3 %) were mixed G-positive and G-negative cultures. According to the MASCC score 14 episodes were assessed as high risk. Effect of cefepime as a single agent was observed in 85 episodes (50.3 %) and in 22 (13.0 %) episodes treated with combination therapy due to susceptibility of isolated pathogen in blood culture. Combination therapy of two antibiotics (cefepime + aminoglycoside or glycopeptide) given for persistent fever was effective in 13 patients (7.7 %). Treatment failure was observed in 48 (28.4 %) episodes, we registered 10 death.

Conclusions. Therapy with cefepime represents an appropriate choice for empiric antibiotic treatment of febrile neutropenia in hematological patients. Cefepime demonstrates clinical safety and efficacy and can be used in monotherapy or in combination with other drugs (overall response 72.2 %, as a single agent 50.3 %).

Key words: febrile neutropenia, high-dose therapy, transplantation, cefepime.

Ži.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 383–389.

Infekce jsou jednou z hlavních příčin morbidit a mortality onkologických nemocných léčených agresivní chemoterapií. Febrilní neutropenie (FN) představuje závažný klinický stav charakterizovaný horečkou u neutropenického nemocného. Neutropeničtí nemocní nemohou dobře vytvořit zánětlivý infiltrát a horečka u nich může být často jedinou manifestací i velmi závažných infekcí. Patří mezi urgentní stavy vyžadující okamžité nasazení širokospektrých antibiotik. Byla publikována řada prací navrhujičích léčebné algoritmy v terapii FN. Široce užívaná jsou doporučení Americké společnosti pro infekční choroby IDSA (Infectious Diseases Society of America) z roku 2002 (1). Porovnáním dat z dosud publikovaných studií zabývajících se problematikou infekčních komplikací u pacientů po vysokodávkované terapii s autologní transplantací krevtvorných buněk (HDT s ASCT) pro hematologické malignity i solidní tumory vyplývá, že původci většiny infekčních komplikací jsou G+ koky. G-bakteriální infekce, které mají významně vyšší mortalitu, a také anaerobní infekce jsou méně časté, invazivní mykotické infekce (IFI) a virové infekce jsou poměrně vzácné (2–5). Přestože fatální infekce jsou spíše výjimečné, tvoří hlavní příčinu peritransplantační morbidit a mortality (6).

Optimální iniciační léčba FN by měla být zajištěna širokospektrými antibiotiky s co nejširším spektrem účinku proti G- i G+ mikroorganizmům. Za vhodné přípravky jsou považovány širokospektré peniciliny s protipseudomonádovým účinkem, cefalosporiny III. a IV. generace, karbapenemy.

V našem sdělení prezentujeme výsledky léčby FN cefalosporinem IV. generace cefepimem (Maxipim, Bristol-Myers Squibb) u pacientů po HDT s ASCT. Naší snahou bylo též zjistit spektrum mikroorganizmů izolovaných z hemokultur, porovnání jejich citlivosti k cefepimu stejně jako zhodnocení vývoje rezistence na cefepim na našem pracovišti za sledované období, což je užitečné pro volbu empirické léčby.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V období 1/2002 až 12/2005 bylo na I. interní klinice VFN u 289 nemocných provedeno 319 HDT s ASCT. Z 226 febrilních epizod během neutropenie bylo 169 (74,7 %) iniciačně léčeno cefepimem. V analýze byla hodnocena efektivita iniciační empirické terapie FN cefepimem v monoterapii.

Dle doporučení IDSA byla za febrilii považována axilární teplota $\geq 38,3$ °C nebo vyšší než 38,0 °C naměřená dvakrát během jedné hodiny spojená s neutropenií. Neutropenie byla definována jako koncentrace neutrofilů menší než $0,5 \times 10^9/l$ nebo menší než $1,0 \times 10^9/l$ s předpokládaným poklesem pod $0,5 \times 10^9/l$ (1). Indikací k zahájení antibiotické terapie byl i stav, kdy nebylo možné jednoznačně určit neinfekční příčinu febrilie u neutropenického nemocného. U všech febrilních pacientů bylo provedeno podrobné klinické vyšetření, odběry hemokultur, dle rozhodnutí klinika zobrazovací vyšetření. Všichni nemocní byli na základě klinického nálezu při vzniku FN hodnoceni dle MASCC skóre (tab. 1) (7, 8). Všem nemocným byla prováděna vyšetření krevního obrazu, rutinní biochemická vyšetření včetně stanovení C-reaktivního proteinu, opakované odběry hemokultur na aerobní, anaerobní a mykotickou kultivaci, každý čtvrtý den byly prováděny stěry z nosu, orofaryngu, odběry na kultivaci moči, stolice, testy na vyšetření mykotických antigenů v séru. Všechny odběry z hemokultur byly nejprve kultivovány za použití automatické metody (Bactec), poté byly standardně mikrobiologicky zpracovány. K vyšetření citlivosti na antibiotika se používala kvantitativní mikrodiluční metoda zjišťováním minimální inhibiční koncentrace MIC. Hodnocení citlivosti bylo prováděno dle doporučení Národní referenční laboratoře pro antibiotika ČR a podle NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Standardně bylo prováděno rentgenové vyšetření srdce a plic, v indikovaných případech high-resolution CT plic, rentgen vedlejších dutin nosních a sonografie břicha, dle rozhodnutí klinika i další zobrazovací vyšetření. Současně se zahájením parenterální aplikace antibiotik bylo ukončeno podávání antimikrobiální profylaxe (chinolony – nejčastěji ciprofloxacín, u některých kotrimoxazol, ten byl ponecháván, pokud byl podáván jako profylaxe pneumocystové pneumonie). V antimykotické (flukonazol nebo intrakonazol) a antivirotické profy-

Tab. 1. MASCC skóre

Charakteristika	hodnocení
klinické projevy FN (bez příznaků nebo velmi mírné příznaky)	5
nepřítomnost hypotenze (systolický TK >90 mmHg)	5
není CHOPN	4
solidní nádor nebo hematologická malignita bez anamnézy mykotické infekce	4
není dehydratace	3
klinické projevy FN (mírné příznaky)	3
ambulantní pacient	2
celkem	26 bodů
skóre ≥ 21 = nízké riziko	

laxi (acyklovir, valacyklovir), která byla většinou podávána ode dne převodu PBPC, se pokračovalo. Všichni pacienti měli zaveden centrální žilní katetr. Granulocytové kolonie stimulující růstový faktor (filgrastim) byl paušálně podáván všem nemocným od 7. dne po převodu periferních krevních progenitorových buněk (PBPC) subkutánně v dávce 5 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti. Dávka cefepimu v monoterapii byla 2x2 g i.v. Klinický stav pacienta byl frekventně monitorován a léčebný postup upravován dle lokálního antibiotického protokolu. Antibiotika byla nasazována, eventuálně měněna podle klinického stavu nemocného, typu infekce, reakce na předchozí léčbu a mikrobiologických nálezů. Při poklesu febrilit pod 37,5 °C u klinicky stabilního nemocného bylo pokračováno v zavedené antibiotické léčbě, v případě průkazu etiologického agens při kultivačním vyšetření byla antibiotická léčba upravena dle zjištěné citlivosti. Při perzistenci febrilit po dobu 3–5 dnů u klinicky stabilního nemocného byl empiricky přidán do kombinace k cefepimu aminoglykosid nebo glykopeptid. V případě deteriorace klinického stavu pacienta, trvání febrilit nebo na základě aktuálních výsledků kultivačních testů, zjištěné antibakteriální citlivosti a výsledků sérologických testů byla prováděna úprava antiinfekční terapie individuálně (nasazení vyšších linií antibiotik – karbapenemy, systémová antimykotika).

Infekční komplikace byly klasifikovány dle publikované definice (9):

Teplota nejasného původu (fever of undetermined origin – FUIO): každá febrilní epizoda dle kritérií febrilní neutropenie, která nebyla spojena s klinicky či mikrobiologicky dokumentovanou infekcí či podáním krevních přípravků a léků. Mikrobiologicky dokumentovaná infekce: nejčastěji bakterémie s nálezem alespoň jedné pozitivní hemokultury či symptomatická uroinfekce s kultivačním průkazem agens v množství alespoň $10^5/ml$ moči. Klinicky dokumentovaná infekce byla hodnocena jako objevení se febrilit jasně v souvislosti s klinickými projevy (např. plicní infiltráty, sinusitida, zánětlivé změny kůže či měkkých tkání, cholecystitis, enterokolitis apod.). Léčebná odpověď byla hodnocena jako ústup febrilit nebo jejich pokles pod 37,5 °C po více než 24 hodin u klinicky stabilního pacienta bez jejich následné recidivy a další nutnosti úpravy antiinfekční terapie. Účinné posílení antiinfekční terapie do kombinace z důvodu kultivačního záchytu nebo z důvodu perzistence febrilit při FUIO po dobu 3–5 dnů bylo hodnoceno jako léčebná odpověď s modifikací. Selhání léčby bylo hodnoceno jako nutnost změny antiinfekční léčby či posílení do kombinace z důvodu zhoršení klinického stavu nebo úmrtí na infekční komplikaci (10, 11).

Výsledky byly zpracovány počítačově pomocí statistického software epí info. Hodnoty jsou udávány v procentech a jako medián (a rozmezí).

VÝSLEDKY

V období 1/2002 až 12/2005 bylo na I. interní klinice VFN provedeno u 289 nemocných 319 HDT s ASCT. Ve 229 případech došlo k rozvoji febrilní neutropenie, z nichž 170 febrilních epizod u 163 pacientů (pět pacientů bylo transplantováno tandemově, jeden pacient podstoupil trojitou transplantaci) bylo iniciačně empiricky léčeno cefepimem. Jedna epizoda nebyla hodnocena z důvodu rozvoje alergické reakce po aplikaci jediné dávky cefe-

Tab. 2. Charakteristika souboru (pacienti n=163, febrilní epizody n=169)

Muži, medián věku	92 (54,4 %), 52 let (20–69)	
ženy, medián věku	77 (45,6 %), 55 let (19–68)	
<i>Diagnózy</i>		
NHL	80	(49,0 %)
Hodgkinův lymfom	14	(8,6 %)
mnohočetný myelom	51	(31,3 %)
B-CLL	12	(7,3 %)
AL amyloidoza	3	(1,9 %)
roztrošená skleróza	2	(1,3 %)
extragonadální germinální tumor	1	(0,6 %)
<i>Přípravné režimy</i>		
BEAM	106	(62,7 %)
Melfalan 200	56	(33,1 %)
Mitoxantron-Melfalan	5	(3,0 %)
HD ICE	2	(1,2 %)
<i>Profylaxe</i>		
antibiotika	167	(98,8 %)
antimykotika	163	(96,4 %)
virostatika	141	(83,4 %)
	38	(22,5 %)
<i>Medián počtu neutrofilů při vzniku FN</i>		
	0,01	(0,0–0,8)
<i>Medián délky trvání neutropenie při vzniku FN</i>		
	4 dny	(1–10)
<i>CRP</i>		
1. den vzniku FN	35,5	(2–328)
2. den po vzniku FN	77	(1–398)
<i>MASCC skóre v době vzniku FN</i>		
vysoké riziko <21 bodů	14	(8,3 %)
nízké riziko ≥21 bodů	155	(91,7 %)
medián	23 bodů	(15–23)
<i>Teplota nejasného významu (FUO)</i>		
	97	(57,4 %)
<i>Mikrobiologicky dokumentované infekce (jen bakterémie bez klinicky dokumentované infekce)</i>		
G+	60	(35,5 %)
G-	50	
smíšená flóra G+/G-	8	
	2	
<i>Klinicky dokumentované infekce</i>		
pneumonie	12	(7,1 %)
sinusitida	9	
akutní cholecystitida	2	
	1	
<i>Medián nástupu efektu antiinfekční terapie</i>		
	5 dnů	(2–62)

pimu; 169 (74,7 %) febrilních epizod bylo iniciálně léčeno cefepimem v monoterapii, 24 (10,6 %) epizod cefepimem v kombinaci a 33 (14,6 %) epizod bylo iniciálně léčeno jinými antiinfektivy. V naší analýze tudíž uvádíme výsledky efektivity monoterapie cefepimem u 169 febrilních epizod. V tabulce 2 je uvedena charakteristika souboru nemocných. Skupinu tvořilo 92 mužů s věko-

Tab. 3. Léčebné odpovědi

Kategorie	febrilní epizody (n=169)	
<i>FUO</i>		
odpověď na cefepim v monoterapii	97/169	
odpověď na cefepim v kombinaci selhání	65	(67,1 %)
	10	(10,3 %)
	21	(21,6 %)
<i>Mikrobiologicky dokumentovaná infekce</i>		
odpověď na cefepim v monoterapii	60/169	
odpověď na cefepim v kombinaci selhání	20	(33,3 %)
	22	(36,7 %)
	18	(30 %)
<i>Klinicky dokumentovaná infekce</i>		
odpověď na cefepim v monoterapii	12/169	
odpověď na cefepim v kombinaci selhání	0	(0 %)
	3	(25 %)
	9	(75%)

vým mediánem 52 let (20–69 let) a 79 žen s věkovým mediánem 55 let (19–68 let). Základní diagnózy byly ne-Hodgkinové lymfomy (49,0 %), Hodgkinův lymfom (8,6 %), mnohočetný myelom (31,3 %), B-chronická lymfatická leukémie (7,3 %), AL amyloidóza (1,9 %), roztrošená skleróza (2, 1,3 %), extragonadální germinální tumor (1, 0,6 %). Medián počtu neutrofilů v době vzniku FN byl $0,01 \times 10^9/l$ (0,0–0,8), medián délky trvání neutropenie v době nástupu febrilit byl 4 dny (1–10), medián CRP v den vzniku FN a následující den byl $35,5 \mu\text{mol/l}$ (2–328), resp. $77 \mu\text{mol/l}$ (1–398). Klinicky dokumentovaná infekce při zahájení terapie cefepimem byla u potvrzena u 12 (7,1%) nemocných (bronchopneumonie 9x, maxilární sinusitida 2x, akutní cholecystitida 1x). V hemokulturách bylo zachyceno celkem 76 mikrobů u 65 febrilních epizod, byly hodnoceny jen pozitivní nálezy z hemokultur odebraných bezprostředně před zahájením terapie cefepimem nebo do 3 dnů od jeho nasazení. Z celkem 60 (35,5 %) mikrobiologicky dokumentovaných infekcí se v 50 případech jednalo o G+ mikroorganismy včetně smíšených hemokultur, v 8 případech o G-mikroorganismy, 2 izoláty byly tvořeny smíšenou G+ a G- flórou. 5 G+ bakteriálních izolátů z hemokultur bylo potvrzeno u nemocných s klinicky dokumentovanou infekcí (2x *Staphylococcus epidermidis* a 2x *Staphylococcus haemolyticus* u čtyřech nemocných s pneumonií a 1x *Streptococcus viridans* u nemocného se sinusitidou), proto tyto nejsou uváděny v přehledech u skupiny nemocných s čistě mikrobiologicky dokumentovanou infekcí. Teplot nejasného významu bylo 97 (57,4 %). Dle MASCC skóre bylo 14 (8,3 %) febrilních epizod hodnoceno jako vysoce rizikových.

Efekt monoterapie cefepimem byl zaznamenán v 85 (50,3 %) případech. Ve 35 případech (20,7 %) bylo dosaženo léčebné odpovědi s modifikací, a to ve 22 (13,0 %) případech terapií upravenou do kombinace z důvodu kultivačního záchytu v hemokultuře a v 13 (7,7 %) případech posílením terapie do kombinace dvou přípravků (cefepim + nejčastěji glykopeptid nebo aminoglykosid) z důvodu perzistence febrilit po 3–5 dnech od zahájení monoterapie u klinicky stabilního pacienta. Medián nástupu efektu antiinfekční terapie byl 5 dnů (medián 2–62 dnů). Selhání léčby a nutnost kompletní změny antiinfekční terapie bylo zaznamenáno u 48 (28,4 %) epi-

Tab. 4. Přehled mikrobiálních agens izolovaných z hemokultur u nemocných s bakteriemi

monokultura			
G+		G-	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24	<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12	<i>Citrobacter species</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Staphylococcus species</i>	2		
<i>Streptococcus species</i>	1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		
<i>Enterococcus faecium</i>	1		
celkem	47		7
smíšená kultura			
G+		G-	G+/G-
STEP + <i>Staph. haemolyticus</i>	4	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> + PSAE	1
STEP + <i>Strept. viridans</i>	2		STEP + <i>Escherichia coli</i> 1
STEP 2 kmeny	1		<i>Staph. haemolyticus</i>
STEP+EFCA	1		+ <i>Klebsiella oxytoca</i> 1
celkem	8		1 2

zod. Zaznamenali jsme 10 úmrtí (5,9 %). Nejčastější příčinou byl septický šok s rozvojem multiorgánového selhání (v 8 případech), u jedné nemocné došlo k náhlému úmrtí v dřevěné aplazii a u jedné nemocné bylo příčinou úmrtí krvácení do CNS a plic při těžké trombocytopenii. Přehled léčebných odpovědí v jednotlivých skupinách uvádí tabulka 3. Při hodnocení odpovědí podle typu FN: FUIO, mikrobiologicky dokumentovaná infekce, klinicky dokumentovaná infekce měla odpověď klesající tendenci: 77,3 %, 70 % a 25 % ($p < 0,01$).

V tabulce 4 uvádíme přehled bakteriálních izolátů z hemokultur. Ze 76 bakteriálních izolátů bylo 65 (85,5 %) G+ bakterií a 11 (14,5 %) G- bakterií. Z G+ kmenů bylo 34 kmenů *Streptococcus epidermidis*, 6 kmenů *Streptococcus viridans*, 17 kmenů *Staphylococcus haemolyticus*, 2 kmeny *Staphylococcus hominis*, 2 kmeny *Staphylococcus species*, po jednom kmeni *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* a *Streptococcus species*. Z G- mikrobu byla z pěti izolátů potvrzena *Escherichia coli*, ze dvou *Pseudomonas aeruginosa*. Kmeny *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter species* a *Stenotrophomonas maltophilia* byly zachyceny po jednom izolátu. Citlivost na cefepim byla testována u 71 kmenů, v 5 případech určení minimální inhibiční koncentrace cefepimu nebylo provedeno. Z 65 zachycených kmenů G+ mikrobu byla u 32 (49,2 %) potvrzena citlivost na cefepim, 29 (44,6 %) kmenů bylo na cefepim rezistentních, u 4 izolátů testování citlivosti na cefepim nebylo prováděno. Z 11 izolovaných G-bakteriálních kmenů byla u 9 (81,8 %) potvrzena citlivost na cefepim, 1 (9,1 %) kmen byl rezistentní a v jednom případě nebyla citlivost na cefepim vyšetřena.

DISKUZE

Febrilní neutropenie je všeobecně akceptována jako jednoznačná indikace k zavedení empirické antibiotické terapie (1). Od počátku 80. let minulého století do současnosti byla provedena řada srovnávacích nebo randomizovaných studií hodnotících efektivitu různých antibiotických režimů, nejčastěji monoterapii širokospektrým β -laktamovým antibiotikem navzájem nebo s kombinovanou terapií β -laktamem a aminoglykosidem. Z nich vyplývá, že včasná a účinná antibiotická léčba má význam pro

zlepšení prognózy nemocných, a navíc, že účinnost monoterapie je srovnatelná s kombinovanou léčbou (12). Vzhledem k nižší toxicitě a ceně je monoterapie doporučována jako vhodná alternativa iniciální empirické terapie FN u onkologických nemocných. Nejužívanější jsou cefalosporiny III. (ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon, cefoperazon, cefoperazon-sulbaktam) a IV. generace (cefepim) nebo karbapenemy (imipenem-cilastatin, meropenem) (13–20).

Piperacilin-tazobaktam je též účinný, nicméně mnoho studií testujících jeho užití v monoterapii nebylo provedeno (15, 21). Posílení antibiotické léčby do kombinace je indikováno v případě nedostatečné odpovědi či zhoršení klinického stavu nemocného, neboť tyto preparáty obecně nejsou dostatečně účinné proti koagulázanegativním stafylokokům, vankomycin-rezistentním enterokokům, MRSA, některým kmenům penicilin-rezistentních pneumokoků a viridujících streptokoků.

Tyto výsledky byly analyzovány IDSA, byla vypracována a v letech 1990, 1997 a 2002 postupně revidována doporučení pro užití antimikrobiálních přípravků v terapii pacientů s febrilní neutropenií (1). Při volbě antiinfekční strategie je nutno posuzovat i faktory dané samotným pacientem (základní onemocnění, dosavadní komplikace léčby, komorbidita, imunosuprese, poškození přirozených bariér organismu při mukozitidě, implantace centrálního žilního katetru) a klinické projevy infekce, které při použití obecně užívaného skorovacího MASCC indexu selektují rizikové nemocné. Skorovací index MASCC byl validován několika studiemi. Jednoduše, citlivě a efektivně rozlišuje pacienty, kteří jsou v nízkém (<5%) nebo vysokém (>5%) riziku rozvoje vážných komplikací během FN. Tito rizikové nemocní si zaslouží včasnou a dostatečně intenzivní empirickou terapii širokospektrými antiinfektivy s cílem dosáhnout efektu úvodní léčby, neboť jakékoliv opoždění v nasazení antibiotik s účinností především proti G- mikroorganizmům může vést ke zvýšení mortality (7, 8).

Cefalosporinová antibiotika IV. generace mají vystupňovanou účinnost na *Pseudomonas aeruginosa* a ve srovnání s ostatními cefalosporinovými antibiotiky i vyšší účinnost na gram pozitivní (stafylokoky, pneumokoky) a gram negativní mikroorganismy. Cefepim působí baktericidně na množící se mikroorganismy a je odolný vůči působení β -laktamáz.

Největší klinické zkušenosti s monoterapií cefepimem v léčbě FN publikoval Biron et al. (14), který srovnával účinnost monoterapie cefepimem s imipenemem-cilastatinem u 344 onkologických nemocných s hlubokou neutropenií ($\leq 0,01 \times 10^9/l$) a krátkým trváním neutropenie (medián 4,5 dne), kde byl celkový efekt monoterapie cefepimem 79 %. Tamura (17) srovnával monoterapii cefepimem s kombinovanou léčbou cefepim + amikacin u hematologických pacientů včetně nemocných s akutní leukémií. Léčba byla stejně účinná (50,5 % vs. 58,5 %), lepší efektivitu měla kombinovaná terapie u nemocných s počtem neutrofilů pod $0,5 \times 10^9/l$, ke stejným závěrům dospěl i ve skupině nemocných s akutní leukémií. Cefepim byl na rozdíl od karbapenemů nebo kombinace s aminoglykosidem lépe tolerován.

Soubor popisuje vysoce homogenní skupinu z pohledu použité léčby (vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk). U těchto nemocných lze očekávat neutropenii trvající zhruba 7–14 dní a ve vysokém procentu (50 %) mukositudu stupně III až IV (22). Tímto se částečně vymyká hodnocení rizika podle MASCC indexu, který se snaží postihnout různé heterogenní skupiny nemocných, u nichž FN vzniká. Nezohledňuje proto některé specifické situace platné pro selektované skupiny. Incidence febrilní neutropenie v 70 % v souboru zaznamenaných nemocných po HDT s ASCT korespondují s výsledky publikovaných studií (4, 23).

Soubor byl hodnocen retrospektivně a při použití kritérií selhání léčby byla prokázána efektivita v monoterapii cefepimem v léčbě febrilních neutropenických epizod v 50,3 % a při posílení v 71,0 %. Z analýzy vyplývá, že pacienti s FUO lépe odpovídají na monoterapii cefepimem (v našem souboru v 67 %) než pacienti s mikrobiologicky dokumentovanou infekcí. U pacientů s klinicky dokumentovanou infekcí měla monoterapie cefepimem omezenou účinnost. Nemocným s FUO s nedostatečnou odpovědí byl po 3–5 dnech empirické léčby monoterapií nejčastěji přidáván do kombinace glykopeptidů.

V souboru nemocných s mikrobiologicky dokumentovanými infekcemi jsme zaznamenali relativně vysoké procento pacientů, kterým byla na základě kultivačních záchytů posílena terapie do kombinace též glykopeptidem. Nabízí se otázka úpravy léčebného protokolu se zařazením glykopeptidového antibiotika do úvodní léčebné kombinace nemocných s FN po HDT s ASCT. Výsledky publikovaných studií, které testovaly empirickou terapii 1. linie kombinací ceftazidimu a vankomycinu, u ASCT pacientů však vyšší procento celkových odpovědí této kombinované léčby neprokázaly (24, 25).

Poměr mezi námi zachycenými G+ a G- mikroorganismy v hemokulturách odpovídá plně datům z literatury. V posledních desetiletích se poměr obrátil výrazně ve prospěch G+ bakterií s převahou koaguláza-negativních stafylokoků (26). Důvody jsou spekulativní. Uvádí se agresivní chemoterapeutické režimy komplikované mukozitidou, hluboká a déletrvající neutropenie, extenzivní využívání intravaskulárních katetrů, podávání profylaktických antimikrobiálních režimů (chinolony, kotrimoxazol). Masivní záchyt koaguláza negativních stafylokoků ukazuje na význam glykopeptidů, neboť tyto mikroorganismy jsou většinou na jiná antibiotika rezistentní.

Mezi jednotlivými skupinami neutropenických nemocných mohou být zásadní prognostické rozdíly, proto je srovnání naší skupiny nemocných po ASCT s jinými publikovanými soubory obtížné. Stejně tak je nutné brát v úvahu zcela odlišnou epidemiologickou situaci stran výskytu mikroorganismů a jejich rezistence na různých pracovištích. Přesto lze konstatovat, že výsledky dosažené v naší skupině intenzivně léčených nemocných jsou srovnatelné s výše uvedenými studiemi. Nejvhodnější empirická antiinfekční léčba se však bude mezi jednotlivými institucemi lišit a jistě se i měnit v rámci jednoho pracoviště.

ZÁVĚR

Z našich zkušeností i na podkladě dat z literatury vyplývá, že cefepim je v empirické terapii febrilní neutropenie u nemocných po HDT s ASCT účinný a bezpečný. V případě klinicky dokumentované infekce, obzvláště při současném výskytu mukozitidy těžšího stupně je vhodné zvážit kombinaci s dalšími antibiotiky, jako jsou aminoglykosidy nebo glykopeptidy.

Zkratky

ACB	– <i>Acinetobacter baumannii</i>
ASCT	– autologní transplantace kmenových buněk (autologous stem cell transplantation)
BEAM	– BCNU (karmustin), Etopozid, Cytosinarabosid, Melfalan
EFCA	– <i>Enterococcus faecalis</i>
EFCI	– <i>Enterococcus faecium</i>
ENC	– <i>Enterobacter cloacae</i>
ESC	– <i>Escherichia coli</i>
FN	– febrilní neutropenie
G+	– gram pozitivní mikroorganismy
G-	– gram negativní mikroorganismy
HD ICE	– vysokodávkované ICE (Ifosfamid, Carboplatina, Etopozid)
HDT	– vysokodávkovaná terapie (high dose therapy)
IDSA	– Infectious Diseases Society of America
IFI	– invazivní mykotické infekce (invasive fungal infection)
KLP	– <i>Klebsiella pneumoniae</i>
MRSA	– methicilin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
PBPC	– periferní krevní progenitorové buňky (peripheral blood progenitor cells)
PSA	– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
STAU	– <i>Staphylococcus aureus</i>
STEP	– <i>Staphylococcus epidermidis</i>
STHM	– <i>Staphylococcus haemolyticus</i>

LITERATURA

- Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P. et al.: 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34, s. 730-751.
- Kolbe, K., Domkin, D., Derigs, H. G. et al.: Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 1997, 19, s. 143-147.
- Mossad, S. B., Longworth, D. L., Goormastic, M. et al.: Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients. *Bone Marrow Transplantation*, 1996, 18, s. 265-271.
- Reich, G., Mapara, M. Y., Reichardt, P. et al.: Infectious complications after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplantation*, 2001, 27, s. 525-529.
- Salazar, R., Sola, C., Maroto, P. et al.: Infectious complications in 126 patients treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 1999, 23, s. 27-33.
- Auner, H. W., Sill, H., Mulabecirovic, A. et al.: Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann. Hematol.*, 2002, 71, s. 374-377.
- Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E. B. et al.: The multinational association for supportive scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 2002, 18, s. 3038-3051.
- Uys, A., Rapoport, B. L., Anderson, R.: Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*, 2004, 12, s. 555-560.
- Link, H., Maschmeyer, G., Meyer, P. et al.: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann. Hematol.*, 1994, 69, s. 231-243.

10. **Pizzo, P. A., Hathorn, J. W., Hiemen, Z. J. et al.:** A Randomised trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 3, s. 552-558.
11. **Feld, R.:** Criteria for response in patients in clinical trials of empiric antibiotic regimens for febrile neutropenie. Is there agreement? *Support Care Cancer*, 1998, 6, s. 444-448.
12. **Spanik, S., West, D., Pichna, P. et al.:** Innapropriate antibiotic therapy in cancer patients with documented bacteremia: an analysis of risk factors for failure and outcome. *Support Care Cancer*, 1996, 6, No. 2 (Abstract 2).
13. **Wang, F. D., Liu, C. Y., Hsu, H. C. et al.:** A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy*, 1999, 45, s. 370-379.
14. **Biron, P., Fuhrmann, C., Cure, H. et al.:** Cefepime versus imipenem-cilastatin as empiric monotherapy in 400 febrile episodes in patients with short duration of neutropenia. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1998, 42, s. 511-518.
15. **Bohme, A., Shah, P. M., Stille, W. et al.:** Piperacilin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: a prospective randomized pilot study. *Eur. J. Med. Res.*, 1998, 3, s. 324-330.
16. **Tamura, K., Matsuoka, H., Tsukada, J. et al.:** Cefepime or carba-penem treatment for febrile neutropenia as a single agents is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin+aminoglycosides: comparative study. *American Journal of Hematology*, 2002, 71, s. 248-255.
17. **Tamura, K., Imajo, K., Akiyama, N. et al.:** Randomised trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39, s. S15-S24.
18. **Montalar J., Segura A., Bosch, C. et al.:** Cefepime monotherapy as an empirical initial treatment of patients with febrile neutropenia. *Med. Oncol.*, 2002, 19, s. 161-166.
19. **Cherif, H., Bjorkholm, M., Engervall, P. et al.:** A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2003, 36, s. 593-600.
20. **Chandrasekar, P. H., Arnow, P. M.:** Cefepime versus ceftazidime as empiric therapy for fever in neutropenic patients with cancer. *Ann. Pharmacother.*, 2000, 34, s. 989-995.
21. **Del Favero, A., Menichetti, F., Martino, F. et al.:** A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, s. 1295-1301.
22. **Trněný, M., Vacková, B., Pytlík, R. et al.:** Vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk u nemocných s Hodgkinovým lymfomem: dlouhodobé sledování nemocných léčených v jednom centru. *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 39-44.
23. **Gilbert, C., Meisenberg, B., Vredenburgh, J. et al.:** Sequential prophylactic oral and empiric once-daily parenteral antibiotics for neutropenia and fever after high dose therapy and autologous bone marrow support. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, s. 1005-1011.
24. **Egerer, G., Goldschmidt, H., Streich, N. et al.:** Ceftazidim in combination with glycopeptide antibiotic is as effective first-line therapy for patients undergoing high-dose therapy with autologous peripheral blood stem cell support. *Supportive Care in Cancer*, 1999, 7, s. 336-342.
25. **Koya, R., Andersen, J., Fernandez, H. et al.:** Analysis of the value of empiric vancomycin administration in febrile neutropenia occurring after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 1998, 21, s. 923-926.
26. **Ramphal, R.:** Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39, s. S25-S31.

Práce byla podpořena VZ 0021620808.

Omluva

V minulém čísle (*Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 325–326) byla publikována kazuistika MUDr. Zuzany Nevoralové z Kožního oddělení nemocnice v Jihlavě „*Larva migrans cutanea*“. Chybou v tiskárně došlo k černobílé reprodukci barevných obrázků. Tiskárna i redakce se autorce omlouvá.



Obr. 1. Larva migrans cutanea – kožní obraz před léčbou



Obr. 2. Larva migrans cutanea – stav po léčbě albendazolem

PŮVODNÍ PRÁCE

Vrozená forma trombotické trombocytopenické purpury

Hrachovinová I., Rittich Š., Salaj P., Suttner J., Dyr J. E., ¹Šuláková T.,
¹Ptáček J., ²Dulíček P., ³Seeman T.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

¹FNSP, Ostrava²FN, Hradec Králové³Pediatrická klinika FNM, Praha

SOUHRN

Východisko. Trombotická trombocytopenická purpura je těžké multisystémové onemocnění charakterizované konzumpční trombocytopenií, mikroangiopatickou hemolýzou s mikrotromby v mikrocirkulaci, fluktuujícím neurologickým nálezem, případně poruchou renálních funkcí. Podobně se projevuje i hemolyticko-uremický syndrom a jiná onemocnění. Nedávné studie prokázaly, že onemocnění způsobuje defekt metaloproteázy štěpící von Willebrandův faktor do menších multimerů. Jako člen ADAMTS rodiny metaloproteáz získala název ADAMTS13. Cílem naší práce bylo charakterizovat mutace v genu pro ADAMTS13 u vrozené formy trombotické trombocytopenické purpury.

Metody a výsledky. Mutační analýzu jsme prováděli u 9 pacientů a jejich 12 rodinných příslušníků. Aktivita ADAMTS13 byla měřena modifikovanou metodou kvantitativního imunoblotingu degradovaných multimerů von Willebrandova faktoru. Mutační analýza byla prováděna sekvenováním všech 29 exonů a jejich přilehlých intronových oblastí. Nalezli jsme pět rozdílných mutací. Tři z nich dosud nebyly publikovány.

Závěry. Mutační analýza odhalila zajímavý výsledek. Nalezli jsme inzertní mutaci 4143insA v 8 z 9 pacientů. Tato často se vyskytující mutace představuje výhodu pro diferenciální diagnózu vrozené formy trombotické trombocytopenické purpury, protože klinická manifestace u dětí je velmi heterogenní a rychlá detekce mutace je přínosem v prevenci léčby rekurencí.

Klíčová slova: trombotická trombocytopenická purpura, ADAMTS13, von Willebrandův faktor – štěpící proteáza, mutace.

SUMMARY

Hrachovinová I., Rittich Š., Salaj P. et al.: Hereditary Form of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Background. Thrombotic thrombocytopenic purpura is characterized by microvascular platelet clumping resulting in thrombocytopenia, microangiopathic hemolysis, neurological abnormality, and renal dysfunction. Similar manifestations also occur in patients with the hemolytic uremic syndrome or other types of disorders. Recent studies demonstrate that severe deficiency of the von Willebrand factor cleaving metalloprotease, ADAMTS13, causes thrombotic thrombocytopenic purpura. Aim of our study was to characterize gene defects causing inherited type of disease.

Methods and Results. We investigated nine patients with recurrent type of disease with familiar origin and twelve relatives. Samples were taken in a remission of disease. We measured activity of ADAMTS13 (vWF-CP) with modified method of the quantitative immunoblotting of degraded vWF multimers. Mutation screening was carried out by sequencing all 29 exons and flanking intron regions of the ADAMTS13 gene. Five distinct mutations were found. Three of them are novel.

Conclusions. Mutation analysis of the ADAMTS13 gene brought interesting results in eight patients. We found a one single base frameshift insertion, 4143insA in 8 of 9 unrelated individuals. This investigation represents an advantage in the differential diagnosis of disease since the thrombotic thrombocytopenic purpura phenotype in childhood can be variable and rapid detection of mutation is helpful for the recurrence prevention.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, vWF – cleaving protease, mutations. Hr:

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 390–392.

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je vzácné život ohrožující onemocnění, které je charakterizované mikroangiopatií s mikrotromby v mikrocirkulaci, hemolýzou s fragmentovanými erythrocyty a konzumpční trombocytopenií. Do doby než byla zavedena léčba plazmou, byla úmrtnost až 90 %. TTP se projevuje podobně jako hemolyticko-uremický syndrom (HUS) s výjimkou toho, že u HUS se manifestace onemocnění lokalizuje hlavně v ledvinách. TTP popsal poprvé Eli Moschcowitz (1). V roce 1960

popsal Schulman (2) u 8leté dívky opakované lehké hematurie, výsevy petechií a snížené počty destiček, které byly příčinou zařazení onemocnění jako ITP. V roce 1975 byly publikovány případy čtyř sourozenců z Austrálie, kteří měli příznaky TTP od raného dětství. Tři z nich zemřeli. Později byla prokázána léčebná účinnost podávání plazmy (3). Příčina onemocnění zůstala neznámá až do doby nálezu velmi velkých multimerů von Willebrandova faktoru (vWF) v plazmě čtyř pacientů v remisi onemocnění. Jeden z nich



Obr. 1. Gen pro ADAMTS13 a nalezené mutace u vrozené formy TTP

byl pacient dříve popsán Schulmanem (2). V relapsech docházelo k vymizení těchto velmi velkých multimerů, což podpořilo hypotézu, že se vazbou na destičky spolu s nimi konzumují (4). Předpokládanou příčinou výskytu velmi velkých multimerů vWF byl defekt ve zpracování multimerů VWF, který byl specifikován jako deficit metaloproteázy štěpící vWF (5, 6). Proteáza štěpící vWF způsobuje proteolýzu vWF v A2 doméně v pozici mezi Tyr1605 a Met1606 (7). Zkoumáním proteinu bylo definováno aminokyselinové složení, a to hned třemi vědeckými skupinami najednou (8–10). Na základě těchto informací byla štěpící proteáza identifikována jako jeden z členů ADAMTS rodiny metaloproteáz vázajících zinek. Gen byl nalezen na chromozómu 9 v lokalizaci 9q34 a protein nazván ADAMTS13. Vztah genu pro ADAMTS13 a TTP byl prokázán vazebnou analýzou u 12 mutací v genu (11). Do dnešního dne bylo nalezeno 75 různých kauzálních mutací (12).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor pacientů

Celkem bylo vyšetřeno 21 pacientů s rekurentní formou TTP a jejich rodinných příslušníků. Vzorky byly odebrány po informovaném souhlasu. Alespoň jeden vzorek každého pacienta byl získán v remisi bez jakékoliv léčby.

Stanovení ADAMTS13

Aktivitu vWF-štěpící proteázy (ADAMTS13) jsme stanovovali jako její schopnost štěpit dodaný standardní substrát vW faktoru za aktivace pomocí BaCl_2 . Použitá metoda kvantitativního imunoblotingu degradovaných multimerů vWF byla převzata (13) a modifikována. Funkční aktivitu protilátek jsme měřili na principu inaktivace ADAMTS13 dodaného z normální plazmy smícháním plazmy pacienta a normálu v poměru 1+1 jako u Bethesda metody (14). Množství protilátek proti ADAMTS13 jsme měřili komerčním kitem TECHNOZYM ADAMTS-13 INH (Technoclone, Rakousko).

Mutační analýza genu pro ADAMTS13

DNA byla izolována z periferní krve. Mutační analýza probíhala sekvenací všech 29 exonů s přilehlými oblastmi. Primery pro PCR reakce byly převzaty (11, 15). Pro každý exon jsme amplifikovali dvě nezávislé PCR reakce. Tyto PCR produkty byly po úpravách přímo sekvenovány kitem BigDye Terminator Kit (Applied Biosystems, France) na 310 ABI PRIZM analyzer (Applied Biosystems).

VÝSLEDKY A DISKUZE

Mutační skrinink celého genu jsme prováděli u 9 pacientů s předpokládanou vrozenou formou TTP. Aktivita ADAMTS13 u těchto pacientů byla <6 % normy. Funkční inhibitor ani protilátky proti ADAMTS13 jsme nenaměřili. Všichni pacienti prodělali různé množství rekurentních atak onemocnění. Jejich průměrný věk byl 22 ± 14 let. První objevení příznaků TTP, která byla často diagnostikována jako ITP, bylo u všech pacientů před 5 rokem věku.

Při hledání kauzálních mutací v počátečních fázích projektu jsme

měli snahu předřadit přímému sekvenování analýzu amplikonů jednotlivých exonů pomocí denaturační vysokotlaké kapalinové chromatografie (DHPLC), a tím snížit množství přímo sekvenovaných amplikonů. Jen ty, které by byly pozitivní na změny způsobené mutací, bychom dále sekvenovali. Tato metodika je pro gen ADAMTS13 málo citlivá, a proto jsme ji opustili a prováděli přímou sekvenaci. Příčinou mohlo být velmi vysoké množství CG-párů v genu, které komplikovalo i sekvenování. Úspěšnost sekvenace se pohybovala pouze kolem 70 %.

V jednom případě jsme museli PCR produkt překlónovat do sekvenačního plasmidu, abychom získali sekvence obou alel daného exonu. Pacient měl dvě různé inzertní mutace v jednom exonu. Sekvenací takto připravených plasmidů se nám podařilo určit novou inzertní mutaci v genu ADAMTS13.

Nalezené mutace jsou znázorněny na obrázku 1. Celkem jsme detekovali u pacientů s vrozenou formou TTP pět různých mutací, z nichž tři jsou unikátní (C908W, C946R a 4091 insA) a zatím nebyly popsány jinde ve světě. Dvě další mutace již byli publikovány (16, 17). Jsou to R507Q a 4143insA. Proteiny s dosud nepublikovanými mutacemi budou exprimovány, aby se potvrdila kauzalita a zjistila zbytková aktivita defektního proteinu. Mutační analýza byla provedena také u 12 rodinných příslušníků 4 pacientů. Nalezené mutace (i dosud nepublikované) korelovaly s hladinou aktivity ADAMTS13.

Rekurentní mutace 4143 insA

Kauzální mutace způsobující deficit ADAMTS13 se většinou nacházejí po celé délce genu. Proto bylo velikým překvapením, když se zjistila opakovaná incidence 4143 insA mutace ve středoevropské populaci (18). V našem souboru pacientů 8/9 (89 %) má tuto mutaci alespoň v jedné kopii a 3 pacienti ve dvou kopiích (homozygoti). Při haplotypové analýze jsme zjistili, že haplotyp nositelů této mutace je stejný. Mutace má tudíž společného předka, projevil se u ní „founder efekt“. S velkou pravděpodobností tato mutace vznikla nebo se rozšířila na severní Moravě, protože tam se vyskytuje nejčastěji (19, 20).

Zjištění této rekurentní mutace představuje výhodu v diferenciální diagnostice u malých dětí, protože fenotyp onemocnění u dětí nebývá tak jasný a rychlá analýza kauzálních mutací pomůže v léčbě i prevenci choroby.

Vztah kauzální mutace a fenotypu onemocnění TTP

Mutační analýzou v našem souboru pacientů jsme podpořili závěry, že TTP je autozomálně recesivní choroba. K manifestaci choroby jsou nutné kauzální mutace na obou alelách genu. Žádný z vyšetřených rodinných příslušníků, u kterého jsme našli kauzální mutaci v heterozygotním stavu (jednu kauzální mutaci), neměl příznaky TTP, ačkoliv aktivita ADAMTS13 byla hraničně patologická (30–50 %).

Pacienti se dvěma kauzálními mutacemi (homozygot, dvojtyp heterozygot) trpěli rekurentními atakami onemocnění. Typ mutace měl vliv na tíži onemocnění. Častá mutace 4143 insA, kterou jsme

našli u 3 našich pacientů v homozygotním stavu, způsobuje pouze lehký fenotyp s rekurencí onemocnění obvykle 1x za 1 až 2 roky. Ostatní mutace a jejich kombinace mají podstatně těžší fenotyp s nutností léčby plazmou až 1x za 14 dní. Nalezení kauzální mutace proto představuje důležitou informaci pro prevenci onemocnění.

Zkratky

ADAMTS	– A Disintegrin-like and Metalloprotease with Thrombospondin motifs
DHPLC	– denaturační vysokotlaká kapalinová chromatografie
HUS	– hemolyticko-uremický syndrom
PCR	– polymerázová řetězcová reakce (polymerase chain-reaction)
TTP	– trombotická trombocytopenická purpura
vWF	– von Willebrandův faktor

LITERATURA

1. **Moscowitz, E.:** Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease. Proc. NY Pathol. Soc., 1924, 24, s. 21-24.
2. **Schulman, I., Pierce, M., Lukens, A., Currimbhoy, Z.:** Studies on thrombopoiesis: I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. Blood, 1960, 16, s. 943-957.
3. **Upshaw, J. D. Jr.:** Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. N. Engl. J. Med., 1978, 298, s. 1350-1352.
4. **Moake, J. L., Rudy, C. K., Troll, J. H. et al.:** Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med., 1982, 307, s. 1432-1435.
5. **Furlan, M., Robles, R., Lämmle, B.:** Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. Blood, 1996, 87, s. 4223-4234.
6. **Tsai, H. M.:** Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. Blood, 1996, 87, s. 4235-4244.
7. **Dent, J. A., Berkowitz, S. D., Ware, J. et al.:** Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87, s. 6306-6310.
8. **Geritsen, H. E., Robles, R., Lämmle, B., Furlan, M.:** Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. Blood, 2001, 98, s. 1654-1661.
9. **Fujikawa, K., Suzuki, H., McMullen, B., Chung, D.:** Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. Blood, 2001, 98, s. 1662-1666.
10. **Soejima, K., Mimura, N., Hirashima, M. et al.:** A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: Possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? J. Biochem., 2001, 130, s. 475-480.
11. **Levy, G. G., Nichols, W. C., Lian, E. C. et al.:** Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature, 2001, 413, s. 488-494.
12. **Lämmle, B., Kremer Hovinga, J. A., Alberio, L.:** Thrombotic thrombocytopenic purpura. J. Thromb. Haemost., 2005, 3, s. 1663 až 1675.
13. **Furlan, M., Robles, R., Solenthaler, M., Lämmle, B.:** Acquired deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 1998, 91, s. 2839-2846.
14. **Studt, J. D., Böhm, M., Budde, U. et al.:** Measurement of von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS-13 activity in plasma: a multicenter comparison of different assay methods. J. Tromb. Haemost., 2003, 1, s. 1882-1887.
15. **Kokame, K., Matsumoto, M., Soejima, K. et al.:** Mutations and common polymorphisms in ADAMTS-13 gene responsible for vonWillebrand factor-cleaving protease activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, 99, s. 11902-1197.
16. **Veyradier, A., Lavergne, J.-M., Ribba, A.-S. et al.:** Ten candidate ADAMTS13 mutations in six French families with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome). J. Tromb. Haemost., 2004, 2, s. 424-429.
17. **Pimanda, J. E., Maekawa, A., Wind, T. et al.:** Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in association with a mutation in the second CUB domain of ADAMTS13. Blood, 2004, 103, s. 627-629.
18. **Schneppenheim, R., Budde, U., Oyen, F. et al.:** von Willebrand factor cleaving protease and ADAMTS13 mutations in childhood TTP. Blood, 2003, 101, s. 1845-1850.
19. **Radochová, D., Radocha, K., Chrobák, L. et al.:** Successful completion of pregnancy in a patient with the recurrent type of thrombotic thrombocytopenic purpura. Vnitř. Lék., 1987, 33, s. 601-607.
20. **Ptáček, J., Kubečková, M.:** Thrombotic thrombocytopenic purpura-still a therapeutic problem. Case report of a patient on long-term therapy. Vnitř. Lék., 2000, 46, s. 116-118.

Autoři děkují pracovníkům laboratoří ÚHKT Bc. Petře Kudláčkové, Evě Schonfeldové a Olze Prouzové za přípravu vzorků a metodické práce.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NM 7719-3/2003.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomýjeli citovat domácí autory.*
Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.
Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

PŮVODNÍ PRÁCE

Biopsie sentinelové uzliny u pacientů s karcinomem ústní dutiny a orofaryngu

Mrzena L., Betka J., ¹Stárek I., ²Táborská K., ³Kodetová D., ⁴Křížová H.

Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM, Praha

Katedra Otorinolaryngologie IPVZ, Praha

¹Otolaryngologická klinika LF UP a FN, Olomouc

²Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FNM, Praha

³Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FNM, Praha

⁴Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem studie bylo ověřit proveditelnost identifikace a biopsie sentinelové uzliny u pacientů s karcinomem dutiny ústní a orofaryngu a její prediktivní hodnotu pro určení přítomnosti okultních metastáz.

Metody a výsledky. Sentinelová uzlina byla identifikována na základě předoperační scintigrafie po aplikaci radiokoloidu značeného ^{99m}Tc do okolí primárního tumoru a během operace pomocí ruční gamasondy. U všech pacientů byla poté provedena elektivní krční disekce. Výsledek histologického vyšetření sentinelové uzliny byl porovnán s výsledky histologického vyšetření všech uzlin nalezených v krční disekci. Od července 2003 do prosince 2005 bylo 27 pacientů s karcinomem dutiny ústní a orofaryngu bez klinicky detekovatelných metastáz zařazeno do prospektivní studie. Ve studii byla u 26 z 27 pacientů identifikována sentinelová uzlina při předoperační lymfoscintigrafii. Peroperačně byla sentinelová uzlina identifikována u 27 pacientů (100 %) na 28 stranách krku. Ve 4 případech byla zjištěna přítomnost okultní metastázy v SLU. Jen v 1 případě (3,6 %) byl výsledek biopsie sentinelové uzliny falešně negativní. V 27 případech (96,4 %) výsledek biopsie sentinelové uzliny správně určil stav krčních uzlin.

Závěry. Výsledky studie ukazují, že biopsie sentinelové uzliny je u karcinomu dutiny ústní a orofaryngu dobře proveditelná a ve vysokém procentu správně určuje přítomnost okultních metastáz.

Klíčová slova: elektivní krční disekce, ruční gamasonda, karcinom hlavy a krku, lymfoscintigrafie, sentinelová lymfatická uzlina.

ABSTRACT

Mrzena L., Betka J., Stárek I. et al.: Sentinel Lymph Node Biopsy in Oral and Oropharyngeal Carcinomas

Background. The aim of our study was to assess feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with head and neck squamous cell carcinoma with clinically N0 neck.

Methods and Results. The sentinel lymph node was localised preoperatively by lymphoscintigraphy and intraoperatively by hand-held gamma probe after peritumoral injection of a Tc99m-labeled colloidal human serum albumin. The histology of the sentinel lymph node was compared with the histology of the nodes of the elective neck dissection performed in all patients. 27 patients with oral and oropharyngeal carcinomas accessible to injection in local anaesthesia were enrolled into a prospective trial between July 1993 and December 2005. The sentinel lymph node was localised by preoperative lymphoscintigraphy in 26 of 27 patients. Sentinel lymph node was identified perioperatively by hand-held gamma probe in all 28 necks of 27 patients. Occult metastases were found in 4 sentinel lymph nodes in 4 cases. In one case (3.6 %) the result of sentinel lymph node biopsy was false negative. The sentinel lymph node biopsy correctly predicted the positivity and negativity of the neck in 27 of 28 cases (96.4 %).

Conclusions. Sentinel lymph node biopsy in patients with oral and oropharyngeal carcinomas is feasible and seems to accurately predict the status of the regional lymph nodes.

Key words: elective neck dissection, hand-held gamma probe, head and neck cancer, lymphoscintigraphy, sentinel lymph node.

Mr.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 393–398.

Metastázy do krčních uzlin jsou nejdůležitějším prognostickým faktorem u pacientů s karcinomem hlavy a krku. Kombinace dosud dostupných vyšetřovacích metod (palpační vyšetření, ultrazvuk, CT, MR) dosahuje přesnosti v určení přítomnosti krčních metastáz kolem 70 %. Asi 30 % pacientů je tedy ohroženo přítomností okultních metastáz v krčních uzlinách (1–4). Proto jsou v současné době pacienti s karcinomem hlavy a krku indikováni k elek-

tivní krční disekci, která zlepšuje přežití pacientů tím, že odstraňuje okultní metastázy dříve, než se klinicky manifestují. Velkou nevýhodou však je, že asi 70 % pacientů podstoupí krční disekci zbytečně (1, 2, 5).

Jedinou metodou detekce okultních metastáz, která může být v současné době zavedena do klinické praxe, je metoda biopsie sentinelové lymfatické uzliny. Sentinelová (strážní) lymfatická uzlina

(SLU) je definována jako první uzlina, do které přichází lymfa z oblasti primárního tumoru. Tato uzlina je v případě lymfogenní diseminace nádoru postižena metastázami jako první. Další uzliny mohou být postiženy metastázami až následně. Pokud je tato uzlina identifikována a histologicky vyšetřena je možno rozhodnout, zda je nebo není nutné provést elektivní léčbu krčních uzlin (6).

Koncepce SLU již byla ověřena a zavedena do klinické praxe u melanomu a karcinomu prsu (7–10). První úspěšnou identifikaci SLU u nádorů hlavy a krku popsali v roce 1996 Alex a Krag (11). Od té doby bylo provedeno několik studií, které ověřovaly proveditelnost a spolehlivost biopsie SLU u nádorů hlavy a krku. Výsledky ukazují, že touto metodou je možno dosáhnout až 95% přesnosti v určení přítomnosti okultních metastáz do krčních uzlin (12–20).

V současnosti je zaváděna metoda vyšetření SLU u pacientů s nádorem hlavy a krku na Otolaryngologické klinice Lékařské fakulty v Olomouci a na Klinice otorhinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol v Praze. Hlavními cíli studie je ověřit proveditelnost a spolehlivost biopsie SLU u karcinomů dutiny ústní a orofaryngu v našich podmínkách, přispět vlastním souborem pacientů k rozšíření poznatků o biopsii SLU a vytvořit podmínky pro začlenění do celoevropské multicentrické studie.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

K vyšetření SLU byli indikováni pacienti s histologicky verifikovaným dlaždicobuněčným karcinomem dutiny ústní nebo orofaryngu stadiu T1-T3, N0, jejichž primární nádor je přístupný perorální injekční aplikací radiokoloidu v lokální anestezii.

Přítomnost klinicky detekovatelných metastáz do krčních uzlin byla vyloučena na základě negativního palpačního vyšetření a negativního výsledku sonografického vyšetření nebo CT krku. Mezi vylučovací kritéria patřil předchozí chirurgický zákrok nebo radioterapie pro nádor hlavy a krku, těhotenství a laktace.

SLU byla identifikována na základě předoperační lymfoscintigrafie a peroperačního užití ruční gamasondy. V některých případech byla ještě kombinována s užitím lymfotropního barviva.

Radiokoloid byl aplikován do 24 hodin před plánovaným chirurgickým výkonem tenkou inzulinovou jehlou (29F) v lokální kontaktní anestezii Xylocainem. Vpich byl vždy veden přes normální sliznici těsně peritumorálně. Zvoleny byly zpravidla 2–4 aplikační body tak, aby celé bezprostřední okolí spodiny tumoru bylo rovnoměrně infiltrováno. Celkové množství aplikovaného koloidu se pohybovalo od 0,25 do 2 ml koloidu o celkové aktivitě 15–50 MBq.

Předoperační lymfoscintigrafie byla prováděna bezprostředně po aplikaci radiokoloidu pomocí scintilační kamery s nízkoenergetickými kolimátory. Pacient byl vyšetřován v poloze vleže na zádech s hlavou v mírném záklonu. Nejprve se prováděla dynamická lymfoscintigrafie, kdy byly snímky zhotovovány v 60 sekundových intervalech. Snímkování se ukončovalo v okamžiku, kdy byla SLU přesvědčivě zobrazena. Poté byly prováděny statické snímky v přední a příslušné boční projekci v 15., 30. a 60. minutě po aplikaci radiokoloidu. Lokalizace SLU byla vyznačena nesmazatelným fixem na kůži.

Vzhledem k tomu, že obě pracoviště jsou vybavena odlišným typem ruční gamasondy, byl na obou pracovištích zvolen jiný režim vyšetření a jiný radiokoloid.

Na olomouckém pracovišti je užívána sonda Europrobe s nižší hodnotou radiálního rozlišení, u které je výhodnější pracovat při vyšších četnostech aktivit. Proto bylo vyšetření na olomouckém pracovišti prováděno v jednodenním režimu, kdy operace byla provedena 3–6 hodin po podání radiokoloidu. Pro tento režim vyšetření byl zvolen radiokoloid Nanocoll (Nycomed Amershan, Sorin, Italy), který patří mezi koloidní roztoky albuminu značeného ^{99m}Tc s malými partikulami (kolem 80 nm), a proto dochází k jeho rychlé distribuci do SLU (15, 21–23). Na pražském pracovišti byla užívána gamasonda C-Trak Automatic (Care Wise Medical Products Corporation, USA) s 15 mm kolimátorem Omniprobe EL, která dosahuje vysokých hodnot radiálního rozlišení. Proto bylo možné užít dvoudenní režim vyšetření, kdy byla operace prováděna 15–20 hodin po aplikaci radiokoloidu. U tohoto režimu byl užíván radiokoloid Senti-Scint (National Research Institute

for Radiology and Radiohygiene, Budapest), což je koloidní roztok albuminu značeného ^{99m}Tc s velikostí částic 200–600 nm, pro který je charakteristická delší retenční doba v SLU (15, 21–23).

U prvních 6 pacientů bylo k identifikaci SLU užito kromě radiokoloidu i lymfotropního barviva Patent Blue V (Blue Patenté V, Laboratoire Guerbet, France), které bylo aplikováno v úvodu operace stejnou technikou jako radiokoloid (14, 15, 21, 24).

Operační výkon jsme zahajovali resekci primárního tumoru, aby došlo ke snížení množství radiokoloidu v oblasti primárního tumoru, které svou radioaktivitou znesnadňuje identifikaci SLU (15, 21–23).

Ještě před provedením kožního řezu bylo ověřováno pomocí ruční gamasondy, zda se SLU opravdu nalézá v oblasti kožních značek určených při předoperační lymfoscintigrafii (15, 21–23). Vlastní identifikace SLU byla prováděna z řezu dlouhého 5–7 cm, který byl veden v oblasti značky pro lokalizaci SLU tak, aby mohl být rozšířen na řez užívaný pro provedení následné krční disekce. SLU jsme vyhledali pomocí ruční gamasondy a případně podle jejího modrého zbarvení. Po její exstirpaci byla přeměřena radioaktivita exstirpované SLU *ex vivo* a lůžka po exstirpaci, abychom ověřili, že radioaktivita v oblasti lůžka klesla na hodnotu pozadí. Po exstirpaci všech identifikovaných SLU byla u všech pacientů provedena elektivní krční disekce.

Každá SLU byla sériově prokrájena a vyšetřena po nabarvení hematoxylinem a eosinem. Pokud v preparátech nebyly zjištěny metastázy, bylo následně provedeno imunohistochemické vyšetření pomocí monoklonálních protilátek proti cytokeratinu AE1, AE3 (17, 25). Následně byly všechny uzliny v krční disekci vyšetřeny podle stejných zásad.

VÝSLEDKY

Od července 2003 do prosince 2005 bylo na obou pracovištích do studie prospektivně zařazeno 27 pacientů se spinocelulárním karcinomem dutiny ústní a orofaryngu. Poměr mužů a žen byl 4,4:1 (22 mužů, 5 žen). Medián věku pacientů byl 56 let (rozmezí 43–69 let).

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů podle lokalizace a rozsahu primárního nádoru

Lokalizace primárního nádoru:	T1	T2	T3	celkem
spodina ústní	5	2	0	7
jazyk	4	4	1	9
gingiva	0	1	0	1
RTM	0	2	1	3
tonzila	4	2	0	6
měkké patro	0	1	0	1
celkem	13	12	2	27

RTM – retromolární trojúhelník

Údaje charakterizující soubor z hlediska lokalizace a rozsahu primárního tumoru u jednotlivých pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.

U všech 27 pacientů byla provedena předoperační lymfoscintigrafie. U 26 pacientů se na scintigrafii zobrazila alespoň 1 SLU. U 1 pacienta byla zjištěna SLU oboustranně, takže celkem byla při lymfoscintigrafii nalezena SLU na 27 stranách krku.

Peroperačně byla SLU identifikována u všech 27 pacientů, tedy i u jednoho pacienta s negativní předoperační lymfoscintografií. Celkem byla SLU nalezena na 28 stranách krku, protože u jednoho pacienta byly SLU nalezeny oboustranně. Počet a lokalizace SLU u jednotlivých pacientů jsou popsány v tabulce 2. Každá strana krku je analyzována jako samostatný případ.

Celkem bylo peroperačně nalezeno 70 SLU na 28 stranách krku. Průměrný počet nalezených SLU na jedné straně krku byl 2,5 (s rozptylem 1–5). Střední velikost SLU byla 8 mm (s rozptylem 5–15 mm).

Tab. 2. Výsledky biopsie sentinelové uzliny a výsledek histopatologického vyšetření krční disekce u jednotlivých pacientů souboru

Číslo případu (strany krku)	lokalizace primárního nádoru	patologická klasifikace primárního nádoru	počet nalezených SLU	počet pozitivních SLU	patologická klasifikace krku
1	spodina ústní	T2	3	0	pN0
2	spodina ústní	T2	3	0	pN0
3	gingiva	T2	1	0	pN0
4	jazyk	T1	4	0	pN0
5	spodina ústní	T1	3	0	pN0
6	jazyk	T2	3	0	pN0
7	jazyk	T3	3	1	pN1
8	spodina ústní	T1	1	0	pN0
9	spodina ústní	T2	1	0	pN0
10	spodina ústní	T1	5	0	pN0
11	měkké patro	T2	3	0	pN0
12	jazyk	T1	2	0	pN0
13	tonzila	T2	1	1	pN2b
14	tonzila	T1	2	0	pN0
15	tonzila	T1	4	0	pN0
16	tonzila	T1	2	0	pN1
17	tonzila	T1	4	0	pN0
18	tonzila	T2	4	0	pN0
19	jazyk	T1	1	0	pN0
20	RTM	T3	2	0	pN0
21	spodina ústní	T1	1	0	pN0
22	jazyk	T2	2	0	pN0
23	jazyk	T2	2	0	pN0
24	jazyk	T1	2	0	pN0
25	spodina ústní	T1	3	1	pN1
26	jazyk	T2	4	0	pN0
27	RTM	T2	2	0	pN0
28	RTM	T2	2	1	pN1

SLU – sentinelová lymfatická uzlina, RTM – retromolární trojúhelník

Tab. 3. Počet identifikovaných sentinelových lymfatických uzlin a počet pozitivních sentinelových lymfatických uzlin v jednotlivých krčních oblastech

Krční oblasti	počet nalezených		počet pozitivních	
	SLU		SLU	
I.	3		0	
II.	59		2	
III.	8		2	
IV.	0		0	
V.	0		0	

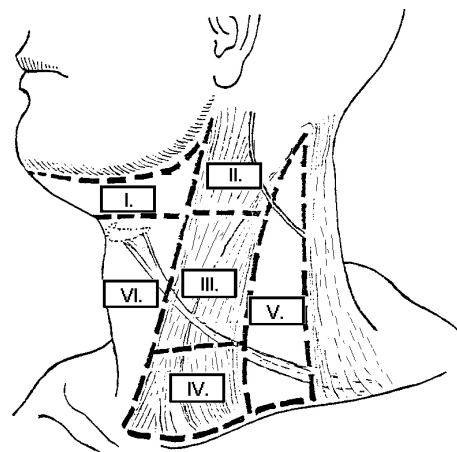
SLU: sentinelová lymfatická uzlina

Nejčastější lokalizací SLU byla oblast II (obr. 1), kde bylo celkem lokalizováno 59 SLU (84,4 %) a kde alespoň jedna SLU byla nalezena v 27 případech (96,4 %). Naopak v oblasti IV a v oblasti V nebyla nalezena žádná SLU. Přehled počtu identifikovaných SLU v jednotlivých oblastech podle lokalizace primárního tumoru je popsán v tabulce 3 a 4.

U prvních 6 pacientů bylo k identifikaci SLU užito radiokoloidu i lymfotropního barviva. Vzhledem k nízkému podílu SLU identifikovaných pomocí barviva (tab. 5) jsme u dalších pacientů od jeho užívání upustili.

Histologicky bylo vyšetřeno 70 SLU. Ve 4 případech bylo histologické vyšetření SLU pozitivní. Vždy byla pozitivní 1 SLU, která byla lokalizována ve 2 případech v oblasti II a ve 2 případech v oblasti III těsně pod hranicí s oblastí II.

Dále bylo histologicky vyšetřeno dalších 410 lymfatických uzlin z 28 krčních disekcí. Ve 2 případech byly v krční disekci nalezeny



Obr. 1. Rozdělení krku na oblasti (28)

metastázy. V prvním případě bylo u pacienta s pozitivní SLU lokalizovanou v oblasti II nalezeno dalších 13 uzlin v oblasti II postižených metastázami. Ve druhém případě byla u pacienta s 2 negativními SLU v oblasti II nalezena v krční disekci 1 pozitivní uzlina v oblasti III. Biopsie SLU byla tedy falešně negativní v 1 (3,6 %) z 28 případů. V tabulce 6 jsou shrnuty výsledky pacientů s pozitivní SLU nebo s pozitivní uzlinou v krční disekci.

Celkem bylo vyšetřeno SLU v 23 případech správně negativní, ve 4 případech správně pozitivní a v 1 případě falešně negativní. Sensitivita biopsie SLU byla 80 %, pozitivní prediktivní hodnota 100 % a negativní prediktivní hodnota 95,8 %. Vyšetření SLU správně určilo stav krčních uzlin ve 26 případech (96 %).

Tab. 4. Lokalizace sentinelové lymfatické uzliny podle lokalizace primárního nádoru

Lokalizace primárního nádoru:	oblast I	oblast II	oblast III	oblast IV	oblast V
spodina ústní	2	16	2	0	0
jazyk	1	18	4	0	0
gingiva	0	1	0	0	0
RTM	0	6	0	0	0
tonzila	0	15	2	0	0
měkké patro	0	3	0	0	0
celkem	3	59	8	0	0

Tab. 5. Srovnání výsledků identifikace sentinelové uzliny pomocí radiokoloidu a patentní modře

Číslo případu (strany krku)	radioaktivní a modrá	pouze radioaktivní	pouze modrá	histologické vyšetření SLU
1	0	3	0	neg.
2	0	3	0	neg.
3	1	3	0	neg.
4	0	3	0	neg.
5	0	3	0	neg.
6	1	0	0	neg.
7	2	0	0	neg.
celkem	4	15	0	

SLU – sentinelová lymfatická uzlina

Tab. 6. Počet, lokalizace a histopatologický stav sentinelových a uzlin v krční disekci u pacientů s pozitivní sentinelovou nebo nesentinelovou uzlinou

Případ	lokalizace primárního nádoru	počet SLU	lokalizace SLU dle krčních oblastí	počet pozitivních SLU	lokalizace pozitivních SLU	počet pozitivních LU v krční disekci	lokalizace pozitivních uzlin v krční disekci
1	jazyk	3	II, II, III	1	III	0	–
2	tonzila	1	II	1	II	13	II
3	tonzila	2	II, II	0	–	1	III
4	spodina ústní	3	I, I, III	1	III	0	–
5	RTM	2	II, II	1	II	0	–

SLU – sentinelová lymfatická uzlina, RTM – retromolární trojúhelník

DISKUZE

Z hlediska lokalizace primárního tumoru jsou nejhodnějšími pacienty pro biopsii SLU pacienti s karcinomem dutiny ústní (15, 21, 22). Potvrdilo se nám, že aplikace radiokoloidu je obtížná u nádorů orofaryngu a u nádorů dutiny ústní šířících se do orofaryngu, kde dorzální hranice tumoru je limitujícím faktorem pro indikaci k vyšetření SLU.

Vyšetření SLU je přínosné zejména u pacientů, u nichž je plánována perorální resekce časného karcinomu (T1-T2). Tito pacienti tvořili 92 % našeho souboru. U pacientů s pokročilými tumory (T3-T4) je zpravidla nutný tak rozsáhlý chirurgický výkon, že elektivní krční disekce již nezvyšuje významně pooperační morbiditu. Tím odpadá hlavní důvod pro provedení vyšetření SLU (12, 15, 17). Do studie byli zařazeni 2 pacienti s pokročilým primárním tumorem (T3) lokalizovaným v blízkosti střední čáry s cílem vyloučit lymfatickou drenáž do kontralaterálních uzlin, a tedy i nutnost provedení oboustranné elektivní krční disekce (15, 21, 22).

Do blízkosti střední čáry dosahoval primární tumor u 7 pacientů. Pouze u 1 pacienta, který měl karcinom spodiny ústní (T2) šířící se 2 cm přes střední čáru, byly identifikovány SLU oboustranně. U ostatních pacientů primární tumor přes střední čáru významně nepřesahoval.

Naprostou nutnou podmínkou pro správnou indikaci vyšetření SLU je vyloučení klinicky detekovatelných metastáz. Rozsáhlejší postižení lymfatické uzliny metastázou může vést k bloádě průtoku lymfy SLU, takže aplikovaný radiokoloid do ní vůbec nepronikne a akumuluje se v uzlinách, kterými normálně lymfa z oblastí primárního tumoru neprochází. Výsledek vyšetření pak může být falešně negativní (15, 21, 22). Proto u všech pacientů bylo kromě palpačního vyšetření provedeno i sonografické vyšetření a u pacientů s uzlinami hraničních rozměrů bylo doplněno i CT nebo MR.

Často diskutovanou otázkou je význam užití lymfotropního barviva pro identifikaci SLU. Barvivo a radiokoloid mají odlišnou farmakodynamiku, proto se liší i dosažené výsledky (7, 11, 13, 14, 22, 24). V této studii byly u 6 pacientů vyšetřených oběma metodami

pouze 4 SLU (21 %) z celkového počtu 19 SLU radioaktivní i modře zbarvené a žádná SLU nebyla identifikována pouze podle modrého zbarvení. V některých studiích bylo sice dosaženo pomocí barviva lepších výsledků a jeho užití bylo považováno za užitečné (15, 17, 21, 26), ale většina autorů se shoduje, že procento SLU identifikovaných pomocí lymfotropního barviva je nižší a jen vzácně se podaří SLU identifikovat pouze pomocí barviva (14, 15, 21). Další nevýhodou užití barviva je to, že nabarvení okrajů tumoru ztěžuje správné určení hranice jeho resekce (7, 11, 13, 22). Proto byla tato technika u dalších pacientů opuštěna.

Distribuce radiokoloidu lymfatickým systémem a jeho akumulace v uzlinách závisí na velikosti částic koloidního roztoku. Ve studii jsme zvolili Senti-Scint s velkými partikulami u 19 pacientů, kteří byli vyšetřováni v dvoudenním režimu, a Nanocoll s malými partikulami u 8 pacientů, kteří byli vyšetřováni v jednodenním režimu (15, 21, 22). Identifikace SLU byla v obou režimech a s oběma radiokoloidy dobře proveditelná a bylo dosaženo srovnatelných výsledků. Výhodou dvoudenního režimu je nižší úroveň radioaktivity během operace, a tím i nižší radiační zátěž personálu. Jeho nevýhodou je pak částečný přesun radioaktivity ze SLU do dalších spádových uzlin, který však byl kompenzován užitím radiokoloidu s většími partikulami, takže SLU byly u všech pacientů během operace dobře identifikovatelné.

Na základě našich zkušeností považujeme předoperační lymfoscintigrafii za nezbytnou součást identifikace SLU. Pomáhá správně určit lokalizaci i netypicky umístěné SLU a vyloučí nesprávné určení SLU v případech rychlé distribuce radiokoloidu do spádových uzlin další etáže (15, 21, 22).

Na základě předoperační lymfoscintigrafie byla správně určena lokalizace SLU v 26 případech (92,8 %). Ve 2 případech byla radioaktivita SLU, která byla lokalizována vysoko v oblasti I a II v malé vzdálenosti od primárního tumoru, překryta zářením neresorbovaného radiokoloidu v jeho okolí, které se nepodařilo dostatečně eliminovat ani odstíněním olověnými destičkami ani softwarovým maskováním. Proto je vhodné při operaci vždy vyšetřit ruční gamasondou oblastí krku v těsné blízkosti primárního tumoru (12, 13, 15, 17, 21).

Počet SLU identifikovaných při předoperační lymfoscintigrafii byl nižší než počet SLU identifikovaných peroperačně, protože v 17 případech byla v oblasti předpokládané lokalizace SLU nalezena skupina několika (2–4) radioaktivních lymfatických uzlin lokalizovaných v těsné blízkosti, které nemohly být na lymfoscintigrafii odlišeny.

Téměř 84 % identifikovaných SLU bylo lokalizováno v oblasti II. Oblast II byla nejčastějším umístěním SLU u karcinomů všech lokalizací stejně jako v dalších obdobných studiích (15, 21, 22). Počet SLU v jednotlivých krčních oblastech u karcinomů všech lokalit dutiny ústní a orofaryngu vyskytujících se v souboru je popsán v tabulce 4. Zatímco někteří autoři našli SLU vzácně i v oblasti IV (15, 21, 26), v této studii nebyla v oblasti IV ani V identifikována žádná SLU.

Úspěšnost identifikace SLU ve studiích s pacienty s karcinomem hlavy a krku se pohybuje mezi 90 a 100 % (12, 15, 16, 21, 22). V této studii byla SLU identifikována u všech 27 pacientů (100 %).

Histologické vyšetření SLU je technicky velice náročné, protože musí být identifikovány i jen malé skupiny živých nádorových buněk. Proto je jeho nezbytnou součástí sériové prokrájení uzliny a imunohistochemické vyšetření. Ze 70 vyšetřených SLU byly pozitivní 4 uzliny u 4 pacientů. Ve 2 případech se jednalo o metastázy zjištěné běžným histologickým vyšetřením a ve 2 případech o mikrometastázy menší než 2 mm zjištěné až po sériovém prokrájení (27). U žádného pacienta nebyla zjištěna pozitivita na základě imunohistochemického průkazu cytokeratinu.

Pozitivní SLU byla tedy nalezena ve 4 případech (14,3 %) z 28 vyšetřených stran krku. V ostatních publikovaných studiích u pa-

cientů s karcinomem dutiny ústní a orofaryngu se výskyt pozitivních SLU pohyboval od 16 do 54 % (12, 15, 21, 22). Mírně nižší výskyt metastáz v SLU si vysvětlujeme převahou pacientů s časným karcinomem a přísnými kritérii pro zařazení do studie, protože do mnohých studií byli pacienti zařazeni na základě negativního palpačního vyšetření a nebylo prováděno sonografické, CT nebo MR vyšetření krku.

Pro správnost identifikace SLU svědčí nízký výskyt (3,6 %) falešně negativních biopsií SLU. Ve studii bylo dosaženo cíle, aby technika vyšetření SLU byla natolik zvládnuta, že nedochází k vyššímu než 5% výskytu těchto falešně negativních výsledků, což je mnohými autory považováno za základní podmínku, aby biopsie SLU mohla být zavedena do běžné klinické praxe (15, 26).

ZÁVĚR

Výsledky studie ukazují, že biopsie SLU je u karcinomu dutiny ústní a orofaryngu dobře proveditelná a že biopsie SLU ve vysokém procentu správně určuje přítomnost okultních metastáz a tedy i stav krčních uzlin.

Vzhledem k omezenému počtu pacientů, kteří vyhovují vstupním kritériím na jednom pracovišti, musí být výsledky ověřeny multicentrickou studií a dostatečně dlouhým sledováním pacientů. V budoucnu může biopsie SLU u pacientů s časným karcinomem dutiny ústní nahradit provádění elektivních krčních disekcí.

Zkratky

CT	– počítačová tomografie
MR	– magnetická rezonance
SLN	– sentinel lymph node biopsy
SLU	– sentinelová lymfatická uzlina

LITERATURA

1. **Byers, R. M., Wolf, P. F., Ballantyne, A. J.:** Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg.*, 1988, 10, s. 160-167.
2. **Friedman, M., Mafee, M. F., Pacella, B. L. et al.:** Rationale for elective neck dissection in 1990. *Laryngoscope*, 1990, 100, s. 54-59.
3. **Pillsbury, H. C., Clark, M.:** A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope*, 1997, 107, s. 1294-1315.
4. **Shah, J. P.:** Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am. J. Surg.*, 1990, 160, s. 405-409.
5. **Haddadin, K. J., Soutar D. S., Oliver, R. J. et al.:** Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck*, 1999, 21, s. 517-525.
6. **Alex, J. C., Krag, D. N.:** Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg. Oncol.*, 1993, 2, s. 137-143.
7. **Krag, D. N., Weaver, D. L., Alex, J. C., Fairbank, J. T.:** Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg. Oncol.*, 1993, 2, s. 335-340.
8. **Slavíček, A., Astl, J., Válková, D. et al.:** Maligní melanom sliznic hlavy a krku. *Sborn. Lék.*, 2000, 101, s.315-323.
9. **Fait, V., Pačovský Z., Chrenko, V., Žaloudík, J.:** Mapování lymfatické a sentinelové biopsie maligního melanomu, stručný přehled a první zkušenosti. *Klinická onkologie*, 1995, 3, s. 65-68.
10. **Fait, V., Žaloudík, J., Pačovský, Z.:** Mapování lymfatické a biopsie sentinelové uzliny - nový přístup k problematice lymfadenektomií. *Přehled. Rozhl. Chir.*, 74, 8, s. 425-428.
11. **Alex, J. C., Sasaki, C. T., Krag, D. N. et al.:** Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 2000, 110, s. 198-203.
12. **Dunne, A. A., Kulkens, C., Ramaswamy, A. et al.:** Value of sentinel lymphonodectomy in head and neck cancer patients without evidence of lymphogenic metastatic disease. *Auris Nasus Larynx*, 2001, 28, s. 339-344.

13. Koch, W. M., Saunders, J. R., Eisele, D. W. et al.: Gamma probe-directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1998, 124, s. 455-459.
14. Pitman, K. T., Johnson, J. T., Edington, H. et al.: Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1998, 124, s. 790-793.
15. Shoaib, T., Soutar, D. S., MacDonald, D. G. et al.: The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck. Cancer, 2001, 91, s. 2077-2083.
16. Werner, J. A., Dunne, A. A., Brandt, D. et al.: Studies on significance of sentinel lymphadenectomy in pharyngeal and laryngeal carcinoma. Laryngorhinootologie, 1999, 78, s. 663-670.
17. Shoaib, T., Soutar, D. S., Prosser, J. E. et al.: A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck, 1999, 21, s. 728-733.
18. Rigual, N., Douglas, W., Lamonica, D. et al.: Sentinel lymph node biopsy: a rational approach for staging T2N0 oral cancer. Laryngoscope, 2005, 115, s. 2217-2220.
19. Mozzillo, N., Chiesa, F., Caraco, C. et al.: Therapeutic implications of sentinel lymph node biopsy in the staging of oral cancer. Ann. Surg. Oncol., 2004, 11 (Suppl. 3), s. 263-266.
20. Ross, G. L., Soutar, D. S., MacDonald, D. G. et al.: Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. Ann. Surg. Oncol., 2004, 11, s. 213-218.
21. Ross, G. L., Shoaib, T., Soutar, D. S.: The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2002, 128, s. 1287-1291.
22. Stoeckli, S. J., Steinert, H., Pfaltz, M., Schmid, S.: Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2001, 125, s. 221-226.
23. Mrzena, L., Betka, J., Plzák, J. et al.: Peroperační identifikace a biopstické vyšetření sentinelové uzliny u nádorů hlavy a krku. Otorinolaryngol. Foniatr., 2005, 54, s. 119-128.
24. Bostick, P. J., Giuliano, A. E.: Vital dyes in sentinel node localization. Semin. Nucl. Med., 2000, 30, s. 18-24.
25. Stoeckli, S. J., Pfaltz, M., Steinert, H., Schmid, S.: Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Laryngoscope, 2002, 112, s. 111-115.
26. Ross, G. L., Shoaib, T., Soutar, D. S. et al.: The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. Ann. Surg. Oncol., 2002, 9, s. 406-410.
27. Hermanek, P., Hutter, R. V. P., Sobin, L. H., Wittekind, C.: Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer, 86, 1999, s. 2668-2673.
28. Betka, J., Černý, E.: Atlas chirurgie hlavy a krku. Praha, Triton, 2005, s. 189.

Práce byla podpořena grantovou studií č. NK/7738-3 IGA MZ ČR.

Tyrozinkinázy jako cíle protinádorové léčby

Tyrozinkinázy (TK) jsou enzymy, které katalyzují přenos fosfátů z adenosinotriposfátu (ATP) na tyrozinové zbytky v polypeptidech. Existují dvě hlavní skupiny TK: receptorové TK a nerekceptorové. U nádorového onemocnění pozorujeme dysregulaci funkcí TK na různých úrovních. Běžným mechanismem chybné TK aktivace u hematologických malignit je fúze receptorové nebo nerekceptorové TK s partnerským proteinem, obvykle jako důsledek balancované chromozomální translokace. Partnerský protein má často typicky doménu, která vyvolává konstitutivní oligodimerizaci TK i v nepřítomnosti ligand-vážečích nebo fyziologických aktivačních signálů, čímž je podporována autofosforylace a „nepřípustná“ aktivace. Příkladem tohoto mechanismu je BCR-ABL, nerekceptorová fúze TK u chronické myeloidní leukémie. Dalším významným mechanismem TK dysregulace je mutace, jež rozruší autoregulaci TK. Například jde o mutaci receptorové FTL3 (Fms-like tyrosine kinase 3) u akutní myeloidní leukémie, dále o malé delece či bodové mutace u EGFR (epidermal growth factor receptor) u nemalobuněč-

ných plicních karcinomů. Třetím mechanismem TK dysregulace je zvýšená nebo aberantní exprese receptorové TK, např. overexprese receptorové TK ERBB2 (HER-2/neu) u karcinomu prsu.

Léčebné využití TK je založeno například na myšlence použít malé molekuly, interferující s vazbou ATB nebo substrátů na TK. Prvním lékem využívajícím vliv na dysregulovanou TK je imatinib mezylát (Gleevec) u chronické myeloidní leukémie (BCR-ABL). Imatinib má též účinek u neoplazií vyvolaných aktivací PDGFR a C-KIT. Ve stadiu experimentů jsou inhibitory FLT3 u akutní myelózy. Ze solidních nádorů lze zmínit GIST (gastrointestinal stromal tumor) nesoucí C-KIT mutaci. Zde imatinib dosáhl u poloviny léčených parciální remisi. Efektivita imatinibu byla zjištěna v omezené míře u některých seminomů, malobuněčných plicních karcinomů s overexpresí C-KIT či glioblastomů.

Gefitinib (Iressa) a erlotinib (Tarceva) jsou anilinochinazoliny, jež jsou kompetitivními inhibitory vazby ATP na EGFR a byly schváleny pro léčbu metastazujících nemalobuněčných plicních karcinomů. Testy s EGFR kinázovými inhibitory probíhají u řady dalších solidních nádorů.

Receptorová TK signalizace může být též blokována monoklonálními protilátkami proti receptoru nebo ligandu. Lze jmenovat trastuzumab (Herceptin) v léčbě metastazujícího karcinomu prsu s overexpresí HER-2. Dále cetuximab (Erbix), což je chimérická protilátka proti EGFR účinná v kombinaci s chemoterapií u nemalobuněčného plicního karcinomu, epidermoidního karcinomu hlavy a krku a u kolorektálního karcinomu. Konečně bevacizumab (Avastin) je monoklonální protilátka proti VEGF (vascular endothelial growth factor), efektivní v kombinaci s irirotectanem, fluorouracilem a leucovorinem u kolorektálního karcinomu. Léčba inhibitory TK je tolerována poměrně dobře, neboť je specifická vůči nádorovým buňkám. Problémem je rezistence na tuto léčbu, již lze čelit kombinací různých skupin TK-cílené léčby či kombinací s chemoterapií. Výzkum v této oblasti slibně pokračuje.

Literatura:

Krause, D. S., van Etten, R. A.: Tyrosine Kinases as Targets for Cancer Therapy. N. Engl. J. Med., 2005, 353, s. 172-187.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Mamotomie, jedna z nových vyšetřovacích metod nejen pro diagnostiku tumoru prsu

Bartoňková H., ¹Demlová R., Schneiderová M., ²Hanák L.

Radiologické oddělení – Masarykův onkologický ústav, Brno

¹*Oddělení klinických hodnocení – Masarykův onkologický ústav, Brno*

²*Základna experimentální onkologie – Masarykův onkologický ústav, Brno*

ABSTRAKT

Východisko. Přístroj vakuové biopsie (mamotom) byl primárně vyvinut pro invazivně prováděnou diagnostiku mléčné žlázy.

Metody a výsledky. Na RDG odd. MOÚ využíváme přístroj nejen pro odběry z mléčné žlázy – cílené stereotakticky nebo ultrazvukem.

Závěry. Mamotom je využíván i pro odběry vzorků tumorů u recidivujících nebo diseminovaných epiteliálních, mezenchymálních i jiných histologických typů nádorů k testování chemorezistence.

Klíčová slova: vakuová biopsie (mamotomie), chemorezistence.

ABSTRACT

Bartoňková H., Demlová R., Schneiderová M., Hanák L.: Mammotome, New Technique not Only for Breast Cancer

Background. Vacuum biopsy device (mammotome) was primary developed for invasive diagnosis of the mammary gland.

Methods and Results. In Radiological department of Masaryk Memorial Cancer Institute we use the mammotome not only for breast tissue sampling.

Conclusions. The device is used also for extraction of tumor specimens in advanced epithelial, mesenchymal or the other histological type of tumors for further chemoresistance testing.

Key words: vacuum biopsy (mammotome), chemoresistance.

Ba.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 399–402.

Vakuová biopsie (mamotomie) je ve světě a zejména v Evropě dosti rozšířená bioptická metoda. Byla vyvinuta pro intervenční odběrové výkony v ženské prsní žláze, zejména pro biopsie z oblastí mikrokalcifikací v prsu.

V České republice je v současné době kolem 10 mamografických (MG) pracovišť, které vlastní mamotomický přístroj a provádějí na něm vyšetření. Proti klasickým bioptickým metodám (core-cut biopsie) má několik odlišností, které poskytují nové možnosti a výhody. Základním rozdílem je použití podtlaku (vakua), které „nasaje“ tkáň do výřezu jehly před odběrem, teprve potom dojde k automatickému odřezání tkáně mamotomickým nožem. Při pevně fixované pozici jehly (MG, ultrazvukové cílení nebo navádění pomocí magnetické rezonance) je tak možné nejen odebrat vzorek větší, ale odebrat tkáň i z větší vzdálenosti než jen z bezprostřední blízkosti hrotu jehly, jako je tomu u klasické core-cut biopsie.

Vakuová biopsie využívá jehel 14G, 11G a 8G. Nejen větší kalibr, ale i speciální tvar jehel umožňuje odběr většího vzorku než při klasické core-cut biopsii. Objem mamotomického vzorku z jehly 14G je o 10 % větší než u klasické core-cut bioptické jehly 14G, při velikosti vakuové jehly 11G je dokonce 8x větší než z konvenční biopsie o velikosti jehly 14 G. Standardně se využívají mamotomické jehly středního rozměru, tedy 11G, zatímco u klasické core-cut biopsie jsou standardní 14 a 16 G jehly.

Výhodou proti klasické biopsii je automatické vysunutí vzorku

po odběru vnitřkem jehly ven k odebrání – jehla zůstává stále zavedena v místě odběru. Odběrový výřez jehly lze natáčet v rozsahu 360 stupňů do libovolné (požadované) pozice. Při jediném zavedení jehly tak lze odebrat libovolný počet vzorků. Tkáň v oblasti punkčního kanálu tak není traumatizována opakovanými inzercemi jehly do místa odběru – na rozdíl od core-cut biopsie, kde po každém odběru vzorku musí jehla ven i se vzorkem a k novému odběru musí být znovu zavedena.

Při absolutní větší velikosti jednoho vzorku a možnosti odebrat několika násobně větší počet vzorků tak získáme výrazně větší množství tkáně k histologickému zpracování (klasická core-cut biopsie 3–6 vzorků, vakuová biopsie 6–25 i více vzorků).

Vakuová biopsie při tom zůstává miniinvazivní odběrovou technikou prováděnou v lokální anestezii. Místo odběru lze navádět pod ultrazvukovou (UZ), MG kontrolou, výjimečně i cílením pod MR (magnetická rezonance) a CT (počítačová tomografie).

Pro výkony v mléčné žláze se nejčastěji používá navádění pod MG, přesněji stereotaktickou (STX) kontrolou nebo UZ cílení. Metoda STX vyžaduje pevné umístění mamotomické jehly do držáku a počítačově zpracovávané navádění do místa odběru. Výhodou UZ navádění je naopak možnost „handheld“ techniky: Vyšetřující drží mamotomickou jehlu v ruce a sám zavádí jehlu do místa zájmu, které si zobrazuje ultrazvukovou sondou.

Jak bylo zmíněno výše, vakuová biopsie byla vyvinuta a je pou-

žívána u nás i ve světě pro intervenční odběrové výkony v prsní žláze (proto druhý název mamotomie). Dostupné zdroje zatím neuvádí použití v jiné oblasti.

Možnost získat výrazně větší objem tkáně přinesla myšlenku využít tuto metodu k odběrům tkáně i v jiných lokalizacích. Konkrétně nádorové tkáně z primárně inoperabilních maligních tumorů k testování chemorezistence, fenotypizaci, případně k dalším *in vitro* prováděným testováním. Použití miniinvazivní odběrové metody v lokální anestezii znamená menší zatížení a lepší snášenlivost pro pacienta a eliminaci komplikací spojených s chirurgickým operačním odběrem. Získání výrazně většího množství tkáně než při obvyklém perkutánním bioptickém výkonu pak dává předpoklad dostatečné koncentrace maligních nádorových buněk ve vzorcích, které jsou určeny pro testování.

Testování chemorezistence je jedním z tzv. přímých testů, které mohou napomoci odhalit pravděpodobnou neúčinnost podávané chemoterapie, což samozřejmě výrazně zvyšuje benefit pro pacienta. I přes výrazné pokroky v biologické léčbě nádorů zůstává chemoterapie i nadále standardní součástí systémové léčby v onkologii, a lze předpokládat, že tomu tak bude i nadále. Ve světle nejnovějších poznatků za přispění molekulárně biologických metod je zcela jasné, že každý nádor, přestože je morfologicky klasifikován jednotně, může být zcela rozdílný ve smyslu své proliferativní aktivity, pohotovosti k apoptóze, metastatickému potenciálu, může tedy vykazovat vysoký stupeň heterogenity. Z toho také plyne, že nádor tak může obsahovat populace buněk s rozdílnou citlivostí na podávanou chemoterapii. Současné standardní postupy při podávání systémové chemoterapie vychází z výsledků velkých randomizovaných studií a za nejlepší a optimální léčebný standard je přijímán statisticky nejlepší léčebný postup. Nepřilíší se zohledňuje skutečnost, že i chemoterapie dosahující statisticky horšího výsledku může být v konkrétním individuálním případě účinnější. Myšlenka individualizace terapie na základě testování citlivosti *in vitro* není nová. Musíme si uvědomit, že podobné testy jsou například rutinní součástí léčby infekčních onemocnění, při testování citlivosti na daná antibiotika.

Prvním krokem k individualizaci terapie je logicky predikce rezistence dané populace vůči panelu dostupných léků. Tyto prediktivní testy mohou napomoci onkologovi odhadnout rezistenci konkrétní populace nádorových buněk vůči danému spektru cytostatik a zvýšit tak pravděpodobnost účinnosti léčby. Informace, že nádorová populace nevykazuje *in vitro* rezistenci vůči testovanému cytostatiku, však neznamená, že nádor bude na dané cytostatikum citlivý. Predikce citlivosti populace nádorových buněk na základě *in vitro* testů představuje daleko obtížnější úkol. Důvodem je nemožnost *in vitro* testování dostatečně přesně napodobit situaci v lidském těle, zejména z hlediska mnohých následných biologických interakcí.

I přes tato úskalí lze konstatovat, že na základě testů chemorezistence by bylo možné vybrat optimální složení chemoterapie z více možností standardních schémat, zvažovat zda vůbec chemoterapii zahájit, eventuálně zařadit do léčebného schématu i cytostatika u daného nádoru standardně nepoužívaná.

Nejrozšířenější metodou testování *in vitro* chemosenzitivity/chemorezistence je tetrazoliový test (MTT test) popsáný v roce 1983 (1). Rozlišení živých a mrtvých buněk je založeno na schopnosti živých buněk redukovat žlutou, rozpustnou tetrazoliovou sůl MTT (3-4,5-dimethylazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium) mitochondriálním enzymem sukcinát-dehydrogenázou na nerozpustný modrý formazan (2). Formazan je pak rozpuštěn dimetyl sulfoxidem (DMSO), případně jiným organickým rozpouštědlem. Absorbance barevného produktu je měřena fotometricky při 570 nm a výsledky jsou srovnávány s hodnotami identických kontrolních kultur neovlivněných cytostatiky. Metoda byla ve světě použita pro stanovení citlivosti nádorů žaludku, střeva, sleziny, prsu, jícnu a lymfomů na

panel cytostatik MMC, 5-FU, ADM a DDP (3-5). Studie uvádějí 90 % hodnotitelných nádorů, u nichž *in vitro* výsledky byly podkladem pro výběr cytostatik pro daného nemocného. Korelace s klinickým efektem byla okolo 83–86 %. Za hlavní přednost testu *in vitro* je považována možnost poměrně přesně detekovat stupeň rezistence na některou ze zkoušených látek a následně vyřazení neúčinných terapeutik z léčebného protokolu (6). Podobně příznivé hodnocení MTT testu pro volbu účinných cytostatik uvádí další studie u kolorektálních karcinomů (7).

Jaké jsou jednoznačnější klinické indikace k provádění výše uvedených testů? Jsou to zejména ty skupiny nádorů, které patří mezi primárně rezistentní a pro které není standardizován žádný dostatečně účinný režim chemoterapie. Jedná se zejména o maligní melanom, adenokarcinom ledviny, nádory CNS, sarkomy měkkých tkání nebo nádory horní části zažívacího traktu.

Primárně chemosenzitivní nádory, jako jsou karcinomy varlat, ovarii nebo lymfomy asi není účelné vyšetřovat před zahájením chemoterapie první řady, je však možné uvažovat o jejich testování v případě relapsu onemocnění a po vyčerpání možností standardizované chemoterapie.

Samozřejmou podmínkou úspěšného testování je reprezentativní vzorek nádorové tkáně, který je většinou získáván z chirurgického resektátu. Proto také v současné době patří mezi nejčastěji testované nádory právě nádory zažívacího traktu, které bývají v případě operability běžně resekovány a u kterých bývá k dispozici dostatek nádorové tkáně.

Jak již bylo výše řečeno, myšlenka možnosti získání většího objemu tkáně za použití mamotomu vedla k použití této metody k odběrům tkáně i v jiných lokalizacích než pouze u karcinomu prsu, konkrétně nádorové tkáně z primárně inoperabilních recidivujících nebo diseminovaných epitelálních, mezenchymálních i jiných histologických typů nádorů, přičemž vzorek tkáně byl následně použit pro testování chemorezistence *in vitro*.

Mamotom jsme použili k perkutánním odběrům vzorků z tumorů tam, kde to bylo z hlediska uložení tumoru a jeho velikosti možné.

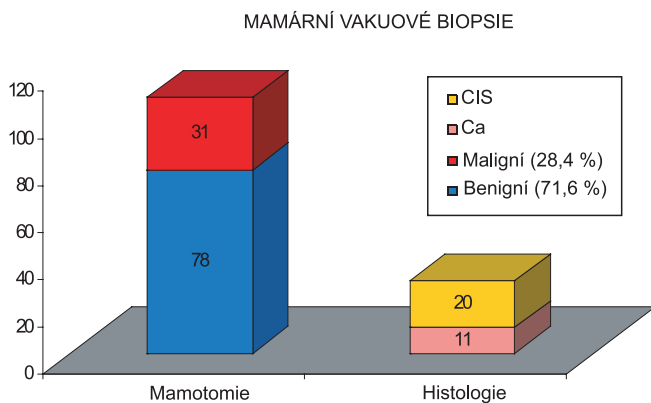
SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Přístroj vakuové biopsie byl v MOÚ uveden do provozu ve druhé polovině roku 2003. Soubor zahrnuje retrospektivně pacientky, jimž byla provedena vakuová biopsie pro vyloučení či potvrzení nádoru prsu, a dále zahrnuje pacienty, u kterých byly provedeny vakuové odběry z recidivujícího nádoru nebo z metastázy nádoru jiné než prsní tkáně. Tyto odběry byly postupně prováděny nejprve „sekundárně“ z operačního resektátu, abychom si ověřili možnost takového odběru. Po získání základních zkušeností z odběrů *in vitro* byly prováděny i primární odběry perkutánně přímo z tumoru v lokální anestezii.

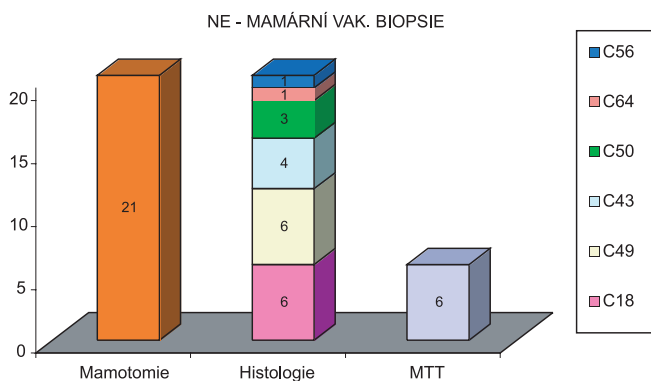
VÝSLEDKY

Od 1. července 2003 bylo na RDG oddělení Masarykova onkologického ústavu provedeno 109 prsních mamotomií a 21 výkonů mamotomie mimo oblast prsní žlázy. Ze 109 odběrů z prsu jsme drtivou většinu provedli za stereotaktické kontroly, pouze 4x bylo pro cílení podezřelé léze v prsu použito ultrazvukového zobrazení. U nemamárních odběrů nelze stereotaktické zaměření samozřejmě použít, proto byly všechny odběry prováděny za kontroly ultrazvukem. U mimomamárních odběrů jsme si chtěli ověřit, zda lze mamotomem odebrat dostatečný počet maligních buněk k testování chemorezistence. Výsledky z mamárních i mimomamárních odběrů uvádíme v následujících sloupcových grafech 1 a 2.

Z celkové počtu 109 provedených mamárních vakuových biopsií



Graf 1. Počty mamárních vakuových biopsií a histologické nálezy



Graf 2. Počty a rozložení ne-mamárních vakuových biopsií podle diagnóz a úspěšnost provedených MTT testů

bylo 78 benigních (71,6 %) a 31 odběrů prokázalo maligní histologický nálezy, a to 11 invazivních karcinomů (Ca) a 20 karcinomů *in situ* (CIS). U mimomamárních odběrů byl primárním nádorem v 6 případech kolorektální Ca, v dalších 6 případech sarkom měkkých tkání, 4x melanom, ve 3 případech byl původním tumorem Ca prsu a po jednom zhoubný novotvar ledviny a ovaria. V 6 případech se podařilo provést kompletní MTT testy, přičemž limitujícím faktorem nebyl histologický typ nádoru, ale počet provedených odběrů – čím větší počet vakuovaných odběrů, tím reálnější šance k poskytnutí velkého množství maligních buněk k provedení testování.

DISKUZE

V souladu s výsledky jiných autorů, kteří se zabývali a zabývají mamotomií prsu, lze nálezy 28 % z mamotomie potvrzených malignit prsu považovat za standardní. Většina autorů uvádí 30–40 % potvrzených malignit ze všech mamotomických výkonů v mléčné žláze (8–14). K histologickému zhodnocení biopsií vzorků z prsu obvykle není nutný vyšší počet než 5–6 vakuovaných odběrů, na většině pracovišť je však průměr kolem 10 vzorků.

U mimoprsních mamotomických odběrů je situace složitější. Aby byl zajištěn dostatek materiálu, je nutný podstatně větší počet vakuovaných odběrů, a tedy podstatně větší počet odebraných buněk k testování.

Účinek cytostatik není přísně specifický pro nádorové buňky, ale působí více či méně toxicky i na normální buňky. Vedlejší účinky řady cytostatik jsou limitujícím faktorem chemoterapie a ve svých

důsledcích mohou vést i k závažnému poškození nemocného. Současná onkologická chemoterapie je založena převážně na generalizaci výsledků rozsáhlých klinických studií, aniž by příliš respektovala individualitu nemocného a biologickou odlišnost každého nádoru. Je více než pravděpodobné, že respektování faktorů individuality a možnosti jejich posouzení může do značné míry optimalizovat výběr protinádorových farmak, jejich dávky, což ve svých důsledcích příznivě ovlivní terapeutický efekt a sníží riziko nežádoucích účinků. Jedním z přístupů individualizované chemoterapie je výběr cytostatik s maximální účinností pro daný nádor a současně eliminace těch, na něž je nádor vysoce rezistentní, na základě hodnocení chemosenzitivity/chemorezistence nádorové populace *in vitro* podmínkách.

Při použití mamotomu u ne-mamárních odběrů, tedy odběrů nádorové tkáně recidivujícího nádoru nebo z metastázy nádoru jiné než prsní tkáně, jsme zjistili, že jejich počet pro histologické zhodnocení je stejný jako u odběru z prsu (5–6 odběrů), nicméně pro testování chemorezistence musí být počet vakuovaných odběrů podstatně vyšší – více než 20 odběrů jehlou o velikosti 11G. Ani tato nejnižší stanovaná hranice počtu odběrů někdy nezaručovala dostatečný počet maligních buněk k dalšímu testování.

ZÁVĚR

Vakuová biopsie je metodou, která velmi dobře rozšiřuje spektrum diagnostických výkonů na prsu. Zde má své velmi dobré výsledky. Použití přístroje na jiných orgánech a tkáních je při velikosti mamotomických jehel limitované, nicméně pro vybrané nádorové topiky využitelné.

Zkratky

ADM	– adriamycin
CIS	– karcinom <i>in situ</i>
CT	– počítačová tomografie
DDP	– cisplatina
DMSO	– dimetyl sulfoxid
MG	– mamografický
MMC	– mitomycin C
MR	– magnetická rezonance
5-FU	– 5-fluorouracil
STX	– stereotaktický
UZ	– ultrazvukový

LITERATURA

1. **Furukawa, T., Kubota, T., Suto, A. et al.:** Clinical usefulness of chemosensitivity testing using the MTT assay. *J. Surg. Oncol.*, 1991, 48, s. 188-193.
2. **Berridge, M. V. et al.:** The Biochemical and Cellular Basis of Cell Proliferation Assays That Use Tetrazolium Salts. *Biochem.*, 1996, 4, s. 15-19.
3. **Denizot, F., Lang, R.:** Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *J. Immunol. Methods.*, 1986, 89, s. 271-277.
4. **Mosmann, T.:** Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival, s. application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.*, 1983, 65, s. 55-63.
5. **Saikawa, Y., Kubota, T., Furukawa, T. et al.:** Single-cell suspension assay with an MTT end point is useful for evaluating the optimal adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1994, 85, s. 762-765.
6. **Suto, A., Kubota, T., Shimoyama, Y. et al.:** MTT assay with reference to the clinical effect of chemotherapy. *J. Surg. Oncol.*, 1989, 42, s. 28-32.
7. **Yamaguchi, H., Tanimura, H., Nakamori, M. et al.:** Clinical evalu-

- ation of chemosensitivity testing for patients with colorectal cancer using MTT assay. *Dis. Colon Rectum.*, 1996, 39, s. 416-422.
8. **Bitmanová, H., Skovajsová, M.:** Roční zkušenosti s užíváním mamotomie s vakuovou asistencí za kontroly ultrazvukového zobrazení. *Čes. Radiol.*, 2004, 58, s. 200-202.
 9. **Fischmann, A., Pietsch-Breitfeld, B., Muller-Schimpfle, M. et al.:** Radiologic-histopathologic correlation of microcalcifications from 11g vacuum biopsy: analysis of 3196 core biopsies. *Röfo*, 2004, 176(4), s. 538-543.
 10. **Heywang-Kobrunner, S. H., Schreer, I., Decker, T., Bocker, W.:** Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *Eur. J. Radiol.*, 2003, 47, s. 232-236.
 11. **Hoorntje, L. E., Peeters, P. H., Mali, W. P. et al.:** Vacuum-assisted breast biopsy: a critical review. *Eur. J. Cancer*, 2003, 39, s. 1676-1683.
 12. **Iwuagwu, O., Drew, P.:** Vacuum-assisted biopsy device-diagnostic and therapeutic applications in breast surgery. *Breast*, 2004, 13, s. 483-487.
 13. **Kettritz, U., Rotter, K., Schreer, I. et al.:** Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2 874 patients, s. a multicenter study. *Cancer*, 2004, 100, s. 245-251.
 14. **Kettritz, U., Morack, G., Decker, T.:** Stereotactic vacuum-assisted breast biopsies in 500 women with microcalcifications: radiological and pathologicval correlations. *Eur. J. Radiol.*, 2005, 55, s. 270-276.

Publikováno za podpory grantu IGA č. 8017- 2/2004: Využití vakuové biopsie k testování chemorezistence maligních nádorů.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Bartoňková H., Demlová R., Schneiderová M., Hanák L. „Mamotomie, jedna z nových vyšetřovacích metod nejen pro diagnostiku tumoru prsu“

Diagnostika onemocnění prsu je typickým příkladem multidisciplinární spolupráce lékařů různých oborů: radiologů, chirurgů, gynekologů, onkologů, patologů, genetiků a psychologů. Úsilí je zaměřeno na zejména na diagnostiku časných stadií karcinomu, prekancerózy a změn s vyšším rizikem s cílem snížení úmrtnosti na karcinom prsu.

Rozhodující je úloha diagnostických zobrazovacích metod. Mamografie je i nadále nezastupitelná, zatím neexistuje jiná vhodná metoda pro skrínink a časnou diagnostiku. Výhodou představuje jednoduchost a rychlost provedení, přijatelné náklady a všeobecná dostupnost. Mezi nevýhody patří radiační zátěž a menší spolehlivost u žen s denzním typem prsu. Mamografii vhodně doplňují další zobrazovací metody, v praxi především ultrasonografie a MR-mamografie (vyšetření prsů magnetickou rezonancí).

Relativně novým nástrojem v rukou radiologa – mamodiagnostika jsou na zobrazovací metody navazující intervenční výkony. Jejich úkolem je nejenom lokalizovat nehmátné tumory, ale především provést histologické vyšetření nejednoznačných lézí a stanovit předoperačně histologickou diagnózu karcinomu a jeho některé další vlastnosti.

Cílem je snížení počtu zbytečných otevřených (chirurgických) biopsií (1), které mohou být ve skríninkovém programu problémem. Podle doporučení různých organizací, například European Society of Mastology (EUSOMA), by měla být předoperační biopsie provedena nejméně u 90 % všech případů. Nezbytnou podmínkou je navigace nevhodnější zobrazovací metodou, nejčastěji ultrasonograficky, mamograficky stereotaxí, či MR mamografií.

Zlatým standardem v perkutánní punkční biopsii je tzv. core-cut biopsie. V České republice musí tento výkon pod ultrasonografickou kontrolou provádět každé akreditované skríninkové centrum (2). Vybavení pro core-cut biopsii není nákladné (biopstické dělo asi 35 tisíc Kč), také cena jehly je přijatelná (asi 800 Kč). Výkon vyžaduje zácvek, spolehlivost se stejně jako u jiných intervenčních výkonů zvyšuje s počtem celkově provedených vyšetření (3).

Od roku 1995 je k dispozici nový způsob odběru tkáně, vakuová biopsie mamotomem (vakuová mamotomie). V současné době existuje ve verzi (variantě) ultrasonografické (pro punkci z volné ruky) a stereotaktické. Především ta druhá nachází v praxi velké uplatnění.

Po první instalaci ve FN Plzeň v roce 2001 je v České republice nyní 9 přístrojů. Hustota sítě se již tedy blíží ideálnímu stavu (1 pracoviště na 1 milion obyvatel), kdy bude na jedné straně výkon dostupný pro všechna skríninková centra, na druhou stranu předpokládány vysoký počet vyšetření na jedno pracoviště (225–280 ročně) povede k získání a udržení vysoké erudice (1). Od 1. ledna 2006 jsou výkony a jejich kódy uvedeny v příslušné vyhlášce (sazebníku výkonů), a to pro každou verzi zvlášť.

Velkou výhodou mamotomie je odběr podstatně většího množství biopstického materiálu při jedné poloze jehly. Hmotnost vzorku je při použití 11G či 8G jehly ve srovnání s core-cut biopsií 3–15x větší – je to dáno nejenom širší používané jehly (u core biopsie je standardem jehla 14G), ale i odlišným způsobem odběru. U mamotomie je během punkce odebíraná tkáň vtažena a fixována do odběrového okénka podtlakem, poté seřizována rotujícím nožičkem. Redukuje se tak počet falešně negativních nálezů a podhodnocení diagnózy. Odebraný váleček tkáně je za pomoci podtlaku vtažen vnitřkem jehly mimo tělo pacientky, takže jehlu nemusíme na rozdíl od core-cut biopsie vytažovat ven. Velkou výhodou je možnost průběžného odsávání krevních koagul, a tím bránění vzniku většího hematomu (5).

doc. MUDr. Jan Daneš, CSc.
Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2
fax.: +420 257 961 020, e-mail: mam@volny.cz

Indikace k provedení mamotomie se musí zejména s ohledem na cenu (náklady) pečlivě vážit. Problémem není ani tak cena zařízení (asi 1,3 mil. Kč), ale hlavně jehly a dalšího spotřebního materiálu (k jednorázovému použití). Náklady na jeden výkon tak přesahují v našich podmínkách 15 tisíc Kč.

Hlavní indikací je mamografický nález nejednoznačných mikrokalcifikací (kategorie BIRADS IV, někteří doporučují i BIRADS III). Zkušenosti ze skríninkového programu ukazují na to, že zapojením vakuové mamotomie je možné dosáhnout většího podílu tzv. minimálních karcinomů (především DCIS) bez zvyšování počtu otevřených biopsií pro benigní tumory. Je vhodné nahradit konzervativní přístup k nejednoznačným mikrokalcifikacím (například kontroly v půlročním intervalu) právě vakuovou biopsií.

Mezi další indikace patří ložiska pro core biopsii nevhodná, příliš malá či lokalizovaná na „špatném“ místě (například v hloubce u hrudní stěny). Jsou dobré zkušenosti také s odstraňováním benigních tumorů s nízkým rizikem (do 1,5 cm jehlou 11G, do 3 cm 8G), a to hlavně v USA, kde není výkon podstatně dražší než operační excize a kde je oceňován komfort pro pacientku a absence jizvy. Ve většině případů je nádor pomocí mamotomie kompletně odstraněn (6).

Nejčastější komplikací je krvácení a následně větší hematoma. Odběr tlustší 8G jehlou umožňuje získat podstatně větší vzorek a „řešit“ léze o průměru až 3 cm, procento komplikací je však vyšší (7).

Použití perkutánních biopsií k testování chemorezistence s využitím MTT testu není nové a dobrých výsledků je možné dosáhnout při kultivaci i s použitím core-cut techniky, s menšími nároky na množství odebraného materiálu (8). Autoři s cílem získat větší objem tkáně aplikovali vakuovou mamotomii nejenom u tumorů v prsu, ale také v jiných lokalizacích a u jiných typů nádorů.

Technicky je odběr mamotomem jistě možný u různých orgánů a částí těla, ale v našich podmínkách, ve srovnání s operací, jsou náklady poměrně vysoká. Ačkoliv se autoři o nevýhodách využití metody mimo prs podrobněji nezmiňují, může být krvácení na některých místech (dutina břišní, retroperitoneum) a u vysoce vaskularizovaných nádorů významnou komplikací. Proto by mělo být u nádorů mimo prs použití vakuové mamotomie vždy zodpovědně zvažováno. Nebylo by šťastné zásadně zavrhnout „tradiční“ způsoby odběru tkáně s možností vizuální kontroly případného krvácení.

LITERATURA

1. Skovajsová, M., Bitmanová, H.: Mamotomie s vakuovou asistencí a její místo při úplné předoperační diagnostice prsní žlázy. Čes. Radiol., 2004, 58, s. 191-195.
2. Doporučený standard při poskytování a vykazování výkonů screeningu nádorů prsu v České republice. Věstník MZ ČR, 2002, částka 11, s. 2-12.
3. Dershaw, D., La Trenta, L., Liberman, L. et al.: Impact of core biopsy on the surgical management of impalpable breast cancer. Amer. J. Roentgenol., 1997, 168, s. 495-499.
4. Parker, S. H., Klaus, A. J., McWey, P. J. et al.: Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using handheld device. Am. J. Roentgenol., 2001, 177, s. 405-408.
5. Rybyšarová, E., Hlaváčková, M., Sůvová, B.: Vakuová biopsie prsu mamotomem – indikace, metodika, naše zkušenosti. Čes. Radiol., 2004, 58, s. 196-199.
6. Fine, R. E., Whitworth, P. W., Kim, J. A. et al.: Low-risk palpable breast masses removed using a vacuum-assisted hand-held device. Am. J. Surg., 2003, 186, s. 362-367.
7. Diebold, T., Hahn, T., Solbach, C. et al.: Evaluation of the stereotactic 8G vacuum-assisted breast biopsy in the histologic evaluation of suspicious mammography findings (BI-RADS IV). Invest. Radiol., 2005, 40, s. 465-471.
8. Krásná, L., Netíková, I., Chaloupková, A. et al.: Assessment of *in vitro* drug resistance of human breast cancer cells subcultured from biopsy specimens. Anticancer Res., 2003, 23, s. 2593-2599.

Protilátka proti interleukinu-12 v léčbě aktivní Crohnovy choroby

Crohnova nemoc (CN) je spojena s excesivní aktivitou cytokinů zprostředkovanou T helper lymfocyty 1 typu (Th1). Interleukin-12 je klíčovým cytokinem, který spouští odpověď zprostředkovanou těmito lymfocyty. Multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie, popisovaná v prezentovaném článku, hodnotila efektivitu lidské monoklonální protilátky proti interleukinu-12 (anti-interleukin-12) u 79 nemocných s aktivní formou CN. Nemocní byli zařazeni do dvou kohort. V každé kohortě byli pacienti náhodně přiřazeni do tří ramen, ve kterých dostávali buď subkutánně 1 mg, nebo 3 mg anti-interleukinu-12 na kilo-

gram tělesné hmotnosti anebo do ramene, ve kterém dostávali placebo. V 1. kohortě byl interleukin-12 aplikován v jedné dávce v úvodu léčby a poté po devíti týdnech. U 2. kohorty bylo nepřerušeno aplikováno 7 injekcí á 1 týden. Primárním cílem studie byla bezpečnost léčby, sekundárním cílem klinická odpověď. Navození klinické odpovědi je poměrně rychlé a trvanlivé. Sedm týdnů nepřerušeno odpovědi 3 mg/kg anti-interleukinu-12 ve 2. kohortě mělo vyšší procento odpovědi než v placeba (75% vs. 25%; $p=0,03$) a než v kohortě aplikující přerušovanou léčbou. Rozdíl v responsi může souviset s pomalejšími změnami hladin IL-12 u přerušované aplikace. Po 18 týdnech sledování nebyl už rozdíl v procentu odpovědi signifikantní (69% vs. 25%; $p=0,08$). Nežádoucí účinky u léčené skupiny byly podobné jako u skupiny s podávaným placebem, pouze s vyšším procentem lokální

reakce v místě aplikace injekcí u léčené skupiny. Klinické zlepšení u léčené skupiny bylo provázeno snížením sekrece interleukinu-12, interferonu-gama a tumor nekrotizujícího faktoru alfa mononukleáry ve střevní lamina propria.

Lze uzavřít, že léčba monoklonální protilátkou proti interleukinu-12 je schopna navodit poměrně dlouhou klinickou responsi u nemocných s aktivní Crohnovou chorobou, profil bezpečnost/účinnost léku je příznivý a terapie je pacienti dobře tolerována.

Literatura:

Mannon, P. J., Fuss, I. J., Mayer, L. et al.: Anti-Interleukin-12 Antibody for Active Crohn's Disease. N. Engl. J. Med., 2004, 351, s. 2069 až 2079.

O. Louthan

KAZUISTIKA

Penetrující aortální vřed: kazuistická sdělení endovaskulární léčby

Raupach J., Lojík M., ¹Beran L., ²Harrer J., Chovanec V., Krajina A. Ryška P.

Radiologická klinika FN, Hradec Králové

¹*Interní klinika FN, Hradec Králové*

²*Kardiologická klinika FN, Hradec Králové*

SOUHRN

Práce předkládá dva případy endovaskulární léčby stentgraftem penetrujícího aortálního vředu (PAU). V prvním případě se jednalo o 71letou ženu s 30 mm vředem a okolním intramurálním hematomem (IMH) sestupné hrudní aorty. Druhým pacientem byla 80letá obézní žena s 50 mm pseudoaneuryzmatem břišní aorty, které vzniklo na podkladě penetrujícího aortálního vředu. Obě pacientky byly úspěšně léčeny pomocí tubulárního stentgraftu, který byl zaveden z arteriotomie femorální tepny. Penetrující aortální vřed představuje lokalizovanou, potenciálně letální patologii převážně na sestupné aortě starších nemocných. Společně s disekcí a intramurálním hematomem patří mezi akutní aortální syndromy. Přirozený vývoj PAU může představovat vznik klasické disekce, pseudoaneuryzmatu nebo ruptury aorty. Včasná diagnostika a adekvátní léčba zlepšuje prognózu nemocných s PAU. Chirurgická náhrada postiženého segmentu aorty syntetickým graftem je považována za základní metodu léčby. U polymorbidních, starších nemocných se endovaskulární léčba PAU stentgraftem jeví jako bezpečná a efektivní alternativa.

Klíčová slova: penetrující aortální vřed, stentgraft, endovaskulární, akutní aortální syndrom.

SUMMARY

Raupach J., Lojík M., Beran L. et al.: Penetrating Aortic Ulcers – Casuistry of Endovascular Therapy

We report our experience with two cases of endovascular treatment of penetrating aortic ulcers (PAU). The first patient was a 71-year-old woman with 30 mm width aortic ulcer accompanied by intramural hematoma of the descending thoracic aorta. The second patient was an 80-year-old obese woman with 50 mm pseudoaneurysm of the abdominal aorta, which was result of PAU. Both patients were successfully treated by means of tubular stentgraft, implanted from surgical cut down of the right femoral artery. Penetrating aortic ulcer represents localized, potentially lethal pathology of the aorta. Together with dissection and intramural hematoma belongs among the acute aortic syndromes. During nature course PAU can progress to the acute classic dissection, pseudoaneurysm or rupture of the aorta. It is principally disease of elderly hypertensive patients. Early diagnosis and appropriate therapy improves prognosis of patients with PAU. Open surgical repair with synthetic graft has been the gold standard of treatment but endovascular therapy is an attractive option in risk elderly patients. It seems to be a safe, effective treatment but stability of results of this method should be proved.

Key words: penetrating aortic ulcer, stent-graft, endovascular, acute aortic syndrome.

Ra.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 404–407.

Aortální vřed je vlastně komplikovaný sklerotický plát, jehož povrch praskne a obsah se vyplaví do krevního proudu. Povrch plátu se tak stává nesmáčivý, rizikový ke vzniku trombů. Vzniká tak vřed, který různě hluboko zasahuje do aortální stěny a může přecházet v disekci, aneurysma, pseudoaneuryzma či rupturu aorty (1). Symptomatický aortální vřed patří společně s disekcí a intramurálním hematomem mezi akutní aortální syndromy, které mají podobné klinické projevy a vedou ve svém důsledku k oslabení aortální stěny a k následným komplikacím. Při podezření na akutní aortální syndrom patří mezi vyšetřovací metody rtg snímek hrudníku, transesofageální ultrazvuk (TEE), počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR). Pro svou širokou dostupnost a objektivitu se CT dnes stalo základní metodou, která umožní nejen rychlé stanovení diagnózy, ale přináší i možnost plánování další léčby (2–4). Pokud je aortální vřed asymptomatický, malých rozměrů, postupujeme obvykle konzervativně s antihypertenzní léčbou a pravidelným radiologickým sledováním. U symptomatického aortálního vředu

nebo rychle se zvětšujícího je však nutná adekvátní invazivní léčba. Vedle chirurgické operační léčby, která je zejména v oblasti hrudní aorty pro pacienta náročná s významnou letalitou a morbiditou, se dnes uplatňuje i miniinvazivní endovaskulární léčba. Principem je zavedení endovaskulární protézy (stentgraftu) přes místo aortálního vředu, který je tak vyřazen z krevního toku a dochází k hojení oslabené aortální stěny. Ve sdělení jsou uvedeny dva případy endovaskulární léčby hrudního a břišního aortálního vředu.

KAZUISTIKA 1

Obézní, 71letá žena, hypertonička, která se léčila pro tyreotoxikózu, podstoupila 5. října 2005 CT vyšetření hrudní aorty pro nález jejího rozšíření na rtg snímku hrudníku. CT vyšetření prokázalo na sestupné hrudní aortě 3 cm za odstupem levé a. subclavia aortální vřed o šíři 30 mm a hloubce 10 mm (obr. 1). Kaudálně v délce 7 cm

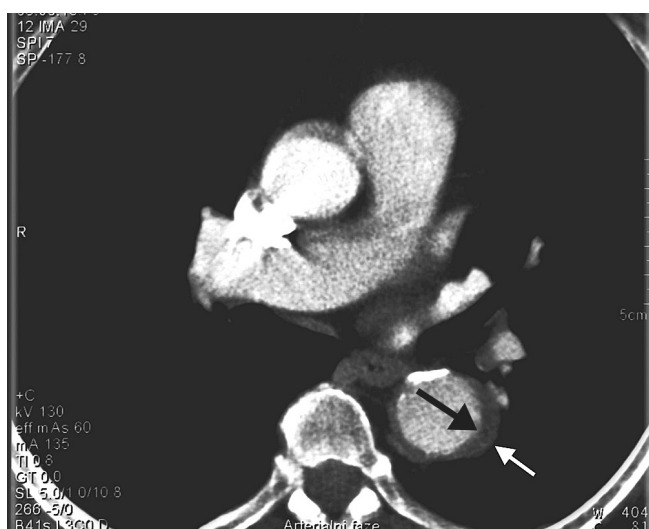
MUDr. Jan Raupach, Ph.D.
500 05 Hradec Králové, Sokolská ulice
fax: +420 495 512 307, e-mail: janraupach@seznam.cz



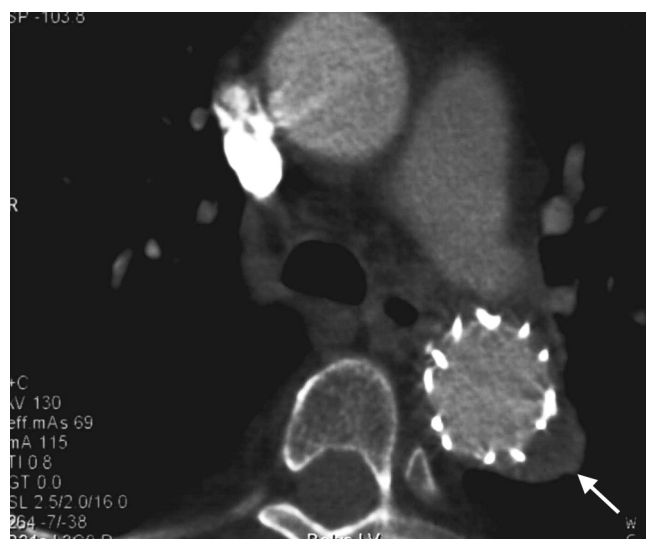
Obr. 1. CT vyšetření prokázalo na sestupné hrudní aortě 3 cm za odstupem levé a. subclavia aortální vřed o šíři 30 mm a hloubce 10 mm (šipky)



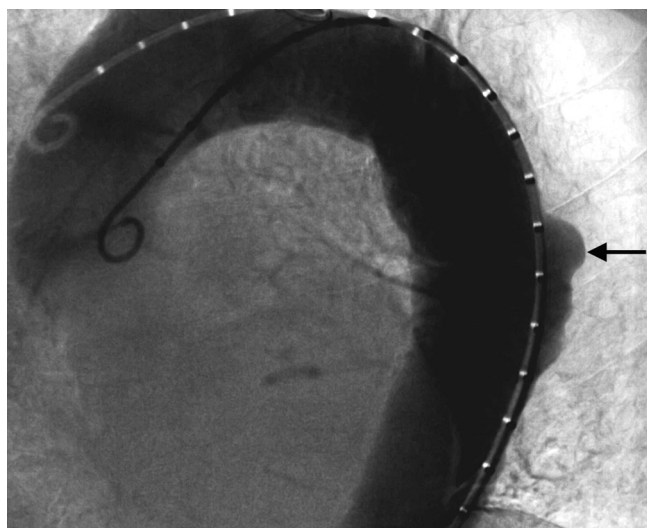
Obr. 4. Kontrolní aortografie po zavedení hrudního stentgraftu přes oblast aortálního vředu sestupné hrudní aorty



Obr. 2. CT sken v úrovni sestupné hrudní aorty, stěna aorty je cirkulárně rozšířena na 8 mm intramurální hematomem (mezi šipkami)



Obr. 5. Kontrolní CT vyšetření za 10 dní po EL potvrdilo správnou polohu stentgraftu, aortální vřed je kompletně trombózaný (šipka)



Obr. 3. Aortografie v levé šikmé projekci zobrazuje vyklenutí laterální stěny aorty v místě vředu v délce 30 mm (šipka)

pak sbíhal semicirkulární intramurální hematom (IMH), který rozšiřoval aortální stěnu na 8 mm (obr. 2). Sama pacientka negovala typické obtíže odpovídající disekci aorty. V rodinné anamnéze nemocné dominoval údaj o smrti bratra ve věku 56 let na rupturu hrudní aorty. Interdisciplinární konzilium rozhodlo o endovaskulární léčbě stentgraftem. Z chirurgicky vyreparované pravé femorální tepny byl 14. listopadu 2005 zaveden hrudní stentgraft Endomed 36x160 mm (Endofit, USA) (obr. 3, 4). Výkon byl proveden ve clo-ně antibiotik ampicilin sulbactam (Unasyn, Pfizer, Česká republika) a po podání 5000 j. heparinu (Zentiva, Česká republika). V pooperačním období se objevily subfebrilie a došlo k přechodnému zvýšení leukocytů z $4 \times 10^9/l$ na $7 \times 10^9/l$ a C-reaktivního proteinu z 53 na 154. Antibiotická léčba dvojkombinací pomocí ampicilinu a gentamycinu (Gentamicin, Lek Pharmaceuticals, Slovinsko) pokračovala po dobu 10 dní, klinický i laboratorní stav se během 4 dnů upravil. Dle našeho názoru se tedy jednalo o reakci na stentgraft, tedy reakci na cizí těleso. Kontrolní CT vyšetření 24. listopadu 2005 potvrdilo správnou polohu stentgraftu, aortální vřed se neplnil (obr. 5). Nemocná byla propuštěna v dobrém klinickém stavu 12 den po operaci a 2 měsíce přežívá bez komplikací.

KAZUISTIKA 2

Osmdesátiletá obézní žena, u které byla v květnu v roce 2005 při ultrazvukovém vyšetření břicha pro dyspeptické obtíže zjištěna retroperitoneální expanze mediálně od levé ledviny, se léčila s bronchiálním astmatem, diabetem mellitem na dietě, dysrhythmickou formou ischemické choroby srdeční, prodělala infarkt myokardu před 7 lety. CT vyšetření s bolusem kontrastní látky pak prokázalo excentrické, částečně trombózané pseudoaneuryzma (PSA) břišní aorty o průměru 50 mm. Ve stěně břišní aorty dominovaly cirkulární hrubé kalcifikace, které byly porušeny v místě krčku PSA (obr. 6). Okolní retroperitoneum bylo bez známek zánětlivé infiltrace či akutního hematomu. Pacientka byla afebrilní, bez laboratorních známek infekce (hemokultury negativní, FW v normě, CRP 12). Hrubé sklerotické změny svědčily pro komplikovaný aortální vřed, který pronikl všemi vrstvami aorty a způsobil vznik PSA. Pro obezitu, polymorbiditu a věk pacientky bylo interdisciplinárním konziliem rozhodnuto o endovaskulární léčbě. Vzhledem ke krátkému proximálnímu krčku 7 mm jsme se rozhodli pro suprarenální fixaci



Obr. 6. CT vyšetření s bolusem kontrastní látky prokazuje excentrické, částečně trombózané pseudoaneuryzma (PSA) břišní aorty o průměru 50 mm (šipka)
Ve stěně břišní aorty jsou patrné hrubé kalcifikace.



Obr. 7. Břišní aortografie zobrazuje excentrické vyklenutí pseudoaneuryzmatu (šipka), které odstupuje 7 mm pod renálními tepnami

nekrytou částí stentgraftu nad odstup renálních tepen. Nedilatovaná distální břišní aorta umožnila 16. června 2005 zavedení tubulárního stentgraftu Talent 22x70 mm (Medtronic, USA) (obr. 7, 8). Kontrolní CT vyšetření za 7 dní po operaci prokázalo kompletní trombózu vaku PSA a dobrou průchodnost stentgraftu (obr. 9). Pacientka je pravidelně sledována v angiologické poradně a je 7 měsíců po léčbě bez komplikací.



Obr. 8. Kontrolní břišní aortografie po zavedení tubulárního stentgraftu, pseudoaneuryzma se neplní



Obr. 9. Kontrolní CT vyšetření za 7 dní po operaci prokázalo kompletní trombózu vaku pseudoaneuryzmatu (šipka) a dobrou průchodnost stentgraftu

DISKUZE

Shennan v roce 1934 poprvé popsal přirozený vývoj aortálního vředu v disekující aneuryzma (5). Teprve však s rozvojem vyšetřovacích metod byla Stansonem v roce 1986 vytvořena definice „penetrující aortální ulcerace“ či vředu (PAU). Jedná se o *ulceraci aterosklerotického plátu, která naruší lamina elastica interna a proniká do médiu* (1). Až v 50 % se v okolí nachází intramurální hematoma, který přirozený vývoj zhoršuje. Na rozdíl od klasické disekce PAU postihuje převážně sestupnou hrudní aortu pacientů starších 70 let (6, 7). Výskyt na ascendentní či břišní aortě je však rovněž dokumentován a nesmí být opomíjen (8, 9). Dle známé Stanfordské klasifikace disekcí se výskyt PAU na ascendentní aortě označuje jako typ A, na sestupné aortě pak typ B. Mezi onemocnění, která často doprovází aortální vřed, patří hypertenze, chronická obstrukční choroba plic a postižení koronárních tepen. U akutně symptomatických pacientů s PAU dochází ve 40–50 % k ruptuře aorty nebo k vývoji klasické dvouliniové disekce, možná je i progresivní dilatace aorty s rozvojem aneuryzmatu či pseudoaneuryzmatu (7, 6). Na základě těchto znalostí je intervenční nebo chirurgická léčba **indikována u pacientů s PAU s nekontrolovatelnou bolestí, zvětšující se pleurální efuzí nebo u velkých vředů šíře >20 mm a hloubky >10 mm** (7, 10, 11). Klasická chirurgická léčba spočívá v náhradě postiženého segmentu aorty pomocí syntetického graftu. Vzhledem k vysokému věku pacientů s PAU a jejich komorbiditám se letalita u postižení hrudní aorty pohybuje mezi 7,1–25 % (6, 12, 13). U břišní aorty jsou výsledky chirurgické léčby neprasklých PAU shodné jako u elektivních operací břišních aneuryzmat, tedy 30denní letalita do 4 % (9).

Endovaskulární léčba (EL) je v oblasti břišní aorty využívána od roku 1990 (14) a na hrudní aortě od roku 1992 (15). Pro svou jednoduchost a miniinvazivitu tak nabízí atraktivní alternativu zejména u starších, polymorbidních pacientů. Eggebrecht v roce 2003 zhodnotil výsledky endovaskulární léčby pro PAU u 54 pacientů. Kompletního vyřazení aortálního vředu bylo dosaženo v 94 %, letalita souboru byla 5,6 % a permanentní neurologický deficit se objevil v 3,7 % (16). Demers v roce 2004 uveřejnil zkušenosti s EL 26 pacientů s PAU hrudní aorty. Průměrný věk v této sérii byl 70 let a 6 nemocných (23 %) mělo rupturu aorty. Třicetidenní letalita souboru byla 12 % a přežívání v 1. a 5. roce bylo 85 % respektive 70 %. V souboru se nevyskytl žádný případ spinální ischemie (17). Střednědobé výsledky EL jsou tedy srovnatelné s publikovanými výsledky chirurgické léčby (12). Specifické komplikace EL (netěsnost stentgraftu-endoleak) však vyžadují pravidelné radiologické sledování nemocných po léčbě. V souboru pacientů Demerse se vyskytly dva časné proximální endoleaky, jeden se podařilo vyřešit zavedením dalšího proximálního stentgraftu. Také dlouhodobá stabilita EL nebyla dosud přesně definována. Vzhledem k rychlému rozvoji a zdokonalování endovaskulárního instrumentária a stentgraftů však lze očekávat další zlepšování výsledků této léčby. Přesné porovnání mezi chirurgickou a EL bude tedy problematické a v řadě případů i neetické.

ZÁVĚR

Aortální vřed představuje lokalizovanou patologii aorty, která je potenciálně letální a může přecházet v PSA, disekci nebo rupturu. Včasná diagnóza a léčba symptomatického PAU zlepšuje prognózu nemocných. Námí uvedené kazuistiky potvrdily efektivitu a bezpečnost EL u rizikových pacientů s PAU, bude však nezbytné dlouhodobé sledování zavedených stentgraftů.

Zkratky

CRP	– C-reaktivní protein
CT	– počítačová tomografie
EL	– endovaskulární léčba
FW	– (Fahrens a Westergren) – sedimentace červených krvinek
IMH	– intramurální hematoma
MR	– magnetická rezonance
PAU	– penetrující aortální vřed (penetrating aortic ulceration)
PSA	– pseudoaneuryzma
Rtg	– rentgenogram
TEE	– transesofageální echografie

LITERATURA

1. **Stanson, A. W., Kazmier, F. J., Hollier, L. H. et al.:** Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. *Ann. Vasc. Surg.*, 1986, 1, s. 15-23.
2. **Rubin, G. D.:** Angiography of the aorta and its branches. In: Fishman, E. K., Jeffrey, J. R.: EB editors. Multidetector CT. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, s. 395-441.
3. **Takahashi, K., Stanford, W.:** Multidetector CT of the thoracic aorta. *Inter. J. Cardiovasc. Imaging*, 2005, 21, s. 141-153.
4. **von Kodolitsch, Y., Nienaber, C. A., Dieckman, C. et al.:** Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am. J. Med.*, 2004, 116, s. 73-77.
5. **Shennan, T.:** Dissecting aneurysms. Medical Research Council, special report series, No. 193. London, 1934.
6. **Coady, M. A., Rizzo, J. A., Hammond, G. L. et al.:** Penetrating ulcer of the thoracic aorta: what is it? How do we recognize it? How do we manage it? *J. Vasc. Surg.*, 1998, 27, s. 1006-1015.
7. **Ganaha, F., Miller, D. C., Sugimoto, K. et al.:** Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer. A clinical and radiological analysis. *Circulation*, 2002, 106, s. 342-348.
8. **Kimura, S., Noda, M., Usui, M., Isobe, M.:** Diagnostic criteria for penetrating atheromatous ulcer of the thoracic aorta. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, 78, s. 1070-1072.
9. **Batt, M., Haudebourg, P., Planchard, P. F. et al.:** Penetrating atherosclerotic ulcers of the infrarenal aorta: life-threatening lesions. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2005, 29, s. 35-42.
10. **Nienaber, C. A., Richartz, B. M., Rehders, R. et al.:** Aortic intramural haematoma: natural history and predictive factors for complications. *Heart*, 2004, 90, s. 372-374.
11. **Dake, M. D.:** Aortic intramural haematoma: current therapeutic strategy. *Heart*, 2004, 90, s. 375-378.
12. **Tittle, S. L., Lynch, R. J., Cole, P. E. et al.:** Midterm follow-up of penetrating ulcer and intramural hematoma of the aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002, 123, s. 1051-1059.
13. **Harris, J., Bis, K., Glover, J. et al.:** Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. *J. Vasc. Surg.*, 1994, 19, s. 90-99.
14. **Parodi, J. C., Palmaz, J. C., Barone, H. D.:** Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.*, 1991, 5, s. 491-499.
15. **Dake, M. D., Miller, D. C., Mitchell, R. S. et al.:** The first generation of endovascular stent-grafts for patients with aneurysms of the descending thoracic aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998, 116, s. 689-704.
16. **Eggebrecht, H., Baumgart, D., Schmermund, A. et al.:** Penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta: treatment by endovascular stent-graft placement. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2003, 18, s. 431-435.
17. **Demers, P., Miller, D. C., Mitchell, R. S. et al.:** Stent-graft repair of penetrating atherosclerotic ulcers in the descending thoracic aorta: mid-term results. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, 77, s. 81-86.

Poděkování patří Yvoně Fröhlichové za pomoc při přípravě a kompletaci literatury a obrazové dokumentace.

KOMENTÁŘ

K článku Raupach J., Lojík M., Beran L., Harrer J., Chovanec V., Krajina A., Ryška P. „Penetrující aortální vřed“

Autoři uvádějí dvě kazuistiky případu penetrujícího aortálního vředu.

Penetrující aterosklerotický vřed je diagnostikován se stoupající frekvencí. Je to dáno hlavně díky stárnutí populace. Mezi pacienty podstupujícími operaci srdce staršími 50 let se vyskytuje středně těžká až těžká ateroskleróza v 15–20 % a u nemocných starších 80 let ve 33 %.

Radiologická diagnostika penetrujícího aortálního vředu je založena na třech kritériích (Mayo Clinic Criteria): dobře definovaný kráter vředu ve stěně aorty, subadventiciální neprava výduť expandující mimo aortální stěnu anebo transmuralní ruptura s extraaortálním hematomem. Většina v literatuře popisovaných nálezů není definována histologicky, pouze radiologicky. Proto Quint v roce 2001 navrhuje tento patologický nález nazvat spíše „ulcer-like lesions“ než „aortic ulcer“. V literatuře se rovněž používá termín penetrující aterosklerotický vřed.

Zatímco klasická disekce aorty se typicky vyskytuje a šíří v medii, u nemocných s penetrujícím vředem je to adventicie, která je diskovávána od medie. Adventicie může následně perforovat a poté je hematom ohraničován jen okolní mediastinální tkání. Je třeba podotknout, že prognóza těchto nemocných bývá horší než u klasické aortální disekce. Z vyšetřovacích metod může být kvalitní TEE dostatečné k určení diagnózy a operační indikace. Pokud je dostatek času nebo v diagnostických rozpacích, je CT (případně MR) jistě vhodné, v případně plánované implantace stentgraftu nutné.

Je třeba autorům pográtulovat k výsledku. Budoucnost ukáže trvanlivost a dlouhodobé výsledky implantace stentgraftů, ale již dnes je jisté, že u některých nemocných je tento postup vhodnější než operační řešení.

Jak autoři správně uvádějí, je to vždy otázka interdisciplinárního posouzení a týmové práce. Rozhodnutí o způsobu léčby by mělo být provedeno u konkrétního nemocného vždy s posouzením všech faktorů mluvících pro a proti chirurgické léčbě nebo méně invazivnímu zavedení stentgraftu, někdy i konzervativnímu postupu.

doc. MUDr. Jan Tošovský, CSc.
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: jan.tosovsky@vfn.cz

KOMENTÁŘ

K článku Raupach J., Lojík M., Beran L., Harrer J., Chovanec V., Krajina A., Ryška P. „Penetrující aortální vřed“

Termínem „penetrující aortální vřed“ rozumíme rupturu aterosklerotického plátu, která proniká skrze lamina elastica interna, většinou s krevním výronem do medie a může, dle lokálních a hemodynamických parametrů, progredovat různě hluboko do stěny, většinou v oblasti sestupné a břišní aorty pod klinickým obrazem disekce až ruptury aorty. Onemocnění postihuje především nemocné vyššího věku s generalizovanou aterosklerózou, hypertenzí, se symptomatologií od algického hrudního syndromu po dramatické projevy akutní ischémie odstupujících tepen z aorty, až po náhlou smrt. V současné době máme k dispozici řadu zobrazovacích technik, kterými lze toto onemocnění diagnostikovat, pokud na něj myslíme a vyšetření je dobře cíleno. Ze zobrazovacích technik je to spirální CT angiografie, NMR angiografie a transezofageální echokardiografie. Výhodou NMR angiografie je i možnost odlišit akutní intramurální hematom od chronického. Výhoda CT angiografie je v rychlosti provedení s možností prostorového zobrazení. Standardní angiografie se dnes provádí jen v rámci endovaskulární léčby. Ačkoliv vznik ruptury je vzácný, pacienti s tímto nálezem mají být pravidelně sledováni zvláště v prvních měsících po stanovení diagnózy. U symptomatických aortálních vředů nereagujících na konzervativní léčbu algického syndromu s průkazem pro-

MUDr. Miroslav Chochola, CSc.
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 963 186, e-mail: miroslav.chochola@vfn.cz

grese intramurálního hematomu, se známkami hrozící ruptury zvláště při neovlivnitelné hypertenzi, je indikována intervenční léčba, která se řídí topografií léze. Coady (1) uvádí, že pacienti s tímto onemocněním mají větší riziko ruptury než pacienti s disekcí typu A a B (40 % vs. 3–7 %). Naproti tomu Harris (2) se domnívá, že choroba postupuje pomalu a je jen malé riziko ruptury a dalších komplikací. Nicméně se zdá, že nejdůležitějším symptomem, který rozhoduje o další léčbě, je bolest nereagující na analgetickou léčbu, která predikuje možnost dalších komplikací. Jelikož chirurgická léčba je zatížena řadou závažných komplikací (respirační a renální insuficience, ischémie míchy) je suverénní metodou (při postižení sestupné a břišní aorty splňující morfologická kritéria) zavedení stentgraftu (3).

Výskyt onemocnění není přesně znám, ale je asi častější, než je skutečně diagnostikován. Zvláště při difereciální diagnostice bolestí na hrudi je nutné na toto onemocnění myslet a léčit. Můžeme tak předejít závažným komplikacím tohoto onemocnění.

LITERATURA

1. Coady, M. A., Rizzo, J. A., Hammond, G. L et al.: Penetrating ulcer of the thoracic aorta: what is it? How do we recognize it? how do we manage it? J. Vasc. Surg., 1998, 27, s. 1006–1016.
2. Harris, J. A., Bis, K. G., Glover, J. L. et al.: Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. J. Vasc. Surg., 1994, 19, s. 90–99.
3. Vaccari, G., Caciolli, S., Calamai, et al.: Intramural hematoma of the aorta: diagnosis and treatment. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2001, 19, s. 170–173.

OSOBNÍ ZPRÁVY

PROF. MUDr. KAREL OPATRŇY Jr., DrSc., ZEMŘEL



Dne 9. března 2006 zemřel po těžké chorobě přednosta I. interní kliniky lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Plzni, prof. MUDr. Karel Opatrný jr., DrSc. Dožil se pouhých 51 let.

A přitom za svou bohužel krátkou životní dráhu dosáhl – díky svému nadání a nezměrné pili – vynikajících úspěchů na poli lékařské vědy a velkého uznání jako lékař a vysokoškolský pedagog.

Prof. K. Opatrný junior se narodil 4. července 1954 v Praze. Vystudoval gymnázium v Plzni, pak Lékařskou fakultu Karlovy univerzity v Plzni. Po promoci pracoval na plzeňské I. interní klinice a zároveň se systematicky připravoval na vědeckou dráhu. V roce 1984 získal atestaci z vnitřního lékařství I. stupně a již v roce 1985 titul kandidáta věd. V roce 1988 úspěšně složil atestaci z nefrologie, o tři roky později se stal

docentem, v roce 2000 profesorem vnitřního lékařství a roku 2002 doktorem věd. Od roku 1990 působil ve funkci odborného asistenta, pak docenta Interního oddělení Strahov I. lékařské fakulty Karlovy univerzity v Praze, v letech 1992 – 1994 zde byl přednostou.

Když v roce 1994 končil ve funkci přednosta I. interní kliniky v Plzni jeho otec, prof. MUDr. Karel Opatrný sn., DrSc. – vynikající internista a nefrolog – rozhodl se přihlásit se do konkurzního řízení na přednostu této kliniky, aby mohl navázat na jeho dílo. V konkurzním řízení zvítězil a od roku 1994 až do svého skonu vedl tuto kliniku.

I když byl zaměřením především nefrolog, bylo by nespravedlivé neuvést, že pod jeho vedením došlo k rozmachu i dalších oborů kliniky.

Píle prof. K. Opatrného jn. byla mimořádná. Byl autorem či spoluautorem 314 publikací, další práce byly přijaty a čekají na otištění. Přitom naprostá většina prací vyšla v renomovaných časopisech. Počet přednášek se zastavil na čísle 284 – prof. K. Opatrný jn. přednášel na mnoha kongresech u nás, v Evropě, ve Spojených státech amerických, v Japonsku, mnohé jeho přednášky získaly zvláštní ocenění. Svým nadšením pro vědeckou práci strhl i další spolupracovníky. Pozoruhodné uznání získaly práce o biokompatibilitě dialyzačních membrán, studie o poruchách koagulace u nemocných léčených hemodialýzou a peritoneální dialýzou. Jako hlavní řešitel řídil prof. K. Opatrný jn. výzkumný záměr „Náhrada funkce ledvin metodami očišťování krve a transplantací“ a od roku 2005 široký výzkumný záměr „Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů“. V posledních dvou letech budoval na klinice systematicky proteomickou laboratoř, protože ze svých studijních pobytů v zahraničí rozpoznal důležitost

nového oboru – proteomiky.

Je obtížné v krátkém článku obsáhnout všechny aktivity prof. K. Opatrného juniora. Byl členem výboru (opakovaně i místopředsedou) České nefrologické společnosti, dalších společností u nás i v zahraničí, členem mezinárodních odborných společností (ERA-EDTA – Evropské společnosti pro ledviny a Společnosti pro dialýzu a transplantace, ESAO a ISAO – Evropské společnosti a Mezinárodní společnosti pro umělé orgány, Mezinárodní společnosti pro očišťování krve, nefrologických společností v Německu a ve Spojených státech. Jako výborný organizátor se podílel na činnosti Vědecké rady, oborových pracovních skupin a akreditačních komisí při Ministerstvu zdravotnictví, byl prezidentem 28. Českého nefrologického kongresu a členem organizačních výborů řady dalších akcí u nás i v zahraničí.

Jako učitel a proděkan Lékařské fakulty v Plzni dbal, aby se přednášely skutečně nové poznatky, podporoval pregraduální i postgraduální vědeckou přípravu. Jako examinator byl přísný, ale spravedlivý. Jako přednosta kliniky vyžadoval plné nasazení, ale především šel v tomto směru sám příkladem.

Prof. K. Opatrný jn. byl pečlivý, dbal aby se nic důležitého neopominulo. Přesto si myslím, že jedno opomíjel – sám sebe. Nepozoroval na sobě první příznaky závažné choroby a pokračoval v usilovné práci. Když přišel na odborné vyšetření, ukázalo se, že nemoc byla již pokročilá. Přesto – jak bylo jeho zvykem – bojoval. Avšak zhoubné onemocnění bylo nad jeho síly.

Jeho úmrtí je velkou ztrátou pro naše lékařství.

Čest jeho památce!

doc. MUDr. Jiří Motáň, CSc.
304 60 Plzeň, alej Svobody 80

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Informovaný souhlas ze sociologického pohledu

Zamykalová L., Šimek J.

Ústav lékařské etiky a ošetřovatelství 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Práce předkládá sociologický pohled na institut informovaného souhlasu. Ukazuje jeho začlenění do současného vývoje vztahů mezi lékaři a pacienty a poukazuje na některá úskalí z pohledů nemocných, jejichž úkolem je účastnit se aktivně rozhodování v medicíně.

Klíčová slova: informovaný souhlas, kvalitativní výzkum, vztah lékař – pacient.

SUMMARY

Zamykalová L., Šimek J.: Informed Consent in the View of Sociology

Authors present sociological view on the institute of informed consent. They show its role in the contemporary development of patient – physician relation and they also show some difficulties in its realisation from the perspective of patients who take part in decisions making in medicine.

Key words: informed consent, quantitative study, patient – physician relation.

Za.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 410–413.

CO SI POČÍT S INFORMOVANÝM SOUHLASEM?
INSPIRACE SOCIÁLNÍMI VĚDAMI

Institut informovaného souhlasu jsme již přijali do našeho zdravotnického zákonodárství i do praxe, neměli bychom jej ale vnímat jako cosi bezproblémového, co pouze stačí převzít a používat. Nejen v České republice a dalších zemích střední a východní Evropy se objevují určité rozpaky a nedorozumění při jeho zavádění a užívání. I v zemích západní Evropy, která má s procedurou informovaného souhlasu přece jen o něco delší zkušenosti, se vedou různé diskuze o jeho přednostech i slabinách. Princip informovaného souhlasu obecně přichází do (západní) medicíny od 50. let minulého století, mimo jiné v reakci na některé praktiky lékařů za druhé světové války, ale především v souvislosti se zásadními proměnami medicíny druhé poloviny dvacátého století. Ale teprve od 70. let minulého století je tento koncept více formálně rozpracováván a od konce 80. let začíná být explicitně definován ve zdravotnických zákonech (1).

Různými otázkami či výzvami spojenými s institutem informovaného souhlasu se tradičně zabývají sociální vědy. Nalezneme zde nejrůznější pohledy. Dnešní problémy spojené s informovaným souhlasem jsou relativizovány poukazem na jejich dlouhou tradici sahající až k Platónovým dialogům (2). V duchu americké tradice můžeme vidět, jak koncept informovaného souhlasu přispěl k tomu, že vztah lékař – pacient přešel z oblasti obecného a trestního práva do oblasti práva smluvního (3). Někteří autoři upozorňují, že ve vztahu lékař – pacientka se kromě rysů paternalismu mohou objevit i známky patriarchálních tradic. Více než v evropských zemích je toto problémem v zemích se silnější patriarchální kulturou – např. v Číně (4). Idea informovaného souhlasu není viděna jako bezproblémová. Jsou studovány kauzistiky, příběhy „z terénu“, a na konkrétních situacích jsou demonstrována různá nedorozumění

(5–7). Někteří filozoficky ladění autoři jsou velmi kritičtí a dokonce se ptají, zda nenastal čas opustit institut informovaného souhlasu, který nikdy neplnil (nereálná) očekávání do něj vkládaná (8, 9).

V našich podmínkách je reálná hrozba, že se informovaný souhlas stane prázdňou formalitou. Jako u každé jiné procedury ani zde nemůže chybět prvek rutiny a formality. Na tom není nic pohoršlivého, spíše naopak, je to její funkční součást. Problém nastává v okamžiku, kdy se z rutiny a dodržení formálních požadavků stane jediný obsah procedury, která se omezí na pouhé podepsání papíru a jeho založení do karty pacienta. Pak institut, původně směřující k projasnění dialogu mezi nemocným a jeho lékařem, může sloužit jako nástroj právní ochrany jedné strany, zdravotníků. K tomuto účelu směřují např. návrhy nahrávat proces informování pacienta a jeho následný podpis souhlasu na video (10). Habiba (11) upozorňuje, že informovaný souhlas není principem/institutem protikladným k paternalismu. Naopak, může být dokonce nástrojem paternalismu v tom smyslu, že ve svém jádru předpokládá stav asymetrie, stav podřízenosti a nadřazenosti, aktivity a pasivity. Diskuze se pak podle autora soustřeďuje na v podstatě „technické“ záležitosti: Jak moc informací pacient potřebuje, aby jeho souhlas byl skutečně „informovaný“, nebo na to, jak nejlépe souhlas naformulovat, aby poskytoval právní ochranu lékařů. Spojení informovaného souhlasu s hodnotami svobodné a nevynucené volby je dle autora ve většině situací zavádějící: Rozhodne-li se pacient svobodně a dobrovolně pro nějakého lékaře a léčbu, pak je tato procedura vlastně zbytečná, a je-li jeho situace nemocí vážně omezena, pak je svoboda jeho rozhodování čirou iluzí. Skutečným protikladem paternalismu je dle autora nějaká forma partnerství mezi lékařem a pacientem, kdy proces informování o nemoci a léčebných alternativách předchází svobodnému výběru lékaře a/nebo kliniky. Nutno ovšem podotknout, že i tento model je v mnohém „ideální“ a v praxi jen obtížně realizovatelný.

V našem příspěvku jsme se rozhodli nabídnout ještě jinou a pro naše účely nadějnější perspektivu, pohled té části soudobé sociologie, která využívá kvalitativní metodologii. Práce z této oblasti se totiž od všech výše zmíněných liší v jednom podstatném momentu – jsou výsledkem dlouhodobých terénních výzkumů. Jejich autoři byli takřka vždy „při tom“ – v nemocnicích, v ambulancích. Mluvili s lékaři i s jejich pacienty, pozorovali je během jejich setkání a při rozmlouvách. Studovali, JAK se děje informovaný souhlas. Skrze studium informovaného souhlasu jako PROCESU, nikoli jako (statického) konceptu nám na rozdíl od čistě teoretických prací nabízejí reálnější popis situace, než je tak trochu černobílé vidění informovaného souhlasu jako (a priori) dobrého a demokratizujícího konceptu, resp. jako konceptu špatného a (paradoxně) stvrzujícího medicínský paternalismus (11).

Následující text je založen zejména na dvou takto pojatých pracích – jedna se dívá na informovaný souhlas očima lékařů a druhá očima pacientů.

„PAN DOKTOR MÁ VŽDY PRAVDU“..? ANEBO O LAICÍCH A EXPERTECH

První studie (12), kterou chceme přiblížit, sleduje informovaný souhlas optikou lékařů, i když ani pohled pacientek zcela nechybí. Jedná se o dlouhodobý výzkum – autorka dva roky pobývala na klinice, kde je léčena rakovina prsu, a v přirozených podmínkách pozorovala ambulantní setkání a rozmluvy lékařů a jejich pacientek. Celkem se jednalo o 130 setkání a 12 samostatných rozhovorů s ošetřujícími lékaři. Kromě toho doprovázela „svých“ 25 žen na vyšetření a další rozhovory se tak například odehrávaly na chodbách cestou do laboratoře. Autorka vše pečlivě zaznamenávala a se souhlasem účastníků nahrávala na diktafon. Nad následnými prepisy provedla obsahovou a srovnávací analýzu. Ve svých pozorováních a rozhovorech se zaměřila na otázku: Kdo vybírá způsob léčby? Kdo rozhoduje? Co se děje, než pacientka podepíše či nepodepíše souhlas s chemoterapií či ozařováním? Výsledný popis dobře vystihuje komplexní povahu rozhodování.

Většina sledovaných lékařů se drží hesla: „Nechme rozhodnout pacienta“. Velká část z nich ale zároveň dodává – pokud jsou léčebné alternativy více méně rovnocenné. Pokud se lékař domnívá, že jedna z možností je pro danou pacientku z hlediska zdravotních přínosů výrazně lepší, je tato prezentována jako možnost jediná.

Tento postoj bychom asi našli i u mnoha českých lékařů (a lékařek). Dobře totiž odráží převažující chápání a užívání informovaného souhlasu a problematiku přístupu k informacím obecně. Přetrvává tradice „chránit“ pacienta před určitými informacemi, zvláště pokud hrozí, že by se mohl rozhodnout opačně, než lékař doufá. Samozřejmě je možné věřit, že lékaři jednají v zájmu pacienta – či přesněji v zájmu jeho co nejlepší léčby a uzdravení. Na druhou stranu mají lékaři i jiné zájmy, např. vědecké, a ty nemusejí nutně být ve shodě se zájmy pacienta. Velká část českých lékařů stále není připravena přijmout informování pacienta za plnohodnotnou součást své role/profese (13). Podobná situace přetrvává v otázce možnosti nahlížet do dokumentace (viz nedávná kauza nehody a úmrtí Ivana Hlinky a její mediální ohlas).

Jiní sledovaní lékaři se snažili o více partnerský přístup. Jeden z citovaných mluví o budování „etiky společné práce“ (*working-together ethic*), jejíž součástí je naprostá otevřenost, která ovšem nevylučuje, aby se lékař snažil pacientku přesvědčit o svém názoru. Nemoc a její léčba je chápána jako cesta, po které jdou lékař a pacientka společně.

V tomto kontextu autorka ukazuje, že překážky, na které se první zmíněná skupina odvolává – jako je přílišná náročnost pochopení posuzovaných terapií (zde konkrétně různých forem ozařování a chemoterapie) a s nimi spojených přínosů a rizik – v praxi zdale-

ka nejsou tak velké. Většinou pacientek například nedělá problém porozumět lékařskému slangu, naopak samy jej aktivně používají a některé části rozhovorů tak spíše připomínají rozhovor dvou odborníků. Užití expertního žánru také ženám pomáhá k získání odstupu od své nemoci. Odosobňující jazyk vědy – možnost pojmenovávat rizika a vedlejší účinky v termínech statistik – není chápán negativně.

Z trochu jiného, jakoby převráceného pohledu se dichotomií expertní vs. laické věnuje práce, s výstižným názvem – „Proč jste to neřekl hned...“ (14). Autoři v ní detailně analyzovali prepisy rozhovorů farmaceutů s rodiči dětí trpících leukémií. Rozhovory se odehrávaly v nemocnici během předávání léků. I zde „laici“, tedy rodiče malých pacientů, s jistotou užívali odborné výrazy (a i zde to bylo výsledkem postupného učení). Na druhou stranu odborníci – farmaceuti – někdy zase záměrně používali neoborné výrazy, neboť se domnívali, že těm odborným by rodiče nerozuměli. Ti ale naopak během rozhovorů na „laické“ termíny odborníků odpovídali termíny „expertními“, a tím si udržovali rovnocennou pozici.

Vidíme tedy, že karty nejsou dopředu rozdány. To, zda bude pacient nebo jako zde rodič pacienta ten pasivnější a (z hlediska vědní a kompetenci) podřízený a odborník, ať už lékař či lékárník ten aktivnější a kompetentnější, je až výsledkem jejich vzájemné interakce.

Hranice mezi expertním a laickým věděním tedy nemusí být zcela tak ostrá a vylučující. Naučit se chápat a užívat specifickou mluvu je vlastně součástí života s chronickou nemocí, kterou rakovina je. Ženy se cítí být kompetentní rozhodovat, či spíše spolurozhodovat. Nechtějí jednostrannou odpovědnost, velkou ba klíčovou roli přisuzují lékařům. Ti mají podle nich zkušenosti se stovkami žen jako jsou ony, od nich očekávají radu, pomoc, podporu. Lékaři si bývají těchto očekávání vědomi. Zajímají se i o jiné než zdravotní aspekty života žen – o jejich práci, koníčky, rodinu.

Další postřeh se týká neverbální komunikace. Ženy pozorně sledují neverbální chování lékařů a má pro ně stejnou ne-li větší vypovídací hodnotu než samotný obsah sdělení. Autorka ukazuje drobné detaily, kterými je například prováděno vyšetření, způsob, jakým lékař slovy i gesty usnadňuje ženám situaci, z níž by se mohly cítit na rozpacích či nepřjemně (svlékání, dotýkání se prsou). Podobně funguje užití humoru. Ten pomáhá zejména tehdy, když se pacientka dostává do konečné fáze choroby.

Když začínají vedlejší účinky převažovat nad možnými přínosy, musí lékaři najít způsob, jak ženám tuto zprávu sdělit. Většina z dotazovaných lékařů volila otevřenost, ale vždy zachovávala aspoň malou naději. Pro pacientky byly navíc velmi důležité okolnosti, za kterých je jim zpráva sdělena. Přály si být oblečené ve svém oblečení, chtěly mluvit s lékařem o samotě, v jeho kanceláři nikoli při vyšetření či na lůžku v pyžamu.

Autorka uzavírá, že lékaři – onkologové si vybrali velmi náročný obor medicíny. Obor, který dobře odráží jeden její podstatný rys. S obrovským nárůstem vědní a (technologické) možnosti léčby zároveň narůstá nejistota. Při léčbě rakoviny je hranice mezi pomocí a poškozením křehká a mnohdy nejasná. Rozhodovat je pak těžké pro obě strany, pacienty i lékaře. Pokud ale tento vztah – zahrnující všechny výše naznačené aspekty – dobře funguje, pak může výrazně snížit stres spojený s vážnou nemocí.

„KDO NIC NEDĚLÁ, NIC NEZKAZÍ...“ ANEBO O RELATIVITĚ ROVNOCENNOSTI VOLBY

Druhá studie (15), kterou chceme představit, se na problematiku informovaného souhlasu dívá očima pacientek. Autoři v ní nabízejí analýzu hloubkových rozhovorů s dvaceti ženami v rané fázi rakoviny prsu. První studii tedy dobře doplňuje. Studie byla zaměřena na tři okruhy otázek: 1) Zda, resp. do jaké míry, měly ženy pocit, že

mají možnost volit mezi různými alternativami. 2) Jak porozuměly jednotlivým léčebným metodám, jejich přínosu i rizikům. 3) Jakou roli by chtěly v rozhodovacím procesu sehrávat a jakou roli přisuzují svým lékařům.

První a hlavní téma otevírá vztah mezi informovaným souhlasem a tzv. informovaným výběrem (*informed choice*). Posledně zmíněný je totiž konceptem, který se na scéně objevuje na přelomu 80. a 90. let minulého století a má být rozšířením konceptu informovaného souhlasu. Dotazované ženy podle lékařů vlastně prováděly informovaný výběr, ovšem často nikoli mezi dvěma způsoby terapie (chemoterapie vs. ozařování vs. chirurgický zákrok apod.) ale jejich volba se týkala toho, zda navrhovaný zásah/léčbu provést či neprovést (např. chemoterapie ano či ne). Toto rozhodnutí poté stvrzovali svým informovaným souhlasem. Na analýze úryvků rozhovorů autoři ukazují, že v rozporu s vnímáním lékařů tyto volby zdaleka nebyly ženami vnímány jako rovnocenné tak, jak by naznačoval ideální model aplikace informovaného výběru.

Článek se v originále jmenuje „Nic nedělat není volba“ (*Doing nothing is no choice*) a to je vlastně jedna z point celého textu. Pro nemocné ženy není volba „ne“ volbou rovnocennou, není plnohodnotnou alternativou. Pro nabízenou léčbu se rozhodují z různých důvodů a často ne proto, že by byly přesvědčené o její úspěšnosti a výhodách. Chtějí například „získat čas“, prodloužit si život a dát sobě i vědě šanci vymyslet další způsob léčby. Chtějí mít pocit, že zkusily vše dostupné, že se nevzdaly. „Něco dělat“ jim pomáhá udržet kontrolu nad svým životem. Chtějí si zachovat pozitivní přístup, soustředit se na možné výhody a nikoli na možná rizika. Zároveň se domnívají, že jim nemoc nedává jinou šanci než s léčbou souhlasit. Tedy to, že volbu pro léčbu vnímají jako jen částečně „svobodnou“, nutně neznamená, že zde institut informovaného souhlasu, resp. informovaného výběru selhal. Autoři spíše poukazují na to, že v praxi (těchto těžkých a závažných) rozhodování málokdy dojdou naplnění ideály rovnosti a svobody volby. Navíc ukazují, že ženy nevnímají svou volbu jako neutrální, ale hodnotí ji v kategoriích „dobrá“ vs. „špatná“, přičemž tyto kvality se časem mění. Interpretace rozhodnutí pro léčbu nakonec velmi závisí na tom, zda a jak je léčba úspěšná, tedy zda dojde či nedojde k návratu onemocnění.

V tomto světle je potřeba také nahlížet druhé téma, které souvisí s problémem informování a porozumění informacím. Opět jde o vztah expertní – laické, o vztah lékař – pacient. V zahraničních nemocnicích je běžné používání vizuálních i audiovizuálních pomůcek. Lékaři ženám ukazovali „rozhodovací tabuli“, na které byly popsána přínosy a rizika dané metody léčby. Rétorika rizika byla v promluvách žen velmi silně přítomna, aniž by ovšem samotné slovo „riziko“ používaly. Namísto toho raději mluvily v termínech statistik. Stejně jako u výše zmíněné studie lékařů (15) bylo i pro tyto ženy lehčí mluvit v obecném jazyku čísel než možná rizika vztahovat přímo na sebe.

Aby však ženám tato směsice čísel, slov a šipek pomohla v jejich rozhodování, musely si ji většinou „přeložit“. Procenta vyjadřující naději dožití pěti, deseti let v jejich věkové kategorii sama o sobě nic neznamenala, dokud je ženy nenaplnily významem – co by ještě rády stihly, že by se chtěly dožít vnoučat apod. Statistiky byly „překládány“ do jazyka každodennosti, do životních příběhů žen. Informace zprostředkované lékařem ale nebyly jediným vodítkem. Pro rozhodování často hrály důležitou roli příběhy stejně nemocných z bezprostředního okolí. To, že někdo i přes chemoterapii zemřel, tak mohlo přispět k odmítnutí léčby, i když z pohledu statistik úspěšnosti měla žena poměrně vysokou naději na uzdravení.

Proces rozhodování je tedy tvarován mnoha různými vlivy. Analýza třetího tématu, totiž jakési dělby odpovědnosti mezi lékařem a pacientkou, ukázala, že ženy si přejí nějakou formu sdílení. Chtějí mít právo „posledního slova“, zároveň ale většina z nich chce, aby v procesu rozhodování klíčovou roli sehráli lékaři jako odborníci, kteří mají zkušenosti se stovkami žen, jako jsou ony. Některé ženy

se navíc obávaly, že více aktivity z jejich strany by mohlo být lékařem vykládáno jako znak nedůvěry. Menší část žen chtěla mít v rozhodování hlavní roli a lékařům přisoudily roli poradců poskytujících doporučení.

Na základě těchto pozorování autoři uzavírají, že pacienti nejsou *tabula rasa*, na niž lze nějak jednoduše a přímo „přenést“ (vědecké) informace o jejich nemoci. Představa, že informované souhlasy lze realizovat v modelu, kde lékař pouze „transportuje“ vědění směrem k pacientovi a ten poté obohacen o odborné informace rozhoduje, je scestná. Toto vědění totiž cestou od lékaře k pacientovi prochází mnohými „trans-formacemi“. Ani sebelépe připravené informační materiály nemohou snadno a „bezprostředně“ přemostit a spojit svět medicíny a svět pacientů. Ne (jen) proto, že ten první je tzv. expertní a ten druhý tzv. laický. Ale protože slova „informovaný“ a „souhlas“ získávají své specifické významy v konkrétní situaci, kde je mezi pacientem a lékařem mnoho různých „prostředníků“ – životní příběh nemocného, jeho zkušenosti, jeho okolí.

To je velká výzva a úkol pro obě strany, zejména pak pro lékaře, kteří se snaží splnit dva potenciálně protichůdné cíle – zvýšit informovanost pacienta, aby měl co možná nejpřesnější představu o rizicích a výhodách léčby, a zároveň mu pomoci uchovat si pozitivní přístup k léčbě a naději na uzdravení.

ZÁVĚR

Medicína dlouho byla řemeslem, souborem konkurujících si výkladů zdraví, nemocí a jejich léčby (1, 16)). Byla trhem služeb, které kontrolovali pacienti – tedy ti nemocní, kteří si mohli dovolit služby lékaře zaplatit. Postupně se vyvinula medicína tak, jak ji známe dnes – nemocnice jako instituce veřejné služby, zdravotní pojištění atd. – tedy medicína západní, alopatická a také stále více propojená s vědou a jejími technologiemi. Medicína dnes nabízí péči mnohem většímu počtu pacientů a z principu vylučuje jakoukoli diskriminaci na základě socio-ekonomického postavení, věku, pohlaví apod. V tomto směru jde o jednoznačný pokrok. Na druhou stranu tyto pacienti přišli o část své „moci“. Medicína je dnes jen jedna (necháme-li stranou problematiku tzv. alternativní medicíny, pak toto je převažující pohled na ni). Existují vědecky podložené definice zdraví a nemoci, diagnostiky a léčby a nositeli tohoto stále specializovanějšího vědění jsou lékaři.

Ve vztahu lékař – pacient došlo během posledních dvou set let k převrácení mocenské asymetrie. Dnes jsou to lékaři, kdo jsou považováni za kompetentní rozhodovat, za ty silnější, protože disponující expertním věděním. Mluví se také o paternalismu v medicíně. Toto je ale obraz medicíny, jak vypadala zejména v 50. až 70. letech 20. století. Dnes je situace opět o trochu jiná a přispěly k tomu instituce, jako je informovaný souhlas. Informovaný souhlas totiž jazyček na vahách moci chce vychýlit od lékařů směrem k pacientům, resp. předpokládá, že lze najít ideální rovnovážnou polohu, kdy se obě strany na rozhodování podílejí stejnou měrou a navzájem se doplňují.

Neměli bychom ale zapomínat, že (absolutní, ideální) rovnost pozic je iluzí a vlastně není ani žádoucí. Lékaře a jiné experty přece navštěvujeme právě proto, že sami něco nevíme. Souhlas se stal apriorní kvalitou vztahu lékař – pacient a jako by se trochu zapomnělo, že má být jeho výsledkem. Na výše uvedeném rozboru sociálně-vědních studií jsme chtěli ukázat informovaný souhlas jako něco, co se DĚJE, co není předem dáno a co velmi úzce souvisí s kvalitou vztahu lékař – pacient. Informovaný souhlas není neutrálním nástrojem – mocenské aspekty (a označení „mocenské“ zde nechápeme negativně) z medicíny nikdy nejmizí, protože medicína je součástí společnosti se všemi jejími problémy i nerovnostmi. Není proto nutné od souhlasů očekávat „neutralizování“ dichotomie expertní – laické, protože vidíme, že ani to

nejsou (jen) dopředu pevně dané kategorie. Mezi jazykem vědy a každodenního života dochází k mnoha „překladům“. A ne náhodou se obě prezentované studie týkaly rakoviny. Tato závažná a chronická nemoc jen zvyrazňuje procesualnost rozhodování. Podpis informovaného souhlasu je na konci procesu, který začíná první návštěvou lékaře, přes všechna ambulantní setkání, vyšetření, postupné sžívání se s nemocí a charakter této předcházející „cesty“, která má plno odboček, jej naplňuje (v různých situacích různými) významy. Na otázku „Co s informovaným souhlasem?“ tedy není nutné hledat nějaké absolutní odpovědi. Studium reálných situací ukazuje, že největším problémem jsou příliš velká očekávání a apriorní hodnocení. Kromě dobře nadefinovaných práv a povinností obou stran a vedle zlepšení procedur a dokumentů je potřeba nechat informované souhlasy tak trochu „žít“ svým vlastním životem.

LITERATURA

1. **McCullough, L. B.:** Moral authority, power, and trust in clinical ethics. *Journal of Medicine and Philosophy*, 1999, 24, s. 3-10.
2. **Dalla-Vorgia, P. et al.:** Is consent in medicine a concept only of modern times? *Journal of Medical Ethics*, 2001, 27, s. 59-61.
3. **Ward, J. L.:** Physician habit evidence in informed consent cases. *The Journal of Legal Medicine*, 2002, 23, s. 269-282.
4. **Tang, S. Y., Anderson, J. M.:** Human agency and the process of healing: lessons learned from women living with a chronic illness – „rewriting the expert“. *Nursing Inquiry*, 1999, 6, s. 83-93.
5. **Erde, E. L.:** Informed consent to septoplasty: An anecdote from the field. *Journal of Medicine and Philosophy*, 1999a, 24, s. 11-17.
6. **Erde, E. L.:** A commentary on „Informed consent to septoplasty: An anecdote from the field.“ *Journal of Medicine and Philosophy*, 1999b, 24, s. 18-27.
7. **Brody, H.:** Commentary: What we have here is a failure to communicate. *Journal of Medicine and Philosophy*, 1999, 24, s. 28-33.
8. **Veatch, R. M.:** Abandoning informed consent. *Hastings Center Report*, 1995, 25, s. 5-12.
9. **White, B. C., Zimelman, J.:** Abandoning informed consent: An idea whose time has not yet come. *Journal of Medicine and Philosophy*, 1998, 23, s. 477-499.
10. **Manner, R., Shepard, D.:** Merits of videotaped informed consent. *Practice Management Review*, 2001, 4, s. 35-36.
11. **Habiba, M. A.:** Examining consent within the patient-doctor relationship. *Journal of Medical Ethics*, 2000, 26, s. 183-187.
12. **Freedman, T. G.:** „The doctor knows best“ revisited: Physician perspectives. *Psycho-Oncology*, 2002, 11, s. 327-335.
13. **Křížová, E.:** Czech physicians remain hesitant communicators. *Bull. Med. Ethics*, 2003, 187, s. 13-15.
14. **Pilnick, A.:** „Why didn't you say just that?“ Dealing with issues of asymmetry, knowledge and competence in the pharmacist/client encounter. *Sociology of Health & Illness*, 1998, 20, s. 29-52.
15. **Charles, C., Redko, C., Whelan T. et al.:** Doing nothing is no choice: Lay constructions of treatment decision-making among women with early-stage breast cancer. *Sociology of Health & Illness*, 1998, 20, s. 71-96.
16. **Berg, M.:** Turning a practice into a science. Reconceptualizing postwar medical practice. *Social Studies of Science*, 1995, 25, s. 437-476.

Text byl zpracován díky podpoře GA ČR, grant reg. č. 406/04/1161 Informovaný souhlas v českém zdravotnictví.

60. VÝROČÍ ZALOŽENÍ IV. INTERNÍ KLINIKY 1. LF UK A VFN

Supplementum č. 1 Časopisu lékařů českých

V květnu 2005 vzpomněla 60. výročí svého založení IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

K této příležitosti vydala klinika v rámci Časopisu lékařů českých supplementum, v němž čtenář vedle vzpomínky na prvního přednostu této kliniky, prof. MUDr. Bohumila Prusíka, DrSc., zakladatele angiologie u nás, a úvodu přednosty kliniky nalezne 11 článků, které jsou určitou reflexí výzkumných aktivit tohoto pracoviště:

Žák A., Tvrzická E., Zeman M., Vecka M.: Patofyziologie a klinický význam vícenenasycených mastných kyselin řady n-3; **Zeman M., Žák A., Vecka M., Tvrzická E.:** Inzulínová rezistence, metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění; **Goričan K., Chochola M., Vařejka P., Bartůněk P.:** Význam duplexní sonografie pro určení poruch průchodnosti proximálního úseku společné karotické tepny; **Bartůněk P., Goričan K., Mrázek V., Němec J., Zapletalová J., Vařejka P., Sklenář T. Bína R., Rozmarová P.:** Postižení srdce v průběhu lymeské boreliózy; **Lukáš K.:** Jak se změnila endoskopie za posledních 60 let ...

Švestka T., Krechler T., Brůha R., †Jablonská M., Fabry T. L., Zhang Z. G.: Ochranné mechanismy žaludeční sliznice; **Lukáš M.:** Idiopatické střevní záněty – vývoj poznatků za šedesát let; **Dvořák M.:** Glutenová enteropatie – výskyt, diagnostika, léčba; **Urbánek P., Brůha R., Mareček Z., Petrák J.:** Infekce virem hepatitidy C na počátku 21. století; **Vítek L.:** Cytoprotektivní účinky bilirubinu; **Brůha R., Petrák J., Urbánek P., Švestka T., Kaláb M., Mareček Z.:** Dlouhodobá farmakologická léčba portální hypertenze a **Novák F.:** Riziko malnutrice a úloha umělé výživy.

Rok vydání 2005. Pro předplatitele Časopisu lékařů českých je supplementum zdarma. Ostatní zájemci si jej mohou objednat za cenu běžného čísla, tj. 96 Kč (130 Sk) na adrese:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

IF a my – čtenáři i autoři

K článku M. Špály „Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán“

Diskuzi o impakt faktoru (IF) chápu jako konkrétní úsilí, jehož konečným cílem je přispět ke zlepšení úrovně našeho časopisu. Jde o „Journal Impact Factor“ a vzhledem k tomu, že má 50letou historii a je „zaveden“, lze diskutovat jen o jeho praktickém významu. Je to číselný ukazatel, který byl institucionalizován a má sloužit k posouzení kvality časopisů a vědeckých textů. Je nepostradatelný pro knihovníky a ty, kteří se zabývají bibliografií a scientometrií. Ti mají již svou vlastní odbornou společnost a jejich obor se nazývá na návrh Stephena Locka žurnalogie (journalology).

V diskuzi, která již proběhla v Časopisu lékařů českých v roce 2003 (1), bylo o IF vysloveno mnoho názorů, většinou zdrženlivě kritických, ale i takových, které zdůrazňují jeho nepochybnou důležitost. Tak v úvodu k této diskuzi se mluví o IF jako o „nejdůležitějším kritériu“ (příloha s. 1) a prof. J. Syka uvedl, že „pro pracovníka výzkumu jsou kritéria velikosti a kvality IF naprostou denní samozřejmostí“ (příloha s. 2). Doc. M. Špála tehdy odkázal na výrok sekretářů Britské královské společnosti, kteří zdůraznili, že „jde o to, co se publikuje a ne kde“. V diskutovaném textu stojí v souhrnu i v závěru, že „hodnota IF se nesmí přenášet na jednotlivé články nebo dokonce na jejich autory“. A dále, že „IF představuje zásadní a nenahraditelný nástroj pro hodnocení citovanosti. Ale samotný nestačí k hodnocení vědecké práce. Svou jednoduchostí a dostupností může být jedním z řady kritérií pro hodnocení publikační činnosti jednotlivců i institucí“. Takže: Nesmí se přenášet nebo může (na autory a jejich produkty)?

Samozřejmě jde primárně o to, co se publikuje! Ale právě proto musí každý autor uvažovat o tom, kde. Objev a nová hypotéza patří do NATURE nebo SCIENCE, ne do VESMÍRU, a jde-li o kardiologii, stojí na prvním místě J. Amer. Coll. Cardiol. (JACC), (i když NEJM měl především díky kardiologickým publikacím v roce 2004 IF 38,6), nikoli Cor et Vasa. Chci-li něco sdělit českým čtenářům a nemá-li to zapadnout, volím časopis, který je excerptován a má případně i anglický souhrn. Tedy Časopis lékařů českých, Vnitřní lékařství nebo Praktického lékaře. Tyto časopisy mají také svůj okruh recenzentů a přinášejí komentáře. Je na přednostech klinik a ústavů, aby vedli své spolupracovníky především k publikaci v těchto časopisech. Publikační činnost může začít recenzí knihy nebo zprávou z literatury či sjezdu. Stejně tak je zase na redakci a recenzentech, aby nepřijímali práce, které byly již otištěny – byť například s jiným pořadím autorů či pod jiným názvem.

Časopisy neslouží ovšem jen tomu, aby se v nich publikovalo (jak by se dalo soudit ze zaměření dosavadní diskuze), nýbrž také aby byly čteny. Čtenáři jsou různých kategorií. Odborník vědecky

činný musí k orientaci prolistovat/prohlédnout týdně 3–5 i více časopisů obecného charakteru a soustavně sledovat ty, které vycházejí měsíčně. Jejich počet kolísá podle oboru od 3 do 10 a více. Při tom pracuje selektivně – vytřídí to, co musí přečíst ihned, a co může odložit na později, zbytek jen prohlédne, aby byl informován. Řídí se titulem článku (o co jde), jmény autorů a jejich pracovištěm – to jsou hlavní kritéria v renomovaném časopisu. Potom se podívá na souhrn a dokumentaci (tabulky a grafy) a na citovanou literaturu – její aktuálnost a „fundovanost“. Ze zkušenosti lze říci, že jen asi 10 % publikovaných prací stojí za pečlivé studium, asi 40 % slouží orientaci v oboru a zbytek není obvykle zajímavý. Důležité je sledovat diskuze a dopisy čtenářů (letter to the editor) a redakční komentáře, „perspektivy“ – ty nejsou zavazaty do Journal Citation Reports (JCR). Co vše a kolik se musí přečíst, záleží na tom, jaký cíl dotyčný pracovník sleduje. Čerstvé odkazy na nové práce mohou být velmi důležité, stejně tak ale odkazy na staré původní práce, které ukazují, zda autor ovládá celý rozsah toho, o čem píše. Příliš mnoho citací, zejména, jestliže se v článcích těchto autorů opakují, je zbytečné a svědčí pro neseříznost práce. Sečtělý odborník také pozná, zda autor citované práce skutečně četl, nebo jen opsal z jiné práce (což není tak vzácné). Na tuto skutečnost se také vztahují výhrady a námitky týkající se zběžného užívání IF. Pro vyhodnocení práce je nutné ji přečíst a udělat si o ní vlastní závěry. Stojí to čas a není to snadné, a proto administrátorům a manažerům poslouží IF časopisu, v němž práce vyšla. Tyto časopisy s vysokým IF mají většinou tradici, a měly ji, ještě než JIF a JCR byly zavedeny. To je také okolnost, která mluví jednoznačně pro publikaci v našich prezidiálních časopisech. Mají nejen tradici, ale také svoji kulturu. Jejich úroveň je dobrá a je ji možno zvýšit. Ale vyžaduje to spolupráci autorů i čtenářů. O způsobu hodnocení je ještě třeba hovořit; a k této diskuzi je třeba shromáždit ty, kteří jsou ochotni spolupracovat, tj. ty, kteří se na ni připraví, aby neopakovali to, co bylo již řečeno, nýbrž přinesli podnětné návrhy. Tedy svolat spíše pracovní poradou, než reprezentativní shromáždění „ut aliquid fieri videatur“.

LITERATURA

1. Současnost a budoucnost českých lékařských časopisů. Čas. Lék. čes., 2003, 142, č. 5, Příloha s. 1-12.
2. Špála M.: Impakt faktor – dobrý sluha, ale špatný pán. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 69-78.

SJEZD

Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v ČR (VI. sympozium lékařských fakult ČR, Praha, 15. února 2006)

Dne 15. února se uskutečnilo v Akademickém klubu 1. LF UK ve Faustově domě na Karlově náměstí v Praze sympozium věnované výuce humanitních předmětů na lékařských fakultách. Sympozium bylo, tak jako každoročně, společnou akcí Ústavu pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK v Praze a Psychiatrické kliniky FN a LF UK v Plzni. Záštitu nad ním převzal děkan 1. LF UK v Praze prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA.

Letos byla diskutována dvě témata: 1) neuropsychoterapie a 2) výuka humanitních předmětů na lékařských fakultách v České republice. V rámci varia pak zcela závěrem pronesl zajímavou přednášku psycholog prof. J. Mareš z LF UK v Hradci Královém na téma zjišťování kvality života nemocných.

S termínem neuropsychoterapie se u nás zatím příliš nesetkáváme. Jeho

autorem je bernský psycholog K. Grawe a znamená průnik, tedy místo vzájemného setkání a ovlivňování psychologických věd a neurověd při léčbě poruch zdraví psychologickými prostředky. Termín má blízko ke kognitivním neurovědám, afektivním neurovědám, obecnějšími pojmy k neuropsychoterapii jsou biologická psychologie, případně neurobiologie. V prvním bloku neuropsychoterapie odeznělo šest příspěvků. Další tři sdělení byla věnována otázkám výuky humanitních předmětů na lékařských fakultách – a s potěšením jsme se dověděli, že v minulém roce na LF MU v Brně vznikl samostatný ústav psychologie, jenž se zde velmi iniciativně zabývá výukou psychologie a psychoterapie.

Níže uvádíme souhrny všech proslovených příspěvků tak, jak nám je zaslali jejich autorky a autoři.

Epileptóza a dynamické trauma

Faber J.

Neurologické oddělení FN Na Bulovce, Praha

Epileptózu chápeme jako zvláštní druh epilepsie (především parciální temporální), na jejímž etiopatogenetickém procesu se podílí nejen anatomicky a fyziologicky patrný epileptický fokus, ale i dynamické trauma a geneticky daná hypersenzitivní osobnost. Uvedené fyzické, psychické a genetické příčiny vedou ke komplexnímu klinickému obrazu. Klinicky dominují dva syndromy: parciální simplexní i komplexní epileptické paroxysmy, provokovatelné nejen biologickými (deprivace spánku, alkohol,

drogy, fotostimulace, endokrinní změny atd.), ale i psychickými podněty (hádky, úzkost, rozčilení atd.). Dalším dominantním syndromem jsou ataky nebo prolongované záchvaty dysforie, anxiety, panického děsu atd. Někdy se mohou oba výsledné dominantní syndromy (například simplexní epileptický záchvat a dysforie) vzájemně provokovat, a tak vyvolává jeden syndrom druhý a naopak.

Psychoterapie v zobrazovacích metodách CNS

Večeřová-Procházková A.

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Psychoterapie je úspěšnou metodou snižování emočního distresu. Studie zobrazování mozku přinášejí zatím důkazy o podobných změnách metabolismu mozku u depresí, stresových a traumatických poruch či poruch příjmu potravy. Funkční a strukturální důsledky působení stresu v CNS mají mít za následek klinické projevy stresových reakcí, s nimiž se setkáváme u pacientů, a to především hyperarousal, hypervigilitu, zvýšenou dráždivost a především poškození kognitivního zpracování vjemů. Na základě dosavadních vědeckých poznatků byl především nizozemskými autory formulován heuristický model neurobiologických mechanismů traumatu a retraumatizace. Při opakovaném nebo dlouhodobém traumatizujícím stresu dochází k funkční disociaci struktur limbického systému a následně k zesílenému kódování negativně emočně konotovaných vzpomínek a k verbálně – somatické disociaci.

Psychoterapeutické postupy různých směrů různým způsobem povzbuzují povědomí o emocích a s nimi souvisejících kognicích a prožitcích. Vědomé zpracování a přepracování emočních prožitků je klíčovým faktorem prevence relapsu depresivního onemocnění i například posttraumatické stresové poruchy. Současné studie zobrazovacích metod CNS přinesly důkazy pro to, že úspěšná psychoterapie vede k normalizaci metabolismu klíčových struktur CNS souvisejících s emočním zpracováním reality, především limbického systému a parahippocampálních oblastí, inzuly a prefrontální kůry. Za strukturu spojenou s vědomým propracováním emočních prožitků se v současnosti považuje pars anterior g. cinguli. Lze tedy říci, že dnes již nelze pochybovat o tom, že psychoterapie je schopná měnit fungování mozku. Naopak, psychoterapie podporuje funkci těch struktur CNS, které umožňují lépe se vyrovnávat s emocionální zátěží a efektivněji zpracovávat podněty vycházející ze současné reality.

Disociace a traumatický stres

Bob P.

Psychiatrická klinika a Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

Již ke konci 19. století popsal podrobně Pierre Janet charakteristické reakce na traumatický stres, které označil jako disociace. Disociace v tomto kontextu představuje proces, jenž vede k oddělení traumatické vzpomínky od hlavního proudu vědomí. Podle moderních výzkumů, které se začaly rozvíjet na počátku 80. let 20. století, existují přesvědčivé důkazy o tom, že působení stresu a traumatu nezůstává pouze v rovině

psychické, ale že psychický proces disociace je doprovázen celou řadou neurobiologických změn. Především jde o patologické změny v systému neuroendokrinním, imunitním a byly také popsány změny, které souvisejí s epileptiformními procesy a změnami interhemisférické interakce. Na straně druhé pocity bezpečí, klidu, vnitřního štěstí a pocit naplnění ovlivňují tyto neurobiologické procesy opačným směrem.

Vliv psychoterapie na mozek

Šusta M.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Současný výzkum v oblasti neurověd umožňuje formulaci nového pohledu na psychoterapii. Dosud dominantní pohled, založený na karteziánském dualismu, oddělujícím vědomí a mozek, dal vzniknout dvěma pohledům. První je používán experty na psychosociální otázky (a někdy i odpovědi), druhý představuje biologicky orientovaná věda o člověku. Tento postoj vedl k celé řadě předpokladů spojených s terapií duševních poruch a onemocnění. „Psychologicky založené“ poruchy jsou tedy léčeny psychoterapií, zatímco na poruchy „biologického původu“ je tu farmakoterapie. Tato dichotomie, vyznačující se nezpětnovazebním myšlením, které podniklo úspěšné tažení napříč všemi oblastmi lidského zkoumání, se usadila i v psychologii a psychiatrii. Výzkum přitom vede k jednoznačným závěrům o neoddelitelnosti mozku a vědomí – mentální stav vzniká v moz-

ku a subjektivní zkušenost zpětně ovlivňuje mozek a tvoří tak zpětnovazební systém. Genetický výzkum ukazuje, že jinak dobře fungující mendelovské principy dědičnosti nejsou spolehlivé v případě duševních chorob. Z toho lze vyvodit, že u psychiatrických onemocnění hrají také důležitou roli environmentální a vývojové faktory. Při pokusech na zvířatech bylo zjištěno, že synaptické spoje lze permanentně pozměnit a posílit regulací genové exprese spojené s učením se z okolního prostředí. Podobný vliv na mozek člověka může mít psychoterapie, kterou lze považovat také za jistý druh učení, a může vyvolat změny genové exprese a změnit sílu synaptických spojů. Příspěvek se věnuje systému biologie sociální interakce, blíže popisuje vliv psychoterapie na morfologii a fyziologii mozku a důsledkům kombinace psychoterapie a farmakoterapie.

Neurobiologické aspekty psychoterapie

Praško, J.

Psychiatrické centrum Praha 3. LF UK, Praha

Jak studie o zvířatech, tak klinický výzkum ukazují, že amygdala a paralimbické struktury mohou hrát důležitou roli v podmiňování strachu. Hyperexcitabilita limbických struktur a hypoaktivita prefrontální kůry je typickým nálezem v zobrazovacích metodách u úzkostných poruch, deprese, reakcí na stres, OCD a u emočně nestabilních pacientů. Paralimbické oblasti, jako je přední cingulum, hrají klíčovou roli v propojení kognicí a emocionálních stavů. Navíc kortiko-striato-thalamo-kortikální okruh může být důležitý pro revertenci příznaků a jejich nutkavý charakter. Léčba, která se zaměřuje na odstranění účinku podmiňového

strachu a jeho komponent v psychických, tělesných příznacích a v chování, je spojena se snížením excitability limbických struktur a se zvýšením aktivity prefrontálních oblastí mozku. Behaviorální přístupy, jako je systematická desenzibilizace nebo expoziční léčby, vedou k „odpodmiňování“ negativních emočních reakcí, které souvisejí zejména s implicitní pamětí (amygdala) a reorganizací kontextuálního strachu (hippocampus). Psychodynamické a kognitivní přístupy v léčbě, které explořují kontextuální vzpomínky, mohou stejný problém řešit na kortikální úrovni, zejména na prefrontální a temporální úrovni.

Úvod do neuroetiky

Payne J.

Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

Oblast etiky rozeznává dva druhy hodnotících soudů tak, že jeden a druhý převést nelze: Jeden z nich je vyhrazen pro rozhodování o prostředcích a druhý z nich je vyhrazen pro rozhodování o cílech lidského konání. Toto rozlišení se promítá do různých oblastí lidského života. Avšak žádná mentální aktivita se neděje ve vzduchoprázdnu, vyjádřeno jinak, je třeba

vždycky k ní najít neurofyziologické či dokonce anatomické koreláty s tím, že takové koreláty netvrdí nic o příčinných vazbách. Ve svém příspěvku se chci zaměřit na dva potenciální neuroanatomické kandidáty v mozku, které mají bezprostřední vztah k oběma druhům rozhodování a potažmo k lidské vůli.

Výuka medicíny dnes

Beran J.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Plzeň

Přednáška je výzvou k zamyšlení nad některými otázkami medicínského studia.

První téma představuje narůstající objem informací. Nové informace nelze jen přidávat, aniž by docházelo k eliminaci jiných. Další téma je spjato s interdisciplinární povahou medicíny. Interdisciplinární znamená, že do medicíny patří vedle přírodovědných oborů také skupina oborů humanitních – jako např. psychologie, sociologie, etika, filozofie a v neposlední řadě také právo a ekonomie. Jde o to, aby zastoupení přírodovědných a humanitních oborů ve výuce odpovídalo požadavkům současné medicíny. Obsah vzdělání tvoří vedle vědomostí také dovednosti a postoje. Zejména poslední dvě složky představují (např. při narůstajícím počtu studentů) v medicínské výuce potenciální slabinu. Vedle deklarovaného stu-

dijního programu formuje studenty specifický fenomén zvaný skryté kurikulum, které představuje třetí téma zahrnuté do této přednášky. Studenti získávají určité vědomosti, osvojují si některé dovednosti a vytvářejí si některé postoje bez přímého a záměrného vlivu svých pedagogů. Obsah skrytého kurikula se liší od obsahu oficiálně deklarovaného studijního programu. V blízké době bude zřejmě třeba u nás reagovat na požadavky Evropské unie a bude třeba přistoupit ke změnám obsahu a struktury studia. Základní myšlenky přednášky jsou v jejím závěru formulovány v podobě 3 „principů“.

1. princip zachování objemu informací, 2. princip vyváženosti přírodovědných a humanitních oborů (ve výuce a v praxi medicíny) a 3. princip dvou kanálů (manifestního a latentního) vedoucích ke vzdělání.

Výuka lékařské psychologie na LF MU v Brně

Bendová M., Janáčková L., Světlák M.

Ústav psychologie LF MU, Brno

Od září 2005 je výuka lékařské psychologie realizována na Ústavu psychologie LF MU. Tato se řídí danými potřebami lékařské fakulty, nicméně nás zajímalo, jaká je potřeba studentů, jejich očekávání a představy o výuce lékařské psychologie a nakonec, jaké je celkové hodnocení studentů po absolvování blokových stáží.

Autoři si dovoluji seznámit přítomné s výsledky naší ankety, kterou jsme provedli se 100 studenty 4. ročníku všeobecného lékařství a stomatology.

K získání dat jsme použili strukturovaný dotazník a dále pak nestrukturovaná písemná vyjádření každého studenta (anonymní) vypovídající o jejich očekávání i následném hodnocení komplexního výukového bloku.

K vyhodnocení bylo použito základní deskriptivní statistiky a metody obsahové analýzy. Výsledky vypovídají jednoznačně o tom, že většina studentů považuje výuku lékařské psychologie na lékařské fakultě za velmi

důležitou, ale z hlediska její délky (1 týden blokových stáží) za zcela nedostačující. V očekávání studentů konstatujeme především potřebu lépe porozumět sobě samým, lépe pochopit pacienta, naučit se efektivně komunikovat a získat více informací o speciálních tématech, jakými jsou například metody relaxační, hypnóza a její užití v lékařství a psychosomatická medicína. Často se objevila přání studentů co nejvíce zredukovat množství přednášené teorie a naopak klást důraz na praktický nácvik konkrétních dovedností budoucího lékaře a praxi. Z konkrétních dovedností pak preferují studenti především naučit se dobré komunikaci s pacienty a komunikaci při sdělování nepříznivých zpráv včetně sdělování nepříznivých diagnóz. I přes názory drtivé menšiny (celkem 2 studenti), kteří považují výuku psychologie za zcela zbytečnou, z naší ankety vyplynulo, že většina studentů vnímá výuku psychologie za vysoce potřebnou, přínosnou a osobně obohacující.

Paradigma výuky sociálního lékařství

Králová J., Gladkij I.

Ústav sociálního lékařství a zdravotní politiky LF UP, Olomouc

Sociální lékařství je vědní, medicínský a interdisciplinární obor, který se zabývá zdravím populace a péčí o zdraví ve společnosti. Ústav sociálního lékařství a zdravotní politiky LF UP v Olomouci přistupuje k výuce této disciplíny v rámci studijního programu Všeobecné lékařství celostně v intencích paradigmatu bio-psycho-sociálně-ekologického pohledu na člověka, na proces zdraví a nemoci, na lékařskou profesi a na systém zdravotní péče. Prostupujícím hlediskem je otázka kvality. Ústav zabezpečuje výuku předmětů, a to ve 3. ročníku Sociální lékařství

a lékařská etika, ve 4. ročníku volitelný předmět Klinická etika, v 5. a 6. ročníku předmět Sociální lékařství I a II. Sociální lékařství je součástí státní závěrečné zkoušky (Epidemiologie, Sociální lékařství, Zdravotnické právo).

Snažíme se průběžně mapovat názory, postoje a očekávání studentů jak k pacientovi, tak i ke své profesi, aby mohly být tyto poznatky využity v rámci výuky. Pomocí evaluace svých předmětů získáváme další zdroj inspirace pro naši výuku a další pedagogickou činnost.

Zjišťování minimální klinicky významné změny v kvalitě života

Mareš J.

Ústav sociálního lékařství LF UK, Hradec Králové

Výzkumy i klinické zkušenosti ukazují, že změny v ukazatelích kvality života mohou být sice významné ze statistického hlediska, ale z klinického hlediska mohou být nevýznamné. Někdy rovněž potřebujeme rozhodnout, zda změna dosažená léčbou, je u konkrétního pacienta (z jeho vlastního pohledu) opravdu tak účinná, jak si zdravotnický personál představuje. Vystává tedy závažná otázka: Jaký je minimální klinicky významný rozdíl v kvalitě života, který pacient subjektivně hodnotí jako zlepšení či zhoršení? Pro označování této nejmenší přípustné změny se používá několik termínů, nejčastěji minimální klinicky významný či smysluplný rozdíl. Nejde však jen o závažnost změny, ale také o její druhou stránku – praktickou rozpoznatelnost, zjistitelnost, postřehnutelnost, zachytitelnost. Tedy citlivosti jedince a citlivosti použitého nástroje na změnu.

V zásadě můžeme rozlišit tři typy rozdílů, které odpovídají třem typům metod, jež se používají při jejich stanovení: změna doložená (vnějším) kritériem, změna doložená přesností měřného nástroje, změna doložená kompozitně, tj. spojením obou přístupů. Nahlédneme-li do odborné literatury,

zjistíme, že byly už publikovány řádově stovky studií, které se snaží stanovit minimální klinicky významný rozdíl pro jednotlivé metody diagnostikující kvalitu života. Kromě toho jsme zaregistrovali tři směry zobecňujících úvah. Směr usilující vyjádřit obecnější zákonitost pomocí: 1. procentních hodnot, 2. pomocí velikosti účinku (effect size), 3. pomocí standardní chyby měření.

Jakkoli se zdá pojem minimální klinicky významný rozdíl pojmem teoreticky zajímavým a prakticky užitečným, skrývá v sobě množství úskalí, o nichž je třeba diskutovat. Jinak bude tento pojem prakticky v terénu rychle přijat jako jednoduché, „vědecky podložené“ vodítko, které usnadní složité rozhodování v klinických situacích, nebudou se zamýšlet nad problémy, které s ním souvisejí. K těmto problémům mj. patří: vztah mezi objektivně doložitelným zdravotním stavem jedince a jím uváděnou kvalitou života; vliv kontextu změny na uváděnou závažnost změny; vliv citlivosti použitého dotazníku na uváděnou závažnost změny; vliv směru změny (zlepšení, zhoršení) na závažnost změny.

Z předchozího přehledu plyne, že program VI. symposia byl bohatý a zajímavý, nesený v duchu biopsychosociálního přístupu v medicíně obohaceném o dimenzi duchovní a etologickou. Bylo konstatováno, že modulace biologických dějů při prevenci a léčbě poruch zdraví prostřednictvím psychiky a cílených psychologických zásahů není jen zkušeností kliniků, nýbrž je dnes fundováno také exaktně vědecky a výzkumně. O působení v opačném směru nebylo a není pochyb.

Symposia se účastnilo kolem čtyřiceti kolegů a kolegů ze všech lékařských fakult v České republice. Nechyběli mezi nimi ani studentky a studenti postgraduálního vzdělávacího oboru Lékařská psychologie a psychopatologie z 1. lékařské fakulty UK v Praze.

Při celkovém pohledu na výuku humanitních předmětů tak, jak ji spatříme v zrcadle šestileté historie konání symposií, lze vidět, že výuka lékařské psychologie, psychoterapie a lékařské etiky se stala pevnou a stále se rozvíjející součástí lékařského curricula na všech lékařských fakultách v České republice.

prof. PhDr. Jan Vymětal
Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK
128 08 Praha 2, Karlovo nám. 40
e-mail: vymej@1lf.cuni.cz

doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
323 00 Plzeň, Alej Svobody 80
e-mail: beran@fnplzen.cz

Ovlivnění časných rizikových faktorů vaskulárních komplikací u diabetu mellitu 1 typu

Z triády diabetických komplikací – diabetické retinopatie, diabetické nefropatie a diabetické polyneuropatie víme o posledně jmenované komplikaci dosud relativně nejméně. Poškození periferního nervového systému u diabetiků je komplikovaný proces. Neuropatie se dělí na dvě hlavní skupiny, na fokální neuropatii a generalizovanou neuropatii. Fokální neuropatie zahrnuje mononeuropatie jako syndrom karpálního tunelu, obrnu peroneálního nervu, obrnu n. oculomotorius a proximální nervové

poruchy (např. diabetická amyotrofie). Pokud jde o generalizovanou neuropatii je diabetická senzomotorická polyneuropatie zdaleka nejčastější generalizovanou neuropatií mezi neurologickými komplikacemi diabetu. Obvykle zjednodušený termín „diabetická neuropatie“ znamená „diabetickou senzomotorickou neuropatii“.

Diabetická neuropatie je ve skutečnosti polyneuropatií vzhledem k difuznímu poškození všech periferních nervových vláken – motorických, sensorických a autonomních. Onemocnění obvykle začíná jako generalizovaná a asymptomatická dysfunkce periferních nervů v závislosti na délce postižených nervů. Nervové poškození je charakterizováno nejprve ztrátou sensorické funkce a později motorické funkce

v rukavicové či punčochové distribuci. Syndrom polyneuropatie může progredovat v syndrom autonomní dysfunkce. Sem patří gastroparéza, srdeční autonomní neuropatie a erektilní dysfunkce.

Ať už je spojena s autonomními rysy nebo nikoli, diabetická periferní neuropatie má hluboký význam, neboť podmiňuje další závažné zdravotní důsledky včetně kožních ulcerací dolních končetin, gangrén a obtížného hojení ran.

Literatura:

Perkins, B. A., Bril, V.: Early Vascular Risk Factor Modification in Type 1 Diabetes. N. Engl. J. Med., 2005, 352, s. 408-409.

O. Louthan

OSOBNÍ ZPRÁVY

**NEUVĚŘITELNÉ JUBILEUM
PROF. MUDr. dr. med.h.c.
ZDEŇKA DIENSTBIERA,
DrSc.**

V májových dnech se dožívá významného výročí předseda Ligy proti rakovině, čestný člen Společnosti pro radiobiologii a krizové plánování České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, prof. MUDr. Dr. med.h.c. Zdeněk Dienstbier, DrSc.

Narodil se před 80 lety – 30. května v Chrudimi. Promoval na lékařské fakultě Karlovy univerzity v Praze v roce 1950. Po promoci pracoval na I. interní klinice Všeobecné nemocnice v Praze jako sekundář, vědecký aspirant a později jako odborný asistent.

V roce 1955 se stal kandidátem lékařských věd v oboru interní medicíny, habilitoval v roce 1960 jako docent radiobiologie, v roce 1964 obhájil doktorskou práci v oboru patofyziologie, o rok později byl jmenován profesorem nukleární medicíny. Atestaci z vnitřního lékařství složil v roce 1956, z oboru nukleární medicíny v roce 1968.

V roce 1957 byl vyzván tehdejší děkanem FVL UK, prof. MUDr. Tomášem Trávníčkem, CSc., aby převzal vedení Fyzikálního ústavu. Jako přednosta vybudoval v průběhu let špičkové univerzitní pracoviště, na kterém vedle tradiční biofyziky byla pěstována radiobiologie, radiofarmakologie, hematatoonkologie, experimentální onkologie, radiochemie. Vybudoval dvě oddělení nukleární medicíny jako jedny z prvních v Československu ve spolupráci se zahraničními pracovišti. Na FVL UK zavedl se spolupracovníky výuku nukleární medicíny a vydal první učebnici oboru. Inicivoval a vedl jednu z prvních kliniky sledovaných studií, kde se mezioborově soustředili na diagnostiku a léčbu Hodgkinských lymfomů. Úspěšnost výsledků lze dokumentovat souborem 50 dětí od vyléčených pacientek s touto diagnózou a 75% přežitím léčených nemocných po deseti a více letech.

Radiobiologicky orientovaná vědecká práce jubilanta nešla pozorností představitelům tehdejší československé armády. Hrozba zneužití jaderných zbraní způsobila velký rozmach radiobiologických studií s cílem minimalizovat jejich ničivé účinky. V Brně vznikl Biofyzikální ústav ČSAV (založený prof. MUDr. Ferdinandem Herčíkem, DrSc.), orientovaný na základní výzkum. Pro analýzu účinků ionizujícího záření na úrovni organismu s předpokládaným klinickým využitím vytváří Zdeněk Dienstbier s podporou Státní plánovací komise vynikající radiobiologické centrum na bázi katedry biofyziky a nukleární medicíny. Ve funkci předsedy řídící pracovní skupiny Z 10 vedl rozsáhlý mezirezortní výzkum ochrany proti účinkům jaderných



zbraní u vojsk a obyvatelstva až do roku 1975, kdy tuto funkci převzala katedra vojenské radiobiologie Vojenského lékařského a doškolovacího ústavu Jana Evangelisty Purkyně v Hradci Králové, vedená plk. prof. MUDr. Milanem Dostálem, CSc.

Ústav, později již Katedru a ústav biofyziky a nukleární medicíny FVL UK, jedno z největších univerzitních pracovišť, vedl Zdeněk Dienstbier déle než 33 let. V 65 letech (v roce 1991) odchází do starobního důchodu, ale rozhodně ne do penze. Zůstává na zkrácený pracovní úvazek v rámci laboratoře pro patofyziologii krve a jater při I. interní klinice do roku 1996 a ještě nyní má zkrácený pracovní úvazek v Nemocnici Sv. Alžběty s. r. o. v Praze 2, Na Slupi, kde monitoruje nemocné léčené pro morbus Hodgkin.

Obdivuhodná je i jeho publikační činnost. Je autorem či spoluautorem více než 500 odborných článků, z toho třetinu v zahraničních časopisech. Vydal sám nebo se spolupracovníky 14 monografií a učebnic a je autorem nebo spoluautorem odborných kapitol v 17 monografiích, z nichž 12 vyšlo cizojazyčně. Publikoval 9 populárně vědeckých knih a uveřejnil 3 knihy vzpomínek s autobiografickými prvky. Za mimořádné úspěchy v oblasti vědy mu byla prezidentem republiky 1967 udělena Státní cena K.G.. V roce 1987 mu byl udělen čestný doktorát na Humboldtově univerzitě v Berlíně.

Byl předsedou a později úřadujícím místopředsedou vědecké rady ministerstva zdravotnictví, členem kolegia ministra, hlavním odborníkem pro obor nukleární medicíny, členem biologického a lékařského kolegia Československé akademie věd. Byl rovněž proděkanem FVL (1960–1963) a prorektorem Karlovy univerzity (1964–1969). Byl prezidentem Evropské společnosti pro radiobiologii a viceprezidentem Evropské společnosti nukleární medicíny a dlouholetým předsedou Československé společnosti

nukleární medicíny a radiační hygieny ČLS JEP. Významné bylo jeho členství v Mezinárodní organizaci lékařů proti jaderné válce (IPPNW)

Neméně záslužná je i jeho práce v čele Ligy proti rakovině, dobrovolné neziskové humanitární organizace, ve které působí od roku 1990.

Jubilant je nositelem desítek univerzitních a fakultních a institucionálních medailí, mezi jinými medaile UK k 550 letům upálení Mistra Jana Husa, dvou Purkyňových medailí České lékařské společnosti JEP, J. B. Guotha, Slovenské lékařské společnosti k 150. výročí jejího založení, Hevesyho medaile maďarské společnosti nukleární medicíny, Ústavu pro doškolování lékařů v Moskvě, Hlavního města Prahy a FVL UK v Praze. Byla mu udělena medaile ke 650 letům založení univerzity.

Je čestným členem domácích a zahraničních společností. Namátkou jmenujme: Československé lékařské společnosti JEP, Československé společnosti nukleární a radiační hygieny ČLS JEP, Československé onkologické společnosti ČLS JEP, Radiobiologické společnosti ČLS JEP, Slovenské lékařské společnosti, České společnosti nukleární medicíny, Všesvazové společnosti radiologů SSSR, Ústavu pro doškolování lékařů v Moskvě, Onkologického centra Akademie lékařských věd v Moskvě, Polské radiologické společnosti, Bulharské onkologické společnosti, Radiologické společnosti NDR, Palackého univerzity v Olomouci, Lékařské fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě, Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové, Institutu pro další vzdělávání lékařů, Fakulty jaderné a fyzikální ČVUT, ČSAV, Humboldtovy university Berlin, Onkologického ústavu ve Varšavě.

V roce 2005 převzal medaili Českého svazu bojovníků za svobodu (za aktivní účast v Pražském povstání). V roce 2005 mu bylo předáno čestné občanství rodného města Chrudimi.

Co napsat závěrem? Prof. MUDr. Dr. med.h.c. Zdeněk Dienstbiera, DrSc. jsme vždy znali a vážili si ho jako neúnavného špičkového vědeckého pracovníka, který nikdy nedal vydechnout sobě ani nám, svým podřízeným, vynikajícího manažera, trpělivého učitele. K nemocným byl vždy přívětivý, uměl jim naslouchat. Je výborným společníkem, byl duší řady mezinárodních konferencí. Mezi jeho životní lásky patří myslivost, je znám i jako mistr kuchař a znalec dobrého vína. Nic lidského mu není cizí.

Věříme, že všechny tyto vlastnosti jej budou doprovázet v jeho životě ještě dlouho.

*doc. RNDr. Pavla Poučková, CSc.,
doc. MUDr. Leoš Navrátil, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Kuna, DrSc.*

*370 01 České Budějovice, Matice školské 17
e-mail: leos.navratil@volny.cz*

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

**GERTY THERESA
RADNITZOVÁ-CORIOVÁ
A CARL FERDINAND CORI**

(15. srpna 1896 – 26. října 1957
a 5. prosince 1896 – 20. října 1984)

Pouze jednou ve 20. století došel ve světě nejprestižnějšího uznání někdo z učitelů nebo absolventů pražských lékařských fakult; rovněž pouze jednou byl takto oceněn někdo z lékařů narozených na území dnešní České republiky. Obojí naráz se přihodilo v roce 1947, kdy Nobelovu cenu za medicínu získali pražští rodáci a zároveň absolventi pražské německé lékařské fakulty, manželé Carl Ferdinand Cori a Gerty Theresa Radnitzová-Coriová.

Gertini předkové byli staletými obyvateli pražského židovského ghetta. Narodili se tu ještě tři z prarodičů – řezník Marcus Moses Radnitz i zlatník Moses Hermann Neustadt a jeho žena Bertha Raudnitzová. Jen babička Amalie Woltárová přišla na svět v Libni (připojené k Praze až v roce 1901). Její syn Otto Radnitz, disponent firmy „N. Hellmann“, si vzal Marthu Neustadtlovou a měli spolu tři dcery. Nejstarší Gerty Theresa se narodila 15. srpna 1896 v Petřské 25 (nyní 29) v pražském Novém Městě. Do deseti let byla vyučována doma, od roku 1906 navštěvovala dívčí lyceum. Zamilovala si chemii, po maturitě na reálném gymnáziu v Děčíně (1914) se však tato praneteř profesora pediatrie Roberta Wolfa Raudnitze zapsala na pražské německé lékařské fakultě.

Tu jí hned v prvním semestru objevil chemii podobně posedlý Carl Ferdinand Cori, narozený 5. prosince 1896 v Salmovské 6 v Novém Městě, katolík s předky ze všech koutů monarchie: Kastenzholzové byli sedmihradští Sasové, Pizzighelliové pocházeli ze severní Itálie, z Kotorských Lipičů vynikli Franz Wilhelm Lippich, profesor interny ve Vídni, a jeho syn Ferdinand Lippich, profesor fyziky v Praze;

František Martin z podorlických Pelclů se stal prvním profesorem české řeči a literatury na pražské univerzitě a národním buditelem; potomek hraběte uprchlého z Církevního státu, jindřichohradecký obroční Josef Cori, vzal si Pelclovu dceru. Jejich syn Eduard Cori vedl městskou kancelář v Mostě a jeho syn Carl Isidor Cori vystudoval v Praze medicínu, věnoval se však zoologii a oženil se s Marií Lippichovou; v roce 1898 převzal vedení mořské zoologické stanice v Terstu a vzal rodinu s sebou. Na stanici prožil Carl Ferdinand celé dětství až do maturity (1914), po níž odešel do Prahy studovat medicínu. Ve třetím ročníku byl v roce 1916 odveden k sanitnímu oddílu na italskou frontu, před koncem války se však vrátil a studium dokončil jen s malým zpožděním za Gerty. Po promoci (1920) spolu opustili Prahu (kam se po válce vrátil i otec Cori, pozdější dvojnásobný rektor pražské německé univerzity), aby proti vůli rodičů uzavřeli ve Vídni sňatek. Chtěli tam zakotvit natrvalo, ale bídné poměry v metropoli rozvrácené monarchie (u Gerty hrozila z podvýživy ztráta zraku) i projevy antisemitismu je přiměly k odchodu do USA (1922), kde ve Státním ústavu pro výzkum zhoubných nádorů v Buffalo (1922–1931) i na Washingtonově univerzitě v Saint Louis (od roku 1931) našli dobré podmínky k životu i k výzkumu metabolismu sacharidů, jehož výsledky zachytili v publikacích jako Glycogen Formation in the Liver from d- and l- Lactic Acid (oba, J. Biol. Chem., 1929, 81, s. 389 až 403), Mammalian Carbohydrate Metabolism (Carl, Physiol. Rev., 1931, 11, s. 143-275), The Enzymatic Conversion of Glucose-1-Phosphoric Ester to 6-Ester in Tissue Extracts (Carl, J. Biol. Chem., 1938, 124, s. 543-555), Glycogen Structure and Enzyme Deficiencies in Glycogen Storage Disease (Gerty, Harvey Lectures, 1952–1953, 48, s. 145-171).

Do dějin biochemie vešel objev glukóza-1-fosfátu, brzy v celém světě zvaného ‚Cori

ester‘, s průkazem jeho role jako meziprojektu štěpení glykogenu (1936); objev přeměny glukóza-1-fosfátu v glukóza-6-fosfát (1938); izolace a purifikace fosforylázy odpovědné za katalýzu konverze glykogenu v glukóza-1-fosfát (1942); syntéza glykogenu ve zkumavce (1943) – podle Theorella „nepochybně jeden z nejskvělejších výkonů v moderní biochemii“. Tyto dílčí kroky pak vedly k objevu celé metabolické dráhy, známé dnes na celém světě jako ‚Cori cycle‘ (v českém písemnictví často nesprávně ‚Coriho cyklus‘, ‚Coriho ester‘ i ‚Coriho nemoc‘).

Uprostřed této práce porodila čtyřicetiletá Gerty syna Carla Thomase (1936) a hned se zas vrátila do ticha saintlouiské laboratoře – daleko od Prahy, ze které sestra Charlotta v roce 1939 včas prchla a kde těsně před vpádem nacistů stihl otec Otto Radnitz aspoň zemřít doma, zatímco matku Marthu čekal v roce 1942 transport a po dvou měsících smrt v Terezíně. Sestra Hilda, provdaná za vojáka wehrmachtu, se dožila odsunu (1946) stejně jako všichni členové Carlůva rodu (Coriové skončili ve Vídni, Lippichové v Mnichově).

V roce 1947 dostali manželé Coriovi „za svůj objev průběhu katalytické konverze glykogenu“ Nobelovu cenu za medicínu (Gerty po nepřetržitě řadě padesáti mužů jako první a až do roku 1977 jediná žena). Podělili se o ni s Bernardem Albertem Houssayem, oceněným „za svůj objev významu hormonů předního laloku hypofýzy pro metabolismus cukrů“. Tehdy už paní Coriová churavěla, ale zhoršující se chorobě vzdorovala při pilné práci ještě deset let – do 26. října 1957. Po její smrti působil Carl Ferdinand na Harvardově univerzitě a zemřel 20. října 1984 v Cambridge ve státě Massachusetts.

MUDr. Pavel Čech

SVI – Kabinet dějin lékařství 3. LF UK

100 00 Praha 10, Ruská 87

e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz



*Nesmíme se zlobit a trpět kvůli tomu,
že nejsme známí.
Spíše musíme usilovat o to,
abychom stáli za poznání.*

KONFUCIUS