

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2007, č. 4, s. 305–428
CLC EAL 146 (4)
305–428 (2007)

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

ROČNÍK 146/2007, č. 4

VEDOUcí REDAKTOR

Doc. MUDr. Petr Bartůněk, 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 581, 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
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Martin Vízek, 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

Aktuální téma	
<i>Hejčl A., Bartoš R., Humhej I., Bolcha M., Bejšovec D., Procházka J., Sameš M.:</i> Dekompresivní kraniektomie v léčbě posttraumatického edému mozku a přínos nových monitorovacích metod 307	
Komentář <i>Zvěřina E.</i> 312	
Přehledové články	
<i>Jerie P.:</i> Milníky kardiiovaskulární terapie. II. Digitalis 314	
<i>Škarvan K.:</i> Peroperační beta-blokáda 321	
<i>Špásová I.:</i> Adjuvantní chemoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu 329	
<i>Vecka M., Žák A., Tvrzická E.:</i> Rostlinné steroly jako funkční potraviny 337	
<i>Novotný L., Bencko V.:</i> Asociace genotypu s nemocí a odhalování jejich prostředím ovlivnitelných příčin: využití principu mendelovské randomizace 343	
Původní práce	
<i>Trnka L., Wallenfels J.:</i> Jak pokračovat v dalším zdlouhání tuberkulózy u nás? ... 351	
Komentář <i>Homolka J.</i> 355	
<i>Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Jáchymová M., Janíková L., Staňková B., Slabý A., Zeman M.:</i> Faktory ovlivňující ukazatele homeostázy cholesterolu u metabolického syndromu 357	
<i>Vitek L., Leniček M., Zelenka J., Kalousová M., Staňková B., Novotný L., Schreiber P., Zima T., Žák A.:</i> Vztah mezi dietním příjmem alkoholu a některými metabolickými a kardiiovaskulárními rizikovými faktory u zdravých mužů 367	
<i>Janíková-Obořilová A., Mayer J., Dvořáková D., Mejstřík P., Navrátil M., Vášová I., Křen L., Matuška M.:</i> Praktické aspekty a reálný klinický význam sledování t(14;18) v periferní krvi pacientů s folikulárním lymfomem 374	
Komentář <i>Trněný M.</i> 381	
<i>Kolek M., Brát R.:</i> Efekt chirurgické léčby fibrilace síní na dosažení a udržení sinusového rytmu u nemocných postupujících sdružený kardiokirurgický výkon – krátkodobé výsledky 383	
Komentář <i>Lindner J.</i> 392	
Komentář <i>Táborský M.</i> 394	
<i>Polák F., Lipš M., Bedřichová H., Kříž P., Pařízek A.:</i> Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícími těhotenstvím 396	
Kazuistika	
<i>Olosová A., Láryšová I., Zaoral T., Bakhtary A.:</i> Paracetamol u dětí – nejen lék, ale i jed 401	
Komentář <i>Novák I.</i> 405	
<i>Svobodová I., Bělohávek J., Grünfeldová H., Linhart A.:</i> Indikace k uzavěru perzistujícího foramen ovale u nemocných s plicní hypertenzí a proběhlou paradoxní embolizací 407	
Dějiny lékařství	
<i>Hlaváčková L.:</i> Arnold Pick – přednosta Německé psychiatrické kliniky v Praze ... 411	
<i>Lukáš K.:</i> Tucet eponymů (+1) 413	
Dopisy čtenářů	
<i>Křížek G. O.:</i> Ohlédnutí se za anatomii 418	
<i>Horák J.:</i> Eli Moschowitz 420	
Sjezdy	
<i>Brdička R.:</i> Výjimečnost genetického testování a jeho nálezů – genetických informací a také trochu zpráva z jednání organizace PHGEN – Public Health Gen(et)omi)cs 421	
Zprávy 422	
Osobní zprávy 423	
Knihy 320, 328, 336, 356, 400, 426	
Laureáti Nobelovy ceny	
<i>John C.:</i> Ilja Iljič Mečnikov 427	
<i>Lokaj J.:</i> Mečnikovské inspirace 428	

CONTENTS

(No. 4, 6th April 2007) Journal of Czech Physicians

Topic	
<i>Hejčl A., Bartoš R., Humhej I. et al.:</i> Decompressive Craniectomy in the Treatment of Posttraumatic Edema and the Contribution of new Diagnostic Methods 307	
Commentary <i>Zvěřina E.</i> 312	
Review Articles	
<i>Jerie P.:</i> Milestones of Cardiovascular Pharmacotherapy: II. Digitalis 314	
<i>Škarvan K.:</i> Perioperative Beta-blockade 321	
<i>Špásová I.:</i> Adjuvant Chemotherapy in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer 329	
<i>Vecka M., Žák A., Tvrzická E.:</i> Phytosterols as a Functional Food 337	
<i>Novotný L., Bencko V.:</i> Genotype – Disease Association and Possibility to Reveal Environmentally Modifiable Disease Causes: The Use of Mendelian Randomization Principle 343	
Original Articles	
<i>Trnka L., Wallenfels J.:</i> How to Continue in the Treatment of Tuberculosis in the Czech Republic? 351	
Commentary <i>Homolka J.</i> 355	
<i>Žák A., Vecka M., Tvrzická E., Jáchymová M., Janíková L., Staňková B., Slabý A., Zeman M.:</i> Factors Modulating Parameters of Cholesterol Homeostasis in the Metabolic Syndrome 357	
<i>Vitek L., Leniček M., Zelenka J., Kalousová M., Staňková B., Novotný L., Schreiber P., Zima T., Žák A.:</i> Relation Between Alcohol Intake and Some Metabolic and Cardiovascular Risk Factors in the Healthy Men 367	
<i>Janíková-Obořilová A., Mayer J., Dvořáková D., Mejstřík P., Navrátil M., Vášová I., Křen L., Matuška M.:</i> Practical Aspects and Clinical Value of t(14;18) Monitoring in Peripheral Blood of the Follicular Lymphoma Patients 374	
Commentary <i>Trněný M.</i> 381	
<i>Kolek M., Brát R.:</i> Effect of Surgical Treatment of Atrial Fibrillation on the Attainment and Maintenance of Sinus Rhythm in Patients Undergoing Concomitant Cardiac Surgery – Short-term Results 383	
Commentary <i>Lindner J.</i> 392	
Commentary <i>Táborský M.</i> 394	
<i>Polák F., Lipš M., Bedřichová H., Kříž P., Pařízek A.:</i> The Use of Thrombelastography in Evaluation of Coagulation in Females with Physiological or Pathological Gravidity 396	
Case Report	
<i>Olosová A., Láryšová I., Zaoral T., Bakhtary A.:</i> The Use of Paracetamol in Children – Benefits and Risks 401	
Commentary <i>Novák I.</i> 405	
<i>Svobodová I., Bělohávek J., Grünfeldová H., Linhart A.:</i> Indication to Occlusion of Patent Foramen Ovale in Patient with Pulmonary Hypertension after a Cardioembolic Stroke 407	
History of Medicine	
<i>Hlaváčková L.:</i> Arnold Pick – the Head of German Psychiatric Clinic in Prague 411	
<i>Lukáš K.:</i> Dozen of Eponyms (+1) 413	
Letters from Readers	
<i>Křížek G. O.:</i> A Reminiscence Pertaining to the History of Medical Anatomy and Its Education in Prague within the Last 50 Years 418	
<i>Horák J.:</i> Eli Moschowitz 420	
Congresses	
<i>Brdička R.:</i> Exceptionality of the Genetic Testing and of Its Findings – Genetic Information and News from the PHGEN Public Health Gen(et)omi)cs Agenda 421	
News 422	
Personal News 423	
Books 320, 328, 336, 356, 400, 426	
Nobel Prize Laureates	
<i>John C.:</i> Ilja Iljič Mečnikov 427	
<i>Lokaj J.:</i> Mečnikov's Inspirations 428	

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2007

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůnek, 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 prof. MUDr. Jirí Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz.

Rukopis předán do výroby dne 4. 2. 2007. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné 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

AKTUÁLNÍ TÉMA

Dekompresivní kraniektomie v léčbě posttraumatického edému mozku a přínos nových monitorovacích metod

¹Hejčl A., ¹Bartoš R., ¹Humhej I., ¹Bolcha M., ²Bejšovec D.,
²Procházka J., ¹Sameš M.

¹Neurochirurgické oddělení Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem

²Anesteziologicko-resuscitační oddělení Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem

SOUHRN

Autoři předkládají kazuistiku nemocného s traumatickým postižením mozku komplikovaným rozvojem maligního posttraumatického edému řešeného bilaterální dekompresivní kraniektomií při selhání konzervativní terapie. Dále diskutují dnešní pohled na chirurgickou terapii v řešení posttraumatického edému mozku a přínos nových diagnostických metod v diagnosticko–terapeutickém algoritmu sekundárního postižení mozku.

Klíčová slova: poranění mozku, edém mozku, dekompresivní kraniektomie, tkáňová oxymetrie, mikro-dialýza.

SUMMARY

Hejčl A., Bartoš R., Humhej I. et al: Decompressive Craniectomy in the Treatment of Posttraumatic Edema and the Contribution of new Diagnostic Methods

The authors present a case report of a young male who suffered a brain injury complicated with malignant posttraumatic edema managed with bilateral decompressive craniectomy after conservative treatment failure. They further discuss current surgical approach to posttraumatic brain edema and contribution of new diagnostic methods in secondary brain damage management.

Key words: traumatic brain injury, brain edema, decompressive craniectomy, tissue oxymetry, microdialysis. *He.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 307–312.

Traumata jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích, kam se řadí i Česká republika. Trauma mozku patří v této kategorii k těm nejzávažnějším. Nejčastěji postiženou věkovou skupinou jsou mladí lidé, převážně pak muži, ve věku 20–30 let, což souvisí s aktivním životním stylem těchto jedinců (automobilismus, sporty, alkohol). Mortalita mozkových traumat se v České republice v 90. letech minulého století pohybovala kolem 20/100 000 obyvatel; tyto údaje se shodují se zahraničními (1). Traumatické poranění mozku je příčinou úmrtí v nemocnici ve 2/3 případů u mladých lidí (2).

Zvýšený intrakraniální tlak (ICP) je nejčastější příčinou smrti u pacientů s poraněním mozku (3). Mezi hlavní nejčastější příčiny elevace ICP u traumat patří intrakraniální hematomy (extra- i intraaxiální), kontuzní ložiska či difuzní edém mozku. Jedinci s posttraumatickým edémem mozku jsou ohroženi rozvojem sekundárního poškození té části mozkové tkáně, která nebyla zničena primárním traumatem. Cílem péče o tyto pacienty je tedy prevence sekundárního

postižení mozkové tkáně. Dnešní léčba pacientů s posttraumatickým edémem mozku a rezultující intrakraniální hypertenzí je stále předmětem živé diskuze. Jestliže hovoříme slovníkem medicíny založené na důkazech („evidence-based medicine“), pak je nutné konstatovat, že většina terapeutických kroků nespĺňuje kritéria „Class 1 evidence“.

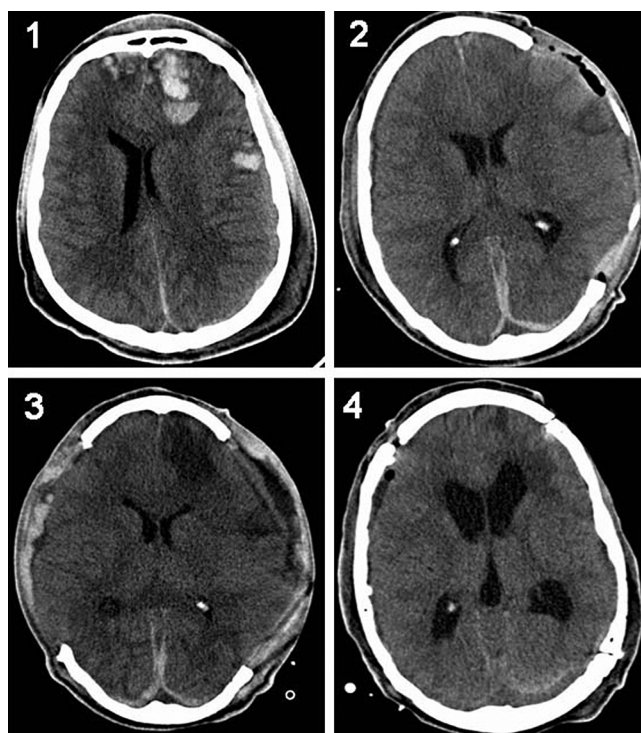
K tomu, abychom mohli co nejefektivněji léčit (zabránit sekundárnímu postižení mozku), je nutné znát stav poškozené tkáně. U pacientů s těžkým poraněním mozku, kteří jsou v bezvědomí, jsme odkázáni na omezenou klinickou monitoraci, opakované vyšetření počítačovou tomografií (CT) a z invazivních metod pak hlavně monitoraci intrakraniálního tlaku. Mezi relativně nové diagnostické metody patří měření tkáňové oxymetrie a tkáňového metabolismu (mikrodialýza). Díky jejich aplikaci získáváme podrobnější informace o stavu určitých oblastí mozku. Tím dostáváme velmi rychlou zpětnou vazbu o efektu léčby na mozkovou tkáň. Výsledkem pak může být včasné a individuální nastavení poskytované léčby.

Cílem práce je dokumentovat pomocí kazuistiky a následné diskuze dnešní pohled na dekompresivní kraniektomii u kraniocerebrálních traumat. Ve druhé části se pak práce zaměřuje na nové invazivní diagnostické metody (tkáňová oxymetrie, mikrodialýza) neurointenzivní medicíny a jejich přínos pro diagnosticko–terapeutický algoritmus edému mozku.

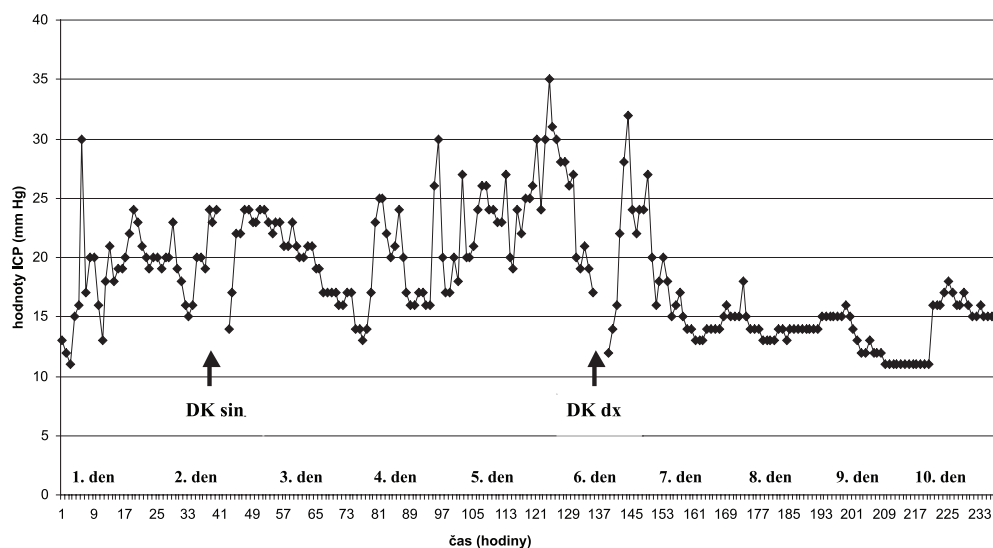
KAZUISTIKA

Dvacetiletý mladík byl sražen na svém motocyklu automobilem. Při příjezdu rychlé záchranné služby byl na místě v hlubokém bezvědomí, dle hodnocení na glasgowské škále (GCS = 6), zaintubován a převezen do spádové okresní nemocnice. Dle vstupního vyšetření se jednalo o polytrauma s dominujícím postižením mozku. Vstupní CT mozku prokázalo edém mozku s přetlakem středočárových struktur 7 mm doprava a frakturu levé pyramidy (obr. 1). Pacient byl převezen na ARO oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem. Při vstupním neurologickém vyšetření po převozu se stav vědomí neměnil (GCS = 6). Do pravého frontálního laloku bylo aplikováno ICP čidlo, počáteční hodnoty se pohybovaly kolem 15 mmHg. Pacient byl tlumen a řízeně ventilován, antiedematózní terapie byla podávána bolusově (20% mannitol) při elevaci hodnot ICP nad 20 mmHg (graf 1). Kontrolní CT následující den prokázalo několik hemoragických kontuzí na bázi frontálních laloků a fronto–temporálně vpravo. Hodnoty ICP postupně progredovaly a pohybovaly se v rozmezí 18–25 mmHg i přes tlumení a antiedematózní terapii. Bylo proto rozhodnuto o provedení dekompresivní kraniektomie vlevo. Po výkonu došlo k poklesu ICP až na 14 mmHg, kontrolní CT mozku pak prokázalo uvolnění bazálních cisteren. Nicméně postupně došlo opět k progresi a hodnoty ICP se během následujících dnů opět pohybovaly v hodnotách převážně 18–25 mmHg, byly zaznamenány i opakované vzestupy na 30–35 mmHg. Tyto hodnoty se nedařilo korigovat ani při nasazení barbiturátové-

ho kómatu (kontinuální dávka thiopentalu 2 g v 50 ml/5 ml za hodinu + bolusy při vzestupech nad 25 mmHg). Bylo provedeno kontrolní CT mozku (5. den hospitalizace), které prokázalo progresi nálezu intrakraniálně, difúzní edém mozku s obliterací bazálních cisteren. Po dohodě s anesteziology



Obr. 1. 1. Vstupní CT mozku, patrné kontuzní změny v levém frontálním laloku, přetlak středočárových struktur doleva o 7 mm
2. Kontrolní CT mozku 1. den po levostranné dekompresivní kraniektomii, patrné srovnání přetlaku středočárových struktur
3. Kontrolní CT mozku po pravostranné dekompresivní kraniektomii
4. CT mozku po provedení oboustranné kranioplastiky (navrácení kostních plotének), patrné rozšíření komorového systému při posttraumatických atrofických změnách parenchymu mozku



Graf 1. Průběh hodnot intrakraniálního tlaku při ICP monitoraci
DK sin – levostranná dekompresivní kraniektomie, DK dx – pravostranná dekompresivní kraniektomie

jsme tedy přistoupili k provedení pravostranné dekompresivní kraniektomie. Po výkonu poklesly hodnoty ICP na 12 mmHg a kontrolní CT mozku následující den prokázalo opětovné uvolnění bazálních cisteren. Šestý den došlo ještě ke 2 epizodám vzestupu ICP nad 25 mmHg. Od 7. dne hospitalizace se pak ICP ustálilo na hodnotách 11–18 mmHg. Desátý den bylo ICP čidlo vyjmuté, hodnoty ICP byly 15 mmHg. Třináctý den CT mozku potvrdilo regresi edému, subdurální prostory v oblasti ektoí se naplnily likvorem. Pacient byl přeložen zpět do spádové nemocnice. Kontrolní CT mozku o měsíc později ukázalo regresi edému, nicméně došlo k rozvoji subdurálních likvorových kolekcí. Byla provedena transkutánní punkce a následně bylo rozhodnuto o navrácení kostních plotének oboustranně. Pacient byl po převozu na neurochirurgické oddělení spontánně ventilující, lucidní (GCS = 12), intermitentně vyhověl, nicméně sociální kontakt byl minimální. Bez komplikací byly navráceny obě kostní ploténky. Pacient byl přeložen v nezměněném stavu na rehabilitační oddělení Masarykovy nemocnice. Po dalších několika měsících strávených na rehabilitačním oddělení a neurologickém oddělení spádové nemocnice a po velkém úsilí matky se jeho stav postupně zlepšoval a jeho sociální aktivity se rozšiřovaly. Zpočátku spolupracoval s matkou, postupně i se zdravotnickým personálem, poté komunikoval přes mobilní telefon a nakonec se začal zapojovat se do běžných denních činností. Po roce se dostavil na kontrolu na neurochirurgickou ambulanci bez patrných známek mentálního či sociálního handicapu. I kosmetický defekt po oboustranné dekompresivní kraniektomii byl minimální.

DEKOMPRESIVNÍ KRANIEKTOMIE V TERAPII POSTTRAUMATICKÉ INTRAKRANIÁLNÍ HYPERTENZE

V roce 1977 popsal Miller 100% úmrtnost u pacientů s intrakraniálním tlakem vyšším než 20 mmHg, který nereagoval na konzervativní terapii (3). Přestože tento článek vyšel před 30 lety, je téma léčby posttraumatické intrakraniální hypertenze stále otevřené. Mezi terapeutické kroky užívané v léčbě intrakraniální hypertenze u těžkých traumat mozku patří: analgesedace, elevace horní poloviny těla do úhlu 30°, antiedematózní terapie (20% mannitol, hypertonický roztok NaCl), hyperventilace, derivace mozku zavedením intraventrikulárního čidla, navození barbiturátového kómatu a dekompresivní kraniektomie. Cílem je udržet hodnoty ICP ve fyziologickém rozmezí (tedy do 15 mmHg) a zajistit dostatečnou perfuzi mozku, což hodnotíme hlavně pomocí perfuzního tlaku (CPP). Ten lze vypočítat z rozdílu středního arteriálního tlaku (MAP) a ICP. Poslední standardy Americké neurotraumatologické společnosti (Brain Trauma Foundation) doporučují udržet CPP nad 60 mmHg (4).

Dekompresivní kraniektomie je tedy považována za jednu z metod léčby intrakraniální hypertenze. Dekompresivní kraniektomie patří v rámci terapie edému mozku do léčebných kroků druhé volby. Její postavení není v algoritmu terapeutických kroků jednoznačné a často záleží na politice toho kterého oddělení či neurochirurga, kdy a za jakých podmínek se rozhodne k operačnímu výkonu. Zásadním faktorem je čas. Již v roce 1901 se Kocher zabýval problematikou patologicky zvýšeného intrakraniálního tlaku a uplatnění chirur-

gické dekomprese. Píše, že zatímco v časně fázi lze obtížně diagnostikovat zvýšený intrakraniální tlak, v pozdní fázi pak již často bývá pozdě a dekomprese již nepřinese kýžený terapeutický efekt (5). V roce 1905 pak Cushing publikoval případ, kdy použil subtemporální dekompresivní kraniektomii u pacienta s tumorem mozku (6).

Existuje celá řada studií zabývajících se užití dekompresivní kraniektomie v léčbě posttraumatického edému mozku. Reithmeier popsal případ úspěšného použití bilaterální dekompresivní kraniektomie u traumatického edému mozku u 10letého dítěte (7). Aarabi ve své studii na 50 pacientech s posttraumatickým edémem mozku léčených dekompresivní kraniektomií ukazuje, že u 85 % pacientů vedlo operační řešení k poklesu ICP pod 20 mmHg. Po 3 měsících dosáhlo 40 % pacientů dobrého klinického výsledku, tedy GOS = 4 nebo 5 (8). Guerra et al. ve své prospektivní studii u 57 pacientů s progresí intrakraniální hypertenze rezistentní na konzervativní terapii, kteří podstoupili unilaterální nebo bilaterální dekompresivní kraniektomii, referuje, že 37 % pacientů dosáhlo GOS 5, 21 % pacientů GOS 4, 11 % pacientů dosáhlo GOS 3, 9 % pacientů GOS 2, 19 % pacientů zemřelo (9). Jedinou randomizovanou studii zabývajících se dekompresivní kraniektomií u posttraumatického edému mozku publikoval Tailor u 27 dětí. Zatímco v kontrolní skupině (léčena konzervativně) byl příznivý výsledek pozorován u 14 % dětí, ve skupině dětí s provedenou dekompresivní kraniektomií to bylo 54 % (10). Yoo et al. měřili intrakraniální tlak v průběhu bilaterální dekompresivní kraniektomie intraventrikulárním katetrem u pacientů s intrakraniální hypertenzí danou edémem mozku (uni- či bilaterálně) a deteriorací neurologického stavu. Po odstranění kostních plotének na obou stranách došlo k poklesu intrakraniálního tlaku o 50 % a po otevření dury mater o dalších 15 % (11). Reithmeier et al. prováděli měření ICP a parciálního tlaku kyslíku (PtiO₂) u pacientů v průběhu dekompresivní kraniektomie. Kostní dekomprese vedla k poklesu průměrné hodnoty ICP z 25,4 mmHg na 7,4 mmHg a elevace PtiO₂ z 5,9 mmHg na 11,0 mmHg. Otevření dury mater pak vedlo k dalšímu poklesu ICP na průměrnou hodnotu 4,8 mmHg a elevaci PtiO₂ na 18,8 mmHg. Na konci operace pak bylo ICP 4,8 mmHg a PtiO₂ 21,7 mmHg (12). Dalším parametrem je technické provedení dekompresivní kraniektomie. Na našem oddělení preferujeme unilaterální a výjimečně i bilaterální fronto–temporo–parieto–okcipitální (FTPO) dekompresivní kraniektomii v dostatečném rozsahu tak, aby nedocházelo k uskřinutí mozkové tkáně o okraje ektoí. Nutností je i dostatečná kostní dekomprese temporobazálně, což umožní uvolnění kmenových struktur při temporální (unkální) herniaci. Na některých pracovištích zvláště v zahraničí se pak provádí bifrontální dekompresivní kraniektomie. Ke správnému provedení, a tedy zajištění dostatečné dekomprese edematózně se chovající mozkové tkáně je nutné protěti falxu.

V posledních několika letech pozorujeme renesanci chirurgické léčby, tedy užití dekompresivní kraniektomie v léčbě posttraumatického edému mozku. V současnosti probíhají ve světě dvě mezinárodní studie se zaměřením na dekompresivní kraniektomii u traumat (13, 14). Naše vlastní kazuistika ukazuje úspěšnou aplikaci dekompresivní kraniektomie v situaci, kdy selhaly metody konzervativní terapie intrakraniální hypertenze. Nicméně je nutno říci, že se jedná o poměrně raritní řešení (oboustranná dekompresivní kra-

niektomie) na našem pracovišti a nadále zůstává otázkou, jaký by byl vývoj klinického stavu, pokud bychom k provedení chirurgických zákroků nepřistoupili. Tímto případem chceme tedy také demonstrovat potřebu zlepšení informací o stavu mozkové tkáně zavedením nových metod a postupů v neurotraumatologii, neboť dosavadní metody jsou nedosta- tečnými indikátory skutečné situace.

NOVÉ INVAZIVNÍ MONITOROVACÍ METODY V INTENZIVNÍ PÉČI O PACIENTY S TĚŽKÝM PORANĚNÍM MOZKU

Mezi základní monitorovací metody u pacientů s poraněním mozku patří klinická observace a opakované CT mozku dle vývoje klinického stavu. U pacientů s těžkým poraněním mozku (GCS ≤ 8) je kontinuální klinická observace vzhledem ke tlumení ztížena, proto je indikována invazivní monitorace, což na většině pracovišť znamená implantaci ICP čidla, které nás tak nepřetržitě informuje o tlakových poměrech v intrakraniu. Nicméně tím získáváme jen velmi malé spektrum informací o skutečném stavu mozkové tkáně. Le Roux et al. ve své studii u pacientů s těžkým poraněním mozku poukazují na to, že k mozkové ischemii může dojít i přes adekvátní hodnoty ICP či CPP (15). Stieffel et al. dokládají, že i přes udržení intrakraniálního a perfuzního tlaku v doporučených hodnotách dochází ke vzniku mozkové ischemie (16). Gopinath et al. prezentují, že jenom asi 50 % ischemických příhod je dáno elevací ICP (17). Schröder et al. měřili průtok krve mozkem v oblasti perifokálního otoku u traumatických kontuzí pomocí xenonového CT (Xe-CT). Zatímco u dobrovolníků byl normální průtok mozkem 55 ± 6 ml/100g/min, krevní tok v perifokální zóně u pacientů s traumatem byl redukován na $17,5 \pm 4,0$ ml/100 g tkáň/min (18).

Aplikace nových monitorovacích metod v neurointenzivní péči má za cíl poskytnout podrobnější informace o oxygenaci a metabolickém stavu určité oblasti, a tak včas zachytit nebezpečí sekundárního poranění. Mezi tyto metody zařazujeme tkáňovou oxymetrii, kde se nejčastěji užívá systém Licox (Licox[®], Integra[™], NJ, USA) a mikrodiálýza (CMA Microdialysis AB, Švédsko). V obou případech se jedná o invazivní „bed-side“ diagnostické metody. Sonda tkáňové oxymetrie systému Licox[®] je tvořena miniaturní polarografickou Clarkovou elektrodou. Díky reakci elektrod s kyslíkem a následným vznikem elektrického proudu, který je přímo úměrný koncentraci kyslíku, získáváme

informaci o aktuálním parciálním tlaku kyslíku v mozkové tkáni v okolí aplikované sondy. Cílem je udržet hladiny nad 15 mmHg (19). Mikrodiálýza pak posouvá monitoraci ještě o krok dále. Katetr, který aplikujeme, je dutý a je proplachován proplachovacím roztokem konstantní rychlostí 0,3 μ l/min. Při vytvoření rovnováhy mezi extracelulárním prostředím mozkové tkáně a lumen katetru získáváme při této rychlosti přibližně 70% koncentraci hodnoceným metabolitů. Běžné komerční sety umožňují hodnotit tyto metabolity: glukóza, laktát, pyruvát, glycerol a glutamát. Hodnoty považované za fyziologické jsou uvedeny v tabulce 1 (20). Poměr laktátu a pyruvátu informuje o oxidačně-redukčním stavu mozkové tkáně a jeho zvýšená hodnota je velmi citlivým indikátorem ischemie mozku. Glycerol se používá jako indikátor degradace membrány buněk provázející nekrózu. Dalším indikátorem poškození nervové tkáně jsou zvýšené hodnoty glutamátu. Získané hodnoty je však nutno hodnotit komplexně v souvislosti s ostatními vyšetřeními. Důležité jsou pak spíše trendy ve vývoji koncentrací metabolitů v čase, nežli absolutní hodnoty. Zatímco vyhodnocení vzorků z mikrodiálýzy se zpracovává po 60 minutách, hodnoty tkáňové oxymetrie jsou kontinuálně k dispozici na monitoru přístroje.



Obr. 2. Multimodální monitorace
Pomocí 3-cestného šroubu jsou zavedena čidla k měření intrakraniálního tlaku, tkáňové oxymetrie a mikrodiálýzy. Je patrná perfuzní pumpa mikrodiálýzy a mikroampulka, do které je sbírán perfuzní roztok, z něhož jsou pak vyhodnocovány jednotlivé metabolity. Jedná se o miniinvazivní metodu s minimálními komplikacemi.

Tab. 1. Fyziologické hodnoty nejčastěji analyzovaných metabolitů u mikrodiálýzy aplikované do mozkové tkáně

glukóza	1,7 \pm 0,9 mmol/L
laktát	2,9 \pm 0,9 mmol/L
pyruvát	166 \pm 47 μ mol/L
laktát/pyruvát	23 \pm 4
glycerol	82 \pm 44 μ mol/L
glutamát	16 \pm 16 mmol/L

Jedná se o hodnoty při vědomí (mírně se liší od hodnot v anestezii) při rychlosti perfuzního roztoku 0,3 μ l/min.

Jak již bylo uvedeno, tkáňové oxymetrie i mikrodiálýza patří k invazivním metodám měření. Aplikují se do parenchymu mozkové tkáně buď cestou návrtového (např. 3-cestného) šroubu (obr. 2), nebo tunelizací podkožím nejčastěji na závěr operace. Velmi jednoduchým testem správné aplikace sondy tkáňové oxymetrie je krátkodobá (1–2 minuty) elevace kyslíku ve vdechované směsi (FiO₂), např. na hladinu 100%. Během přibližně 30–60 vteřin dojde k postupné elevaci hodnot PtiO₂, což pozorujeme na diagnostickém panelu přístroje. U mikrodiálýzy je nutné zpočátku zvýšeným průtokem propláchnout systém, následně pak sbíráme mikroampulky se vzorky po 60 minutách. Z toho plyne

i fakt, že hodnoty za první hodinu u mikrodiálýzy nejsou validní, neboť rychlost proplachu systému je vyšší a neodpovídá hodnotám při běžné rychlosti, tedy 0,3 $\mu\text{l}/\text{min}$.

Důležitým faktorem při interpretaci naměřených hodnot je poloha katetru tkáňové oxymetrie a mikrodiálýzy. Nejohroženější oblastí pro rozvoj sekundárních změn je oblast penumbry. Pokud tedy aplikujeme katetr do oblasti penumbry, můžeme očekávat časnou informaci o rozvoji sekundárního poranění v této oblasti. Stahl et al. aplikovali 3 mikrodiálizační katetry u pacientů po evakuaci akutního subdurálního hematomu, 2 do parenchymu mozkové tkáně pod evakuovaný hematom a 1 do „zdravé“ kontralaterální hemisféry. Oblasti mozku pod evakuovaným hematom dle parametrů mikrodiálýzy velmi citlivě reagovaly na systémové poruchy (pokles systémového tlaku, perfuzního tlaku či hladin hemoglobinu) na rozdíl od oblasti v kontralaterální hemisféře. Použili přitom pojmu tzv. „biochemické penumbry“ (21).

V poslední době se rozrůstá počet studií, ve kterých autoři hodnotí vývoj hodnot získaných těmito novými metodami s ostatními dosud užívanými diagnostickými parametry (ICP monitoraci, jugulární oxymetrie), a pokoušejí se je korelovat s klinickými výsledky. Přitom jedním z klíčových parametrů je právě časová korelace, neboť cílem aplikace nových diagnostických metod je zachytit nebezpečí sekundárního poškození mozku v době, kdy je ještě reverzibilní. Boret et al. prezentovali kazuistiku 14letého pacienta s těžkým poraněním mozku, u kterého monitorovali ICP, tkáňovou oxymetrii (PtiO_2), jugulární oxymetrii (S_{vjO_2}) a tkáňový metabolismus (mikrodiálýza) (22). Známkou lokální ischemie dle parametrů tkáňové oxymetrie a mikrodiálýzy předcházely o několik hodin elevaci ICP a poklesu CPP. Po dekompresivní kraniektomii došlo k normalizaci měřených hodnot. Pacient byl 3 měsíce po traumatu při plném vědomí s rezultující pravostrannou hemiparézou (GOS = 4). Timofeev et al. ve své prospektivní studii na 73 pacientech prokázali, že elevace ICP nad 25 mmHg je doprovázena statisticky významně zvýšeným poměrem laktát/pyruvát a snížením PtiO_2 nezávisle na hodnotách CPP (23). Adamides et al. ve studii na 14 pacientech s těžkým poraněním mozku s monitorací ICP a tkáňového metabolismu zjistili, že elevace hodnot tkáňového laktátu, poměru laktát/pyruvát a glycerolu o více než 2 hodiny předcházely elevacím ICP (24).

ZÁVĚR

Léčba posttraumatického edému mozku zůstává stále svízelným problémem dnešní medicíny. Dekompresivní kraniektomie je chirurgická metoda léčby. V mnoha případech vede ke snížení intrakraniálního tlaku, zlepšení oxygenace mozkové tkáně a normalizaci parametrů tkáňového metabolismu. Nicméně zásadní otázkou zůstává její načasování. Nové diagnostické metody (tkáňová oxymetrie, mikrodiálýza) nám mohou poskytnout časnou informaci o rozvoji sekundárního poškození mozku, což umožňuje zahájení časné, a tedy smysluplné terapie včetně užití dekompresivní kraniektomie. Jaké postavení v neurotraumatologii tyto metody zaujmou, ukáže teprve další vývoj.

Zkratky

CPP	– perfuzní tlak mozku (cerebral perfusion pressure)
CT	– počítačová tomografie (computed tomography)
FiO_2	– parciální tlak kyslíku ve vdechované směsi (Fraction of Inspired Oxygen)
FTPO	– fronto–temporo–parieto–okcipitální
GCS	– glasgowská škála bezvědomí (glasgow coma scale)
GOS	– glasgowská výstupní škála (glasgow outcome scale)
ICP	– intrakraniální tlak (intracranial pressure)
MAP	– střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
PtiO_2	– tkáňová oxymetrie
S_{vjO_2}	– jugulární oxymetrie (jugular oxymetry)
Xe-CT	– xenonová počítačová tomografie (xenon computed tomography)

LITERATURA

1. **Smrčka, M. et al.:** Poranění mozku. Praha, Grada, 2001, 272 s.
2. **Jennett, B.:** Epidemiology of severe head injury: socioeconomic consequence of avoidable mortality and morbidity. In: Scriabine A, Teasdale GM, Tettenborn D, Zoumy W (eds) Nimodine. Pharmacological and clinical results in cerebral ischemia. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1991, s. 225-233.
3. **Miller, J. D., Becker, D. P., Ward, J. D. et al.:** Significance of intracranial hypertension in severe head injury. J. Neurosurg., 1977, 47, s. 503-516.
4. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury: cerebral perfusion pressure. New York (NY). Brain Trauma Foundation, Inc., 2003, Mar 14, 14 s.
5. **Kocher, T.:** Die Therapie des Hirndruckes, in Hölder A (ed): Hirnerschütterung, Hirndruck und chirurgische Eingriffe beim Hirnkrankheiten. Viena, A. Hölder, 1901, s. 262-266.
6. **Cushing, H.:** The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessible brain tumors; with the description of intramuscular methods of making the bone defect in temporal and occipital regions. Surg. Gynecol. Obstet., 1905, 1, s. 297-314.
7. **Rethmeier, T., Seder, B., Pakos, P. et al.:** Delayed bilateral craniectomy for treatment of traumatic brain swelling in children: case report and review of the literature. Childs Nerv. Syst., 2005, 21, s. 249-253.
8. **Aarabi, B., Hesdorffer, D. C., Ahn, E. S. et al.:** Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. J. Neurosurg., 2006, 104, s. 469-479.
9. **Guerra, W. K., Gaab, M. R., Dietz, H. et al.:** Surgical decompression for traumatic brain swelling: indications and results. J. Neurosurg., 1999, 90, s.187-196.
10. **Taylor, A., Butt, W., Rosenfeld, J. et al.:** A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. Childs Nerv. Syst., 2001, 17, s. 154-162.
11. **Yoo, D. S., Kim, D. S., Cho, K. S. et al.:** Ventricular pressure monitoring during bilateral decompression with dural expansion. J Neurosurg, 1999, 91, s. 953-959.
12. **Reithmeier, T., Löhr, M., Pakos, P. et al.:** Relevance of ICP and ptiO_2 for indication and timing of decompressive craniectomy in patients with malignant brain edema. Acta Neurochir. (Wien), 2005, 147, s. 947-952.
13. **Hutchinson, P. J., Corteen, E., Czornyka, M. et al.:** Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: the

- randomized multicenter RESCUEicp study (www.RESCUEicp.com). *Acta Neurochir.*, 2006, 96 (Suppl.), s. 17-20.
14. www.clinicaltrials.gov (NCT00155987)
 15. **Le Roux, P. D., Newell, D. W., Lam, A. M. et al.:** Cerebral arteriovenous oxygen difference: a predictor of cerebral infarction and outcome in patients with severe head injury. *J. Neurosurg.*, 1997, 87, s. 1-8.
 16. **Stieffel, M. F., Udoetuk, J. D., Spiotta, A. M. et al.:** Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *J. Neurosurg.*, 2006, 105, s. 568-575.
 17. **Gopinath, S. P., Valadka, A. B., Uzura, M., Robertson, C. S.:** Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue PO₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, s. 2337-2345.
 18. **Schröder, M. L., Muizelaar, J. P., Bullock, M. R. et al.:** Focal ischemia due to traumatic contusions documented by stable xenon-CT and ultrastructural studies. 1995, 82, s. 966-971.
 19. **Valadka, A. B., Gopinath, S. P., Contact, C. F. et al.:** Relationship of brain tissue PO₂ to outcome after severe head injury. *Crit. Care Med.*, 1998, 26, s. 1576-1581.
 20. **Reinstrup, P., Stahl, N., Møllergaard, P. et al.:** Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery*, 2000, 47, s. 701-710.
 21. **Stahl, N., Schalen, W., Ungerstedt, U., Nordstrom, C. H.:** Bedside biochemical monitoring of the penumbra zone surrounding an evacuated acute subdural haematoma. *Acta Neurol. Scand.*, 2003, 108, s. 211-215.
 22. **Boret, H., Fesselet, J., Meandre, E. et al.:** Cerebral microdialysis and P_iO₂ for neuro-monitoring before decompressive craniectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2006, 50, s. 252-254.
 23. **Timofeev, I., Norje, J., Czosnyka, M. et al.:** Relationship between ICP and cerebral oxygenation and chemistry in traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2006, 23, s. 784.
 24. **Adamides, A. A., Rosenfeldt, F. L., Winder, C. D. et al.:** Brain tissue lactate elevations predict episodes of intracranial hypertension in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2006, 23, s. 784.

Podpořeno grantem IGA MZČR NR/8851-4/2006.

KOMENTÁŘ

K článku autorů A. Hejčl et al. „Dekompresivní kraniotomie v léčbě posttraumatického edému mozku a přínos nových monitorovacích metod“

Práce kolektivu z neurochirurgického oddělení a anesteziologicko-resuscitačního oddělení Masarykovy nemocnice z Ústí nad Labem je zařazena do rubriky aktuální téma, i když vychází z kazuistiky. Patří sem plným právem, protože kazuistika pouze názorně uvádí a přibližuje čtenářům problematiku léčby posttraumatického edému mozku. Přibližuje jednu z modalit léčby posttraumatického edému, kterou je neurochirurgická dekompresivní kraniotomie. Stojí za zmínku, že v naší klasické neurochirurgické učebnici z roku 1983 Z. Kunc píše: „... se doporučují rozsáhlé dekompresivní jednostranné i oboustranné kraniotomie a durotomie. Úspěchy těchto urgentních operací jsou pozoruhodné (Makino a Yamamura)“ (1). Z propagátorů dekompresivní kraniotomie u nás je třeba citovat monografii Z. Mračka z roku 1988 (2).

Druhá část práce čtenáře seznamuje s možnostmi nových monitorovacích metod, kterými jsou oxymetrie a mikrodialýza. Obě umožňují hlubší poznání patofyziologických dějů po úrazu mozku, a tím i racionálnější rozhodování, kdy rozsáhlý neurochirurgický výkon, tj. dekompresivní kraniotomie, indikovat. Článek vychází z praktických zkušeností autorů z Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, kde se poranění mozku a hlavy věnují na jedné z nejvyšších úrovní v České republice. Dále se práce opírá o zasvěcený literární rozbor tematiky včetně nejnovější literatury, jakou je publikace Aarabi B. et al. (3). V uvedeném čísle *J. Neurosurgery* je problematice dekompresivní kraniotomie věnován i „Editorial“ od M. Sean Grady, s. 467 – 68 s odpovědí autorů (4). Zájemce o podrobnosti odkazují na uvedený časopis. Komentovaný článek i výše uvedené údaje svědčí o tom, že dekompresivní kraniotomie při řešení zavřených úrazů hlavy a mozku prožívá renesanci. Dokládá to i fakt, že problematika byla jedním z témat Pracovních dnů České neurochirurgické společnosti ČLS JEP s mezinárodní účastí v Plzni 22.–24. listopadu 2006. Čtenáře odkazují na Čes. a slov. *Neurol. Neurochir.*, 2006, 69/102, Suppl. 3, kde najde abstrakta o zkušenostech neurochirurgických pracovišť nejen z Ústí nad Labem, ale i z Plzně, z Českých Budějovic, z Hradce Králové, z Prahy, z Brna, z Liberce, z Olomouce, z Pardubic a dále z Bratislavy, z Nitra a z Košic. V komentovaném článku čtenář najde údaje, které jsou na úrovni současného neurotraumatologického poznání a praxe. Autoři však nejspíše považují za samozřejmé, že čtenář zná řadu pojmů a fakt z neurotraumatologie a patofyziologie poranění mozku a používají je, aniž je definují, nebo jinak přibližují. K hodnocení tíže poranění mozku

prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.

1. klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
150 06 Praha 5, V Úvalu 84

2. neurochirurgická klinika 3.LF UK a FNKV
100 34 Praha 10, Šrobárova 50

e-mail: ezverina@seznam.cz

používají stupnici GCS, relativně obecně známou glasgowskou stupnici. Myslím, že pro čtenáře Časopisu lékařů českých, aby komentované práci porozuměli, neškodí zopakovat, že výsledné bodové skóre pacienta je dáno součtem nejlepších hodnot tří ukazatelů: otvírání očí, slovní odpovědi a motorické reakce, a to bez ohledu na ložiskový neurologický nález. Nereagující pacient v nehlubším bezvědomí dosahuje hodnotu 3, těžká porucha je hodnocena 5–8 a zdravý jedinec při plném vědomí dosahuje 15. Výsledky léčby poranění mozku hodnotí různé klasifikační stupnice. Například Disability rating scale používá 30 bodů. Nejrozšířenější je Glasgow outcome scale (GOS), glasgowská výstupní škála. GOS používají také autoři práce, ale nedefinují ji, což by mohlo vést k nepochopení výsledků. V původní publikaci Janneta a Bonda z roku 1975 o GOS byl normální život ohodnocen 1, mírné postižení 2, závislost na cizí pomoci 3, vegetativní stav 4 a smrt 5 (5). Autoři se dnes nejčastěji drží používání stejné stupnice, ale v opačném číselném pořadí, kdy smrt dostává 1 bod. Pokud to čtenář nezná, mohl by mít v uváděných hodnotách zmatek. Autoři se dále zmiňují o tom, že důležitým faktorem pro interpretaci naměřených hodnot je poloha katetru tkáňové oxymetrie a mikrodialýzy, že nejhroženější oblastí pro rozvoj sekundárních změn je oblast penumbry. V komentáři považují za nutné čtenáři specifikovat, která oblast poškozeného mozku je tím míněna. Při úrazu mozku rozeznáváme na jedné straně difúzní poranění a na straně druhé fokální, relativně lokalizované poranění. Při druhém typu poranění (stejně tak při mozkové ischemii) vznikají tři zóny. Zóna zcela zničeného mozku s nekrotickými buňkami a vymizelým metabolismem, dále sousední zóna částečného, ale reverzibilního poškození buněk, tj. zóna polostínu, zóna penumbry a nejzvnějši zóna relativně intaktního mozku. Katetr na měření biochemických metabolitů, které by mohly vést k sekundárnímu poškození mozku, by měl být zaveden do oblasti penumbry. To je však obtížně definovatelné. Je to také jeden z důvodů, proč tkáňová oxymetrie a mikrodialýza dosud sama nemůže vést k indikaci dekompresivní kraniotomie při expanzivně se chovajícím poranění mozku. Obě metody se nově zařazují mezi dosud používané, kterými jsou zejména klinické sledování, opakované CT a implantace čidla k měření intrakraniálního tlaku. Tato nová vyšetření významně přispívají k poznání patofyziologie poranění na biochemické úrovni, na jeho poznání u konkrétního poraněného v konkrétním čase. Autoři z neurochirurgie a anesteziologie z Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem dokládají, že jsme v České republice v této oblasti na dobré mezinárodní úrovni.

Od Petitovy klasifikace poranění mozku z roku 1773 na tři typy (otřes, zhmoždění a stlačení mozku) a novější poznání difúzního axonálního poranění mozku, které v praxi stále používáme (1, 6), došlo k ohromnému pokroku v patofyziologických znalostech. Hlavně začínáme rozumět molekulárním, receptorovým a membránovým mechanismům a biochemii sekundárního poškození mozku. Stále platí a bude platit Monroeova–Kellieho doktrína, že objem intrakrania je neměnný a vzhledem k převládajícímu obsahu vody nestlačitelný. Obsahuje mozkovou tkáň, krev a mozkomíšní mok. Pokud v intrakraniu nějaký objem přibude, pak jen na úkor některé fyziologické složky (6). Dekompresivní kraniotomií lze Monroeovu–Kellieho doktrínu obejít a objem intrakrania zvětšit. Není však trvalým řešením. Metodu je třeba chápat jako extrémní, časově vymezený výkon, zamezující rozvoji sekundárních irreverzibilních změn v metabolismu mozku, který je způsoben rozvojem intrakraniální hypertenze. Lze doufat, že moderní studium analýzy metabolitů mozku mikrodializačními metodami přispěje ke vzniku nových neinvazivních léčebných postupů. Měly by zabránit vzniku posttraumatického edému mozku a intrakraniální hypertenzi tak, aby dekompresivní kraniotomie nebyla nutná. Komentovaný článek k tomu na mezinárodní úrovni přispívá.

LITERATURA

1. **Kunc, Z.:** Neurochirurgie. 3. vyd. Praha, Avicenum, 1983, 322 s.
2. **Mraček, Z.:** Kraniocerebrální poranění. Praha, Avicenum, 1988, 304 s.
3. **Aarabi B. et al.:** Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. J. Neurosurg., 2006, 104, s. 469-479.
4. **Sean Grady, M.:** Decompressive craniotomy. J. Neurosurg., 2006, 104, s. 467-468.
5. **Jannet, B., Bond, M.:** Assesment of outcome after severe brain damage. Lancet, 1975, 1, s. 480.
6. **Sameš, M.:** Neurochirurgie. Praha, Maxdorf Jessenius, 2005, s. 127.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomíjeli 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

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Milníky kardiovaskulární terapie

II. Digitalis

Jerie P.

SOUHRN

Výtažky z rostlin, obsahujících srdeční glykosidy, byly po staletí podávány nemocným s „vodnatelností“ – s otoky a ascitem. Když William Withering roku 1785 vydal knížku „Pojednání o náprstníku a o některých způsobech jeho užití v medicíně“, věděl, že digitalis je účinný jen u některých případech vodnatelnosti, ale nepředpokládal, že by tento účinek byl následkem působení léku na srdce. Nicméně věděl, že „činnost srdeční je (lékem) ovlivněna“. I když klinická pozorování, výsledky pokusů na zvířatech i data z hemodynamických studií prokazovaly účinnost digitalisu v léčbě srdeční slabosti, vznikaly opakovaně spory o účinnosti digitalisu a jeho správné indikaci. Na konci minulého století, kdy nebylo o účinnosti digitalisu pochybností, byla předmětem sporu otázka, zda se má digoxin podávat i pacientům se sinusovým rytmem, když jsou léčeni ACE-inhibitory, a zda jím mají být léčeni i pacienti – sice symptomatictí – ale s normální systolickou funkcí. Roku 1993 byly publikovány dvě studie, které ukázaly, že stav pacientů se zhoršuje, je-li digoxin vysazen. Studie RADIANCE ukázala, že po přerušení podávání digoxinu progreduje symptomaticky srdeční slabost, snížila se ejekční frakce a klesne výkon srdeční při zátěži. Studie PROVE přinesla průkaz účinku digoxinu u pacientů se systolickou dysfunkcí a sinusovým rytmem. V roce 1997 byly uveřejněny výsledky studie DIG. Výsledky ukázaly, že digoxin snižuje četnost hospitalizací, ale nemá významně příznivý vliv na dobu přežití. Nové vyhodnocení této studie publikované na začátku roku 2006 (Ahmed et al.) nicméně ukázalo, že digoxin redukuje jak mortalitu, tak četnost hospitalizací u všech pacientů včetně těch, kteří mají normální systolickou funkci, je-li podáván v dávkách 0,125 až 0,250 mg, jimiž se většinou dosahuje sérové koncentrace 0,5–0,9 ng/ml. Autoři na základě těchto dat doporučují, aby byl digoxin podáván již před přidáním ACE-inhibitorů, blokátorů AT₁-receptorů, velkých dávek diuretik a před rozhodnutím o eventuální resynchronizační léčbě. Tím se přiklání k původnímu fyziologickému konceptu léčby srdeční insuficience, který byl s úspěchem praktikován před zavedením diuretik k perorální léčbě a je též základem Braunwaldova algoritmu (1980) – začíná se omezením tělesné námahy a podáváním digoxinu. Tento postup je logický a je spojen s minimálními náklady na léčbu.

Klíčová slova: digoxin, digitalis, srdeční glykosidy, digitalisová kontroverze, chronické srdeční selhání, William Withering.

SUMMARY

Jerie P.: Milestones of Cardiovascular Pharmacotherapy: II. Digitalis

Several plant extracts containing cardiac glycosides have been used in the treatment of dropsy (oedemas) for many centuries. When William Withering 1785 published his book „An account of the foxglove and some of its medical uses“, he was aware that digitalis is effective only in certain medical forms of dropsy but did not associate this effect with the cardiac action of the drug. However, he recognised that „the motion of the heart was affected“. Although clinical experience, experimental data and haemodynamic studies supported the use of digitalis for the treatment of heart failure, repeated controversies surrounded its efficacy and appropriated indication. At the end of the last century, the issue was not whether digoxin is effective, but whether it has a role in patients with sinus rhythm treated with ACE-inhibitors and in heart failure with preserved systolic function. In 1993, two studies that assessed the effect of digoxin withdrawal noted adverse effects after discontinuation: In the RADIANCE Study, digoxin withdrawal was associated with significant worsening of heart failure and decrease in exercise capacity and LVEF, and the PROVE Trial provided strong evidence of digoxin efficacy in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm. In the DIG Study (1997) digoxin reduced the rate of hospitalisations but did not significantly improve the survival. The reevaluation of this study by Ahmed et al. (2006), however, demonstrated that digoxin reduces mortality and hospitalisation rate in all patients including those with preserved systolic function if used in doses of 0,125–0,250 mg reaching the SDC of 0,5–0,9 ng/ml. The authors conclude that digoxin should be prescribed before adding ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, aggressive diuretic therapy and before considering cardiac resynchronisation therapy, thus rehabilitating the physiological approach to the treatment of chronic heart failure, starting the

treatment by restriction of physical activity and digitalis, as practised before introduction of oral diuretics, and newly suggested by Braunwald 1980. It is a logical inexpensive approach.

Key words: digoxin, digitalis, cardiac glycosides, digitalis controversy, chronic heart failure, William Withering. Je.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 314–320.

DIGITALISOVA KONTROVERZE – STÁLE AKTUÁLNÍ TÉMA

Nedlouho poté, co William Withering uveřejnil pojednání o digitalisu (1) ozval se kritický hlas jednoho ze současníků, který účinnost této léčby popíral. Withering obratem odpověděl: „No one could compare Lettsome's choice of patients with my declaration of the fit and unfit, or the doses he prescribed, and the perseverance he enjoined, with my doses, rules and cautions.“ To byla první digitalisová kontroverze (2). Witheringova formulace ještě dnes vystihuje podstatu sporu o kladech a záporech digitalisu: Jde skutečně „jen“ o správnou indikaci a odpovídající dávkování. Tato kontroverze provází digitalis po více než dvě stě let. Přesto digitalis z terapie srdeční slabosti nevymizel a je také po stránce farmakologické i z hlediska klinického nejlépe dokumentovaným preparátem v kardiologii. Přestál právě i poslední dosud přetrvávající kontroverzi a obstál v období kritického zkoušení a analýzy výsledků pod zorným úhlem medicíny založené na důkazech (EBM). Dokumentace o jeho chemii, farmakologii a zkušenostech v klinice je tak rozsáhlá, přesvědčivá a dobře dosažitelná, že není třeba se jí zde zabývat v celé hloubce a šíři (3–11). Nyní jde o to vysvětlit, pochopit a zhodnotit podstatu sporu o významu digoxinu, to znamená, současně kriticky zvážit zavedený (doporučovaný) způsob léčby městnavé srdeční slabosti a tedy revidovat některé závěry studií, převzaté do praxe.

K HISTORII DIGITALISU

Withering je právem považován za zakladatele léčby digitalisem, protože objevil, doložil a formuloval jeho vlastnosti i použití v klinické praxi. Náprstník byl ovšem znám v lidovém lékařství a literatuře již před ním. První, kdo jej popsal a zobrazil, byl Leonard Fuchs (Fuchsius) roku 1542 v díle *Historia stirpium*. On jej také pojmenoval (digitalis, Fingerhut, foxglove) a popsal jeho účinky při zevním i vnitřním podání. Poté Boerhaave, Haller a roku 1583 Dodonaeus popisují vliv náprstníkových výtažků – především na zažívací trakt, Zajímavé je pozorování Salernovo, lékaře z Orléansu: Krocání, krmení směsí zrní s digitalisovými listy, trpěli ochablostí a těžkými průjmy. Ubyli na váze především ztrátou vody; jeden se po změně krmení zotavil, druhý zemřel. Zažívací poruchy, nechutenství, ochablost a spavost byly pozorovány i u lidí, kteří zaměnili listy náprstníku za listy divizny (*Verbascum*) při pečení placek – v chudých krajích Irsko a Skotska šlo asi o náhradu zeleniny v denní stravě (12).

Náprstník nebyl znám ve starověku, jeho výskyt byl nejdříve popsán na Britských ostrovech; jako lék byl nejdříve zaveden asi v Irsku, odkud se rozšířil do Skotska (podle textu Meddygon Myddwai z doby mezi 6. a 12. stoletím).

V Anglii byl digitalis celkem rozšířený lék: V Londýnské farmakopéi z roku 1722 jsou uvedeny listy, květy, semena i digitalisová mast. Také edinburská farmakopéa z roku 1744 digitalis udává. V pozdějších vydáních již digitalis není, ale objevuje se v praxi kolem roku 1780, tedy pět let před vydáním Witheringova spisu. Z tohoto pojednání je patrné, že Withering své zkušenosti, jež sbíral již od roku 1770, sdílel se svými kolegy, jak dokládá rozsáhlá korespondence s kazuistikou pacientů od místních lékařů, ranhojičů i lékárníků. Pak jsou tu ještě pacienti dr. Erasma Darwina, který některé své zkušenosti publikoval již v roce 1780, takže mu byla někdy přisuzována priorita, pokud jde o léčbu digitalisem. Nicméně Darwin, který byl s Witheringem spřátelen, požádal ho už roku 1776 o konzilium u nemocné, která se nápadně rychle pozdravila a je uvedena pod č. 4 ve Witheringově kazuistice (str. 27–29)¹²⁾. O Witheringových zkušenostech referoval také dr. Stokes v roce 1779 na schůzi Lékařské společnosti v Edinburgu. Poté byla léčba digitalisem oficiálně zavedena v edinburské nemocnici a roku 1783 se objevil digitalis již i v edinburské farmakopéi. K tomu však Withering poznamenává: „*Já jsem ovšem přesvědčen, že digitalis bude zase brzy vypuštěn, jestliže jeho podávání bude pokračovat bez omezení a v dávkách tak velkých, jako jsou nyní podávány v Londýně.*“ Zde je nejlépe vidět, jak kritický Withering byl, jakou měl zkušenost („evidenci“) a jak dovedl předvídat. Lépe než tušil!

K HISTORII KNÍŽKY I AUTORA

Witheringovo „Pojednání o digitalisu, jeho použití v lékařství a praktické poznámky o vodnatelnosti a jiných nemocech“ je klasické dílo (obr. 1). I dnes představuje vědeckou publikaci svým obsahem, systematickým uspořádáním a střízlivým stylem. Po krátké předmluvě následuje pojednání o náprstníku a stručný výčet jeho vlastností a účinků. Pak jsou shrnuty zkušenosti z dosavadní léčebné praxe. Další, největší část tvoří kazuistiky 156 ambulantních a 4 hospitalizovaných nemocných. Následují písemná sdělení 15 kolegů o jejich vlastních zkušenostech. Potom je pojednáno o přípravě léků z náprstníku a jejich dávkování. Poté popis účinků, souhrn pravidel léčby a varování. Zvláštní oddíl je věnován konstituci nemocného – Withering vypožoroval, že ne všichni pacienti reagují stejně, a z toho vyvodil závěr, shrnutý do 9 bodů: První říká, že *digitalis není univerzální diuretikum*, druhý, že působí silněji, než kterýkoliv jiný prostředek. Další body se týkají indikací a dávkování. Poslední, devátý bod shrnuje, že *digitalis působí tak silně na srdce jako dosud žádná medicína a že tento účinek musí být léčebně využit*. Poslední kapitola je věnována nejruznějším druhům „vodnatelnosti“, je probírána anasarka i ascites, jejich kombinace a různé formy dušnosti a otoků. Jsou tu plicní i gynekologická onemocnění (cysty) a anasarka

A N
A C C O U N T
O F T H E
F O X G L O V E,
A N D

Some of its Medical Uses :

W I T H
PRACTICAL REMARKS ON DROPSY,
AND OTHER DISEASES.

B Y
WILLIAM WITHERING, M. D.
Physician to the General Hospital at Birmingham.

— nonumque prematur in annum.

HORACE.

BIRMINGHAM: PRINTED BY M. SWINNEY;
F O R
G. G. J. AND J. ROBINSON, PATERNOSTER-ROW, LONDON.
M,DCC,LXXXV.

Obr. 1. Titulní list knížky W. Witheringa „Pojednání o digitalisu, jeho použití v lékařství a praktické poznámky o vodnatelnosti a jiných nemocech“

v šestinedělí. Jakkoliv nám některé diagnózy připadají dnes obsolentní, jejich výčet svědčí o diagnostické zkušenosti autora. Kazuistiky jsou mimořádně poutavé: Tak u nemocné s předpokládanou infaustní prognózou dociluje autor diurézy přes 8 quartů za 24 hodin (přes 9 litrů). Stav se dramaticky zlepšil a nemocná je dále sledována 9 let!

Díky novosti obsahu a konciznosti zpracování se knížka setkala doma v Anglii i na kontinentu s velkým zájmem. Německý překlad Ch. F. Michaelise vyšel již v roce 1786 v Lipsku. Je dnes ovšem – stejně jako anglický originál – muzeální vzácností. Zachované tisky jsou k dispozici jen v archivech. Michaelisův překlad také není zcela přesný, stylisticky je obtížný a je tištěn švabachem. Užitečný je přetisk v novém překladu, vydaný opakovaně firmou Boehringer (12). Anglický přetisk originálu (Facsimile edition), vydaný v Londýně asi roku 1960 a očíslovaný 1–250, je stejně jako dotisk originálu z Oxfordu v roce 1985 v muzeálních archivech pouze k nahlédnutí.

Autor pojednání o náprstníku William Withering se narodil v roce 1741 ve Willingtonu, Shropshire. Se základy medicíny a farmacie se seznámil v praxi svého otce, lékaře. Vystudoval v Edinburgu a Londýně, pobyl i v Paříži. Po ukončení studií v roce 1766 zahájil praxi ve Staffordu a přešel do Birminghamu. V té době byl již známý svými botanickými studiemi – jeho systematika květeny Velké Británie vyšla v roce 1776. Zajímal se též o mineralogii a klimatologii. Byl velice citlivý na změny počasí, chatrného zdraví – měl tuberkulózu a tři zimní období strávil v Portugalsku (1773–1775). V Birming-

hamu se stal záhy členem tamější vědecké společnosti, jejímiž členy byli též Pristley, Wedgewood, Watts, Boulton a Erasmus Darwin, děd Charlese Darwina. Soudí se, že Withering se vědomě vyhýbal vědeckému životu v Londýně, Oxfordu a Cambridge, kde vládly vžité konzervativní názory. Věnoval se vedle lékařské praxe svým zájmům a napsal i několik pojednání mineralogických. Vrcholným dílem byla však kniha o digitalisu. Zemřel 6. října 1799 (12–14).

VÝVOJ LÉČBY DIGITALISEM

Počátkem 19. století se užívaly digitalisové preparáty především jako purgativa – projímadla a emetika, i když bylo využíváno i jejich účinku diuretického při „vodnatelnosti“. Poměrně často byl digitalis kombinován s výtažky z mořské cibule (*Scilla maritima*). Protože v účinných dávkách digitalis zpomaloval tep, byl například Bouillaudem nazýván „srdeční opium“ a ještě na počátku 20. století hájil právě tento termín i Thomas Lewis (12). V Německu se léčba digitalisem ujala dříve a lépe než jinde a již roku 1804 zmiňuje jeho užití ve své knize C. W. Consbruch v kapitole o otocích. Ve stejné indikaci jej potom uvádějí Jahn, Neumann, Schönlein a Traube (12). Furnival je citován jako první, kdo použil digitalis při dekompenzované mitrální regurgitaci, a za zmínku stojí, že Škoda, známý jako terapeutický nihilista, digitalis chválil a doporučil jeho užití v kombinaci s chininem.

Je pochopitelné, že byli příznivci i odpůrci léčby náprstníkem. Účinnost léku byla závislá na mnoha okolnostech a silně kolísala. Ve druhé polovině 19. století pokročila snaha o izolaci účinných látek digitalisu, a byl to Nativelle, kdo se zasloužil o první čisté léky. Velká zásluha o zvědečtění kardiotonické léčby patří Johnu Mackenziemu, který ukázal rozdíl mezi experimentálními výsledky na zvířatech a účinkem na nemocné lidské srdce a také prokázal příznivý účinek digitalisu při dušnosti a otocích (15). Na jeho práce navazuje John McMichael, který shrnul důležité poznatky o digitalisu v úvodním referátu na Sympoziu o inotropikách v léčbě srdeční slabosti v Oslu v roce 1981 (16). Kardiotonická léčba digitalisem se opírala o výsledky četných hemodynamických a klinických studií z předních britských i amerických pracovišť, především P. Wooda a E. Braunwalda (17, 18, 22).

Na období intenzivního výzkumu srdečních glykosidů navazuje era rychlého rozvoje diuretik, beta-blokátorů a vazodilatancií. Na konci 70. let minulého století a kolem roku 1980 se farmakologové domnívali, že objevili nové lepší kardiotonikum, než jsou digitalisové glykosidy (jež je má nahradit) a předali do klinického zkoušení inhibitory fosfodiesterázy III. Amrinon se dostaly na trh – někde se ještě udržely dodnes, ale ve skutečnosti neuspěly (18, 23). Zde je nicméně vlastní počátek poslední digitalisové kontroverze, ale její kořeny jsou komplexnější než před 225 lety. I zde je třeba hledat původ nedůvěry k digitalisu v neznalosti jeho vlastností a nedostatku zkušenosti s jeho aplikací v praxi. Nicméně kardioglykosidů bylo na trhu daleko více než kdykoliv před tím. Když totiž v půli 20. století byla revidována chemie digitalisových glykosidů především v laboratořích Sandoz A. Stollem (19), byly sestrojeny a na trh uvedeny nové čisté preparáty. Do rukou kliniků i experimentátorů se dostala nová „materia medica“, množství kardioglykosidů s různými farmakokinetickými vlastnostmi, tj. lišící se nejen složením, ale i vstřebá-

váním, nástupem účinku, biologickým poločasem a stupněm kumulace, navíc v různých galenických formách s různým dávkováním. V 70. letech minulého století byly pak všechny srdeční glykosidy podrobeny revizi a většina jich byla stažena z trhu. Nejužívanější dva, digitoxin a digoxin, byly galenicky upraveny tak, aby jejich biologická dostupnost vyhovovala předpisům, jež odpovídají FDA požadavkům. Tato dvě kardi-tonika jsou celosvětově na trhu a jejich farmakokinetické parametry i farmakologické vlastnosti a indikace jsou přesně definovány pro USA i pro Evropu (20).

OSTATNÍ KARDIOGLYKOSIDY

Důležité místo v léčbě srdeční insuficience měly před zavedením thiazidových diuretik i nedigitalisové kardioglykosidy, především strofantin ze semen *Strophanthus kombé* nebo *S. hispidus* (krutikvět), a ouabain ze *S. gratus* – preparáty k intravenóznímu podání s rychlým nástupem účinku, bez nichž byl před zavedením lasixu plicní edém těžko zvládnutelný. V kombinaci s teofylinovými preparáty se strofantin osvědčil též v léčbě pokročilé dekompenzace cor pulmonale, stejně jako scillaren (ze *Scilla maritima*) v kombinaci s teobrominem k perorální léčbě (v kapslích). Bylo ještě několik kardioglykosidů II. řádu (digitaloidů). Měli jsme příležitost ověřit si účinnost konvalamarinu z listů *Convallaria majalis* u pacienta, který nereagoval na digitoxin. Dobrý přehled digitaloidů je v monografiích z poloviny minulého století: Šlo o výtazky z listů hlaváčku jarního (*Adonis vernalis*), čemeřice (*Heleborus niger*), oleandru (*Nerium oleander*), *Thevetia neriifolia* a z kořene i nati uzary a *Erysimum cheilanthoides*; některé byly dokonce oficiální a patrně se mnohde dosud užívají (3, 21, 38).

MECHANIZMUS DIGITALISOVÉHO ÚČINKU

Účinnou složkou kardioglykosidů je sterolové jádro – cyklopentanoperhydrofenantren s nenasyčeným laktonem na C 17. Na toto jádro – aglykon, genin – jsou na C 3 vázány 3 molekuly cukrů, které ovlivňují farmakokinetické vlastnosti glykosidů. Mechanismem účinku geninu je inhibice Na^+/K^+ -ATPázy buněčné membrány, vedoucí nakonec ke vzestupu koncentrace kalcia na úrovni kontraktilních proteinů, a tím ke zvýšení stažlivosti. Podle některých prací působí glykosidy i přes plazmolekulární pumpu, tj. $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ -ATPázu. Kromě toho zvyšuje digitalis v autonomním nervovém systému tonus vagu a potlačení sympatiku prodlužuje refrakterní periodu v AV-uzlu. (Všechny tyto mechanismy jsou popsány v souborných člancích a monografiích (3–7, 10)).

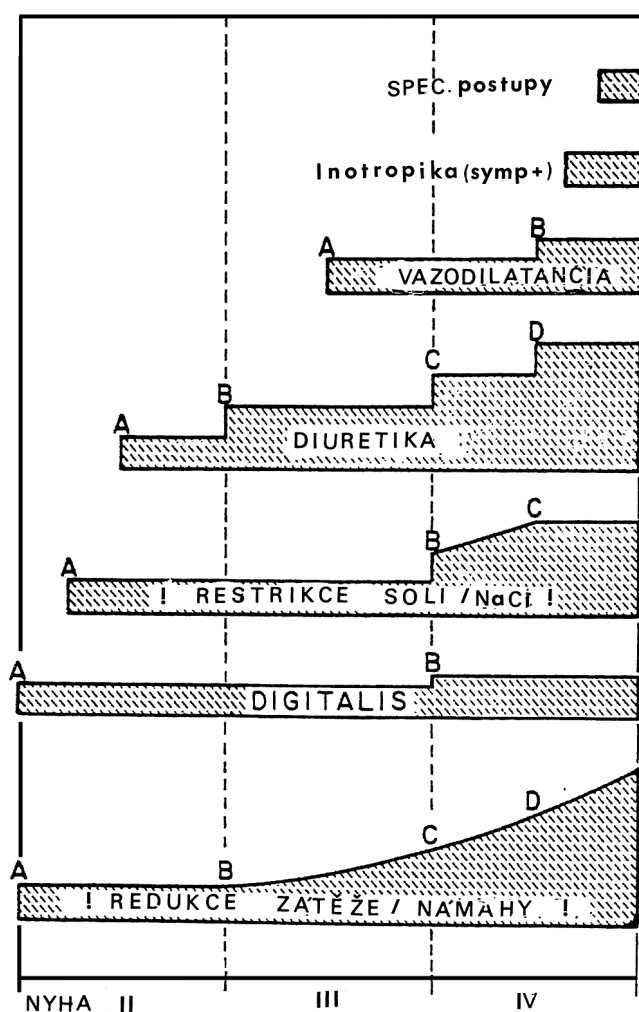
Výsledný efekt digitalisových glykosidů je tedy 1. **pozitivní inotropie** (vzestup stažlivosti), 2. **negativní chronotropie** (zpomalení tvorby vzruchů v sinusovém uzlu), 3. **negativní dromotropie** (zpomalení vedení v AV-uzlu) a 4. **pozitivní bathmotropie** (zvýšení dráždivosti myokardu). Farmakologickou výjimečností kardioglykosidů je okolnost, že jejich **účinnost je trvalá** – nemění se při dlouhodobém podávání. Není na ně návyk – farmakologická tolerance a nevyvolávají kontraregulační mechanismy. Při dlouhodobém podávání na-

opak **upravují autonomní funkci** nemocných s trvalou srdeční insuficiencí (24). Přičítá se to jejich chemické struktuře – sterolové jádro je stejné jako u žlučových kyselin, pohlavních a korových hormonů nadledvinek a také spironolaktonu. Jejich účinnost není závislá jen na druhu preparátu a jeho dávkování, nýbrž i na elektrolytovém složení vnitřního prostředí. Obecně je známa interakce s kaliem, hlavním nitrobuněčným elektrolytem, jehož koncentrace v buňce je ovlivňována především současnou diuretickou – většinou dost agresivní – léčbou. Málo se na to myslí. Ještě méně se respektuje význam kalcia. Viděl jsem nemocnou po tyreoidektomii se supraventrikulární tachyarytmií, která nereagovala na digitoxin (šlo o rok 1953/1954 – antiarytmika nebyla; Lugolův roztok dostala) a pro kritické zhoršení stavu bylo třeba nemocnou oběhově kompenzovat. Po podání kalcium–glukonátu i.v. se pulz znormalizoval během několika minut. Takový zásah je riskantní. Je proto nutné těmto stavům předcházet, pamatovat na možné interakce a sledovat stav nemocného, po stránce klinické a kontrolovat EKG, kde se typické změny ukáží dříve, než dojde ke kritickému stavu se změnami elektrolytů v séru.

INDIKACE DIGITALISU

Převedeme-li Witheringova doporučení indikací digitalisu do dnešní terminologie, jde o městnavou srdeční slabost a arytmiie s rychlou akcí. V podstatě se za 222 let od vydání jeho pojednání – pokud jde o indikace – nic podstatného nezměnilo (1, 11, 30). Koncept léčby srdeční insuficience formuloval na základě svých i cizích experimentálních prací a klinických zkušeností E. Braunwald. Postup terapie shrnul do jednoduchého grafu (obr. 2), který doprovodil stručným textem, v němž vysvětluje důležitost individuálního přístupu při této léčbě (18): „*Je daleko logičtější začít léčbu úpravou myokardiální kontraktility srdečními glykosidy, redukovat či vyloučit aktivity, které uspíší postup dekompenzace a také snížit metabolické nároky tkání, než začít terapii diuretiky, která léčí jen jednu komplikaci, totiž retenci sodíku a vody.*“ Braunwald zjistil vlastními studii s plovoucím katetrem u nemocných se středně těžkým srdečním selháním, kteří nedostávali digoxin, že po nasazení diuretik dojde k ústupu subjektivních obtíží, když se vyplaví otoky (váhový pokles průměrně o 4 kg). Ale minutový objem v klidu ani při zátěžovém testu nedosáhl – oproti nemocným na digoxinu – nikdy původních hodnot (22).

Tento racionální, podle Braunwalda logický přístup k léčbě, respektující patofyziologii srdeční insuficience byl všeobecně zachovávan až do poloviny 90. let 20. století. Po uvedení ACE-inhibitorů do léčby srdeční insuficience byl ještě doporučován postup „digitalis-diuretika a přidání ACE-inhibitoru, protože prodlužují přežití“ (25). Postupně se měnila strategie léčby na základě výsledků studií s ACE-inhibitory v léčbě pacientů klasifikovaných většinou jako NYHA II–III, s poukazem na to, že digoxin neprodlužuje dobu přežití. Ve všech studiích byl však nemocným s těžším stupněm srdeční insuficience dále podáván, protože se prokázalo, že po jeho vysazení se zhoršuje stav pacientů a musejí být častěji a déle hospitalizováni. Byla to především studie RADIANCE, publikovaná již v létě 1993, která prokázala zhoršení stavu u nemocných **bez** digoxinu (26), poté studie PROVED, jež ukázala příznivý vliv digoxinu i u nemocných se sinusovým rytmem (27), a posléze roku



Obr. 2. Schéma léčebných postupů podle závažnosti (NYHA II-IV)

Základem je redukce zátěže, následuje podání kardiotonika, restrikce soli, diuretika atd. Místo vazodilatancií by dnes stály ACE-inhibitory. Rozsah panelů znázorňuje začátek a intenzitu léčby (dle Braunwald, E. (18)).

1997 studie DIG, která znovu potvrdila příznivý efekt digoxinu na průběh onemocnění a četnost hospitalizace. Výsledky byly všeobecně uznány a citovány (28). O pět let později vyšla publikace, poukazující na rozdíl mezi mortalitou mužů a žen ve studii DIG s tím, že u žen byla mortalita pod digoxinem vyšší (29). Autoři opominuli důležitou skutečnost, že ženy se v mnoha parametrech signifikantně liší od mužů: Byly starší, měly vyšší systolický TK, byly zařazeny do vyšší třídy NYHA, trpěly častěji diabetes mellitus a hypertenzí, dostávaly vyšší dávky diuretik, ale častěji menší dávky digoxinu; etnicky se lišily od mužů a měly kratší anamnézu. Byly tedy vážněji nemocné než muži. Ani tím však není vyhodnocení studie DIG uzavřeno. Na začátku roku 2006 vyšla dodatečná analýza této studie, která ukazuje, že je-li digoxin správně dávkován, tj., je-li dosaženo sérových koncentrací 0,5–0,9 ng/ml, snižuje mortalitu a zkracuje dobu hospitalizace u všech nemocných včetně pacientů se zachovanou systolickou funkcí. Přitom ve studii DIG nedostávali pacienti beta-blokátory ani antagonisty aldosteronu. V americké studii s karvedilolem ukázala doda-

tečná analýza, že u pacientů léčených digoxinem došlo k redukci hospitalizací a ke snížení mortality ze všech příčin, a to jak u těch, kteří užívali karvedilol, tak u pacientů bez karvediolu (30–32). Ve studii RALES bylo prodloužení doby přežití při léčbě spironolaktonem prokazatelně delší pouze u pacientů, kteří dostávali digoxin. (Tyto údaje a jejich zhodnocení zatím unikala pozornosti.)

DÁVKOVÁNÍ DIGOXINU

Obecně se doporučuje denní dávka 0,125 mg a 0,25 mg podle věku, renální funkce, stupně dekompenzace a současné přídatné léčby. U nemocných s postižením ledvin, s plicním městnáním při podávání diuretik je lépe začít dávkou 0,0625 mg. Nám se v dlouhodobé praxi osvědčilo dávkování 0,125 mg a 0,25 mg denně po dobu pěti dní v týdnu s následující dvoudenní pauzou, nebo podávání této dávky obden. Kontrolujeme pulz, subjektivní stav pacienta a objektivní nález. Četnost kontrol s EKG se řídí stavem pacienta (komorbiditou) a přídatnou terapií. Tachyarytmie při fibrilaci a flutteru síní zůstává u pacientů se srdeční insuficiencí jednoznačnou indikací k podání digoxinu. Podle zkušenosti (a „školy“) se užívá digoxinu v odpovídajících dávkách u pacientů, kteří trpí občasnými paroxysmy fibrilací síní, většinou s úspěchem. V pediatrii se digoxin podává při supraventrikulární tachykardii v dávkách mezi 30–40 µg/kg u dětí nad dva roky a 40–50 µg/kg u dětí do dvou let. Intravenózně se podává 75–80 % vypočítané dávky *per os*.

S interakcemi je třeba počítat při současném podávání chinidinu, verapamilu, disopyramidu a propafenolu – všechny zvyšují koncentraci digoxinu v séru. Intravenózní aplikace kalcia je kontraindikována. Zvýšením hladiny sérového kalicia a magnézia lze zvýšit snášenlivost digitalisových glykosidů (4, 9, 10, 11, 38).

KOMENTÁŘ

Závěry výše zmíněných post-hoc vyhodnocení studie DIG, k nimž dospěli autoři studie i autor editoriale (31), jsou zřejmé: **Digoxin se má podávat jako základní lék** – tj. před tím, než se začne s ostatní léčbou – všem nemocným se srdeční insuficiencí včetně těch, kteří nemají sníženou systolickou funkci. Má být podán dříve, než se rozhodne v pokročilém stadiu o eventuální resynchronizační léčbě, a to i z ekonomických důvodů. Tento aspekt je důležitý nejen pro země rozvojové, ale při stále rostoucích nákladech na léčení kardiaků pro všechny země (30).

Pokud jde o ekonomickou stránku léčby chronických kardiaků, je třeba oživit několik konkrétních čísel: Ward et al. publikovali roku 1995 data ze studií, kde byl pacientům digoxin vysazen, takže došlo k častějším a delším (re)hospitalizacím. Náklady byly vypočítány na základě údajů z nemocnic i Medicare (33). Pokračování terapie digoxinem by bylo ušetřilo 185 000 návštěv v ordinaci, 27 000 návštěv pohotovostní služby a 137 000 hospitalizací (z toho 12 500 pro známky předzovávání). Čistá úspora za rok by byla 406 milionů US dolarů. Bylo též vypočítáno, že léčba digoxinem je lacinější, i když předávkování a z toho plynoucí vedlejší

účinky, vyžadující si hospitalizaci činí 33 %. K tomu je třeba poznamenat, že dávkování digoxinu (jako i jiných kardiovaskulárních léků) je v USA vyšší než ve většině evropských zemí; na trhu je digoxin i v orální soluci a injekcích, a digoxin v tabletách (20). Tato okolnost, jistě hraje roli v praxi i ve studiích.

ZÁVĚR

Evidenci, kterou poskytují data o srdečních glykosidech, nemáme o žádném jiném kardiovaskulárním léku. Iopakovaně zpochybněné indikace byly kompetentně objasněny (36, 37). Podstata kontroverze se za dvě století nezměnila. Jde stále o správnou indikaci a správné dávkování. Argument, často proti digitalisu užívaný, že neovlivňuje mortalitu, byl vykonstruován na základě studií, které nebyly metodicky správně koncipované, nebo nebyly správně vyhodnoceny. Před zavedením perorálně účinných diuretik byly glykosidy jediné léky, které zlepšovaly stav pacienta a umožňovaly jeho přežití v pokročilém stavu srdeční slabosti. Skutečnost, že digoxin neaktivuje regulační mechanismy, především renin-angiotenzin aldosteronový systém, a že je účinný bez časového omezení, není v současné době doceněna. Lze předpokládat, že časné nasazení digoxinu – jak jsme je kdysi užívali podle algoritmu Braunwaldova a nyní potvrzené Ahmedem et al. – by zlepšilo osud pacientů, snížilo počet hospitalizací a snížilo náklady na léčbu kardiaků.

Zkratky

EBM – medicína založená na důkazech

LITERATURA

1. **Withering, W.:** An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. G. G. J. and Robinson, Paternoster-Row, London (GB) a-Swiney, Birmingham, 1785.
2. **Dimond, E. G.:** Digitalis. In: Major, R. H.: Classic descriptions of disease. Springfield, Ch. C. Thomas, Publ., Illinois, s. 1-11.
3. **Švec, F.:** Farmakodynamika II. Bratislava, Slovenská akademie vied, 1956, s. 706.
4. **Vítovec, J., Špinar, J.:** Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha, Grada Publishing, 2000, s.249.
5. **Hradec, J.:** Farmakologická léčba srdečního selhání. Zdravotnické noviny, 1995, 17. února, s. 8-9.
6. **Fleischhans, B.:** Digitalisová iatropatogenie ve stáří. Prakt. Lék., 1967, 47, s. 211-213.
7. **Synek, P.:** Minulost a současnost srdečních glykosidů II. Struktura, fyzikální a chemické vlastnosti. Farmakodynamika. Čas. Lék. čes., 1989, 128, s. 121-127.
8. **Jerie, P.:** Die Bedeutung der Therapie mit Herzglykosiden. Digitalis – to use or not to use? Therap. Umschau, 1984, 41, s. 96-102.
9. **Khan, M. G.:** Encyclopedia of heart diseases. Amsterdam, Elsevier, Boston etc. Academic Press., 2006, s. 653.
10. **Sosin, M. D., Bhatia, G., Lip, G. Y. H., Davies, M. K.:** Heart failure. London, Manson Publishing, 2006, s. 144.
11. **Herold, G. und Mitarbeiter:** Innere Medizin 2007. Köln, G. Herold, 2006, s. 867.
12. **Withering, W.:** Bericht über den Fingerhut und seine medizinische Anwendung mit praktischen Bemerkungen über Wassersucht und andere Krankheiten. Mannheim, C. F. Boehringer u Soehne GmbH, 2. Auflage 1963, s. 159.
13. **Snellen, H. A.:** History of cardiology. Donker Academic Publications Rotterdam, 1984, s. 191.
14. **Grosse-Brockhoff, F., Hausamen, T.-U.:** 200 Jahre Herztherapie mit Digitalis. Dtsch. med. Wschr., 1975, 100/39, s. 1980-1990.
15. **Mackenzie, J.:** Diseases of the heart. 3rd ed. London, Henry Frowde and Hodder + Stoughton, 1913.
16. **McMichael, J.:** Digitalis. In: New and old inotropic drugs – Controversies and challenges. Europ. Heart J., 1982, 3/SD. London, N.Y.atd, Acad. Press, s.157.
17. **Wood, P.:** Diseases of the heart and circulation. London, Eyre and Spottiswoode, 1956, s. 1005.
18. **Braunwald, E.:** Heart disease. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1980, s.1874 + XLIV.
19. **Stoll, A.:** The cardioactive cardioglycosides. J. Pharmacy and Pharmacology, 1949, 1, s. 849-868.
20. 200-USP/NF – The official compendia and standards. USP 29 The United State Pharmacopeia, NF 24 The National Formulary, 2006. Ed: The United States Phramaceutical Convention, Rockville, 2006, s.3539.
21. **Štefl, J.:** Farmakoterapie praktického lékaře. Praha, Melantrich, 1949, s. 355.
22. **Braunwald, E.:** In: Panel discussion „Heart failure: Is it reversible?“ In: Russek, H. I.: Cardiovascular disease. München, Berlin, Wien, Urban und Schwarzenberg, 1974, s. 520.
23. **Jerie, P.:** Pochybnosti a kontroverze – otevřená otázka a chybějící odpovědi. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 823-824.
24. **Krum, H., Bigger, J. Th., Goldsmith, R. L., Packer, M.:** Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. J. Amer. Coll. Cardiol., 1995, 25, s. 289-294.
25. **Reyes, A. J.:** Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the clinical setting of chronic congestive heart failure. Am. J. Cardiol., 1995, 75, s. 5F-55F.
26. **Packer, M., Gheorghide, M., Young, J. B. et al. for the RADIANCE Study:** Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. N. Engl. J. Med., 1993, 329, s. 1-7.
27. **Uretsky, B. F., Young, J. B., Shahidi, F. E. et al.:** Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the Proved trial. J. Amer. Coll. Cardiol., 1993, 22, s. 955-962.
28. **The Digitalis Investigation Group:** The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N. Engl. J. Med., 1997, 335, s. 525-533.
29. **Rathore, S. S., Wang, Y., Krumholz, H. M.:** Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. N. Engl. J. Med., 2002, 347, s. 1403-1411.
30. **Ahmed, A., Rich, M. W., Love, Th. E. et al.:** Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Europ. Heart J., 2006, 27, s. 178-186.
31. **Brophy, J.:** Rehabilitating digoxin. Europ. Heart J., 2006, 27, s. 127-129.
32. **Šamánek, M.:** Digoxin a snížení mortality i hospitalizace u srdečního selhání: následná analýza studie DIG. Kap. Kardiol., 2006, 8, s. 78-79.
33. **Weintraub, W. S., Krumholz, H.:** Cost-effective strategies in cardiology. in: Hurst's The heart, 11th edition, ed: Fuster, V.,

- Alexander, R. W., O'Rourke, R. A. New York, Chicago etc., McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2004, s. 2421-2422.
34. **Saunders, K. B., Amerasinghe, A. K. C. P., Saunders, K. L.:** Dose of digoxin prescribed in the UK compared with France and the USA. *Lancet*, 1997, 349, s. 833-836.
35. **Anonymous (rhn):** Ohne Digoxin verschlechtert sich die Herzinsuffizienz dramatisch. Mehrere Untersuchungen belegen die Wirksamkeit von Herzglykosiden (souhrn z referátu dr. Miliona Packera na sjezdu AHA/ACC roku 1997 v Dallasu). *Arzte Zeitung/Forschung und Praxis*, 1997, 141/92, s. 6.
36. **Resl, J., Jandová, R., Jebavý, P. et al.:** Hemodynamic effects of acute digitalization several months after acute myocardial infarction. *Cardiology*, 1975, 60, s. 321-328.
37. **Ryan, Th. R.:** In defense of digitalis use in the coronary patient. *International Journal of Cardiology*, 1984, 6, s. 89-94.
38. **MARTINDALE 2005,** The complete drug reference, 34. edition, 2005, Sweetman, S. C. (ed.). London, Pharmacol. Press, s. 2756.

KNIHY

Charvát, F., Markalous, B. et al.:
ZOBRAZENÍ HLAVY
METODIKA VYŠETŘOVÁNÍ,
ANATOMIE, PATOLOGIE,
KLINIKA

Praha, TRITON, 2006. 2. upravené a rozšířené vydání, 658 s., 40 tab., 1773 obr. ISBN 80-7254-904-9.

Publikace „Zobrazení hlavy“ je druhým vydáním široce respektované a s velkým ohlasem přijaté monografie autorů otorinolaryngologa Markalouse, radiologa Charváta a kolektivu, jež byla pro svoje kvality a ojedinělost počtena Hlávkovou cenou za nejlepší dílo v medicíně za rok 2000. Současná verze je rozšířena a obohacena o nejnovější poznatky z radiologické diagnostiky, a zejména pak o radionavigované léčby nemocí a patologických stavů v anatomické oblasti hlavy. Jde o mezioborové dílo, v němž se prolínají medicínské disciplíny, zabývající se do chirurgické kompetence spadajícími onemocněními hlavy, tj. otorinolaryngologie, stomatologie, neurochirurgie, oftalmologie, anesteziologie a radiologie. Je pozoruhodné, s jakou rychlostí dokázali autoři reagovat na závratný technický pokrok v medicíně, přinášející vedle zlepšení diagnostiky i aplikaci méně invazivních, a tedy fyziologických a funkčních postupů.

Kniha formátu A4 obsahuje 658 stran textu, 40 tabulek a 1773 snímků zobrazovacích metod a topograficko-anatomických schémat a kreseb. Rozsah díla si vynutil encyklopedickou formu. Případnému zájemci o bližší informace slouží seznam 1110 citací. Snadnou orientaci v díle pak umožňuje v jeho závěru umístěný obsáhlý věcný rejstřík.

Monografie Zobrazení hlavy má podtituly: metodika vyšetřování, anatomie,

patologie, klinika. Rozšířený název pak obsahuje i pojmy CT, MR, RTG, PET, PET/CT, sonografie, endoskopie, intervenční neuroradiologie, navigovaná chirurgie. Kniha je rozdělena do 10 kapitol, zahrnuje následující oblasti: metodika vyšetřování zobrazovacími metodami, paranazální dutiny, obličejový skelet, orbita, slinné žlázy, lebka a krční páteř, lebni báze, spánková kost a statoakustické ústrojí, turecké sedlo a hypofýza, cévy hlavy a krku.

Většinu anatomicko-topografických schémat vytvořil jeden ze zakladatelů otorinolaryngologie, ale také malíř, archeolog, geolog, polyhistor a filozof prof. MUDr. Ervín Černý, DrSc.

Stavba monografie je přehledná. V její úvodní části jsou probrány fyzikální principy a vyšetřovací postupy uvedených zobrazovacích metod, což zejména v případě MR a PET umožňuje správnou interpretaci nálezů i odborníkům mimo radiologii a zobrazovací metody. Jednotlivé kapitoly, pojednávající o zmiňovaných krajínách a orgánech hlavy, jsou uspořádány v logickém sledu, jenž je zahájen slovním popisem s odpovídajícími kresbami a schémata jejich normální anatomie. Přitom jsou zdůrazněny ty vývojové varianty, které představují potenciální chirurgická rizika. Anatomické situace jsou v dalším textu korelovány s nálezy příslušných zobrazovacích metod, přičemž se čtenářům dostává i upozornění na jejich limity, možnosti i rizika, s nimiž je jejich provedení spojeno. Anatomická obrazová dokumentace je dominantou knihy. Následuje přehled jednotlivých k obsahu publikace relevantních chorob a patologických stavů. Vlastnímu popisu jejich obrazů, získaných příslušnými diagnostickými metodami, resp. popisu klasických chirurgických i miniin-



vazivních postupů předchází stručná zmínka o jejich etiologii, patogenезi, histopatologii, symptomatologii, diferenciální diagnóze a konzervativní léčbě. Takovéto uspořádání usnadňuje komplexní pochopení problematiky jednotlivých onemocnění.

Monografie Zobrazení hlavy je souborná, vysoce originální a v české odborné literatuře výjimečná práce o zobrazování hlavy. Jde o velmi závažnou a důležitou problematiku, z hlediska diagnostické a intervenční radiologie oblast obtížnou a akademicky nepřilíš často vyhledávanou. Podobně jako první vydání, si i toto o téměř polovinu rozšířené druhé vydání najde rozsáhlý okruh čtenářů z řady medicínských oborů.

Jaroslav Blahoš
Oddělení klinické endokrinologie
a osteocentrum, ÚVN Praha

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Peroperační beta-blokáda

Škarvan K.

Departement Anästhesie, Universitätsspital Basel, Švýcarsko

SOUHRN

Kardiální komplikace zůstávají i nadále významnou příčinou peroperační morbidit a mortality. Tato skutečnost souvisí s vysokým výskytem ischemické choroby srdeční v progresivně stárnoucí populaci nemocných, podrobujících se závažným chirurgickým zákrokům. Beta-blokátory se osvědčily jako užitečné a účinné prostředky v léčbě peroperační ischemie myokardu a arytmií. Brzy na to se ukázalo, že peroperační blokáda je schopna také redukovat peroperační a dlouhodobou morbiditu a mortalitu a je proto doporučována současnými směrnicemi pro peroperační péči o nemocné s kardiálním rizikem. Nejnovější práce však předpokládanou účinnost peroperační beta-blokády nepotvrdily a vyvolaly živou polemiku. Dvě rozsáhlé studie, jejichž výsledky se očekávají v příštích dvou letech, by měly přinést definitivní odpověď. Do té doby zůstává rozhodnutí o předpisu a provedení profylaktické peroperační blokády v pravomoci ošetřujících lékařů. Toto rozhodnutí by se mělo opírat o riziko pacienta, druh plánované operace a zvážení možných nežádoucích interakcí a vedlejších účinků zvoleného beta-blokátoru.

Klíčová slova: beta-blokátory, chirurgie, kardiální riziko, komplikace, evidence.

SUMMARY

Škarvan K.: *Perioperative Betablockade*

Adverse cardiac outcomes continue to be an important cause of perioperative morbidity and mortality in the non-cardiac surgery. This is related to the high prevalence of coronary artery disease in the aging surgical population. Beta-blockers were proved useful and efficacious in the treatment of perioperative myocardial ischaemia and arrhythmia. Early studies suggested that the prophylactic perioperative beta-blockade could also reduce perioperative and long-term morbidity and mortality. The administration of beta-blockers to patients with coronary artery disease or with risk factors who undergo major non-cardiac surgery is now recommended in the published guidelines. However, one recent meta-analysis and several new studies have not confirmed the postulated beneficial effects of perioperative betablockade and gave rise to an animated controversy. Until the finalization of ongoing large trials in the next two years, the decision to start prophylactic perioperative beta-blockade remains at the discretion of the responsible physicians. This decision should be based on the patient's risk, the type of surgery and on the consideration of potential interactions and side-effects of the selected beta-blocker.

Key words: beta-blockers, non-cardiac surgery, cardiac risk, complications, evidence.

Šk.

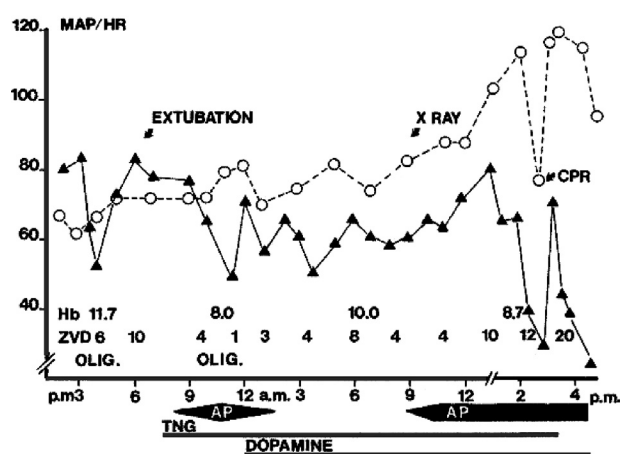
Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 321–328.

Přes významné pokroky v peroperační péči jsou kardiální komplikace i nadále hlavní příčinou peroperační morbidit a mortality. Jsou zaviněny především ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a zahrnují akutní koronární syndromy, srdeční selhání, poruchy rytmu, srdeční zástavu a náhlou srdeční smrt (graf 1). Tyto komplikace se vyskytují v 1–5 % všech nekardiologických zákroků u pacientů starších 40 let v závislosti na kardiálním riziku operovaných nemocných, na druhu a rozsahu chirurgického výkonu a na senzitivě použité diagnostické metody (1). V nedávné studii rizikových pacientů cévní chirurgie bylo peroperační ischemické poškození myokardu (diagnostikované klinicky, biochemicky a pomocí EKG) zodpovědné za téměř všechny případy pooperační mortality, za zvýšenou potřebu léčby na jednotce intenzivní péče, prodloužení doby hospitalizace,

častější urgentní rehospitalizaci a navíc za přídatné náklady ve výši 9980 \$ pro pacienta (2).

Peroperační komplikace podmíněné ischemií myokardu jsou způsobeny jednak rupturou nestabilních plátů s následnou koronární trombózou, jednak nepoměrem mezi potřebou a přívodem kyslíku v myokardu v oblasti kritické koronární stenózy (3). Oba mechanismy úzce souvisí s operačním traumatem a s ním spojenou aktivací sympatoadrenergických, zánětlivých a koagulačních systémů.

Až donedávna se snahy o zlepšení osudu chirurgických pacientů soustřeďovaly na předoperační posouzení kardiálního rizika (tzv. stratifikaci) s cílem identifikovat nemocné s vysokým rizikem, u nichž je před plánovanou operací indikována koronarografie a případně koronární revaskularizace (4). Tento přístup však nesplnil očekávání. Před-



Graf 1. Peroperační infarkt myokardu

Pádesátiletý pacient s ICHS s anginou pectoris (CCS 2), chronicky léčený atenolem a diltiazemem, se podrobil amputaci rekta (pro adenocarcinom) v kombinované celkové a peridurální anestezii

Po operaci si stěžoval na bolesti na hrudi, v EKG se objevily známky ischemie myokardu. Vzhledem k hroící hypotenzii (podmíněně pokračující krvní ztrátou) bylo od podání beta-blokátoru upuštěno. První pooperační den došlo k vývoji akutního infarktu myokardu, komorové tachykardii a srdeční zástavě s neúspěšnou resuscitací.

MAP – střední arteriální tlak (▲), HF – srdeční frekvence (○), AP – angina pectoris, OLIG – oligurie, ZVD – centrální žilní tlak, TNG – nitroglycerin, CPR – kardiopulmonální resuscitace

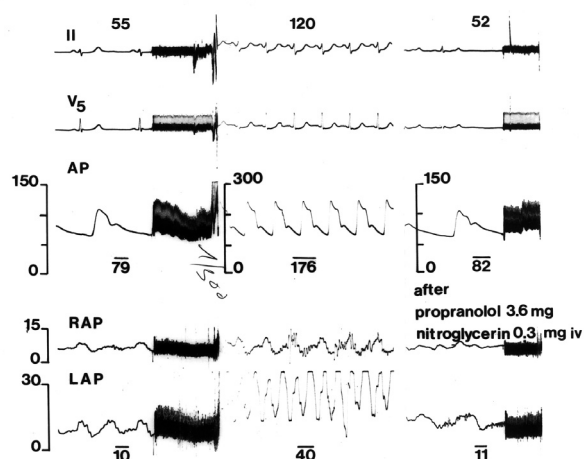
operační testování, koronarografie a revaskularizace myokardu nemá vliv na výskyt peroperačních kardiálních komplikací ani na dlouhodobou prognózu, zvyšuje však náklady a zhoršuje životní kvalitu nemocných oddalováním potřebných zákroků (5–7). Zavedení koronárních stentů je navíc po řadu měsíců spojeno se zvýšeným rizikem krvácení nebo koronární trombózy (8). Předoperační revaskularizace myokardu by tedy měla být vyhrazena pacientům s akutním koronárním syndromem, s extenzivní ischemií při zátěži a jednoznačnou indikací, nezávislou na plánovaném chirurgickém zákroku.

Z těchto důvodů se jak výzkum, tak klinická praxe přesunuje od vyhledávání vhodných kandidátů předoperační revaskularizace k farmakologické profylaxi kardiální morbidity a mortality (9, 10). Na základě dosavadní klinické zkušenosti a publikované evidence přichází v současné době v úvahu pouze beta-blokátory. Není však vyloučeno, že v budoucnosti budou hrát významnou roli v profylaxi peroperačních komplikací i statiny (11).

BETA-BLOKÁTORY A PEROPERAČNÍ ISCHÉMIE MYOKARDU

Peroperačním kardiálním komplikacím zpravidla předcházejí protrahané epizody ischemie myokardu (obr. 1) a vzestup hladiny troponinu. Peroperační ischemické poškození myokardu je významným prediktorem nejen časných, ale i pozdních kardiálních komplikací a kardiální i celkové mortality (12–14).

Intravenózní beta-blokátory již dlouho úspěšně slouží

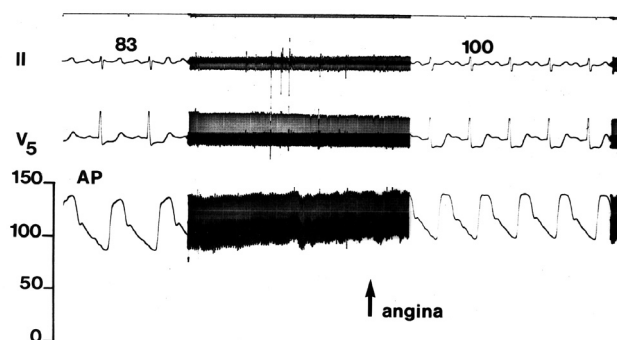


Obr. 1. Intraoperační ischemie myokardu

Přes adekvátní hloubku celkové anestezie vyvolalo naložení svorky na hrudní aortu u pacienta s ICHS masivní vzestup tlaku v arteria radialis (AP) a v levé síni (LAP) a tachykardii.

V končetinovém svodu II došlo k signifikantnímu poklesu ST segmentů. Po podání propranololu a nitroglycerinu došlo do 7 minut k normalizaci hemodynamiky a EKG.

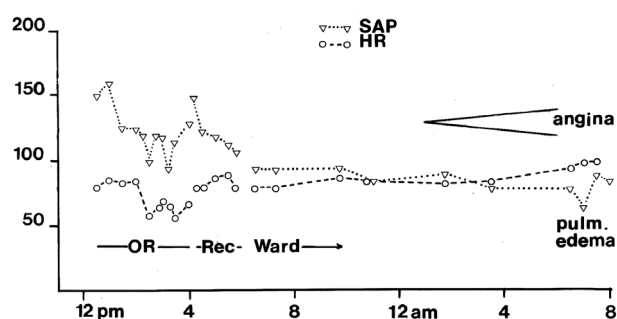
RAP – centrální žilní tlak



Obr. 2. Předoperační ischemie myokardu

Během přípravy na celkovou anestezii si 66letá pacientka s ICHS stěžovala na bolest na hrudi. Pokles ST segmentů v hrudním svodu V5 se objevil již při hodnotách srdeční frekvence mezi 70–80/min a předcházel bolesti (angina). Ani bolest ani EKG nereagovaly na nitrožilní podání nitroglycerinu a propranololu, ustoupily však promptně po podání kalciového antagonisty diltiazemu i.v.

k peroperační léčbě tachykardie, hypertenze, ischemie myokardu a arytmií. Pod ochranou moderní anestezie jsou epizody ischemie myokardu relativně vzácné a pokud se objeví, jsou rychle diagnostikovány a ihned léčeny (obr. 2). Jsou daleko častější v období pooperačního stresu, zejména v prvních dnech po operaci, kdy je jejich diagnostika a léčba ztížena. Právě v této době se ale vyskytuje většina ischemických komplikací (graf 2). Tato skutečnost vedla ke koncepci peroperační beta-blokády, zavedené před úvodem do anestezie a trvající několik dnů nebo týdnů po operaci. Není překvapením, že peroperační beta-blokáda, titrovaná pomocí srdeční frekvence, významně snižuje výskyt ischemie myokardu (15–17). Otázkou však zůstává, zda také snižuje kardiální morbiditu a mortalitu.



Graf 2. Pooperační levostranné selhání

Pětašedesátiletý pacient, bez rizikových faktorů a bez známek ICHS při předoperačním vyšetření se podrobil náhradě kyčelního kloubu ve spinální anestezii. V časných hodinách prvního pooperačního dne si začal stěžovat na bolesti na hrudi, které nezabíraly na léčbu. Hypotenze nereagovala na přívod tekutin a krve, po několika hodinách došlo k vývoji masivního plicního edému.

Při angiografii, provedené po propuštění z jednotky intenzivní péče, byla nalezena ICHS a ischemická nedomykavost mitrální chlopně těžkého stupně.

SAP – systolický krevní tlak, HF – srdeční frekvence, OP – operační sál, REC – jednotka pooperační péče, WARD – oddělení

EVIDENCE ÚČINNOSTI PEROPERAČNÍ BETA-BLOKÁDY A JEJÍ SLABINY

První randomizovanou dvojitě slepou studii, která měla nalézt odpověď na tuto otázku, publikovali Mangano D. T. et al. v roce 1996 (18). Šlo o srovnání účinku atenololu a placebo u 200 nemocných s ICHS nebo s rizikovými faktory (věk ≥ 65 , hypertenze, kouření, hypercholesterolemie, diabetes mellitus), podrobujících se elektivním, většinou cévně chirurgickým a nitrobřišním zákrokům. Léčba byla zahájena intravenózně půl hodiny před úvodem do anestezie a pokračovala po operaci orální cestou až do propuštění z nemocnice, maximálně po dobu 1 týdne. Intraoperační nálezy byly publikovány až o 2 roky později (16). Ačkoliv atenolol neměl vliv na před- a intraoperační ischemii myokardu, snížil výskyt ischemie v období pooperačním. Výskyt kardiovaskulárních komplikací včetně úmrtnosti během pobytu v nemocnici naproti tomu nebyl ovlivněn. Autoři se tedy zaměřili na osud přežívajících pacientů po propuštění z nemocnice, u nichž se po půl roce sledování objevil statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě ve prospěch atenololové skupiny, přetrvávající až do konce dvouletého sledování.

Tato mnohonásobně citovaná studie má však řadu závažných nedostatků. Za prvé byli ze statistického vyhodnocení studie vyřazeni během hospitalizace zemřelí pacienti a další vyloučení. Pokud by k tomu nedošlo, rozdíl mezi atenololem a placebem by byl ztratil statistickou významnost. Za druhé byla u několika pacientů léčených dlouhodobě beta-blokátory a randomizovaných do skupiny placebo tato léčba akutně přerušena, a tím se u nich zvýšilo riziko ischemických komplikací („withdrawal“ a „rebound“ fenomén). Schází rovněž bližší údaje o rozložení kardiálního rizika ve studované populaci, v níž pouze 40 % pacientů měla prokázanou ICHS. V kontrolní skupině se nacházelo více rizikových pacientů a jejich kardiální léčba byla ve srovnání s pacienty atenololové skupiny méně důsledná. Konečně

stojí za zmínku, že zhruba 40 % pacientů plánovanou dávkou atenololu (2x50 mg denně) nesnášelo a v 15 % musel být atenolol vysazen. Z toho důvodu je obtížné posoudit dosažený stupeň beta-blokády. Jakým mechanismem týdenní beta-blokáda ovlivnila rozdíl v mortalitě, který nebyl patrný dříve než po půl roce, zůstává předmětem spekulací (19).

Manganova studie byla však považována za natolik přesvědčivou, že krátce po její publikaci v renomovaném New England Journal of Medicine doporučila American College of Physicians peroperační podání atenololu pacientům s ICHS nebo s jejími rizikovými faktory (20).

Druhá studie, která rovněž ovlivnila pozdější směrnice pro peroperační beta-blokádu, byla publikována D. Poldermanem et al. v roce 1999 (21). Tito autoři vyšetřili 1351 nemocných, u kterých byl plánován elektivní cévně-chirurgický zákrok. U nemocných, kteří měli více než jeden rizikový faktor (věk >70 , angina pectoris, infarkt nebo srdeční selhání v anamnéze, léčené arytmie, diabetes mellitus a snížená tělesná výkonnost) byla provedena echokardiografie se zátěží dobutaminem. Zátěž byla pozitivní (vyprovokovala ischemii) u 173 pacientů. Po vyloučení pacientů dlouhodobě léčených beta-blokátory a pacientů s nejtěžším echokardiografickým nálezem zbylo 112 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny profylaktické beta-blokády, a skupiny kontrolní, která obdržela blíže nespecifikovanou „standardní péči“. Beta-blokáda bisoprololem byla zahájena v průměru 37 (7–89) dní před operací a ukončena 30. den po operaci. Vyhodnocení výskytu kardiálních komplikací (infarktu myokardu a srdeční smrti) ukázalo vysoce významnou, desetinásobnou redukci komplikací (3,4 proti 34 %) ve skupině nemocných léčených bisoprololem.

I tato studie má závažné nedostatky. Nebyla zaslepená a podrobnosti standardní péče v kontrolní skupině nejsou známy. Skutečnost, že 17 % pacientů kontrolní skupiny utrpělo infarkt myokardu a dalších 17 % zemřelo, vyvolává pochybnosti o kvalitě této péče. Navíc byla studie na základě předběžné analýzy předčasně ukončena. I když z etického hlediska toto opatření mohlo být správné, jde o závažný metodologický nedostatek, který omezuje platnost získaných výsledků. Je též sporné, zda studie, do které bylo vybráno pouze 8 % z původní cévně-chirurgické populace, umožní všeobecně platné závěry.

SMĚRNICE PRO PEROPERAČNÍ LÉČBU BETA-BLOKÁTORY

Výsledky těchto studií zřejmě natolik splnily očekávání kliniků, že byly přes všechny slabiny zavzaty do nových ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) směrnic peroperační péče, které byly publikovány v roce 2002 a které peroperační beta-blokádu doporučily (4). Evropská kardiologická společnost (ESC) převzala tato doporučení a považuje profylaktickou peroperační beta-blokádu za indikovanou za prvé u nemocných s vysokým kardiálním rizikem, za druhé u nemocných léčených dlouhodobě beta-blokátory a za třetí k intra- a pooperační léčbě ischemie myokardu, hypertenze a arytmií (22).

METANALÝZY PEROPERAČNÍ BETA-BLOKÁDY

V následujících letech bylo uveřejněno několik metaanalýz, které měly za cíl najít na základě publikovaných randomizovaných studií definitivní odpověď na otázky týkající se užitečnosti a bezpečnosti peroperační beta-blokády (tab. 1). Čtyři metaanalýzy (23–26) sice potvrdily příznivý vliv peroperační beta-blokády na výskyt infarktu myokardu a srdeč-

ní smrti, trpí však nízkým počtem studovaných pacientů a komplikací. Jejich výsledky jsou navíc závislé na zařazení Poldermansovy studie a jejích extrémních výsledků. Nedávný rozbor metaanalýz McGory et al. a Schouten O. et al. odkryl závažné metodické nedostatky těchto prací (27). Metaanalýza kanadských autorů P. J. Devereaux et al. (28) se od nich liší největším počtem zařazených studií a pacientů a zřejmě i spolehlivější metodikou. Devereaux et al. nenašli signifikantní vliv peroperační beta-blokády ani na celko-

Tab. 1. Metaanalýzy peroperační beta-blokády

První autor (citace)	rok publikace	počet studií	počet pacientů	výsledky
Auerbach, D. T. (23)	2002	5	586	redukce kardiální a celkové peroperační mortality (NNT 3,2–8,3)
Stevens, R. D. (26)	2003	11	866	redukce výskytu infarktu myokardu (0,9 % vs. 5,2 %, OR 0,19*, NNT 23), a srdeční smrti (0,8 % vs. 3,9 %, OR 0,25*, NNT 32)#
McGory, M. L. (24)	2005	6	632	redukce peroperační srdeční mortality (RR 0,25*), dlouhodobé celkové a kardiální mortality (RR 0,33* resp. 0,16*) a infarktu myokardu (RR 0,14*)
Devereaux, P. J. (28)	2005	22 §	2437 §	žádný vliv na celkovou a kardiální mortalitu (RR 0,56, resp. 0,40) a infarkt myokardu (RR 0,50), redukce sdruženého parametru kardiálních komplikací (RR 0,44*)
Schouten, O. (25)	2006	15	1007	redukce výskytu infarktu myokardu (0,5 % vs. 3,95, OR 0,44*) a sdruženého parametru srdeční smrti a infarktu (1,1 % vs. 6,1 %, OR 0,33*)

– po vyřazení studie D. Poldermanse et al. není již vliv na kardiální mortalitu signifikantní, § – k vyhodnocení celkové a kardiální mortality byly k dispozici 4 studie s 907 pacienty, k vyhodnocení infarktu myokardu a sdruženého parametru kardiálních komplikací 6, resp. 8 studií s 853, resp. 1152 pacienty, NNT – number needed to treat (počet nemocných, kteří musí být léčeni, aby se předešlo jedné komplikaci nebo smrti), RR = relativní riziko, OR – odds ratio, * – statisticky signifikantní ($p < 0,05$): RR nebo OR výrazně $< 1,0$ nemusí být statisticky signifikantní, jestliže 95% konfidenční interval (v tabulce neuvedený) přesahuje 1,0

Tab. 2. Aktualizované směrnice American College of Cardiology/American Heart Association pro peroperační posouzení kardiálního rizika se zaměřením na peroperační beta-blokádu (29)

Doporučení pro peroperační beta-blokádu

I.

- Beta-blokátory mají být dále podávány pacientům, kteří jsou beta-blokátory léčeni pro anginu pectoris, symptomatické poruchy rytmu a hypertenzi (C).
- Beta-blokátory mají být podány vysoce rizikovým pacientům, kteří se podrobují cévně–chirurgickým zákrokům a u kterých byla při předoperačním zátěžovém vyšetření vyvolána ischemie myokardu (B).

IIa.

- Podání beta-blokátorů lze doporučit pacientům, u kterých byla před operací prokázána ICHS (B).
- Podání beta-blokátorů lze doporučit pro pacienty cévní chirurgie, u nichž bylo na základě přítomnosti více rizikových faktorů zjištěno vysoké kardiální riziko (B).
- Podání beta-blokátorů lze doporučit pro pacienty, u nichž předoperační vyšetření prokázalo ICHS nebo vysoké kardiální riziko, dané přítomností více rizikových faktorů a kteří se podrobují středně těžkým a těžkým chirurgickým zákrokům (B).

IIb.

- O podání beta-blokátorů lze uvažovat u pacientů, kteří se podrobují středně těžkým a těžkým chirurgickým zákrokům a u nichž předoperační vyšetření prokázalo přítomnost jednoho rizikového faktoru (C).
- O podání beta-blokátorů lze uvažovat u pacientů s nízkým kardiálním rizikem podrobujících se cévně–chirurgickým zákrokům, kteří dosud nebyli beta-blokátory léčeni (C).

III.

Beta-blokátory nemají být podány pacientům s absolutní kontraindikací beta-blokády (C).

I. Existuje evidence nebo všeobecný souhlas expertů, že léčba je užitečná a účinná.

II. Klinické situace, kde evidence nebo mínění expertů o užitečnosti a účinnosti léčby nejsou jednotné.

IIa. Evidence/mínění expertů mluví ve prospěch užitečnosti a účinnosti léčby.

IIb. Užitečnost a účinnost léčby je pouze slabě podporována evidencí a míněním expertů.

III. Léčba není ani užitečná ani účinná, v některých případech může škodit.

A – evidence se opírá o více randomizovaných studií, B – evidence se opírá o jedinou randomizovanou studii nebo o studie nerandomizované, C – vědecká evidence chybí, doporučení se opírá pouze o souhlasné mínění expertů, kazuistiky nebo standardní péči

vou ani na kardiální mortalitu. Pouze sdružený index komplikací („composite outcome“, zahrnující kardiální smrt, infarkt a srdeční zástavu) byl u pacientů pod peroperační beta-blokádou signifikantně nižší (relativní riziko 0,44, 95% koeficientní interval 0,20–0,97). Na druhé straně tato metaanalýza našla u nemocných s beta-blokádou zvýšené riziko bradykardie a hypotenze, vyžadující léčebný zákrok. Devereaux et al. dospěli k závěru, že aktuální počet nemocných a komplikací zahrnutých do metaanalýz je toho času nedostačující, a vypočetli, že pro definitivní závěry by bylo třeba minimálně 6124 pacientů, to znamená 5x více než dnes. Uzavřeli tím, že „evidence, že beta-blokátory snižují výskyt kardiovaskulárních komplikací, je povzbudivá, ale příliš nespolehlivá, než aby dovolila definitivní závěry“. Není překvapující, že tato práce vyvolala kontroverzi a živou kritiku stran mnohých kliniků i autorů aktualizovaných ACC/AHA směrnic pro peroperační beta-blokádu (29). Aktualizované směrnice nejenže neberou ohled na narůstající kritiku, ale navíc počet indikací peroperační beta-blokády rozšiřují (tab. 2).

PEROPERAČNÍ BETA-BLOKÁDA V PRAXI

V protikladu k ACC/AHA a ESC směrnicím je peroperační profylaktická beta-blokáda v praxi spíše výjimkou. Bylo

v pooperačním období zajištěno. Zajímavé je, že kardiologové jsou při předepisování předoperační beta-blokády též zdrženliví (31).

NOVÉ STUDIE

Tři randomizované, dvojité slepé studie opakovaly protokol použitý D. Manganem et al., ale nahradily atenolol metoprololem (33–35). Léčba byla zahájena buď den před operací, nebo krátce před úvodem do anestezie. Podrobnosti těchto studií jsou shrnuty v tabulce 3. Ve všech 3 studiích se vliv metoprololu a placebo na sdružený parametr mortality a komplikací v průběhu 30 pooperačních dnů nelišil.

Zajímavý je výsledek skupinové analýzy rozsáhlé kanadské databáze (Canadian Institute of Health Information) (36). Ze 37 151 operovaných pacientů starších 65 let, zemřelo nebo utrpělo peroperační infarkt myokardu signifikantně více pacientů léčených metoprololem (3,2 %) než atenololem (2,5 %). Autoři vysvětlují svůj nálezní odlišnými farmakokinetickými vlastnostmi obou beta-blokátorů. Kratší poločas a doba účinku metoprololu by mohla v případě peroperačního přerušení nebo poddávkování blokády zvýšit riziko „reboundu“, a tím počet ischemických komplikací.

Tab. 3. Nové randomizované a dvojité slepé studie peroperační beta-blokády

Autor	studie	rok	N	pacienti	operace	preparát	dávkování	výsledky
Brady, A. R. (33)	POBBLE	2005	103	bez infarktu v anamneze	infrarenální revaskularizace	metoprolol vs. placebo	od přijetí do 7. dne po OP, 2x50 mg/d	žádný rozdíl ve výskytu kardiálních komplikací do 30 dnů (32 % vs. 34 %)
Yang, H. (35)	MaVS	2006	496	ASA 1-3	břišní aorta, infrarenální a axilofemorální revaskularizace	metoprolol vs. placebo	2 hod. před OP do 5. dne po OP podle hmotnosti 25–100 mg/d	žádný rozdíl ve výskytu kardiálních komplikací a v mortalitě (10,1 % vs. 12,%) do 30 dnů a 6 měsíců, častější bradykardie a hypotenze po metoprololu
Juul, A. B. (34)	DIPOM	2006	921	diabetici, 54 % ICHS nebo rizikové faktory	velké zákroky s výjimkou kardiochirurgie	metoprolol vs. placebo	den před OP do 8. dne po OP, 100 mg retard/d	žádný rozdíl ve výskytu kardiálních komplikací a v mortalitě do 30 dnů (6 % vs. 5 %) a do 18 měsíců (21 % vs. 20 %)

opakovaně zjištěno, že 61–92 % nemocných s ICHS nebo s rizikovými faktory ICHS, u nichž je beta-blokáda podle platných směrnic indikována, tuto profylaxi neobdrží (30–32). Příčinou může být vedle současné kritiky dostupné evidence také přetrvávající obava z vedlejších účinků a z nežádoucích interakcí s anestezií a s anestetiky. Další důvod je organizační: Nemocniční internisté často vidí pacienty až po přijetí k operaci, anesteziologové někdy až před úvodem do anestezie, takže pro opatrné navození beta-blokády nezbývá čas. I když je beta-blokáda zahájena na začátku nebo v průběhu anestezie, většinou není její pokračování

CHRONICKÁ BETA-BLOKÁDA

Pacienti chronicky léčení beta-blokátory obdrží poslední dávku zpravidla spolu s premedikací těsně před úvodem do anestezie. Bez předpisu profylaktické beta-blokády dojde často k několikedennímu přerušení léčby, a tím ke zvýšenému riziku ischemických komplikací. Náhlé vysazení beta-blokátoru v souvislosti s operací skutečně zvyšuje kardiální úmrtnost a výskyt infarktu myokardu (37, 38). To potvrdila i metaanalýza 18 studií, obsahujících údaje o pooperačních komplikacích u pacientů buď chronicky léčených, nebo nelé-

čených beta-blokátory (39). Žádná studie sama o sobě neukázala ochranný účinek chronické beta-blokády. Naproti tomu kombinované vyhodnocení všech studií našlo zvýšené riziko peroperačního infarktu myokardu u pacientů chronicky léčených beta-blokátory. To znamená, že je třeba rozlišovat mezi pacienty, kteří přicházejí k operaci pod dlouhodobou beta-blokádou, a pacienty, kteří beta-blokátory léčení nebyli. Momentálně není jasné, zda konsekventní pokračování v blokádě v celém peroperačním období může toto možné riziko přeměnit v protektivní účinek.

STUPEŇ BETA-BLOKÁDY

I když v řadě studií se dávkování beta-blokátoru řídilo srdeční frekvencí, posouzení stupně dosažené blokády je obtížné. Je myslitelné, že cílová hodnota pooperační srdeční frekvence (< 80/min), vyžadovaná většinou studijních protokolů, je příliš vysoká. Pro tuto možnost svědčí nedávný nález signifikantní závislosti mezi dávkou beta-blokátoru a dosaženou srdeční frekvencí na jedné straně a výskytem ischemie, hladinou troponinu a dlouhodobou mortalitou cévně chirurgických pacientů na straně druhé (40).

PŘIROZENÉ MEZE OCHRANNÉHO ÚČINKU

Předpokládá se, že hlavní účinek beta-blokátorů spočívá v redukci srdeční frekvence a kontraktility, a tím ve snížení potřebě kyslíku v myokardu. Na druhé straně je známo, že více než polovina všech pooperačních ischemických epizod není vyvolána akutní změnou ($\pm 20\%$) srdeční frekvence (41). Mechanismem tohoto druhu ischemie je buď akutní zvýšení tonusu koronárních tepen s vystupňováním stenózy, nebo intraluminální obstrukce v místě instabilního plátu. Zda a jakým způsobem beta-blokáda může redukovat riziko ruptury plátu a následné trombózy, není dosud známo. Vedle mechanického účinku přichází v úvahu také inhibice prozátnětlivých procesů (19). Nelze též opomenout, že beta-blokáda ponechává alfa-adrenergní účinek katecholaminů uvolněných v důsledku pooperačního stresu neovlivněn a může vést k „paradoxní“ vazokonstrikci abnormálních koronárních tepen a ke snížené perfuzi koronárního řečiště.

ZÁVISLOST ÚČINKU BETA-BLOKÁDY NA KARDIÁLNÍM RIZIKU

Rozdíly ve výsledcích jednotlivých studií peroperační beta-blokády by mohly být vysvětleny rozdíly v kardiálním riziku studované populace. Nedávné nálezy nasvědčují tomu, že peroperační beta-blokáda redukuje výskyt kardiálních komplikací u nemocných s prokázanou ICHS, ale zůstává bez vlivu u nemocných s rizikovými faktory ICHS a u nemocných bez rizikových faktorů (32). Vztahem rizika a peroperační beta-blokády se zabývali Lindenauer PK et al. (42), kteří použili údajů z 329 nemocnic v USA, zahrnujících 782 696 pacientů, operovaných v letech 2000 a 2001. Ve skupině pacientů s nejvyšším rizikem byla peroperační beta-blokáda spojena se signifikantně nižší mortalitou v průběhu hos-

pitalizace. Naproti tomu beta-blokáda zvýšila riziko úmrtí beta-blokovaných pacientů bez kardiálního rizika. Všeobecné platné tvrzení, že příznivý účinek beta-blokády je tím větší, čím vyšší je kardiální riziko, by však bylo předčasné. V podskupině pacientů Poldermansovy studie, kteří měli při předoperační dobutaminové zátěži nejtěžší nález, beta-blokáda totiž protektivní účinek neměla (43). Ani DIPOD studie nepotvrdila účinnost perioperační blokády v podskupinách pacientů se středním a vysokým rizikem komplikací (34).

OČEKÁVANÉ NOVÉ STUDIE

S napětím jsou očekávány výsledky probíhající multicentrické studie POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation), na které se podílí 182 klinik v 21 zemích (44). Primárním cílem studie je posoudit účinek metoprololu na výskyt kardiálních komplikací a mortality v průběhu 30 dnů po operaci. Autoři vycházejí z odhadu 6 % kardiálních komplikací a mortality v kontrolní placebové skupině. Při předpokládané 25% relativní redukci rizika (z 6 na 4,5 %) metoprololem by bylo třeba randomizovat 8000 pacientů, aby studie zaručila statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami (power 85 %). Autoři však plánují rekrutovat celkově 10 000 pacientů, což zvýší statistickou sílu studie na 92 %. První výsledky lze očekávat koncem roku 2007.

Druhou velkou studií je DECREASE IV (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo), která navazuje na původní práci D. Poldermansa a randomizuje 6000 pacientů starších 40 let s rizikem peroperační mortality >1 %, podrobujících se elektivním chirurgickým zákrokům do 4 skupin: 1. s bisoprololem, 2. fluvastatinem, 3. s bisoprololem a fluvastatinem, a 4. skupiny kontrolní, bez beta-blokátoru a statinu. Léčba může být zahájena už 1 měsíc před operací a pokračuje 1 měsíc po operaci. Výsledky této studie jsou očekávány na jaře 2008 (45).

ZÁVĚR

Beta-blokátory se v minulosti osvědčily v léčbě peroperační ischemie myokardu, hypertenze a tachyarytmií a zůstávají neodmyslitelnou součástí léčebné palety anesteziologů, intenzivistů a kardiologických konziliářů. Naproti tomu nebyla účinnost profylaktické beta-blokády pacientů se zvýšeným rizikem peroperačních komplikací a mortality dosud jednoznačně prokázána. Tento závěr se opírá o výsledky nových randomizovaných a dvojitě slepých studií a je v rozporu s publikovanými a aktualizovanými směrnici kardiologických společností ACC/AHA a ESC, které profylaktickou peroperační beta-blokádu pro rizikové pacienty doporučují. Práce posledních let přinesly nové poznatky, které by mohly mít vliv na praxi, a být i podnětem dalšího výzkumu. Bude nezbytné zabývat se blíže mechanismy peroperačních kardiálních komplikací a objasnit, jakým způsobem do nich beta-blokátory zasahují. V rozporu s dosud převažujícím míněním je možné, že existují rozdíly v účinnosti a snášenlivosti jednotlivých beta-blokátorů. Randomizované a slepé studie, porovnávací účinek beta-blokátorů s odlišnými vlastnostmi, však zatím chybí. Dosavadní evidence nasvědčuje tomu, že peroperační beta-blokáda chrání

především pacienty s vysokým rizikem, ale může pacienty s nízkým nebo chybějícím rizikem poškodit. Spolehlivá identifikace kandidátů peroperační beta-blokády spolu s hledáním optimálního preparátu, jeho dávky a doby podávání musí být rovněž předmětem dalšího výzkumu.

Přes všechny spory a nezodpovězené otázky mluví dosa-
vadní klinická zkušenost pro farmakologickou protekci pa-
ciéntů s ICHS před kardiálními následky peroperačního stre-
su. Rozhodnutí o peroperační beta-blokádě, zvážení jejích
kontraindikací, volba preparátu, způsob jeho podání a indivi-
duální dávkování zůstává až do definitivního objasnění v pra-
vomoci ošetřujícího lékaře.

Zkratky

ICHS – ischemická choroba srdeční

LITERATURA

1. **Devereaux, P. J., Goldman, L., Cook, D. J. et al.:** Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*, 2005, 173, s. 627-634.
2. **Mackey, W. C., Fleisher, L. A., Haider, S. et al.:** Perioperative myocardial ischemic injury in high-risk vascular surgery patients: incidence and clinical significance in a prospective clinical trial. *J. Vasc. Surg.*, 2006, 43, s. 533-538.
3. **Adesanya, A. O., de Lemos, J. A., Greilich, N. B., Whitten, C. W.:** Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients. *Chest*, 2006, 130, s. 584-596.
4. **Eagle, K. A., Berger, P. B., Calkins, H.:** ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery-Executive Summary. *Anesth. Analg.*, 2002, 94, s. 1052-1064.
5. **Back, M. R., Stordahl, N., Cuthbertson, D. et al.:** Limitations in the cardiac risk reduction provided by coronary revascularization prior to elective vascular surgery. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 36, s. 526-533.
6. **McFalls, E. O., Ward, H. B., Moritz, T. E. et al.:** Coronary artery revascularization before elective major vascular surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2795-2804.
7. **Venkataraman, R.:** Vascular surgery critical care: perioperative cardiac optimization to improve survival. *Crit. Care Med.*, 2006, 34 (Suppl. 9), s. S200-S207.
8. **Vicenzi, M. N., Meisitzer, T., Heitzinger, B. et al.:** Coronary artery stenting and non-cardiac surgery-a prospective outcome study. *Br. J. Anaesth.*, 2006, 96, s. 686-693.
9. **Karthikeyan, G., Bhargava, B.:** Managing patients undergoing non-cardiac surgery: need to shift emphasis from risk stratification to risk modification. *Heart*, 2006, 92, s. 17-20.
10. **Poldermans, D., Bax, J. J., Schouten, O. et al.:** Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, s. 964-969.
11. **O'Neil-Callahan, K., Katsimaglis, G., Tepper, M. R. et al.:** Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, s. 336-342.
12. **Bursi, F., Babuin, L., Barbieri, A. et al.:** Vascular surgery patients: perioperative and long-term risk according to the ACC/AHA guidelines, the additive role of post-operative troponin elevation. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, s. 2448-2456.
13. **Landesberg, G., Mosseri, M., Shatz, V. et al.:** Cardiac troponin after major vascular surgery: the role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, s. 569-575.
14. **Mangano, D. T., Browner, W., Hollenberg, M. et al.:** Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, s. 1781-1788.
15. **Raby, K. E., Brull, S. J., Timimi, F. et al.:** The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth. Analg.*, 1999, 88, s. 477-482.
16. **Wallace, A., Layug, B., Tateo, I. et al.:** Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *McSPI Research Group. Anesthesiology*, 1998, 88, s. 7-17.
17. **Zaugg, M., Tagliente, T., Lucchinetti, E. et al.:** Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 1999, 91, s. 1674-1686.
18. **Mangano, D. T., Layug, E. L., Wallace, A., Tateo, I.:** Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, s. 1713-1720.
19. **Yeager, M. P., Fillinger, M. P., Hettleman, B. D., Hartman, G. S.:** Perioperative beta-blockade and late cardiac outcomes: a complementary hypothesis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2005, 19, s. 237-241.
20. **American College of Physicians:** Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 127, s. 309-312.
21. **Poldermans, D., Boersma, E., Bax, J. J. et al.:** The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 1789-1794.
22. **Lopez-Sendon, J., Swedberg, K., McMurray, J. et al.:** Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, s. 1341-1362.
23. **Auerbach, A. D., Goldman, L.:** Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA*, 2002, 287, s. 1435-1444.
24. **McGory, M. L., Maggard, M. A., Ko, C. Y.:** A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery*, 2005, 138 s. 171-179.
25. **Schouten, O., Shaw, L. J., Boersma, E. et al.:** A meta-analysis of safety and effectiveness of perioperative beta-blocker use for the prevention of cardiac events in different types of noncardiac surgery. *Coron. Artery Dis.*, 2006, 17, s. 173-179.
26. **Stevens, R. D., Burri, H., Tramer, M. R.:** Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth. Analg.*, 2003, 97, s. 623-633.
27. **Strametz, R., Zwissler, B.:** Nutzen der perioperativen β -Blockade. *Kritische Bewertung aktueller Metaanalysen. Der Anaesthetist.*, 2006, 55, s. 1197-1204.
28. **Devereaux, P. J., Beattie, W. S., Choi, P. T.:** How strong is the evidence for the use of perioperative beta-blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2005, 331, s. 313-321.

29. **Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Calkins, H. et al.:** ACC/AHA 2006 Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery: Focused Update on Perioperative Beta-Blocker Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47 s. 2343-2355.
30. **Rapchuk, I., Rabuka, S., Tonelli, M.:** Perioperative use of beta-blockers remains low: experience of a single Canadian tertiary institution. *Can. J. Anaesth.*, 2004, 51, s. 761-767.
31. **Siddiqui, A. K., Ahmed, S., Delbeau, H. et al.:** Lack of physician concordance with guidelines on the perioperative use of beta-blockers. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, s. 664-667.
32. **Taylor, R. C., Pagliarello, G.:** Prophylactic beta-blockade to prevent myocardial infarction perioperatively in high-risk patients who undergo general surgical procedures. *Can. J. Surg.*, 2003, 46, s. 216-222.
33. **Brady, A. R., Gibbs, J. S., Greenhalgh, R. M. et al.:** Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J. Vasc. Surg.*, 2005, 41, s. 602-609.
34. **Juul, A. B., Wetterslev, J., Gluud, C. et al.:** Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ*, 2006, 332, s. 1482.
35. **Yang, H., Raymer, K., Butler, R. et al.:** The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am. Heart. J.*, 2006, 152, s. 983-990.
36. **Redelmeier, D., Scales, D., Kopp, A.:** Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ*, 2005, 331, s. 932.
37. **Hoeks, S. E., Scholte, O. P., Reimer, W. J. et al.:** Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2006, s. 13-19.
38. **Shammash, J. B., Trost, J. C., Gold, J. M. et al.:** Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am. Heart. J.*, 2001, 141, s. 148-153.
39. **Giles, J. W., Sear, J. W., Foex, P.:** Effect of chronic beta-blockade on peri-operative outcome in patients undergoing non-cardiac surgery: an analysis of observational and case control studies. *Anaesthesia*, 2004, 59, s. 574-583.
40. **Feringa, H. H., Bax, J. J., Boersma, E. et al.:** High dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation*, 2006, 114, s. 1344-1349.
41. **Mangano, D. T., Hollenberg, M., Fegert, G. et al.:** Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, 17, s. 843-850.
42. **Lindenauer, P. K., Pekow, P., Wang, K. et al.:** Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, s. 349-361.
43. **Boersma, E., Poldermans, D., Bax, J. J. et al.:** Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA*, 2001, 285, s. 1865-1873.
44. **The POISE Trial Investigators:** Rationale, design, and organization of the PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) Trial: A randomized controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing noncardiac surgery. *Am. Heart. J.*, 2006, 152, s. 223-230.
45. **Schouten, O., Poldermans, D., Visser, L. et al.:** Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. *Am. Heart. J.*, 2004, 148, s. 1047-1052.

Autor děkuje za cenné rady a neocenitelnou pomoc při úpravě tohoto manuskriptu bývalému učiteli a příteli MUDr. P. Jeriemu.

KNIHY

Hendl, J.: KVALITATIVNÍ VÝZKUM ZÁKLADNÍ METODY A APLIKACE

Praha, Portál, 2005, 408 s, obr a tab., cena 435 Kč. ISBN 80-7367-040-2.

Autor je naším předním odborníkem ve statistice, zpracování dat a metodologii vědy. Jeho mateřským oborem jsou sice vědy společenské na fakultě tělesné výchovy a sportu, ale opakovaně spolupracoval i na lékařských studiích a metaanalýzách. Je autorem četných odborných sdělení a několika knih, z nichž nejvýznamnější *Přehled statistických metod zpracování dat*

(2004) je základní příručkou kvantitativního vědeckého výzkumu. V této monografii se zabývá druhým typem vědeckého výzkumu, *výzkumem kvalitativním*, který je použitelný zvláště v oborech společenských a humanitních, ale zaslouží si pozornosti i ve vědách lékařských.

Na rozdíl od *výzkumu kvantitativního*, který je víceméně strukturovaný a používá převážně deduktivních metodologických postupů, je postup u *výzkumu kvalitativního* pružnější, používá více indukce a individuálních rozborů jednotlivých případů. Ve 14 kapitolách autor popisuje jeho kořeny a historii, metodické postupy, získávání a zpracování dat, interpretaci a sestavení výsledků, hodnocení kvality a metaanalýzu.

zu. Výklad je didakticky formulován, doprovázen konkrétními případy a příklady, takže může sloužit jako studijní pomůcka studentům i jako příručka odborným pracovníkům.

Proti dřívější době, kdy výzkum v lékařství byl živelný a po výtce amatérský, se dnes výzkum základní i aplikovaný řídí teoretickými i formálními pravidly a vědečtí pracovníci se tedy musí seznámit se základními metodologickými otázkami. Tato kniha k tomu poskytuje vhodný přehled a pramen poučení s ohledem na metody kvalitativní.

Zdeněk Mařatka
162 00 Praha 6, U Páté baterie 40

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Adjuvantní chemoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu

Špásová I.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Pro svou vysokou frekvenci výskytu a letální povahu onemocnění se plicní karcinom řadí k nejzávažnějším soudobým medicínským i společenským problémům. I časná stadia nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) ve srovnání s nádory jiných lokalizací mají relativně nepříznivou prognózu, a to i v případě, že se nemocní podrobí radikální operační léčbě. Většina nemocných umírá na rozvoj vzdálených metastáz. Nejpravděpodobnější příčinou této skutečnosti je přítomnost klinicky nedetekovatelných mikrometastáz již v době resekce, i když je veškerý makroskopicky viditelný nádor chirurgicky odstraněn. Úsilí zlepšit výsledek chirurgické léčby časných stadií nemocných s NSCLC se proto soustředilo na neoadjuvantní předoperační a adjuvantní pooperační chemoterapii. Současná doporučení týkající se adjuvantní chemoterapie NSCLC vyplývající z výsledků doposud provedených studií jsou následující. U nemocných s NSCLC stadia IA je prognóza relativně příznivá a v současnosti neexistují důkazy, že by adjuvantní chemoterapie zlepšovala přežití. Adjuvantní chemoterapie je tedy indikována po radikální operaci NSCLC stadia IB – II. Adjuvantní chemoterapie by měla obsahovat kombinaci paclitaxelu, docetaxelu, vinorelbinu nebo gemcitabinu s platinovým derivátem. Nemocným v dobrém klinickém stavu by měly být aplikovány celkem 4 cykly chemoterapie v třítydenních intervalech. Léčba by měla být zahájena nejpozději do 6 týdnů po operaci. Mělo by být vyvinuto maximální úsilí podat chemoterapii v plánované dávce a v plánovaném časovém rozvrhu. Role adjuvantní chemoterapie u nemocných s NSCLC ve stadiu IIIA zůstává nejistá. Nejracionálnější přístupem k těmto nemocným se jeví neoadjuvantní chemoterapie nebo chemoradioterapie s následnou chirurgickou léčbou.

Klíčová slova: nemalobuněčná plicní rakovina, NSCLC, adjuvantní chemoterapie.

SUMMARY

Špásová I.: Adjuvant Chemotherapy in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

For its high incidence and lethality lung cancer represents one of the most serious medical and social problems. Even the early stages of non-small cell lung carcinomas (NSCLC) in comparison with tumours of other location have comparatively unfavourable prognosis, even if the patient undergoes radical surgical treatment. Most of patients die from remote metastases. Most probably it is due to the presence of clinically undetectable micro-metastases developing already in the time of surgery, which progress when the primary tumor was removed. Endeavour to improve results of surgical treatment in early stages of NSCLC disease is aimed at neoadjuvant preoperative and adjuvant postoperative chemotherapy. Present recommendations concerning the adjuvant NSCLC chemotherapy result from recent studies. Prognosis of patients in NSCLC stage IA is comparatively favourable and no evidence has been presented that adjuvant chemotherapy improves survival. Adjuvant chemotherapy is therefore indicated after the radical surgery of NSCLC stage IB-II. Adjuvant chemotherapy should include combination of paclitaxel, docetaxel, vinorelbine or gemcitabin with platin derivatives. Patients in good clinical conditions should receive four cycles of chemotherapy in three weeks intervals. Treatment should start at latest 6 weeks after the surgery. Maximal effort to administer the planned dose of chemotherapy in the planned schedule should be given. The role of adjuvant chemotherapy in NSCLC patients of stage IIIA remains indeterminate. The most rational approach to those patients is the neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy with subsequent surgical treatment.

Key words: non-small cell lung cancer, NSCLC, adjuvant chemotherapy.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 329–336.

V řadě zemí světa, například v USA, v Kanadě a v Číně, je plicní karcinom nejčastějším nádorovým onemocněním způsobujícím úmrtí mužů i žen (1). V dalších zemích včetně České republiky je hlavní příčinou úmrtí na nádorová onemocnění mužů a třetí příčinou u žen (2). Počet případů plicních karcinomů u žen v USA i v České republice má stále stoupající tendenci, u mužů incidence tohoto onemocnění od 90. let minulého století velmi mírně klesá. V USA plicní karcinom zabíjí více žen než karcinom prsu. Celosvětově je incidence odhadována na jeden milion případů, s nárůstem 0,5 % za rok. K tomuto trendu nejvíce přispívá východní Evropa a rozvojové země (3). Přes veškerý medicínský pokrok v diagnostice i léčbě plicního karcinomu zůstává 5leté přežití stále velmi nízké. V rozvinutých zemích světa se pohybuje kolem 13 %, v České republice je dokonce ještě nižší a činí dlouhodobě 4–5 % (2). Pro svou vysokou frekvenci výskytu a letální povahu onemocnění se plicní karcinom řadí k nejzávažnějším soudobým medicínským i společenským problémům.

Přetrvávající vysoká mortalita plicního karcinomu je způsobena pozdní diagnózou tohoto nádorového onemocnění. Neexistence skríninkových metod a častý asymptomatický průběh časných stadií jsou nejdůležitější příčiny pozdní diagnostiky plicního karcinomu. Regionální šíření nebo vzdálené metastázy jsou v době diagnózy prokazovány přinejmenším u 75 % nemocných, pětileté přežití se pohybuje kolem 10 %. Pouze u 25 % nemocných je plicní nádor diagnostikován v lokalizovaném stadiu a onemocnění pak vykazuje lepší prognózu. Pětileté přežití činí 20–70 % dle stadia onemocnění. Pro porovnání, například lokalizovaný karcinom prsu a prostaty je detekován u 63 % a 82 % nemocných a pětileté přežití činí 87 % a 98 %.

Lokalizované nádory, tj. nádory ve stadiu I a II, je možno podrobit chirurgické léčbě, která jako jediná poskytuje naději na dlouhodobé přežití. Několik rozsáhlých randomizovaných studií, jejichž výsledky byly uveřejněny v nedávné době, prokázaly zlepšení přežití u nemocných, kterým byla po radikální operaci aplikována adjuvantní chemoterapie. Shrnutím současných vědomostí o úloze a postavení adjuvantní chemoterapie v léčbě nemocných s nemalobuněčnou plicní rakovinou (NSCLC) se zabývá tato práce.

CHIRURGICKÁ LÉČBA NSCLC

Chirurgická léčba u nemocných s NSCLC poskytuje největší šanci na dlouhodobé přežití. Tato léčba je však vyhrazena pouze pro nemocné diagnostikované v časném stadiu onemocnění, tj. ve stadiu I a II. Ettinger et al. z National Comprehensive Cancer Network publikovali doporučení pro léčbu resektabilního NSCLC (4), jež jsou následující: Před započítím jakékoliv neurgentní léčby je nutno provést nezbytná zobrazovací stagingová vyšetření a stanovit individuální plán léčby. Chirurgickou léčbu plicního karcinomu by měl provádět pouze hrudní chirurg s praktickými zkušenostmi v hrudní onkologii, u něhož resekce plicních nádorů tvoří převážnou část jeho pracovní náplně. Pokud je to možné z fyziologického hlediska, minimálním resekcí výkonem by měla být lobektomie nebo pneumonektomie. Limitovaná resekce je možná pouze v případě funkčního omezení. Je doporučováno provádět resekci a mapování N1 a N2 hilo-

vých a mediastinálních uzlin, což znamená sampling minimálně 3 úrovní mediastinálních uzlin nebo kompletní mediastinální lymfadenektomii (5, 6). Pokud je chirurgem zjištěna inoperabilita NSCLC ve stadiu I a II, nemocný by měl být podroben radikální radioterapii. Plicní parenchym šetřící anatomické resekce, tzv. sleeve lobektomie, by měly být prováděny přednostně namísto pneumonektomií, pokud je to anatomicky možné a je dosaženo negativních resekcí okrajů.

Indikovat chirurgickou léčbu u nemocných ve stadiu III je možné, i když výsledky jsou obvykle špatné v důsledku progresu mikrometastáz (7). Úspěšná terapie lokálně pokročilého NSCLC závisí jednak na kontrole klinicky zřetelného nitrohruďního nádorového onemocnění a jednak na kontrole klinicky němých nádorových mikrometastáz, které jsou u třetího stadia NSCLC v době diagnózy obvykle přítomné (8). U nemocných bývá lokálně pokročilé onemocnění diagnostikováno velmi často. Stadium III bylo ve studii Bulzebrucka et al. zjištěno u 44 % nově diagnostikovaných nemocných s NSCLC, rovným dílem stadium IIIA a IIIB (9). Léčba zářením byla v minulosti standardní léčbou u těchto nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním bez vzdálených metastáz. Pětileté přežití při použití radioterapie však bylo obvykle nižší než 5 % a většina nemocných zemřela v důsledku vzdálených metastáz (10). Chemoterapie, tj. léčba cílená i na extratorakální složku onemocnění, je logickým základem ve snaze prodloužit přežití.

CHEMOTERAPIE NSCLC

Léčba cytostatiky se může uplatnit v různých etapách léčby nádorů, buď jako samostatná léčba u metastazujícího NSCLC, nebo jako adjuvantní či neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami. Adjuvantní chemoterapie, která obecně doplňuje nebo zvyšuje účinnost jiné základní léčebné metody, navazuje obvykle na chirurgickou léčbu. Cíl adjuvantní chemoterapie je ve všech případech shodný: likvidovat zbytkovou populaci nádoru, tj. nádorové buňky, které nebyly zničeny primární lokoregionální léčbou, a zajistit tím definitivní uzdravení nemocného, nebo alespoň prodloužit jeho přežití. Neoadjuvantní chemoterapii rozumíme podání cytoreduktivní chemoterapie ve 2–4 cyklech před konečnou chirurgickou nebo radiační léčbou.

NSCLC představuje asi 70–80 % všech případů plicní rakoviny. Tato nemalobuněčná varianta je slabě chemosenzitivní nádor. Dlouhou dobu panovala skepse ohledně využití chemoterapie v léčbě tohoto typu nádoru především proto, že alkylující látky, úspěšně užívané v chemoterapii jiných nádorových typů, vykazovaly u NSCLC jen nízké procento odpovědi a navíc byly značně toxické. Tyto látky zhoršovaly přežití ve všech stadiích, dokonce i když byly použity jako pooperační adjuvantní chemoterapie (11). Léčba NSCLC se významně zlepšila až v průběhu 80. let 20. století, kdy byla do klinické praxe zavedena chemoterapie založená na platinových derivátech. Cisplatina se stala součástí moderní léčby NSCLC a její dominantní postavení se potvrdilo rozsáhlými retrospektivními analýzami publikovanými v roce 1990 (12), v roce 1993 (13) a zejména pak v roce 1995, kdy byla publikována rozsáhlá meta-analýza 52 klinických studií (11).

V 90. letech nastal významný optimizmus z důvodu zavedení pěti nových cytostatikých preparátů, které vykazují v monoterapii četnost odpovědí přes 20 %. Nazýváme je preparáty III. generace. Mezi tyto látky se řadí vinca alkaloid vinorelbin, taxany paklitaxel a docetaxel, nukleosidový analog gemcitabin a inhibitor topoizomerázy I irinotecan (14). Každý z nich v monoterapii vykazoval vyšší odpověď na léčbu a delší přežití než cisplatina (15). Bylo prokázáno, že chemoterapie založená na kombinaci s platinovými deriváty u nemocných s NSCLC ve stadiu III a IV prodlužuje přežití a zlepšuje kvalitu života (11, 16). Pozitivní účinky chemoterapie těmito novými cytostatiky později začaly být využívány i v multimodální léčbě nejen pokročilých, ale i časnějších stadií NSCLC. V průběhu 90. let bylo provedeno obrovské množství klinických studií zabývajících se hledáním standardní terapie pro jednotlivá stadia tohoto onemocnění.

ADJUVANTNÍ LÉČBA OPERABILNÍHO NSCLC STADIA I, II A III

Časná stadia NSCLC ve srovnání s nádory jiných lokalizací mají relativně nepříznivou prognózu i v případě, že se nemocní podrobí radikální operační léčbě. Pětileté přežití nemocných ve stadiu IA a IB po chirurgické léčbě je pouze 67 % a 57 % (10) (tab. 1). Většina nemocných umírá na rozvoj vzdálených metastáz. Nejpravděpodobnější příčinou této skutečnosti je přítomnost klinicky nedetekovatelných mikrometastáz již v době resekce, i když je veškerý makroskopicky viditelný nádor chirurgicky odstraněn. Mikrometastázy byly detekovány imunohistochemicky a polymerázovou řetězovou reakcí v kostní dřeni (17) v patologicky normálních nitrohručních lymfatických uzlinách (18). V periferní krvi nemocných v časném stadiu NSCLC byly zjištěny cirkulující nádorové buňky (19). Tyto mikrometastázy jsou pravděpodobně zdrojem nádorových recidiv. Chemoterapie je teoreticky nejúčinnější u nádorů malých rozměrů. Vyšší účinek je ovlivněn vyšším procentem aktivně se dělících buněk, snadnějším průnikem cytostatika k nádorovým buňkám a malou možností vzniku chemorezistence. Aplikace adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie proto teoreticky umožňuje likvidaci mikrometastáz, zatímco u klinicky detekovatelných metastáz nemá chemoterapie téměř nikdy kurativní účinek. U nádorových buněk, které jsou geneticky nestabilní, dochází při mnohonásobném dělení k náhodným mutacím, které vedou k vyšší rezistenci k chemoterapii. Z tohoto důvodu jsou nádory u nemocných s klinicky ověřitelnými metastázami obvykle alespoň částečně rezistentní k chemoterapii (20).

Úsilí zlepšit výsledek chirurgické léčby časných stadií nemocných s NSCLC se proto soustředilo na neoadjuvantní předoperační a adjuvantní pooperační chemoterapii. V průběhu 60. a 70. let minulého století bylo provedeno množství studií testujících imunoterapii, alkylovací látky a/nebo radioterapii jako adjuvantní léčbu plicního karcinomu po léčbě chirurgické. Tyto studie byly omezeny nedostatečným chirurgickým stagingem, neúčinnou chemoterapií a nedostatečným počtem zařazených nemocných. Koncem 70. let se ve světě sformovala Lung Cancer Study Group (LCSG). Nemocní zařazovaní do studií vedených touto skupinou odborníků byli podrobováni jednotnému chirurgickému sta-

Tab. 1. Rozmezí pětiletého přežití u nemocných s NSCLC dle klinického a patologického stadia (upraveno dle 10).

Stadium onemocnění	TNM klasifikace	pětileté přežití dle patologického stadia	pětileté přežití dle klinického stadia
IA	T1N0M0	67 %	61 %
IB	T2N0M0	57 %	38 %
IIA	T1N1M0	55 %	34 %
IIB	T2N1M0	39 %	24 %
IIIB	T3N0M0	38 %	22 %
IIIA	T3N1M0	25 %	9 %
IIIA	T1-3N2M0	23 %	13 %

gingu, který umožňoval stratifikaci a analýzy přežití. V adjuvantní chemoterapii byly používány cyklofosamid, adriamycin a cisplatina. V těchto studiích byly často sledovány trendy k nesignifikantnímu prodloužení doby bez progresu onemocnění a nesignifikantnímu prodloužení celkového přežití ve skupině léčené adjuvantní chemoterapií, avšak selhávaly v průkazu jednoznačně prokazatelného prodloužení přežití (21).

V roce 1995 byla publikována metaanalýza zkoumající výsledky randomizovaných studií porovnávajících chirurgickou léčbu s chirurgickou léčbou s následnou adjuvantní chemoterapií, které byly realizovány v období mezi rokem 1965 a 1991 (11). Metaanalýza zahrnovala data z 52 randomizovaných studií. Do hodnocení role adjuvantní chemoterapie založené na cisplatině, která byla aplikována po chirurgické léčbě, bylo zařazeno 8 studií s celkem 1394 nemocnými. Cisplatina byla ve studiích aplikována v širokém rozmezí dávk 50–240 mg/m² v kombinaci s doxorubicinem, cyklofosamidem nebo vindesinem. V parametru celkového přežití byla zjištěna redukce rizika úmrtí o 13 % (hazard ratio HR=0,87, p=0,08) a dále zlepšení pětiletého přežívání o 5 % ve prospěch nemocných léčených resekci s následnou adjuvantní chemoterapií oproti samotné chirurgické léčbě. Tento rozdíl byl na hranici statistické významnosti dané malým počtem takto léčených nemocných. Bylo to v kontrastu s jasným benefitem chemoterapie u nemocných s pokročilým NSCLC, kde byla zjištěna redukce rizika úmrtí o 27 % (HR = 0,73, p<0,0001). Adjuvantní chemoterapie se na základě této analýzy nestala standardní léčbou, došlo však k obnovení zájmu o problematiku adjuvantní chemoterapie na bázi platinových derivátů.

Byly testovány i možnosti zlepšení výsledků chirurgické léčby resekabilních stadií NSCLC přidáním radiotherapie, samotné nebo v kombinaci. Byla realizována řada randomizovaných studií fáze III s téměř shodnými výsledky. Typickým reprezentantem těchto studií je práce Dautzenberga et al., kteří hodnotili účinek pooperační radiotherapie u resekovaných nemocných s NSCLC stadia I, II a IIIA (22). Sedm set dvacet osm nemocných (221 ve stadiu I, 180 ve stadiu II a 327 ve stadiu IIIA) bylo randomizováno do dvou skupin. Jedna skupina byla léčena radiotherapií v dávce 60 Gy, druhá byla pouze sledována. Ve sledované skupině bylo 5leté přežití 43 %, ve skupině léčené radiotherapií 30 %. Statisticky významný rozdíl prokázal zvýšení mortality ve skupině léčené pooperační radiotherapií ve srovnáním se samotnou chirur-

Tab. 2. Studie adjuvantní chemoterapie s platinovými deriváty u nemocných po resekci NSCLC publikované v letech 2003–2005

Studie	stadium	N	CHT	RT	compliance CHT	přežití 5 let*	p-value
Scagliotti 2003 (ALPI)	I–IIIA	1209	MVP	ano	69%	47 % vs. 45 %	0,589
Arriagada 2004 (IALT)	I–IIIA	1867	Cis-based	ano	74%	44,5 % vs. 40,4 %	<0,03
Waller 2004 (BLT)	I–IIIA	381	Cis-based	ano	65%	58 % vs. 60 %	0,90
Tada 2004 (JCOG 9304)	pN2	119	Cis-Vds	ne	59 %	28,2 vs. 36,1 %	0,89
Winton 2005 (NCIC JBR-10)	IB, II	482	Cis-Vnr	ne	65 %	69 % vs. 54 %	0,012
Strauss 2004 (CALGB 9633)	IB	344	Pacli-carbo	ne	85 %	71 % vs. 59 % (4 roky)	0,028
Douillard 2005 (ANITA)	IB, II, IIIA	840	Cis-Vnr	ano	NR	51,2 % vs. 42,6 %	0,0131

N – počet zařazených nemocných, CHT – chemoterapie, RT – pooperační radioterapie,

* – chemoterapie oproti kontrole, ALPI – Adjuvant Lung Project Italy, IALT – International Adjuvant Lung Trial, BLT – Big Lung Trial, JCOG – Japan Clinical Oncology Group, NCIC – National Cancer Institute of Canada, JBR – Canadian Intergroup JBR study, CALGB – Cancer and Leukemia Group B, ANITA – Adjuvant Navelbine International Trialist Association, MVP – mitomycin + vindesin + cisplatina, Cis-based – chemoterapie na základě cisplatiny, Cis-Vds – cisplatina + vindesin, Cis-Vnr – cisplatina + vinorelbin, Pacli-carbo – paklitaxel + karboplatina, NS – neuvedeno

gickou léčbou. Bylo to způsobeno především nárůstem úmrtí v důsledku přidružených onemocnění ve skupině léčené radioterapií. V kontrolní skupině zemřelo 8 % nemocných na přidružená onemocnění, ve skupině léčené radioterapií 31 % a tento poměr se zvyšoval s velikostí dávky na frakci. Při stratifikaci podle stadií bylo zjištěno statisticky významné zhoršení přežití u resekovaných nemocných stadia I a II léčených následnou radiační léčbou. Ve stadiu IIIA nebyl rozdíl statisticky významný.

Tyto výsledky jsou téměř identické s výsledky z PORT metaanalýzy, hodnotící individuální výsledky 2128 nemocných z devíti randomizovaných studií, porovnávajících výsledky adjuvantní pooperační radioterapie oproti chirurgii samotné u nemocných s NSCLC (23). Metaanalýzou bylo prokázáno 7% snížení absolutního 2letého přežití (55 % vs. 48 %) u nemocných s NSCLC ve stadiu I–IIIA ve skupině léčené pooperační radioterapií oproti skupině léčené samotnou chirurgickou léčbou. Analýza podskupin prokázala nejvýrazněji tento nepříznivý efekt u nemocných ve stadiu I a II, N0–N1, zatímco u nemocných s NSCLC ve stadiu IIIA N2 nebyl tento nepříznivý efekt pooperační radioterapie jednoznačně potvrzen. V současnosti tedy neexistují výsledky, jež by prokazovaly, že by pooperační adjuvantní radioterapie zlepšovala výsledky přežití u resekovaných nemocných s NSCLC stadia I, II a IIIA. Pooperační radioterapie významně zhoršuje přežití zejména u nemocných s N0 a N1 uzlinovým postižením. Adjuvantní radioterapie u resekovaných nemocných s NSCLC stadia I, II a IIIA nepatří ke standardní léčbě.

Skupina ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) uspořádala randomizovanou prospektivní studii hodnotící pooperační adjuvantní chemoterapii u nemocných s resekovaným NSCLC stadia II a IIIA (24). Studie ECOG byla navržena před tím, než byly známy výsledky Dautzenbergovy studie a PORT metaanalýzy, proto byla kontrolní skupina po operaci léčena zářením. Sledovaná skupina byla léčena chemoterapií a radioterapií za účelem zjistit, zda je tato léčba účinnější ve srovnání se samotnou radioterapií. 488 nemocných, kteří podstoupili kompletní resekci primárního nádoru, bylo randomizováno do dvou skupin. Jedna skupina byla léčena čtyřmi cykly cisplatiny v kombinaci s etoposidem,

podávaných konkomitantně s radioterapií, druhá skupina byla léčena samotnou radioterapií ve stejném dávkování. Bylo hodnoceno 351 nemocných. Mezi oběma skupinami nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v délce přežití. Medián přežití byl 41,1 měsíce u skupiny léčené radioterapií a 38,6 měsíců u skupiny léčené kombinovanou chemoradioterapií. Autoři uzavírají, že adjuvantní chemoradioterapie neprodlužuje přežití u nemocných s kompletně resekovaným NSCLC stadia II a III ve srovnání se samotnou radioterapií. Tyto výsledky je obtížné interpretovat se znalostí skutečnosti, že samotná pooperační radioterapie zhoršuje výsledky přežití.

Začátkem 21. století byla provedena nová generace randomizovaných studií fáze III testujících účinek adjuvantní chemoterapie založené na bázi platiny. Obecně se tyto studie vykazují pečlivým systematickým chirurgickým stagingem, je do nich zařazen větší počet nemocných a k adjuvantní chemoterapii užívají nové cytostatické preparáty v kombinaci s platinovými deriváty. V tabulce 2 je uveden přehled studií adjuvantní chemoterapie s platinovými deriváty u nemocných po resekci NSCLC publikovaných v posledních třech letech.

Dvě největší randomizované studie byly navrženy tak, aby mohly odhalit případné zlepšení v přežití, které bylo naznačeno metaanalýzou z roku 1995. Jsou to ALPI (Adjuvant Lung Project Italy) a IALT (International Adjuvant Lung Trial). Tyto dvě studie však došly ke zcela protichůdným závěrům.

Ve studii ALPI (25) bylo randomizováno 1209 nemocných s kompletně resekovaným NSCLC stadia I (42 %), II (31 %) nebo IIIA (27 %). Jedna skupina byla po operaci léčena 3 cykly kombinace mitomycin – vindesin – cisplatina. Pooperační sekvenční radioterapii (PORT) bylo možno indikovat dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře a byla aplikována u 65 % nemocných ve skupině léčené adjuvantní chemoterapií a u 82 % nemocných ve skupině kontrolní. Výsledky byly hodnoceny u 1088 nemocných. Při mediánu sledování 64,5 měsíce nebyly nalezeny žádné významné rozdíly v celkovém přežití (HR=0,96, p=0,589). Medián přežití byl 55 měsíců ve skupině s adjuvantní chemoterapií a 48 měsíců v kontrolní skupině. Doba do progresu byla delší u skupiny nemocných

s adjuvantní chemoterapií (37 měsíců vs. 29 měsíců), avšak rozdíl nebyl statisticky významný ($HR=0,89$, $p=0,128$). Všechny tři plánované cykly chemoterapie byly aplikovány pouze 65 % nemocných a téměř u poloviny z nich bylo nutno snižovat dávku nebo vynechat část plánovaného cyklu (obvykle vynecháním vindesinu 8. den).

Ve studii IALT (26) byl hodnocen účinek adjuvantní chemoterapie s cisplatinou a vinka alkaloidem nebo etoposidem v porovnání se skupinou bez adjuvantní chemoterapie. Bylo zařazeno celkem 1867 nemocných s kompletně resekováným NSCLC ve stadiu I–III. Aby bylo možno zařadit dostatečný počet nemocných, měla studie volné uspořádání. Participující centrum si mohlo zvolit patologické stadium vhodné pro zařazení, dávku cisplatinu aplikovanou v jednom cyklu v rozmezí 80–120 mg/m², 3 nebo 4 cykly chemoterapie, typ léku do kombinace s cisplatinou a podání či nepodání PORT. Etoposid byl aplikován 49,3 % nemocných, vinorelbin 26,8 %, vinblastin 11,0 % a vindesin 5,8 %. Celkem 73,8 % nemocným byla aplikována dávka nejméně 240 mg/m² cisplatinu. Ve skupině léčené chemoterapií 7,8 % nemocných nedostalo žádnou chemoterapii. Celkem 7 nemocných (0,8 %) zemřelo z důvodu toxicity chemoterapie. PORT byla aplikována o něco častěji u nemocných v kontrolní skupině (27,7 %) než u nemocných léčených chemoterapií (22,9 %). Na rozdíl od studie ALPI při mediánu sledování 56 měsíců bylo ve studii IALT zjištěno po 5 letech signifikantně lepší přežití bez progresu (39 % oproti 34%, $p<0,003$) a lepší celkové přežití ve skupině léčené adjuvantní chemoterapií oproti skupině léčené samotnou chirurgickou léčbou. Absolutní zlepšení 2-letého přežití bylo 3,6% (70,3 % vs. 66,7 %) a 5letého přežití 4,1 % (44,5 % vs. 40,4 %) ve skupině s adjuvantní chemoterapií ($HR=0,86$, $p<0,03$). Analýzou podskupin bylo zjištěno největší zlepšení přežití u nemocných s resekováným NSCLC ve stadiu III. Tato studie byla první prospektivní studie, která jednoznačně prokázala signifikantní zlepšení přežití po užití adjuvantní chemoterapie u kompletně resekováného NSCLC. Toto zlepšení přežití je obdobné tomu, jež nacházíme u časného karcinomu prsu (3,2 % v 5 letech) a u karcinomu kolorekta (5 % ve 3 letech), kde je adjuvantní chemoterapie standardní léčbou.

Existuje několik možných vysvětlení pro rozdíl mezi pozitivními výsledky IALT studie a negativními výsledky ALPI studie. V ALPI studii byla použita trojkombinace mitomycin – vindesin – cisplatin (MVP), zatímco v IALT studii byly použity dvojkombinace cisplatinu s některým z nových cytostatikých preparátů. Randomizované studie z poslední doby prokázaly, že dvojkombinace cytostatik jsou méně toxické a možná účinnější než trojkombinace, jakou je např. výše zmíněná kombinace MVP (27). Negativní vliv toxické chemoterapie měl pravděpodobně zásadní význam u nemocných s NSCLC, kteří jsou často polymorbidní a vyrušil tak jakýkoliv pozitivní vliv na přežití. Dalším přispívajícím faktorem byla pravděpodobně aplikace pooperační radioterapie. V nedávné době znovu zhodnocené výsledky PORT metaanalýzy (28), vycházející z výsledků 10 randomizovaných studií a 2232 nemocných opětovně prokázala, stejně jako v roce 1998 (23), nepříznivý účinek pooperační radioterapie s 18% vzestupem rizika úmrtí ($HR=1,18$, $p=0,02$). Pooperační radioterapie, která pravděpodobně přispěla k toxicitě adjuvantní chemoterapie, byla aplikována u vyššího procenta nemocných ve studii ALPI než ve studii IALT.

Vedle těchto rozsáhlých studií bylo realizováno několik jiných adjuvantních studií, které byly menší a zařazovaly heterogenní skupiny nemocných. Big Lung Trial (BLT) byla velká evropská multicentrická randomizovaná studie, uspořádaná k hodnocení chemoterapie postavené na cisplatině u heterogenní skupiny nemocných s NSCLC (29). Z celkového počtu 1394 nemocných bylo 381 nemocných léčeno chirurgicky s nebo bez radioterapie. Tito nemocní byli randomizováni do dvou skupin, do skupiny s adjuvantní chemoterapií nebo do skupiny kontrolní. Adjuvantní chemoterapie sestávala z tří cyklů CV (cisplatin – vindesin), MIC (mitomycin – ifosfamid – cisplatin), MVP (mitomycin – vinblastin – cisplatin) nebo NP (vinorelbin – cisplatin). Celkem 52 nemocných (14 %) se podrobilo radioterapii. Po aplikaci adjuvantní chemoterapie nebylo zjištěno zlepšení přežití ($HR=1,02$, $p=0,9$). Byla zjištěna výrazná toxicita, včetně 6 úmrtí v souvislosti s léčbou. Zajímavostí bylo zjištění zlepšení přežití v podskupině pokročilých onemocnění.

Také ve studii Japan Clinical Oncology Group (JCOG), kde byla jako pooperační adjuvantní chemoterapie aplikována kombinace cisplatin – vindesin nemocným s NSCLC ve stadiu pN2 (30), nebyl prokázán pozitivní vliv adjuvantní chemoterapie na přežití.

Výsledky následujících dvou studií, prezentovaných na ASCO mítingu v roce 2004, však jednoznačně obrátily pozornost k této léčebné strategii. V těchto studiích byly užití nové preparáty III. generace v kombinaci s platinovými deriváty u přesněji definovaných nemocných v časných stadiích NSCLC a vykázaly daleko významnější snížení rizika úmrtí po použití adjuvantní pooperační chemoterapie než studie předcházející.

Jednou z nich byla prospektivní randomizovaná studie National Cancer Institute of Canada (NCIC) JBR10, do které bylo v době od roku 1994 do roku 2001 zařazeno 482 nemocných s kompletně resekováným NSCLC ve stadiu IB (T2N0) nebo II s výjimkou T3N0 (31). Nemocným byly pooperačně aplikovány 4 cykly cisplatinu (50 mg/m² den 1. a 8. každé 4 týdny) a vinorelbin (25 mg/m² týdně celkem 16 týdnů). Tři nebo čtyři cykly chemoterapie byly aplikovány 65 % nemocných. Druhá skupina nemocných zůstala po operaci bez další léčby. Neutropenie 4. stupně byla po chemoterapii zjištěna u 44 % nemocných, febrilní neutropenie se vyskytla u 6 % nemocných a byly zaznamenány 2 úmrtí v souvislosti s chemoterapií. Z důvodu toxicity byla snížena původně plánovaná dávka vinorelbinu z 30 mg/m² na 25 mg/m². Celkové přežití bylo významně prodlouženo u nemocných, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii (94 měsíců vs. 73 měsíců, $HR=0,70$, $p=0,012$). Pětileté přežití bylo u 69 % nemocných s chemoterapií a 54 % u nemocných bez další pooperační léčby ($p=0,03$). Je to největší rozdíl v přežití doposud pozorovaný ve všech studiích s adjuvantní chemoterapií. Také medián přežití bez recidivy onemocnění byl významně delší u nemocných s chemoterapií. U nemocných bez další pooperační léčby byl 47 měsíců, u nemocných s chemoterapií v době publikace medián přežití bez recidivy nebyl dosažen ($p<0,001$). Analýza podskupiny nemocných ve stadiu IB prokázala trend ke zlepšení přežívání ve skupině léčené chemoterapií. Čtyřleté přežití ve skupině s chemoterapií bylo 59 % ve srovnání s 53 % ve skupině bez další pooperační terapie ($p=0,079$). Zlepšení přežití u nemocných s NSCLC ve stadiu II bylo významně delší ve skupině léčené chemoterapií

(4leté přežití 43 %) oproti skupině bez adjuvantní léčby (24 %, $p=0,004$). Autoři uzavírají, že by bylo zapotřebí většího počtu nemocných ve stadiu IB k průkazu významného rozdílu v přežití po aplikaci adjuvantní chemoterapie u této skupiny nemocných.

Druhou významnou studií prezentovanou na ASCO mítingu v roce 2004 byla studie CALGB 9633 skupiny Cancer and Leukemia Group B (32). Nemocní s radikálně resekováným NSCLC stadia IB (T2N0) byli randomizováni do dvou skupin. Skupině s adjuvantní chemoterapií byly aplikovány v období 4–8 týdnů po operaci čtyři cykly chemoterapie v kombinaci karboplatina AUC = 6 a paklitaxel 200 mg/m² den 1 každé 3 týdny. Druhá skupina nemocných byla po operaci pouze sledována. Tato studie byla v prosinci roku 2003 předčasně ukončena před dosažením plánovaného počtu 384 zařazených nemocných při zjištění významných rozdílů v přežití mezi oběma skupinami. Do studie bylo zařazeno 344 nemocných, medián sledování činil 36 měsíců. Chemoterapie byla velmi dobře tolerována, všechny čtyři plánované cykly byly aplikovány 85 % nemocných. Neutropenie stupně 3/4 se vyskytla u 36 % nemocných, žádný nemocný nezemřel v důsledku aplikace chemoterapie. Ve skupině léčené adjuvantní chemoterapií přežilo 4 roky 71 % nemocných oproti 59 % nemocných léčených samotnou chirurgickou léčbou (HR=0,62, $p=0,028$). Riziko úmrtí bylo sníženo téměř o 50 % u nemocných léčených adjuvantní chemoterapií (11 % vs. 19,9 %, HR=0,51, $p=0,018$).

Výsledky další rozsáhlé randomizované studie ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) byly prezentovány na ASCO mítingu v roce 2005 (33). Do této studie fáze III bylo zařazeno 840 nemocných s kompletně resekováným NSCLC ve stadiu IB – IIIA. Nemocní byli rozděleni do 2 skupin. Jedna skupina byla po operaci léčena 4 cykly chemoterapie v kombinaci cisplatina 100 mg/m² den 1. každé 4 týdny a vinorelbin 30 mg/m² týdně po dobu 16 týdnů. Aplikace pooperační radioterapie byla ponechána na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Po více než 70 měsících sledování byl medián přežití významně delší ve skupině léčené pooperační adjuvantní chemoterapií oproti skupině léčené samotnou chirurgickou léčbou (67 měsíců vs. 44 měsíců, $p=0,013$). Sedmileté přežití bylo u skupiny adjuvantní chemoterapie oproti samotné chirurgické léčbě významně lepší (45 % vs. 37 %, $p=0,013$). Medián přežití bez recidivy byl také významně lepší ve skupině léčené adjuvantní chemoterapií (36 měsíců vs. 21 měsíců, $p=0,002$). Analýza výsledků dále prokázala nepříznivý efekt pooperační radioterapie na přežití. Analýzou podskupin byl zjištěn benefit adjuvantní chemoterapie u stadia II a IIIA. U stadia IB NSCLC v této studii nebyl prokázán žádný zřetelný prospěch z aplikace adjuvantní chemoterapie.

JAPONSKÉ ZKUŠENOSTI

Japonští onkologové publikovali obdobné studie s příznivými výsledky pooperační adjuvantní chemoterapie v porovnání se samotnou chirurgickou léčbou za použití kombinace tegafur-uracil (UFT). Tegafur je derivát 5-fluorouracilu (5-FU), který je dobře absorbován orálně a je cytochromem P-450 v játrech konvertován na 5-FU, což umožňuje setrvalější tkáňovou koncentraci aktivní látky. UFT je používán

výlučně v Japonsku, kde byla provedena celá řada adjuvantních studií s UFT většinou s malým počtem zařazených nemocných, s výjimkou několika následujících studií.

West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery uskutečnila studii fáze III, v níž bylo 323 nemocných s kompletně resekováným NSCLC stadia I–III randomizováno do 3 skupin. Jedna skupina byla léčena pouze chirurgickou resekci, druhá byla léčena UFT podávaným po dobu jednoho roku po operaci, třetí skupině byla po operaci aplikovány 3 cykly adjuvantní chemoterapie sestávající z vindesinu, cisplatiny a mitomycinu s následným podáváním UFT po dobu jednoho roku (34). Pětileté přežití bylo 49% u nemocných léčených samotnou chirurgickou léčbou, 64% u nemocných léčených resekci a následným podáváním UFT a 61% u nemocných léčených chirurgickou léčbou s následnou kombinovanou chemoterapií. Rozdíl byl statisticky významný ve prospěch pooperační adjuvantní chemoterapie oproti samotné léčbě chirurgické ($p=0,02$).

Do studie realizované Japan Lung Cancer Research Group bylo zařazeno 999 nemocných s adenokarcinomem plic ve stadiu I (35). Nemocní byli randomizováni do dvou skupin. Jedné skupině nemocných byl po resekci podáván UFT 250 mg/m² po dobu 2 roků, druhá skupina se podrobila samotné chirurgické léčbě. Po 1 roce tolerovalo léčbu 74 % nemocných, po 2 letech 61 %. Toxicita terapie UFT byla velmi nízká, stupeň 3 byl zjištěn pouze u 2 % nemocných, toxicita 4. stupně se vůbec nevyskytla. Pětileté přežití nemocných ve skupině léčené UFT bylo mírně lepší oproti skupině kontrolní (88 % vs. 85 %, $p=0,047$). Doba přežití bez příznaků se však v obou skupinách významně nelišila ($p=0,25$). Nesouhlas mezi výsledkem celkového přežití a přežití bez progresu po léčbě UFT je v kontrastu s výsledky adjuvantní chemoterapie založené na platině, kde je obvykle nacházen souhlas mezi těmito dvěma ukazateli přežití.

Hamada et al. provedli metaanalýzu 6 randomizovaných studií adjuvantní léčby UFT, kde bylo zjištěno, že po dlouhodobém podávání UFT po kompletní chirurgické resekci NSCLC je 7leté přežití 77 % nemocných oproti 70 % v kontrolní skupině (HR=0,74, $p=0,001$). Většina studií zařazených do metaanalýzy hodnotila nemocné s resekováným NSCLC ve stadiu I (36).

Food and Drug Administration doposud neschválila UFT pro užití v léčbě NSCLC, přestože japonské studie naznačují, že UFT by mohl být účinný v léčbě adenokarcinomu plic malých rozměrů. Zajímavé výsledky po dlouhodobé aplikaci UFT u resekováných NSCLC proto nebyly potvrzeny žádnou studií provedenou v Evropě či v USA. Porovnání účinku chemoterapie založené na platinových derivátech s UFT v adjuvantním podání by mohlo být užitečné.

ZÁVĚR

Současná doporučení týkající se adjuvantní chemoterapie NSCLC vyplývající z výsledků doposud provedených studií jsou následující. U nemocných s NSCLC stadia IA je prognóza relativně příznivá a v současnosti neexistují důkazy, že by adjuvantní chemoterapie zlepšovala přežití. Adjuvantní chemoterapie je tedy indikována po radikální operaci NSCLC stadia IB – II. Měla by obsahovat kombinaci paklitaxelu, docetaxelu, vinorelbinu nebo gemcitabinu s platinovým deri-

vátem. Nemocným v dobrém klinickém stavu by měly být aplikovány celkem 4 cykly chemoterapie v třítydenních intervalech. Léčba by měla být zahájena nejpozději do 6 týdnů po operaci. Mělo by být vyvinuto maximální úsilí podat chemoterapii v plánované dávce a v plánovaném časovém rozvrhu. Role adjuvantní chemoterapie u nemocných s NSCLC ve stadiu IIIA zůstává nejistá. Nejracionálnější přístupem k těmto nemocným se jeví neoadjuvantní chemoterapie nebo chemoradioterapie s následnou chirurgickou léčbou (37).

Zkratky

ALPI	– Adjuvant Lung Project Italy
ANITA	– Adjuvant Navelbine International Trialist Association
BLT	– Big Lung Trial
CV	– cisplatina – vindesin
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
IALT	– International Adjuvant Lung Trial
JCOG	– Japan Clinical Oncology Group
LCSG	– Lung Cancer Study Group
MIC	– mitomycin – ifosfamid – cisplatina
MVP	– mitomycin – vindesin – cisplatina
NCIC	– National Cancer Institute of Canada
NP	– vinorelbin – cisplatina
NSCLC	– nemalobuněčný plicní karcinom
PORT	– pooperační sekvenční radioterapii
UFT	– tegafur-uracil

LITERATURA

1. **Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S., Wingo, P. A.:** Cancer statistics 1998. *Cancer J. Clin.*, 1998, 48, s. 6-29.
2. **Marel, M., Skácel, Z., Špásová, I.:** Epidemiology of lung cancer in the Czech Republic 1970–1996. *Lung Cancer*, 2000, 29 (Suppl. 1), 231 s.
3. **Hansen, H. H.:** Textbook of lung cancer. London, Martin Dunitz Ltd, 2000.
4. **Ettlinger, D., Johnson, B.:** Update: NCCN small cell and non-small cell lung cancer Clinical Practice Guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2005, 3 (Suppl. 1), 17S-21S.
5. **McKenna, R. J. Jr.:** New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J.*, 2005, 11, s. 73-76.
6. **Demmy, T. L., Plante, A. J., Nwogu, C. E. et al.:** Discharge independence with minimally invasive lobectomy. *Am. J. Surg.*, 2004, 188, s. 698-702.
7. **Martini, N., Kris, M. G., Flehinger, B. J. et al.:** Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, 55, s. 1365-1374.
8. **Pantel, K., Izbicki, J., Passlick, B. et al.:** Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without over metastases. *Lancet*, 1996, 347, s. 649-653.
9. **Bulzebruck, H., Bopp, R., Drings, P. et al.:** New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer*, 1992, 70, s. 1102-1110.
10. **Mountain, C. F.:** A new international staging system for lung cancer. *Chest*, 1986, 89 (Suppl. 4), s. 225-233.
11. **Non-Smal Cell Lung Cancer Collaborative Group:** Chemotherapy in non-small cell lung cancer: Meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.*, 1995, 311, s. 899-909.
12. **Splinter, T. A.:** Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26, s. 1093-1099.
13. **Souquet, P. J., Chauvin, F., Boissel, J. P. et al.:** Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Lancet*, 1993, 342, s. 19-21.
14. **Bunn, P. A. Jr., Kelly, K.:** New treatment agents for advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1995, 22, s. 53-63.
15. **Bunn, P. A. Jr., Kelly, K.:** New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: A review of the literature and future directions. *Clin. Cancer Res.*, 1998, 4, s. 1097-1100.
16. **Billingham, L. J., Cullen, M. H., Woods, J. et al.:** Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer. Results of a randomized trial evaluating palliation and quality of life. *Lung Cancer*, 1997, 18 (Suppl. 1), 9 s.
17. **Ohgami, A., Mitsudomi, T., Sugio, K. et al.:** Micrometastatic tumor cells in the bone marrow of patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 64, s. 363-367.
18. **D' Cunha, J., Corfits, A. L., Herndon, J. E. et al.:** Molecular staging of lung cancer: realtime polymerase chain reaction estimation of lymph node micrometastatic tumor cell burden in stage I non-small cell lung cancer – preliminary results of Cancer and Leukemia Group B trial 9761. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2002, 123, s. 484-491.
19. **Kurusu, Z., Yamashita, J., Ogawa, M. et al.:** Detection of circulating tumor cells by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Surgery*, 1999, 126, s. 820-826.
20. **Goldie, J. H., Coldman, A. J.:** A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat. Rep.*, 1979, 63, s. 1727-1733.
21. **The Lung Cancer Study Group:** The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1988, 6, s. 9-17.
22. **Dautzenberg, B., Arriagada, R., Boyer Chammard, A. et al.:** A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung carcinoma. *Cancer*, 1999, 86, s. 265-272.
23. **The PORT Meta-analysis Group:** postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*, 1998, 352, s. 257-263.
24. **Keller, S. M., Adak, S., Wagner H. et al.:** Prospective randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stages II and IIIa non-small cell lung cancer: an intergroup trial (E3590). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1999, 18, A465.
25. **Scagliotti, G. V., Fossati, R., Torri, V. et al.:** Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, s. 1453-1461.
26. **Arriagada, R., Bergman, B., Dunant, A. et al.:** Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 351-360.
27. **Alberola, V., Camps, C., Provencio, M. et al., Spanish Lung Cancer Group:** Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 3207-3213.
28. **Burdett, S., Stewart, L.:** Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer. Update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer*, 2005, 47, s. 81-83.

29. **Waller, D., Peake, M. D., Stephens, R. J. et al.:** Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.*, 2004, 26, s. 173-182.
30. **Tada, H., Tsuchiya, R., Ichinose, Y. et al.:** A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer*, 2004, 43, s. 167-173.
31. **Winton, T., Livingston, R., Johnson, D. et al.:** Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. Report of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 2589-2597.
32. **Strauss, G. M., Herndon, J., Maddaus, M. A. et al.:** Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633 (Abstract 7019). *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22 (Suppl. 14S), 621 s.
33. **Douillard, J. Y., Rossel, R., Delena, M. et al.:** ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer patients: Final results after 70-month median follow-up (abstract 7013). *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23 (Suppl. 16), 624 s.
34. **Wada, H., Hitomi, S., Teramatsu, T. et al.:** Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small-cell lung cancer. West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery. *Eur. J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, s. 1048-1054.
35. **Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M. et al.:** A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 1713-1721.
36. **Hamada, C., Tanaka, F., Ohta, M. et al.:** Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur – uracil in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, s. 4999-5006.
37. **Solomon, B., Mitchell, J. D., Bunn, P. A. Jr.:** Adjuvant chemotherapy for resected non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2005, 19, s. 1685-1697, discussion s. 1698-1700, s. 1705

Kalita, Z. et al.:
**AKUTNÍ CÉVNÍ MOZKOVÉ
PŘÍHODY**

Praha, Jessenius Maxdorf, 2006, 1.vydání, formát 155x215 mm, váz., bar., cena 995 Kč. ISBN 80-85912-26-0.

Od roku 1997, kdy vyšla monografie „*Mozkové ischemie a hemoragie*“ prof. MUDr. Pavla Kalvacha, CSc. a kolektivu (Praha, Grada Publishing 1997), nebyla tato problematika souborně zpracována. V těchto deseti letech se ale objevila řada nových poznatků jak v etiologii, patogenezi tak možností ve zobrazovacích metodách, ale hlavně (!) v léčbě. Ale to nejpodstatnější – změnil se „vyčkávací“, superkonzervativní přístup v jejich terapii. Domnívám se, že souvisí především s převzetím péče těchto nemocných jednotkami intenzivní péče, pro něž je typický aktivní přístup. A tak až do té doby chronicky monotonní „syntofyllin i.m.“ byl vytlačen zavedením akutní trombolýzy ischemických příhod a jejich

KNIHY

aktivní sekundární prevencí a přístup k hemoragickým příhodám se aktivizoval vstupem neurochirurgů do léčby těchto stavů.

Problematika tedy nazrála k nové formulaci názorů i doporučení – a jejich shrnutí v nové monografii. Jejím napsání se ujal doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc. s kolektivem dalších 11 spolupracovníků. Oproti Kalvachově monografii (440 s.) je Kalitova kniha objemnější (623 s.) a je rozdělena jen do 10 kapitol. Po *Úvodu* (3 s.), následují: *Epidemiologie cévních mozkových příhod a jejich dělení* (17 s.), *Management přednemocniční péče* (2 s.) a *Diagnostika cévních mozkových příhod* (43 s.). Pilířovými kapitolami jsou *Ischemické cévní mozkové příhody* (423 s.), která je také dominantní kapitolou celé knihy, a *Hemoragické cévní mozkové příhody* (61 s.), *Následné stavy po akutní ischemické cévní mozkové příhodě* (26 s.). Kapitoly *Organizace péče a doporučení* (49 s.) a *Sociální a farmakoekonomické aspekty cévních mozkových příhod* (10 s.) odbornou část textu zakončují. Následují

již jen přehled použitých zkratk, seznam obrázků, medailonek autora a rejstřík.

Text je psán dobrou češtinou, je plně srozumitelný, doplněný velkým počtem přehledných tabulek a 237 (!) obrázky. Ty jsou (až na reprodukce ultrasonografických vyšetření) vesměs velmi dobré kvality.

Není pochyb, že kniha odráží současný stav názorů jak na patogenezi a diagnostiku, tak i na léčbu akutních mozkových příhod. Nejde však jen o reflexi zahraničních/literárních názorů (i když se jim autor nevyhýbá, ale rozumně a kriticky hodnotí). Význam této knihy je umocněn několikaletou vlastní zkušeností s diagnostikou a léčbou těchto stavů a o to je tato kniha cennější.

Komu knihu doporučit? Samozřejmě že by se s ní měli seznámit především neurologové a pak ti, kteří o nemocné s akutními cévními mozkovými příhodami pečují – intenzivisté, anesteziologové a neurochirurgové. Jsem přesvědčen, že pro všechny bude přínosná.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Rostlinné steroly jako funkční potraviny

Vecka M., Žák A., Tvrzická E.

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

SOUHRN

Návrat k dietě bohaté na složky rostlinného původu je zdrojem mnoha doporučení, která si kladou za cíl snížení hladin celkového (resp. LDL) cholesterolu. Rostliny syntetizují sloučeniny podobné cholesterolu, tzv. fytoosteroly a fytostanoly, které jsou v západoevropské dietě přijímány v množství od 200 do 500 mg denně. Fytoosteroly a fytostanoly sdílejí společné mechanismy absorpce s cholesterolem a ovlivňují metabolismus cholesterolu uvnitř enterocyty; oba typy fytoanalogů cholesterolu jsou účinné v redukci plazmatických hladin LDL-cholesterolu a jejich denní příjem v dávce 2 g/den snižuje tuto hladinu o cca 15 %. Mechanismus snižování hladin celkového i LDL cholesterolu tkví především v zamezení absorpce cholesterolu v lumen střeva, přičemž fytoosteroly mohou zasahovat více do metabolismu, protože na rozdíl od fytostanolů přecházejí do krevního oběhu a dosahují až 1 % z plazmatické koncentrace cholesterolu. Účinnost fytoosterolů i fytostanolů lze ještě zvýšit jejich kombinací s dietními (n-3 vícenenasycené mastné kyseliny, vláknina) a farmakologickými (statiny) režimy. Rostlinné steroly a stanoly představují bezpečný dietní přístup ke snižování hladin cholesterolu při současném monitorování hladin karotenoidů.

Klíčová slova: fytoosteroly, fytostanoly, cholesterol, dieta.

SUMMARY

Vecka M., Žák A., Tvrzická E.: Phytosterols as a Functional Food

Many dietary recommendations which try to lower the concentration of total, respectively LDL cholesterol, force us to look back to vegetable-based diet. The plants synthesize many compounds similar to cholesterol, called phytosterols and phytostanols, and these sterols are consumed in average Western diet in amounts ranging from 200 to 500 mg/day. Phytosterols and phytostanols share the mechanisms of absorption with cholesterol molecule and influence the cholesterol metabolism inside the enterocytes. Both types of phytoanalogs of cholesterol were proven to be potent cholesterol-reducing agents; their daily intake about 2 g/day reduces the LDL-cholesterol by 15 %. The underlying mechanisms involve the prevention of cholesterol absorption from the gut lumen and slower esterification rate of phytosterols (phytostanols) inside the enterocytes. In contrary to phytostanols, phytosterols are absorbed with yet-to-be-considered efficiency, appearing in plasma with concentrations reaching as much as 1 % that of total cholesterol. The hypocholesterolemic effect of phytosterols (phytostanols) can be further supported with the combination of dietary (n-3 polyunsaturated fatty acids, fibre) regimen as well as pharmacological intervention (statins). To conclude, plant sterols represent safe dietary approach to lowering of plasma total cholesterol with the attention paid to the intake of lipid soluble vitamins.

Key words: phytosterols, phytostanols, cholesterol, diet.

Ve.

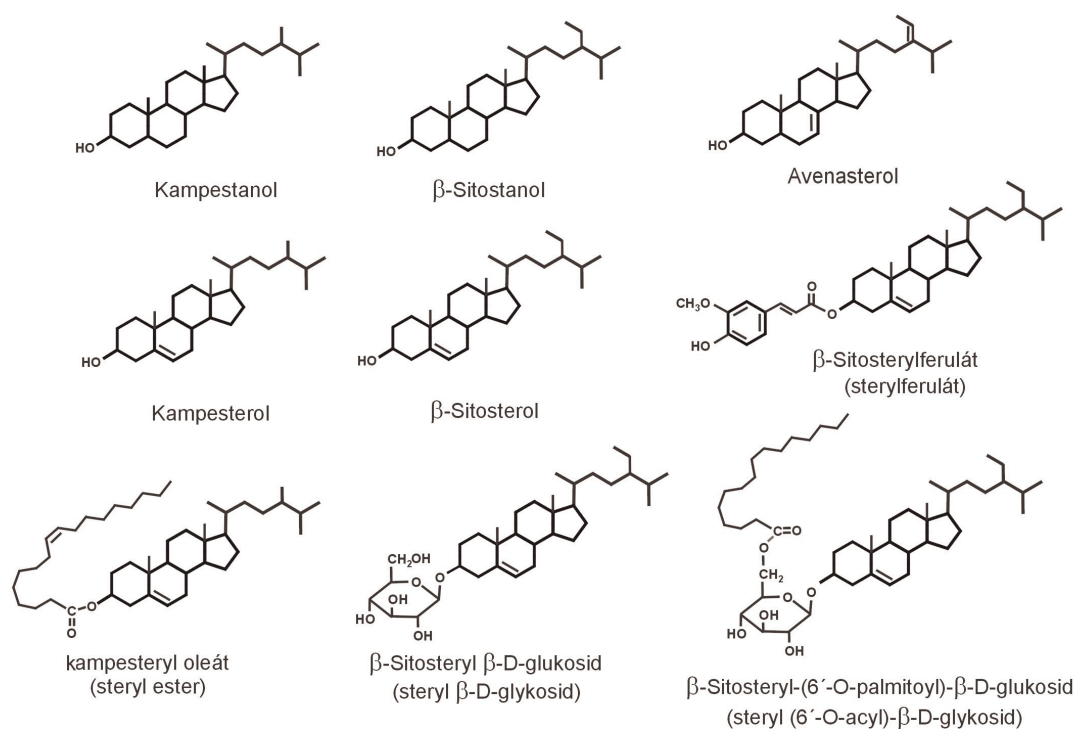
Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 337–342.

Dieta bohatá na rostlinné zdroje provázela člověka po většinu jeho vývoje (1). V současné době dodržují tento typ stravy pouze izolované populace sběračů, u kterých se hladina plazmatického cholesterolu pohybuje hluboko pod doporučovaným horním limitem (5,2 mmol/l). Tuto hladinu (cca 3,25 mmol/l) můžeme nalézt i u našich nejbližších příbuzných, volně žijících primátů (2). Snaha o snížení hladin cholesterolu jako jednoho z rizikových faktorů pro rozvoj nejrozšířenější civilizační nemoci, ischemické choroby srdeční, se tak může odvíjet od zkoumání, případně návratu k fylogeneticky starým dietním vzorcům. Paleolitická dieta už sice obsahovala vysoký obsah cholesterolu (cca 480 mg/den), ale

ještě ve spojení s vysokým podílem proteinů a vícenenasycených mastných kyselin (3). Ještě dříve, v miocénu (–2 mil. let), byl příjem cholesterolu velmi nízký, spíše příležitostný a příjem fytoosterolů vysoce přesahoval dnešní příjem (1).

ZDROJE A PŘÍJEM FYTOSTEROLŮ A FYTOSTANOLŮ

Denní příjem fytoosterolů se pohybuje podle typu diety od 200 mg do 500 mg denně (4) a příjem nenasycených analogů fytoosterolů, fytostanolů je o řád nižší, 20–50 mg (5). Nejdůle-



Obr. 1. Steroly a jejich deriváty

žitějšími zdroji jsou rostlinné oleje, ječmen, ořechy kešu, slunečnicová a sezamová semena a celozrnná strava. Také býložraví měkkýši a krabi jsou významnými zdroji fytoosterolů (6). Vyšší rostliny obsahují fytosteroly a fytostanoly volné nebo ve formě esterů, β -D-glykosidů (neboli sterolinů) a jejich 6-O'-esterů nebo esterů kyseliny ferulové. Glykosidy obvykle tvoří asi jednu desetinu z celkového množství fytoosterolů a fytostanolů (7). Vzorce nejdůležitějších fytoosterolů, fytostanolů a jejich složených derivátů jsou znázorněny na obrázku 1.

Dietní doporučení pro příjem fytoosterolů (a fytostanolů) vhodný pro snížení hladiny LDL cholesterolu se ustálila na hodnotě 2 mg/den (8), což je téměř o řád výše, než je odhadovaný příjem u západoevropského typu stravy. Frekvence příjmu nemá přílišný vliv na snižování hladin LDL-cholesterolu – fytostanoly v dávce 2,5 g/den snižovaly hladinu LDL-cholesterolu podobným způsobem, byly-li podávány třikrát denně nebo pouze jednou za den (9). Určitý vliv na účinnost fytoosterolů (fytostanolů) má načasování vzhledem k příjmu jednotlivých jídel. Pokud byla podávána jediná dávka fytoosterolů (2,8 g fytoosterolů ve 100 g jogurtového nápoje) spolu s jídlem, snižovala hladinu cholesterolu lépe než při podání mimo příjem jídla (10), přičemž tento efekt byl nezávislý na obsahu tuku v jogurtovém nápoji.

MECHANIZMUS ÚČINKU A ABSORPCE FYTOSTEROLŮ A FYTOSTANOLŮ

Mechanismus absorpce sterolů z potravy je v současné době předmětem intenzivního zkoumání (11). Po hydrolyze steryl esterů jsou steroly solubilizovány do micel, ve kterých fytosteroly a ještě lépe fytostanoly pravděpodobně vytěsňují cholesterol (12). Další přechod molekuly sterolu z micely k povrchu enterocyty zahrnuje difuzní krok v prostředí nemixované vrstvy vodné fáze a mucinózního povrchu apikální

části enterocyty. Na apikální straně jejunálních enterocytů jsou steroly přesouvány do buňky pomocí receptorového proteinu NPC1L1 (13) nebo snad SR-B1 (14). Přehled dějů je naznačen na obrázku 2.

Na apikální části buněčné membrány enterocyty jsou exprimovány molekuly ABC transportérů (ABCG5 a ABCG8 fungující jako heterodimer), které pumpují steroly zpět z enterocyty do lumen střeva (15, 16). Sterolová molekula podstupuje v enterocyty reesterifikaci pomocí acyl-cholesterol acyltransferázy (ACAT), aby mohla být inkorporována do chylomikronových částic. Fytosteroly jsou reesterifikovány asi šedesátkrát pomaleji (17) než molekula cholesterolu, což hraje důležitou roli ve výsledné absorpční diskriminaci mezi fytosteroly a cholesterolem. U zdravých jedinců se absorpční účinnost pro fytosteroly pohybuje okolo 3–7 %, přičemž tato účinnost klesá v řadě kampesterol > β -sitosterol > stigmasterol > kampestanol > sitostanol (18, 19). Molekuly cholesterolu jsou u zdravých jedinců absorbovány s účinností okolo 50 % (20).

Mechanismus účinku

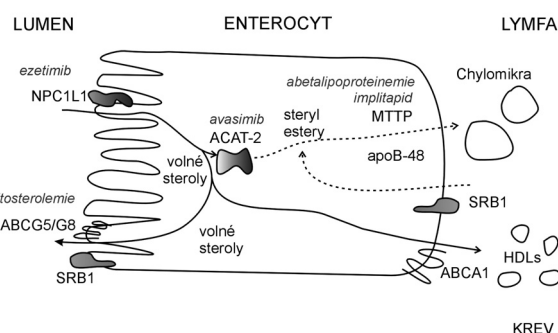
Mechanismus hypocholesterolemického účinku fytoosterolů (i fytostanolů) je založen hlavně na potlačení absorpce cholesterolu v lumen střeva, a to na několika úrovních (21):

Tvorba micel v lumen střeva

Molekuly fytoosterolů a fytostanolů kompetují o prostor v micelách tvořených s pomocí žluče. Tím jsou molekuly vytěsňeny do vodné fáze, kde probíhají precipitační procesy, které znemožní absorpci molekuly.

Hydrolytická fáze

Pro absorpci sterolové molekuly je důležitá hydrolyza případné vazby na 3 β -hydroxyly skeletu, kterou provádí pankreatická cholesterol esteráza. Substrátová kompetice vede v důsledku ke snížení účinnosti hydrolyzy, protože doba



Obr. 2. Enterocytární fáze absorpce sterolů a stanolů NPC1L1 – Niemann-Pick like1 protein, SRB1 – scavenger receptor protein třídy B1, MTTP – mikrozomální transferový protein pro triacylglyceroly, ACAT-2 – izoforma 2 acyl:cholesterol acyltransferázy, ABCG5/G8 – heterodimer transportních proteinů G5 a G8 vázajících ATP Na obrázku jsou vyznačeny látky inhibující aktivitu zmíněných proteinů, popřípadě poruchy způsobené jejich chybějící funkcí.

pasáže tráveniny tenkým stěvem je omezená. Tento efekt není pro nízký obsah cholesteryl esterů v dietě významný. Dále nezhydrolyzované estery fytoosterolů jsou vysoce hydrofobní a mohou fungovat jako základ micel, které obsahují lipofilní molekuly cholesterolu a které nejsou účinně absorbovány.

Intracelulární procesy v enterocyty

Tato část zahrnuje vstup molekuly sterolu pomocí transportní molekuly; vazba sterolu je předmětem kompetice cholesterolu s jinými steroly. Dále esterifikaci pomocí ACAT, která pro fytoosteroly probíhá pomalu a u stanolů ještě pomaleji, takže můžeme mluvit o inhibici tohoto enzymu. Neesterifikované molekuly sterolů jsou rychle pumpovány zpět do lumen střeva a do krevního oběhu přecházejí v minimálním množství.

Protože fytoosteroly na rozdíl od fytoosterolů téměř nepřecházejí do krevního oběhu (22), pouze fytoosteroly mohou ovlivňovat metabolismus cholesterolu ještě principiálně jiným způsobem než účinkem na jeho absorpci. Uvažovaný mechanismus spočívá v efektu na tvorbu cholesteryl esterů, a tedy i VLDL částic v játrech; pro tento proces je opět zapotřebí aktivity ACAT.

VLIV NA PLAZMATICKOU HLADINU CHOLESTEROLU

Fytoosteroly a fytoosteroly obecně snižují hladinu celkové a LDL cholesterolu o 10–15 % v závislosti na velikosti přísunu exogenního cholesterolu. Tyto účinky byly prokázány poprvé už před více než padesáti lety u zvířat (23) i lidí (24). β -sitosterol byl dokonce zkoušen jako lék volby u dětí s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (25). V současné době se fytoosteroly (fytoosteroly) používají také jako potravní doplňky (26). Rostlinné stanoly mohou být na rozdíl fytoosterolů snadněji konzumovatelné. Snižování hladiny cholesterolu je v jejich případě někdy vyšší a pravděpodobně i trvalé (27). Navíc jsou minimálně absorbovány a snižují i hladiny fytoosterolů v plazmě (28).

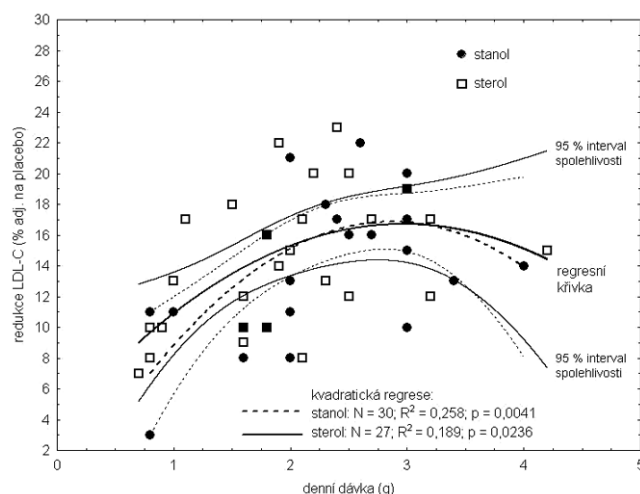
Pro správný odhad účinku fytoosterolů a fytoosterolů na

hladinu plazmatického cholesterolu je třeba vzít v úvahu také správnou formu podání, protože krystalické formy nejsou dobře absorbovatelné, lépe je použít steryl esterů s dlouhými mastnými kyselinami rozpuštěných v oleji (29). Jako nejlepší potravinové nosiče fytoosterolů se osvědčily výrobky obsahující určitý podíl tuků, jako jsou margaríny, mléko nebo jogurty (i nízkotučné). Chléb a cereálie s přidávkou fytoosterolů neměly tak výrazný hypocholesterolemický účinek (30, 31).

Snižování koncentrace LDL-cholesterolu při správné formě podání fytoosterolů a fytoosterolů obvykle dosahuje hodnoty okolo 10–15 %; platí hypocholesterolemický účinek se dostavuje při jejich příjmu v množství cca 2 až 3 g/den. Zvyšování dávek se již neprojevuje dalším poklesem TC a LDL-C (graf 1).

Na našem pracovišti bylo podávání β -sitosterolu pacientům s primární hyperlipoproteinémií vyzkoušeno už před patnácti lety (32), podávaná dávka byla až 12 g fytoosterolů/den a u pacientů došlo k poklesu koncentrace LDL-cholesterolu o 10 % při dobré snášenlivosti preparátu.

Vyšší příjem β -sitostanolu způsobil u potkanů zvýšení syntézy cholesterolu, které bylo způsobeno změnou koncentrace cholesterolu v lipoproteinech na úrovni střeva, nikoli vnitřně na úrovni cholesterologeneze. Hladiny β -sitostanolu byly totiž v plazmě zanedbatelné, v plazmě se zvýšily koncentrace lat-



Graf 1. Redukce LDL-cholesterolu podáváním fytoosterolů a fytoosterolů

Účinnost podávání fytoosterolů a fytoosterolů při snižování hladin LDL cholesterolu u 57 studií. Délka studií se pohybovala v rozmezí 3–20 týdnů při věku účastníků 23–60 let (volně podle 62).

hosterolu, kampesterolu a β -sitostanolu (33). Vliv fytoosterolů i fytoosterolů na distribuci velikosti částic LDL je zanedbatelný (34).

Účinky fytoosterolů na biosyntézu žlučových kyselin jsou odlišné od fytoosterolů. U studie O'Neill (27) došlo po dvouměsíčním podáváním fytoosterolů v dávce 1,6 g/den k zeslabení hypocholesterolemického účinku na hladiny LDL-cholesterolu, které autoři spojili se snížením biosyntézy žlučových kyselin *de novo* jak u zdravých kontrol (–31 %; $p=0,07$; $n=20$), tak u pacientů s familiární hypercholesterémií bez podávání sekvstrantů žlučových kyselin (–29 %;

$p=0,02$; $n=19$). Fytosteroly úroveň biosyntézy žlučových kyselin neovlivnily vůbec, hladiny LDL-cholesterolu zůstaly na snížené hladině.

DALŠÍ PŘÍZNIVÉ ÚČINKY FYTOSTEROLŮ A FYTOSTANOLŮ

Mimo hypocholesterolemického účinku byly fytosterolům a fytostanolům připisovány antikancerogenní účinky (35, 36) a slabý estrogenní potenciál u ovcí a potkanů (37). β -sitosterol je slabý agonista estrogenních receptorů α i β ($\beta \gg \alpha$) (38). Směs β -sitosterolu a jeho glykosidu má imunomodulační účinky (39) a v některých studiích bylo podávání fytosterolů spojeno s antikoagulačními účinky jako snížení počtu krevních destiček, snížení aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu nebo redukce hladin plazmatického fibrinogenu (40). Tyto efekty by mohly přispět k celkovému antiaterogennímu potenciálu fytosterolů (fytostanolů). Beta-sitosterol 3 β -D-glykosid a jeho aglykon, β -sitosterol, jsou obsaženy v antidiabetických přípravcích odvozených od rostlin i řas (41).

Kampesterol a β -sitosterol lépe než stigmasterol bránily oxidaci methyl linoleátu, navíc působily i jako slabé vychytávače volných radikálů (42). Podání β -sitosterolu neovlivnilo hladiny protiláték proti oxidovaným částicím LDL (43). Úroveň peroxidace v séru měřená pomocí kyseliny thiobarbiturové klesla o 10 % při podávání mononenasyčených esterů fytosterolů (44). Současně je ale nutné zmínit fakt, že fytosteroly i fytostanoly snižují koncentraci lipofilních vitaminů v plazmě řádově o procenta (27).

KOMBINACE FYTOSTEROLŮ A FYTOSTANOLŮ S JINÝMI LÁTKAMI SNIŽUJÍCÍMI PLAZMATICKÝ CHOLESTEROL

V několika studiích byla porovnána léčba statiny s *kombinací statin + fytosterol (fytostanol)*. Tento přístup je výhodný zvláště u pacientů s vysokými hodnotami plazmatických fytosterolů, které ukazují na vysokou míru absorpce sterolů, a tedy nízkou rezpozivitu na inhibici biosyntézy cholesterolu statinem. V těchto studiích bylo skutečně dosaženo dalšího snížení hladin LDL cholesterolu o dalších 7 až 11 % oproti léčbě samotnými statiny (45).

Mechanismus inhibice intestinální absorpce cholesterolu *ezetimibem* a fytosteroly je odlišný. Snížení hladiny LDL-cholesterolu se dosáhne jak podáním ezetimibu (-22 %), tak fytosterolů (-5 %). Kombinovaný efekt (ezetimib 10 mg/den + fytosteroly 2 g/den) se projeví jako snížení hladin LDL-cholesterolu o 25 % (46).

Tělesná aktivita nemá obvykle vliv na hladinu celkového cholesterolu, protože zvýšení HDL-cholesterolu je kompenzováno snížením hladin triacylglycerolů, a tedy i LDL-cholesterolu. Pokud je zvýšený výdej energie spojen s denním příjmem fytosterolů v množství cca 8 g/den, dochází k poklesu jak HDL-cholesterolu, tak i LDL-cholesterolu o 8 % (47).

Glukomannan, rozpustný typ *vlákniny*, má antidiabetické účinky a také snižuje plazmatický cholesterol (48). Protože

princip hypocholesterolemického účinku glukomannanu a fytosterolu je rozdílný, jejich kombinace (1,8 g/den fytosterolů + 10 g/den glukomannanu) byla s úspěchem vyzkoušena u diabetiků s NIDDM (49). Samotná vláknina snížila LDL-cholesterol o 8 %, kdežto kombinace v průměru o 12 %.

Triacylglyceroly s mastnými kyselinami o krátkém řetězci (MCT) jsou absorbovány přímo do portálního oběhu. V játrech jsou snadno oxidovány a proto slouží jako zdroj rychle přístupné energie, zvyšují energetický výdej a snižují ukládání tuků v tukové tkáni (50). Porovnání účinku panenského olivového oleje a oleje bohatého na MCT a fytosteroly prokázalo aditivní efekt fytosterolů – snížení LDL-cholesterolu o 21 % v porovnání s olivovým olejem, který snížil jeho hladinu pouze o 12 % (51).

Snížení hladin plazmatického cholesterolu zvýšením *zastoupení vícenenasyčených mastných kyselin* v dietě je dlouho známý fakt (52). Pokud bylo v dietě zvýšeno zastoupení vícenenasyčených mastných kyselin (hlavně kyseliny linolové, 18:2n-6), došlo ke snížení LDL-cholesterolu o 6 %, přidání 2 g fytosterolů ve formě rostlinného tuku snížilo LDL-cholesterol o dalších 6 % (53). Estery mononenasyčených mastných kyselin s molekulou fytosterolu snižovaly hladinu LDL-cholesterolu (-12 %) podobně jako estery fytosterolů s n-6 polynenasycenými mastnými kyselinami, což je běžná forma fytosterol esterů (-11 %) (44). Esterifikace fytosterolů n-3 vícenenasyčenými mastnými kyselinami vedla u křečků ke spojení hypotriglyceridemického účinku těchto mastných kyselin i ke snížení hladin cholesterolu (54).

Effekt *nízkotukové nízkocholesterolové diety* na hladiny LDL-cholesterolu (-12 %) je dále prohlouben podáváním fytosterolů v dávce 2 g/den ve formě pomazánky (55) o dalších 8 %. Aby bylo dosaženo stejného energetického přísunu v dietách, autoři nahradili fytosteroly potravinami s vysokým obsahem sacharidů. Energetický obsah nasycených mastných kyselin byl v obou dietách stejný (7–8 en%).

NEPŘÍZNIVÉ ÚČINKY FYTOSTEROLŮ

Vlastní molekula fytosterolu (na rozdíl od fytostanolu) je náchylná k oxidativní degradaci. Toxické efekty produktů oxidace fytosterolů jsou podobné jako u oxidovaných derivátů cholesterolu (56), ovšem v koncentracích řádově desítky $\mu\text{mol/l}$. Oxidované deriváty fytosterolů se tvoří už v dietě, jejich přechod do lymfatického systému apoE deficientní myši zvyšuje hladinu oxysterolů odvozených od cholesterolu bez vlivu na rozvoj atherosklerózy (57). U zdravých jedinců jsou oxidované fytosteroly přítomny v plazmě v nízkých koncentracích hlavně jako 5,6-epoxydy, nejvíce jsou zastoupeny deriváty β -sitosterolu (řádově desetiny $\mu\text{mol/l}$), deriváty kampesterolu mají o řád nižší koncentraci (58).

Dlouhodobé užívání fytosterolů nemá žádné pozorovatelné vedlejší účinky. U velmi vysokých dávek (~ 25 g/den) dochází někdy k zažívacím obtížím (59); u krys (0,5 až 5 mg/kg den *s.c.*) došlo k potratům (60) nebo poklesu koncentrace spermií (61), ovšem vzhledem ke způsobu podávání nebyly u člověka takové koncentrace nikdy dosaženy.

Fytostanoly snižují ovšem také hladinu β -karotenu v plazmě, i když zatím malabsorpce vitaminů rozpustných v tucích spojená s užíváním fytostanolů nebyla popsána (28). Vliv

esterů fytoosterolů i fytostanolů na snížení absorpce α - i γ -tokoferolu, luteinu, lykopenu, α - i β -karotenu byl stejný, pokles plazmatických koncentrací těchto látek adjustovaný na koncentraci cholesterolu se pohyboval okolo 8 % (27).

Vysoké hladiny fytoosterolů mají aterogenní efekt u sitosterolemie, která je způsobena mutací v jednom z genů pro ABCG8/G5 transportních molekul. Podávání fytoosterolů při nerozpoznané sitosterolemii by tak mohlo mít nepříznivé účinky.

ZÁVĚR

Fytoosteroly a fytostanoly sdílejí společné mechanismy absorpce s cholesterolem a ovlivňují metabolismus cholesterolu uvnitř enterocyty; oba typy fytoanalogů cholesterolu jsou účinné v redukci plazmatických hladin LDL-cholesterolu a jejich denní příjem v dávce 2 g/den sníží tuto hladinu o cca 15 %. Kombinací dietních a farmakologických režimů lze účinnost fytoosterolů i fytostanolů zvýšit. Rostlinné steroly a stanoly představují bezpečný (při monitorování hladin karotenoidů) dietní přístup ke snižování hladin cholesterolu.

Zkratky

ABC	– ATP binding cassette transporting protein
ACAT	– acyl: cholesterol acyltransferáza
en%	– procento energetického příjmu
HDL	– lipoprotein s vysokou hustotou (high density lipoprotein)
LDL	– lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
MCT	– triacylglyceroly s mastnými kyselinami o středním řetězci (medium chain triacylglycerols)
NPC1L1	– Niemann-Pick 1 like 1 protein
SR-B1	– zametací receptor třídy B1 (scavenger receptor protein class B1)
VLDL	– lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)

LITERATURA

- Jenkins, D. J., Kendall, C. W., Marchie, A. et al.: The Garden of Eden-plant based diets, the genetic drive to conserve cholesterol and its implications for heart disease in the 21st century. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 2003, 136, s. 141-151.
- Eaton, S. B.: Humans, lipids and evolution. *Lipids*, 1992, 27, s. 814-820.
- Eaton, S. B., Eaton, S. B., Konner, M. J. et al.: An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements. *J. Nutr.*, 1996, 126, s. 1732-1740.
- Williams, C. L., Bollella, M. C., Strobino, B. A. et al.: Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1999, 18, s. 572-581.
- Czubayko, F., Beumers, B., Lammsfuss, S. et al.: A simplified micro-method for quantification of fecal excretion of neutral and acidic sterols for outpatient studies in humans. *J. Lipid Res.*, 1991, 32, s. 1861-1867.
- King, I., Childs, M. T., Dorsett, C. et al.: Shellfish: proximate composition, minerals, fatty acids, and sterols. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1990, 90, s. 677-685.
- Pegel, K. H.: The importance of sitosterol and sitosterolin in human and animal nutrition. *South African J. Sci.*, 1997, 93, s. 263-268.
- Grundy, S. M.: Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96, s. 47D-50D.
- Plat, J., van Onselen, E. N., van Heugten, M. M. et al.: Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2000, 54, s. 671-677.
- Doornbos, A. M., Meynen, E. M., Duchateau, G. S. et al.: Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2006, 60, s. 325-333.
- Wang, D. Q. H.: New concepts of mechanism of intestinal absorption. *Ann. Hepatology*, 2003, 2, s. 113-121.
- Normén, L., Dutta, P., Lia, Å. et al.: Soy sitosterol esters and β -sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, s. 908-913.
- Altmann, S. W., Davis, H. R., Zhu, L. J. et al.: Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2004, 303, s. 1201-1204.
- Hauser, H., Dyer, J. H., Nandy, A. et al.: Identification of a receptor mediating absorption of dietary cholesterol in the intestine. *Biochemistry*, 1998, 37, s. 17843-17850.
- Berge, K. E., Tian, G. A., Graf, A. et al.: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, 2000, 290, s. 1771 až 1775.
- Lu, K., Lee, M.-H., Patel, S. B.: Genetic basis of sitosterolemia. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2001, 12, s. 141-149.
- Field, F. J., Mathur, S. N.: Beta-sitosterol: esterification by intestinal acylcoenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) and its effect on cholesterol esterification. *J. Lipid Res.*, 1983, 24, s. 409-417.
- Heinemann, T., Axtmann, G., von Bergmann, K.: Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1993, 23, s. 827-831.
- Ostlund, R. E.: Phytosterols in human nutrition. *Annu. Rev. Nutr.*, 2002, 22, s. 533-549.
- Bosner, M. S., Lange, L. G., Stenson, W. F. et al.: Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J. Lipid Res.*, 1999, 40, s. 302-308.
- Trautwein, E. A., Duchateau, G. S. M. J. E., Lin, Y. et al.: Proposed mechanisms of cholesterol-lowering action of plant sterols. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, 2003, 105, s. 171-185.
- Hallikainen, M. A., Sarkkinen, E. S., Uusitupa, M. I.: Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J. Nutr.*, 2000, 130, s. 767-776.
- Peterson, D. W.: Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 78, s. 143-147.
- Pollak, O. J.: Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation*, 1953, 7, s. 702-706.
- Becker, M., Staab, D., von Bergmann, K.: Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J. Pediatr.* 1993, 122, s. 292-296.
- Sbírka zákonů, 23/2001 Sb., Příloha 15.

27. **O'Neill, F. H., Sanders, T. A. B., Thompson, G. R.:** Comparison of efficacy of plant stanol ester and plant sterol ester: short-term and longer-term studies. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96 (Suppl.), s. 29D-36D.
28. **Miettinen, T. A., Gylling, H.:** Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1999, 10, s. 9-14.
29. **Ostlund, R. E., McGill, J. B., Zeng, C. M. et al.:** Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytosterols in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002, 282, s. E911-E916.
30. **Clifton, P. M., Noakes, M., Sullivan, D. et al.:** Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2004, 58, s. 503-509.
31. **Noakes, M., Clifton, P. M., Doornbos, A. M. et al.:** Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects. *Eur. J. Nutr.*, 2005, 44, s. 214-222.
32. **Žák, A., Zeman, M., Vítková, P. et al.:** Beta-sitosterol v léčbě hypercholesterolemie. *Čas. Lék. čes.*, 1990, 129, s. 1320-1323.
33. **Ling, W. H., Jones, P. J.:** Enhanced efficacy of sitostanol-containing versus sitostanol-free phytosterol mixtures in altering lipoprotein cholesterol levels and synthesis in rats. *Atherosclerosis*, 1995, 118, s. 319-331.
34. **Charest, A., Desroches, S., Vanstone, C. A. et al.:** Unesterified plant sterols and stanols do not affect LDL electrophoretic characteristics in hypercholesterolemic subjects. *J. Nutr.*, 2004, 134, s. 592-595.
35. **Awad, A. B., Fink, C. S.:** Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of Action. *J. Nutr.*, 2000, 130, s. 2127-2130.
36. **Jia, X., Ebine, N., Wang, Y. et al.:** Effects of different phytosterol analogs on colonic mucosal cell proliferation in hamsters. *J. Nutr. Biochem.*, 2006, 17, s. 396-401.
37. **Malini, T., Vanithakumari, G.:** Effect of beta-sitosterol on uterine biochemistry: a comparative study with estradiol and progesterone. *Biochem. Mol. Biol. Int. Nov.*, 1993, 31, s. 659-668.
38. **Gutendorf, B., Westendorf, J.:** Comparison of an array of *in vitro* assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens. *Toxicology*, 2001, 166, s. 79-89.
39. **Bouic, P. J. D.:** Sterols and sterolins: new drugs for the immune system? *Drug Disc. Today*, 2002, 7, s. 775-778.
40. **Moghadasian, M. H.:** Pharmacological properties of plant sterols. *In vivo and in vitro* observations. *Life Sciences*, 2000, 67, s. 605-615.
41. **Jachak, S. M.:** Herbal Drugs as Antidiabetics: An Overview. *CRIPS*, 2002, 3, s. 9-13.
42. **Yoshida, Y., Niki, E.:** Antioxidant effects of phytosterols and its components. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, 2003, 49, s. 277-280.
43. **Cicero, A. F., Minardi M., Mirembe, S. et al.:** Effects of a new low dose soy protein/beta-sitosterol association on plasma lipid levels and oxidation. *Eur. J. Nutr.*, 2004, 43, s. 319-322.
44. **Demonty, I., Chan, Y.-M., Pelled, D. et al.:** Olive oil fatty acid esters of plant sterols decrease plasma cholesterol and apolipoprotein B concentrations in overweight, hyperlipidemic subjects. *Diabetes*, 2005, 54, s. A427-A428.
45. **Thompson, G. R.:** Additive effects of plant sterol and stanol esters to statin therapy. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96, s. 37D-39D.
46. **Jakulj, L., Trip, M. D., Sudhop, T. et al.:** Inhibition of cholesterol absorption by the combination of dietary plant sterols and ezetimibe: effects on plasma lipid levels. *J. Lipid Res.*, 2005, 46, s. 2692-2698.
47. **Varady, K. A., Ebine, N., Vanstone, C. A. et al.:** Plant sterols and endurance training combine to favorably alter plasma lipid profiles in previously sedentary hypercholesterolemic adults after 8 wk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80, s. 1159-1166.
48. **Vuksan, V., Jenkins, D. J., Spadafora, P. et al.:** Konjacmannan (glucomannan) improves glycemia and other associated risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. A randomized controlled metabolic trial. *Diabetes Care*, 1999, 22, s. 913-919.
49. **Yoshida, M., Vanstone, C. A., Parsons, W. D. et al.:** Effect of plant sterols and glucomannan on lipids in individuals with and without type II diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2006, 60, s. 529-537.
50. **St-Onge, M.-P., Jones, P. J. H.:** Physiological effects of medium-chain triglycerides: Potential agents in the prevention of obesity. *J. Nutr.*, 2002, 132, s. 329-332.
51. **Rudkowska, I., Royonette, C. E., Nakhasi, D. K. et al.:** Phytosterols mixed with medium-chain triglycerides and high-oleic canola oil decrease plasma lipids in overweight men. *Metabolism*, 2006, 55, s. 391-395.
52. **Grundy, S. M., Denke, M. A.:** Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J. Lipid Res.*, 1990, 31, s. 1149-1172.
53. **Cleghorn, C. L., Skeaff, C. M., Mann, J. et al.:** Plant sterol-enriched spread enhances the cholesterol-lowering potential of a fat-reduced diet. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2003, 57, s. 170-176.
54. **Demonty, I., Ebine, N., Jia, X., et al.:** Fish oil fatty acid esters of phytosterols alter plasma lipids but not blood red cell fragility in hamsters. *Lipids*, 2005, 40, s. 695-702.
55. **Skeaff, C. M., Thoma, C., Mann, J. et al.:** Isocaloric substitution of plant sterol-enriched fat spread for carbohydrate-rich foods in a low-fat, fibre-rich diet decreases plasma low-density lipoprotein cholesterol and increases high-density lipoprotein concentrations. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2005, 15, s. 337-344.
56. **Ryan, E., Chopra, J., McCarthy, F. et al.:** Qualitative and quantitative comparison of the cytotoxic and apoptotic potential of phytosterol oxidation products with their corresponding cholesterol oxidation products. *Br. J. Nutr.*, 2005, 94, s. 443-451.
57. **Tomoyori, H., Kawata, Y., Higuchi, T. et al.:** Phytosterol oxidation products are absorbed in the intestinal lymphatics in rats but do not accelerate atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Nutr.*, 2004, 134, s. 1690-1696.
58. **Grandgirard, A., Martine, L., Demaison, L. et al.:** Oxyphytosterols are present in plasma of healthy human subjects. *Br. J. Nutr.*, 2004, 91, s. 101-106.
59. **Pollak, O. J.:** Effect of plant sterols on serum lipids and atherosclerosis. *Pharmacol. Ther.*, 1985, 31, s. 177-208.
60. **Burck, P. J., Thakkar, A. L., Zimmerman, R. E.:** Antifertility action of a sterol sulphate in the rabbit. *J. Reprod. Fertil.*, 1982, 66, s. 109-112.
61. **Malini, T., Vanithakumari, G.:** Antifertility effects of beta-sitosterol in male albino rats. *J. Ethnopharmacol.*, 1991, 35, s. 149-153.
62. **Katan, M. B., Grundy, S. M., Jones, P. et al.:** Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin. Proc.*, 2003, 78, s. 965-978.

Podporováno výzkumným záměrem MSM 0021620820.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Asociace genotypu s nemocí a odhalování jejich prostředím ovlivnitelných příčin: využití principu mendelovské randomizace

Novotný L., Bencko V.

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Přes významné zlepšování metodologie epidemiologických studií a analýz zdravotnických databází, zůstávají v observačních epidemiologických studiích asociace mezi ovlivnitelnými expozicemi a nemocí do určité míry zkresleny. Princip mendelovské randomizace, tj. náhodné rozdělení rodičovských genů potomkům v meiose během formování gamet a při koncepci, představuje jednu z šancí metodologie hodnocení příčinné povahy některých zevních příčin nemocí. Při využití tohoto přístupu je zjištěná asociace mezi nemocí a studovaným genetickým polymorfismem, který odráží biologickou spojitost mezi podezřelou expozicí a nemocí, obecně méně náchylná k fenoménu zavádění nebo k zpětnému zapříčinění, které může zkreslit interpretaci výsledků konvenčních pozorovacích studií. Autoři ilustrují explanační možnosti mendelovské randomizace na příkladech vztahů folát – homocystein – ICHS a izothiokyanát versus karcinom plic. I když využití principu mendelovské randomizace má svá omezení, poskytuje nové možnosti jak testovat příčinnou souvislost dějů a jasně ukazuje, jak prostředky vložené do projektu lidského genomu mohou přispět k poznání a potenciálním možnostem prevence nepříznivých účinků ovlivnitelných expozic na lidské zdraví.

Klíčová slova: genetická epidemiologie, rizikové faktory, příčinnost, folát, metylen tetrahydrofolát reduktáza, homocystein, ischemická choroba srdeční, glutathion-S-transferáza, brukvovitá zelenina, izothiokyanát, karcinom plic.

SUMMARY

Novotný L., Bencko V.: Genotype – Disease Association and Possibility to Reveal Environmentally Modifiable Disease Causes: The Use of Mendelian Randomization Principle

Though the methodology and designs of epidemiological studies and analyses of medical databases have improved, associations between modifiable exposures and the disease in observational epidemiological studies remain partly biased. Mendelian randomization principle, which is the random distribution of parental genes to offspring in meiosis during gametogenesis and at conception, represents a chance for methodology of evaluation of the causal relations between the external cause and the disease. The use of this principle assumes the association between the disease and the genetic polymorphism which reflects the biological relation between the suspected exposure and the disease, and is generally less prone to the phenomenon of confounding and reverse causation that can impair the interpretation of results in conventional observational studies. Authors describe explanatory options of the Mendelian randomization principle using examples in folic acid – homocysteine – coronary heart disease, and isothiocyanate versus lung carcinoma. Though the use of Mendelian randomization principle has its limitations, it offers new possibilities to test causal relations and clearly shows that means invested into the Human genome project can contribute to the understanding and prevention of adverse effects of modifiable exposure to the human health.

Key words: genetic epidemiology, risk factors, causality, folic acid, methylene tetrahydrofolate reductase, homocysteine, coronary heart disease, glutathione-S-transferase, brassica genus, isothiocyanate, lung carcinoma. No.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 343–350.

Ikdyž se genetická epidemiologie těsněji dotýká poznání dědičných aspektů rizika onemocnění, individuální náchylnosti k nemoci a konečně i úplného poznání molekulární patogeneze, může pomoci k širšímu poznání zevních determinant nemoci (dietní faktory, profesionální expozice, životní styl), které jsou relevantní pro celé populace, nikoli jen pro geneticky zranitelné subpopulace. Tento přístup byl v poslední době popsán jako „mendelovská randomizace“ (1–5). Začneme krátkým přehledem důvodů zájmu o etiologická zjištění v konvenční observační epidemiologii a pak uvedeme možný příspěvek i potenciální omezení využití principu mendelovské randomizace.

PROTIŘEČENÍ OBSERVAČNÍ EPIDEMIOLOGIE A RANDOMIZOVANÝCH KLINICKÝCH STUDIÍ (RKS)

V poslední dekádě docházelo k tomu, že byly publikovány a mediálně propagovány studie, jejichž výsledky nevypovídaly o kauzální vazbě mezi rizikovým či protektivním faktorem a studovanou nemocí a nebylo je možno reprodukovat, zejména když byly asociace testovány velkými RKS. Příklady nejtýpějších případů nesrovnalostí ukazuje tabulka 1.

Tab. 1. Rozpory mezi asociacemi v observačních a randomizovaných klinických studiích

Asociace expozice – nemoc	studie (citace)	
	observační	RKS
beta-karoten – nádory	↓ (6,7)	↔ (8–10)
vitamin E – ICHS	↓	↔ (11)
vitamin C – ICHS mortalita	↓ (12)	↔ (13)

Expozice výskyt nemoci snižuje ↓, zvyšuje ↑, neovlivňuje ↔

Různé zjišťované asociace v (klinicko) epidemiologických studiích mohou vyplývat ze čtyř situací (14):

1. **Náhoda**, kterou prakticky nelze dalším pokusem zopakovat. Neopakovatelnost se testuje obtížně a nemusí však nutně znamenat, že asociace je opravdu náhodná, zejména v kontextu interakcí faktorů. Zjištěné asociace, které mohou být důsledkem náhodné fluktuace, jsou v malých studiích pravděpodobnější než u velkých.

2. **Zavádění (confounding)** známými, neznámými nebo neměřenými faktory – randomizace studované populace do skupin, které se liší pouze ve zkoumaném faktoru, vede k náhodnému rozdělení zavádějících faktorů u skupin, viz přidělování placebo, nebo léku v RKS. Podobná randomizace je v observačních studiích prakticky nedosažitelná. Částečnou ochranu před působením zavádějících faktorů zde poskytnete vhodný návrh studie, reprezentativní výběr, přesnější měření expozice a statistická adjustace včetně analýzy senzitivity. Avšak i po adjustaci na zavádějící faktory přetrvává určitá míra nejistoty a při interpretaci se zvažuje dále působící **zbytkové (reziduální)** zavádění. Opomenutí stratifikace podle odlišností v distribuci rizikových faktorů a geno-

typů v subpopulacích bývá důležitým typem zavádění v genetických asociačních studiích.

3. **Zpětné zapříčinění (reverzní kauzalita)** je obvyklé v retrospektivních studiích případů a kontrol. Existuje i v prospektivních studiích, protože preklinické stadium nemoci může ovlivnit fenotypy a jejich asociaci s rizikem nemoci (ateroskleróza a ischemická choroba srdeční (ICHS)). Genetické studie jsou méně náchylné k tomuto zkreslení, protože přítomná nemoc genotyp neovlivní. Biomarkery nemoci mohou posloužit jako ukazatele přítomnosti a vývoje nemoci.

4. **Kauzalita** – zjištěný faktor je příčinou nemoci nebo jejího vývoje. Aby asociační studie mohly identifikovat takový faktor, musí být jejich uspořádání, analýza a závěry spolehlivé, což předpokládá maximální omezení situací 1–3.

Je zřejmé, že každá kombinace z uvedených situací je možná. I když se RKS považují za „zlatý standard“ v odhalování příčinných souvislostí, ani v nich nelze bezpečně kontrolovat některé *komplexní* expozice. Úroveň tělesné aktivity, nutriční, behaviorální faktory a využívání zdravotnických služeb v souvislosti s jejich dostupností, obecně faktory, které závisí na socioekonomickém postavení, lze popsat jen velmi nepřesně a povrchně. To jsou momenty, které jsou patrně nejvíce odpovědné za rozdílné výsledky observačních studií a RKS.

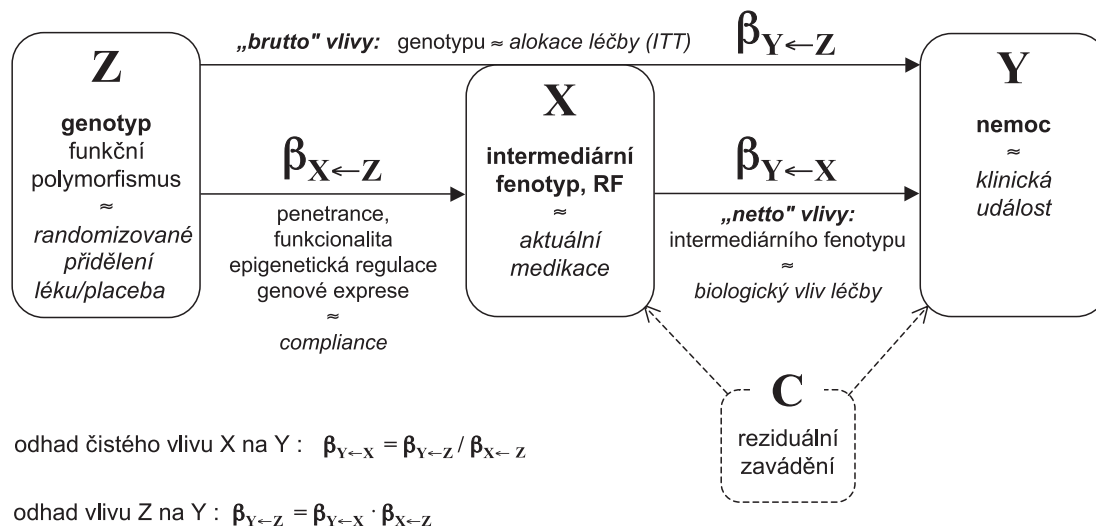
GENETICKÉ RIZIKO A MENDELOVSKÁ RANDOMIZACE

Cestou jak zajistit robustní výsledky a zvýšit míru jistoty výkladu výsledků observačních studií je důsledné využití některé z vlastností genetického rizika pro objasnění kauzální role vlivů, které jsou modifikovatelné zevním prostředím.

Koncept „mendelovské randomizace“ využívá druhý Mendelův zákon o segregaci alel při utváření gamet – dědičnost jednoho znaku je nezávislá na dědičnosti ostatních znaků, pokud nejsou v genové vazbě. Zobecnění a rozšíření tohoto principu vede k základnímu epidemiologickému předpokladu mendelovské randomizace, že rozložení dalších (negenetických) faktorů v populaci je nezávislé na genotypu. Očekávaným důsledkem je rovnoměrná distribuce negenetických faktorů mezi genotypy. Touto „randomizací“ je možno omezit fenomén zavádění při hodnocení asociace expozice–nemoc. Dalším předpokladem je, že genetické polymorfizmy produkují rozdíly ve fenotypech, jimiž odrážejí biologické vlivy ovlivnitelných zevních expozic, které zpětně alterují riziko onemocnění. Podle této představy, jsou různé polymorfizmy v relaci k nemoci rozsahem, který lze předpovědět z vlivu polymorfizmů na fenotyp, přesněji na intermediární fenotyp. Triangulární vztah genotyp (Z), geneticky podmíněný intermediární fenotyp (X) a nemoc (Y) lze zjednodušit do přímé kauzální cesty:

Z (funkční polymorfismus) \rightarrow X (v roli rizikového či protektivního faktoru) \rightarrow Y (nemoc).

Jestliže genotyp Z_1 produkuje o 50 % vyšší průměrnou hladinu X než genotyp Z_0 a tento fenotypový rozdíl zvyšuje riziko nemoci o 30 %, pak lze také očekávat, že riziko nemoci bude u funkčního polymorfizmu Z_1 přibližně o 30 % vyšší než u osob s genotypem Z_0 . Asociace $Z \rightarrow X$, $X \rightarrow Y$ a $Z \rightarrow Y$ jsou podobné ve směru i velikosti, jsou tedy *vnitřně konzistentní* a splňují jedno z kritérií, které



Obr. 1. Konceptuální rámec principu mendelovské randomizace a jeho podobnost s procesem analýzy RKS, zejména s ohledem na vliv randomizované alokace léčby/placeba v první fázi průběhu RKS, která je analogií mendelovské randomizace ITT – „intention-to-treat“ analysis

činí výrok o kauzální roli rizikového faktoru (X) v epidemiologických studiích věrohodnější. V modelu kauzální prevence/léčby (prakticky provádění RKS) můžeme varianty genotypů nahradit odpovídající variací zevní expozice (Z_E , randomizace do větví studie s lékem, nebo placebo), která povede ekvivalentní změně intermediárního fenotypu (X_E), jakou produkuje variace funkčního polymorfizmu. Jestliže jsou v intervenční studii asociace $Z_E \rightarrow X_E$, $X_E \rightarrow Y$ a $Z_E \rightarrow Y$ vnitřně konzistentní a jsou konzistentní s genetickými relacemi funkčních polymorfizmů, pak výrok o příčinné povaze vztahu mezi rizikovým faktorem (X) a nemocí je vysoce pravděpodobný a intervence rizikového faktoru je opodstatněná. Interpretaci modelu s mendelovskou randomizací můžeme shrnout: $Y \leftarrow (Z \approx Z_E) \rightarrow (X \approx X_E) \rightarrow Y$.

Funkční genetický polymorfismus nebo variace zevní expozice vede k ekvivalentní změně intermediárního fenotypu X; rizikový faktor produkuje riziko nemoci, které by mělo být velmi podobné riziku, vyplývajícímu z variací funkčního polymorfizmu nebo zevní expozice. Interakce genotypů s expozicemi by měly dopad na hladinu X a riziko nemoci zvýraznit.

Vedle průkazu konzistentních relací je neméně důležitý nezkreslený odhad vlivu intermediárního fenotypu na riziko nemoci, a tím i kvantitativní podpora představy o kauzální vazbě. Obrázek 1 ukazuje konceptuální rámec principu mendelovské randomizace a jeho podobnost s procesem analýzy RKS, zejména s ohledem na vliv randomizované alokace léčby/placeba v první fázi průběhu RKS, která je analogií mendelovské randomizace. Ve schématu jsou uvedeny odhady čistých efektů intermediárního fenotypu nebo biologického vlivu léčby.

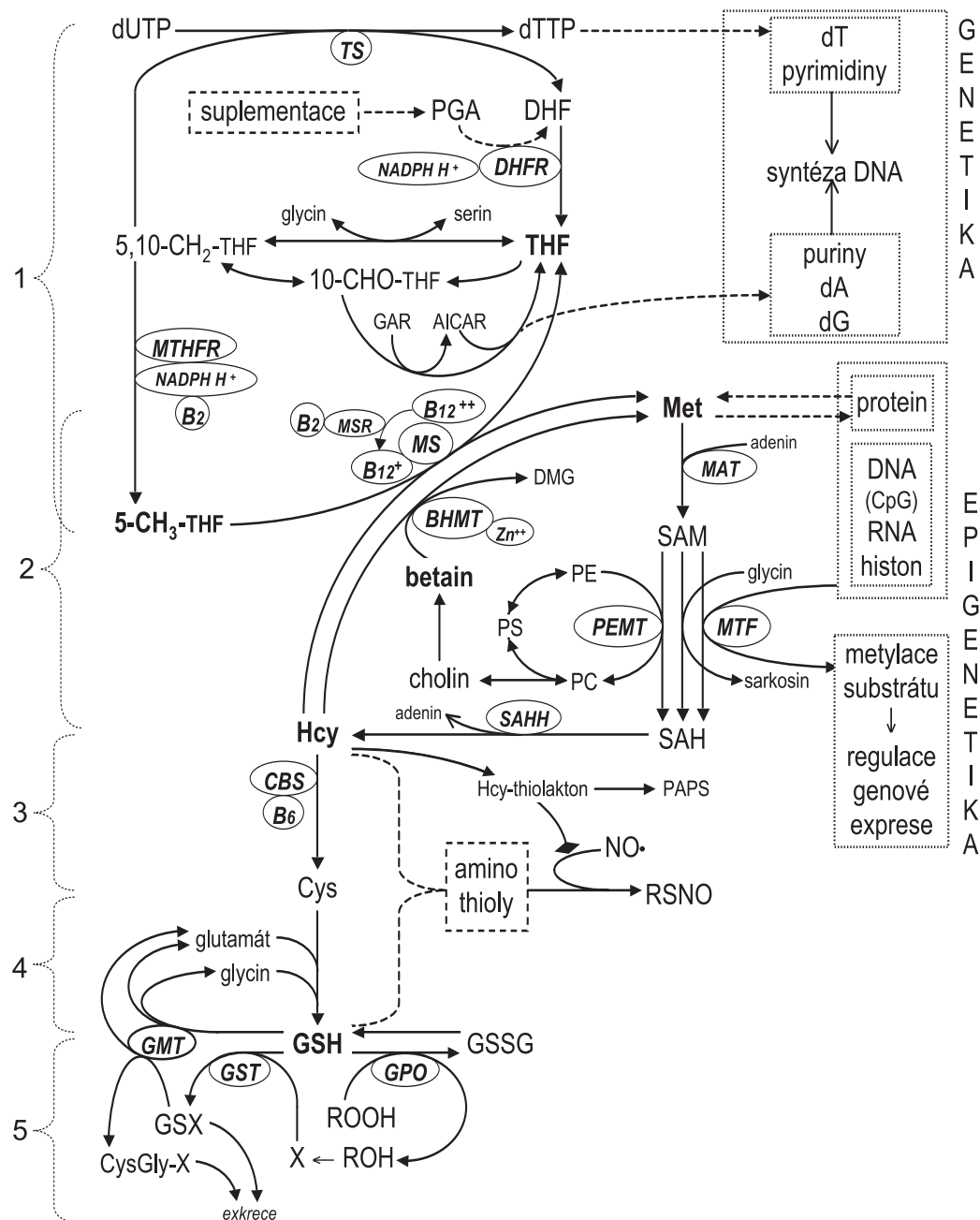
Pro zkoumání vlivu podezřelé expozice na riziko nemoci jsou nejvhodnější běžné polymorfizmy s dobře charakterizovanou biologickou funkcí. Klíčovým předpokladem je, že distribuce polymorfizmů nemá vztah k rozdělení zavádějících faktorů, zejména socioekonomickým a behaviorálním, které jsou nejpravděpodobněji odpovědné za zkreslené interpretace observačních epidemiologických studií (1).

PŘÍKLADY MENDELOVSKÉ RANDOMIZACE

Folát, homocystein a ICHS

Příklad se týká vztahu potenciální vnitřní příčiny ICHS (homocystein) ovlivnitelné dietním příjmem folátu. Asociace vyšší hladiny aminokyseliny homocysteinu (Hcy) se zvýšeným rizikem ICHS je v observačních studiích konzistentní (15). Na druhé straně RKS ukázala, že jen mírné zvýšení příjmu folátu může podstatně snížit hladiny Hcy (16). Jestliže je asociace mezi Hcy a ICHS kauzální povahy, pak zvýšený příjem kyseliny listové v rámci populační intervence by věděl k významnému snížení rizika ICHS. V některých studiích může být asociace mezi Hcy a ICHS zkreslena například tím, že kuřáci nebo osoby pocházející z méně příznivého socioekonomického zázemí mají vyšší hladiny Hcy. Také koexistence subklinického aterosklerotického procesu by mohla zvýšit homocysteinemii, a tím automaticky vést k pozitivní asociaci mezi Hcy a následnou ICHS (17, 18). Různé odhady síly asociace mezi Hcy a ICHS může vysvětlit i fenomén reverzní kauzality (14). Přitom studie případů a kontrol vykazují silnější asociace než v kohortových studiích také proto, že jsou náchylnější ke zkreslení vyplývajících z přítomnosti nemoci, která sama ovlivňuje hladinu měřené expozice (19). I když jsou výsledky předběžných malých RKS se suplementací folátem (20–22) slibné, hlavní doklady pocházejí z observačních epidemiologických studií zatížených omezeními uvedenými výše.

Metabolické cesty folátu a Hcy jsou známy (obr. 2). Funkčním polymorfizmem genu pro metylen tetrahydrofolát reduktázu (MTHFR) je termolabilní varianta *MTHFR* C677T, u níž je cytozin (C) nahrazen tyminem (T). Redukovaná aktivita enzymu omezí konverzi 5,10-metylen tetrahydrofolátu na 5-metyl tetrahydrofolát, a tím i část přeměny homocysteinu na methionin. Osoby s tímto polymorfizmem mají vyšší hladiny Hcy podobně jako při nízkém dietním příjmu folátu. Genetická varianta tedy imituje nízký dietní příjem folátu. Homozygoti TT mají průměrnou hladinu Hcy o 2,6 $\mu\text{mol/L}$ vyšší než přirození homozygoti CC. Jestliže



Obr. 2. Role folátu a homocysteinu v metabolismu metylové skupiny

Metabolické cykly a dráhy

- 1 – folátový cyklus, regenerace folátu, zdroj syntézy pyrimidinů a purinů; 2 – folát a betain dependentní remetylace homocysteinu a (trans)metylace dalších akceptorů, epigenetika; 3 – transsulfurace, syntéza cysteinu; 4 – syntéza glutathionu a cyklus -glutamylu; 3 a 4 – zdroje S-nitrosoaminothiolů; 5 – glutathion dependentní 2. fáze metabolismu, biotransformace a exkrece

Substráty a metabolity

10-CHO-THF – 10-formyl-THF, zdroj pro syntézu purinů; 5,10-CH₂-THF – 5,10-metlen-THF, substrát MTHFR; 5-CH₃-THF – 5-metyl-THF, dietní forma kyseliny listové, v zelenině a ovoci jako polyglutamát, v krvi monoglutamát; AICAR – amidoimidazolkarboxamid ribotid → syntéza purinů; Cys – cystein; dA – d-adenin; dG – d-guanin; DHF – dihydrofolát; DMG – dimethylglycin;

dTTP – d-thimidintrifosfát → syntéza pyrimidinů; dUTP – d-uridintrifosfát; GAR – glycinamid ribotid, prekursor AICAR;

GSH – redukovaný glutathion; GSSG – oxidovaný glutathion; Hcy – homocystein; Met – methionin; NO• – oxid dusnatý; PAPS – fosfoadenosin fosfosulfát, biologický sulfatační faktor, konečný produkt oxidace Hcy a Cys, promotor aterogeneze excesivní sulfatací pojivových struktur; PC – fosfatidylcholin; PE – fosfatidyletanolamin; PGA – pteroyl-L-glutamát = syntetická forma kyseliny listové; PS – fosfatidylserin; ROH – redukovaný organický peroxid; ROOH – organický peroxid; RSNO – S-nitrosoaminothioly, reální efektoři NO; SAH – S-adenosylhomocystein; SAM – S-adenosylmethionin; THF – tetrahydrofolát; X – xenobiotikum nebo endogenní metabolit 2. fáze

Enzymy a kofaktory

B12 – vitamin B12 (metylkobalmanin); **B2** – vitamin B2 (riboflavin - flavin adenin dinukleotid); **B6** – vitamin B6; **BHMT** – betain homocystein metyltransferáza; **CBS** – cystathionin β-syntetáza; **DHFR** – dihydrofolát reduktáza; **GMT** – γ-glutamyl transamináza (transpeptidáza); **GPO** – glutathion peroxidáza; **GST** – glutathion S-transferázy; **MAT** – methioninadenosyl transferáza; **MS** – methionin syntáza; **MSR** – methionin syntáza reduktáza; **MTF** – metyltransferázy včetně DNA-MTF; **MTHFR** – metyléntetrahydrofolát reduktáza; **NADP(H H⁺)** – oxidovaný (redukovaný) nikotinamid adenin dinukleotid fosfát; **PEMT** – fosfatidyletanolamin N-metyltransferáza; **SAHH** – SAH hydroláza; **TS** – thimidin syntetáza

Tab. 2. Potenciálně zavádějící faktory u polymorfizmů MTHFR a koncentrací homocysteinu v plazmě (upraveno dle 1)

rizikové faktory	MTHFR genotyp C677T			p*	tercily koncentrací homocysteinu (μmol/L)			p*
	CC	CT	TT		4,5–9,9	10,0–12,4	12,5–74,4	
počet osob	349	340	76		268	252	257	
kouření (%)	17	23	19	0,9	16	14	30	<0,001
TK systolický, průměr mm Hg	147	146	150	0,2	142	148	150	<0,001
celkový cholesterol, průměr mmol/L	6,3	6,2	6,3	0,7	6,3	6,3	6,2	0,5
manuální pracovníci (%)	52	58	53	0,9	48	55	63	<0,001

jsou jedinci s TT genotypem dlouhodobě exponováni vyššími hladinám Hcy a jestliže je Hcy kauzální faktor, měli by mít i vyšší riziko ICHS než jedinci s genotypem CC. Protože zde porovnáváme expozici (Hcy) s ohledem na genotyp, který vznikl náhodným výběrem alel podle druhého Mendlova zákona, je zde malá pravděpodobnost působení fenoménu zavádění. Takže jedinci s vyšší hladinou Hcy v důsledku efektu genotypu TT by neměli mít horší socioekonomické postavení a častější výskyt dalších stavů spojených s vyššími hladinami Hcy, např. kuřáctví, než jedinci s genotypem CC. Recentní údaje z British Regional Heart Study (1) empiricky demonstrují nejenom absenci asociací mezi genotypem a zavádějícími faktory, ale také silné asociace mezi týmiž zavádějícími faktory a hladinami Hcy (tab. 2).

Z tabulky je patrné, že studie genetických asociací mohou poskytnout údaje nezatížené působením zavádějících rizikových faktorů, obvykle spojených s životním stylem a socioekonomickými podmínkami. Pokud jsou hladiny expozice zjišťovány jen jednou, odrážejí momentální situaci a náhodnou fluktuaci expozice (regresní diluční bias), nikoli průměrnou dlouhodobou hladinu, kterou spíše reprezentuje zkoumaný funkční genotyp. Návrh studie s mendelovskou

randomizací vede k jistějším odhadům rizik, které nejsou ředěny chybami měření. Jasnější obraz etiologické důležitosti expozice a zisku pro zdraví, který by přinesla intervence modifikující hladinu expozice, v poslední době přinesly systematické přehledy asociací genotypu MTHFR s rizikem kardiovaskulárního onemocnění (23, 24).

IZOTHIOKYANÁT A KARCINOM PLIC

Observační studie poskytly konzistentní doklady o protektivní roli zeleniny proti karcinomu plic, zejména brukvovitých druhů (*Brassicaceae*, dříve křížaté – *Cruciferae*), jako jsou brokolice a zelí (25). Tato zelenina je bohatá na glukosinoláty, které jsou po mechanickém rozrušení při přípravě jídla a žvýkáním, uvolněnou rostlinnou myrosinázu rozštěpeny na řadu biologicky aktivních látek. Jednou z nich je skupina izothiokyanátů (ITC), které ve studiích na zvířatech projevily chemoprotektivní vlastnosti při vývoji experimentálního karcinomu plic. ITC jsou proto považovány za látky vysvětlující pozorovaný ochranný vliv konzumace brukvovitých u lidí (26), který však nemohl být dosud inter-

Tab. 3. Odds ratios (OR a 95% interval spolehlivosti) pro karcinom plic podle konzumace brukvovité zeleniny a null genotypů GST u 2141

Genotyp konzumace zeleniny	všechny brukvovité ¹	zelí ²	brokolice a růžičková kapusta ³
všechny genotypy			
příjem nízký	1	1	1
– střední	0,77 (0,62–0,95)	0,80 (0,65–0,98)	1,04 (0,84–1,29)
– vysoký	0,78 (0,64–0,96)	0,83 (0,69–1,01)	0,87 (0,66–1,14)
GSTM1 null			
příjem nízký	1	1	1
– střední	0,65 (0,47–0,89)	0,69 (0,51–0,93)	0,98 (0,71–1,35)
– vysoký	0,67 (0,49–0,91)	0,73 (0,55–0,97)	0,72 (0,47–1,09)
GSTT1 null			
příjem nízký	1	1	1
– střední	0,67 (0,39–1,16)	0,79 (0,47–1,33)	0,80 (0,45–1,44)
– vysoký	0,63 (0,37–1,07)	0,73 (0,44–1,21)	0,55 (0,27–1,11)
GSTM1 null / GSTT1 null			
příjem nízký	1	1	1
– střední	0,26 (0,10–0,63)	0,37 (0,16–0,84)	0,91 (0,39–2,13)
– vysoký	0,28 (0,11–0,67)	0,42 (0,19–0,94)	0,35 (0,12–1,01)

null – homozygotní delece GST, nízký – příjem zeleniny menší než jednou za měsíc, střední – menší než jednou za týden, vysoký – alespoň jednou týdně

¹ adjustováno na věk, pohlaví, region a kouření jako krabička – roky, ² další adjustace na příjem brokolice a růžičkové kapusty, ³ další adjustace na příjem zelí

pretován jako definitivně protektivní v důsledku dostupnosti výsledků pouze relativně malých studií (27).

ITC je v organismu přednostně eliminován glutathion-S-transferázami, zejména GSTM1 a GSTT1, které se vyskytují také ve formě *null*. U jedinců s homozygotním *null* genotypem jsou enzymy inaktivní a v důsledku omezené biotransformace/eliminační kapacity by měly být koncentrace ITC v organismu vyšší. Princip mendelovské randomizace předpokládá, že role genů *GSTM1* a *GSTT1* jsou nezávislé na dalších faktorech, a tak omezuje možnost zavádění faktory dietními a faktory životního stylu. K objasnění role brukvovité zeleniny v prevenci rakoviny byla provedena rozsáhlá multicentrická studie 2135 případů rakoviny plic a 2142 kontrol v 6 zemích střední a východní Evropy, kde je vysoká konzumace tohoto druhu zeleniny obvyklá (28). Incidenční případy a náležitě kontroly z nemocnic nebo populace byly získány z 15 center Polska, Slovenské a České republiky, Rumunska, Ruska a Maďarska. Standardizovaný dotazník obsahoval detaily životního stylu a údaje o frekvenci konzumace 23 druhů potravin včetně tří položek brukvovité zeleniny (zelí, růžičková kapusta a/nebo brokolice) (29). Celkový protektivní efekt byl pozorován u těch, kteří konzumovali všechnu brukvovitou zeleninu „alespoň jednou týdně“ ve srovnání s frekvencí konzumace „méně než jednou za měsíc“ a byl podobný separovaně pro konzumaci zelí i brokolice/růžičkové kapusty. Když byla studovaná populace rozdělena podle genotypů *GST*, byl ochranný vliv vysoké konzumace brukvovité zeleniny omezen na *null* genotypy *GST* (tab. 3), nebyl pozorován u pozitivních genotypů *GSTM1* a *-T1* a byl jen mírně ochranný u těch, kteří měli pouze jeden *null* genotyp. Podobné asociace byly pozorovány odděleně u konzumace zelí a brokolice/růžičkové kapusty po vzájemné adjustaci, což naznačuje nezávislý protektivní vliv obou zeleninových zdrojů ICT. Tyto výsledky podporují hypotézu, že ochranný vliv brukvovité zeleniny je nejzřetelnější u osob, které mají nízké hladiny cirkulujících enzymů *GST* v důsledku přítomnosti *null* alel genů *GSTM1* a *-T1*. Také zjištění pocházející z menších studií rakoviny plic, mléčné žlázy a kolorektálního adenomu, ukazují zvýšený protektivní vliv brukvovité zeleniny u *null* genotypů *GST* (24). I když v této studii nebyla přímo měřena koncentrace ITC, tj. intermediární fenotyp, lze očekávat, že u *null* genotypů budou hladiny ITC v organismu při vyšším příjmu brukvovité zeleniny zvýšeny. ITC patří mezi známé aktivátory genů proteinů metabolismu II. fáze, závislých na působení transkripčního faktoru Nrf2 a na přítomnosti responzivních elementů ARE nebo EpRE, (antioxidační nebo elektrofilní) (30). Protinádorový mechanismus zahrnuje také působení ITC na buněčný cyklus indukci zástavy G2/M fáze a utlumením aktivity regulátorů buněčného cyklu (31). Když se vezme v úvahu velikost ochranného vlivu v menších studiích karcinomu plic, zatížených rizikem ředění efektů chybou měření (32–34), a v této velké multicentrické studii, pak chemoprotektivní účinky brukvovité zeleniny a v uvedeném kontextu zejména izothiokyanátů jsou pozoruhodné.

DISKUZE

Principy „mendelovské randomizace“ se intuitivně využívají od 80. let minulého století. Asociční studie kandidát-

ních genů byly navrženy právě k identifikaci kauzálních faktorů utvářejících komplexní znaky. Neměnnost genotypu poskytuje relativní ochranu před působením zavádějících faktorů a zpětné příčinnosti, které jsou běžné v analýze pouhého fenotypu.

Katan v roce 1986 navrhl, že diskuzi o možné příčinné povaze nízké hladiny cholesterolu k nádorovému procesu by mohla rozhodnout studie asociací variant apoproteinu E, které reprezentují dlouhodobou a průměrnou expozici cholesterolu (35). Protože jsou alely $\epsilon 2$ spojeny s celoživotně nižšími hladinami cholesterolu, pozorované nižší koncentrace by neměly být výsledkem latentního onemocnění a nález statisticky silné asociace s nádorovým onemocněním by nebyl zatížen reverzní kauzalitou. Kupodivu, takových studií je velmi málo a žádná neodpovídá na tuto otázku kompletně.

Použití principu mendelovské randomizace může podstatně zlepšit vyhlídku na platný závěr o etiologické souvislosti pozorovaných jevů v observační studii. Vzhledem k rozsáhlé škále expozic, u nichž nelze z etických nebo praktických důvodů provést randomizovanou kontrolovanou studii u člověka, zůstává observační studie nenahraditelným zdrojem znalostí o působení zejména škodlivých expozic (tab. 4).

Tab. 4. Vhodnost provedení a věrohodnost výroku o kauzální vazbě u různých typů klinicko-epidemiologických studií

Typ studie	expozice protektivní ^A	škodlivá ^B	síla výroku o kauzální vazbě expozice účinek
experimentální (RKS)	+++++	-	+++++
observační (terénní, přirozený experiment)	++	++	±
observační s mendelovskou randomizací	+++	+++	+++

^A léčebná nebo preventivní intervence, ^B a) expozice škodlivých látkám pocházejících z prostředí včetně nutrice, b) kulturně a sociálně podmíněné životní styly a chování, c) biologické tendence pro určitý typ chování, d) vlivy proximálních RF, které jsou dosud neovlivnitelné protektivní expozicí/léčbou

I když lze mendelovskou randomizací podstatně zmenšit zkreslení zjišťovaných asociací v důsledku působení *negenetických* faktorů (zavádějící faktory, zpětné zapříčinnění, regresní diluční bias), není vyloučen reálný vliv *genetického zavádění*. Nutným předpokladem nezkrácené interpretace studie s mendelovskou randomizací je požadavek, aby studovaný funkční polymorfismus produkoval pouze kvantitativní rozdíly v hladinách rizikového faktoru, nikoli však kvalitativní rozdíly v biologické funkci. Ideální je jednoduchý a nevětvený kauzální řetězec, polymorfizmy s pleiotropním působením jsou méně vhodné. Relace mezi genotypem a intermediárním fenotypem by neměla být zatížena vazebnou nerovnováhou s dalšími funkčními polymorfizmy. Etnický původ může populaci stratifikovat a vést, když se nezohlední, ke zkresleným asociacím genotyp – nemoc.

Sekvence DNA je předurčena oplodněním, ale genová funkce nikoli. Faktory zevního prostředí mohou vypínat a zapínat genovou funkci. Metylace DNA je nejstudovanější oblastí těchto epigenetických procesů. Například z našeho schématu na obrázku 1 vyplývá zřetelná role folátu a homocysteinu v metabolismu metylu, ovlivňující v konečných důsledcích genom a epigenom. Epigenetická regulace genové exprese hraje důležitou úlohu ve vývoji jedince *in utero* i postnatálně a může představovat cestu tlumení vlivů genetické variace (kanalizace). Na druhé straně se hromadí přesvědčivé nálezy o důležitosti epigenetických změn v procesu karcinogeneze, aterogeneze i vzniku metabolického syndromu, tedy u nejčastějších chronických onemocnění. Epigenetický fenomén může redukovat specifickou asociaci gen → nemoc a snižovat sílu genomických studií detekovat reálné efekty.

Případné nekonzistentní nálezy, tj. neutrální nebo dokonce negativní nálezy vztahu genotyp–nemoc, které jsou v rozporu s obvyklou relací mezi intermediárním fenotypem a rizikem nemoci, nelze interpretovat jako selhání principu mendelovské randomizace. Jsou spíše výzvou k podrobnějšímu zkoumání vlivu genotypů na intermediární genotyp, a tím možnost získat přesnější informace o patogenetickém působení genů.

V současné informační společnosti medializace výsledků epidemiologických genetických asociačních studií včetně těch, které využívají princip mendelovské randomizace, může mít vliv na kognitivní (více méně racionální) ohodnocení vlastního života a jeho emocionální prožívání, a tím i na kvalitu života lidí. Chybné závěry o kauzální povaze asociací v observačních studiích (tab. 1) a z nich plynoucích doporučení nemusela být pro prevenci prospěšná. Proto je nutné, aby interpretace genetických epidemiologických studií byla opatrná.

ZÁVĚR

Genetické studie asociací funkčních polymorfizmů a ekvivalentních zevních expozičních rizikovým či protektivním faktorů mohou přispět k objasnění mechanismů vzniku nemocí a opodstatnění navrhovaných intervencí. Studie tohoto druhu jsou méně náchylné k fenoménu zavádění a reverzní kauzality, které jsou obvyklé v konvenční epidemiologii rizikových faktorů. V současné obvyklé situaci, kdy je realizace velkých randomizovaných studií obtížná, jsou multicentrické studie schopné v relativně krátké době nashromáždit dostatečný počet případů a nezbytných kontrol (27). V postgenomické éře je genotypizace dostupná a využití principu mendelovské randomizace při návrhu a v analýze dat, často velmi pracně nashromážděných, epidemiologických studiích představuje cestu jak zefektivnit výzkum a zároveň zpřesnit výroky o nálezech v příslušných studiích. V hierarchii hledání příčin nemocí a kauzální prevence/léčby se může dobře navržena studie s mendelovskou randomizací, po zvážení shora uvedených omezení, přiblížit vypovídací síle randomizované klinické studii. Konzistentní nálezy relací: intermediární fenotyp → nemoc a funkční genotyp → nemoc, mohou mít konfirmační význam. Observační studie může být využitím principu mendelovské randomizace v uvedeném kontextu lépe zhodnocena.

Zkratky

C	– cytozin
Hcy	– homocystein
ICHS	– ischemická choroba srdeční
ITC	– izothiokyanát
MTHFR	– metylen tetrahydrofolát reduktáza
RKS	– randomizovaná klinická studie
T	– tymin

LITERATURA

1. **Davey Smith, G., Ebrahim, S.:** 30TH THOMAS FRANCIS JR MEMORIAL LECTURE. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int. J. Epidemiol.* 2003, 32, s. 1-22.
2. **Youngman, L. D., Keavney, B. D., Palmer, A. et al.:** Plasma fibrinogen and fibrinogen genotypes in 4685 cases of myocardial infarction and in 6002 controls: test of causality by 'Mendelian randomization'. *Circulation*, 2000, 102 (Suppl. II), s. 31-32.
3. **Clayton, D., McKeigue, P. M.:** Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet*, 2001, 358, s. 1356-1360.
4. **Fallon, U. B., Ben-Shlomo, Y., Davey Smith, G.:** Homocysteine and coronary heart disease. *Heart Online*, 2001 (<http://heart.bmjournals.com/cgi/eletters/85/2/153>).
5. **Keavney, B.:** Genetic epidemiological studies of coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, 2002, 31, s. 730-736.
6. **Peto, R., Doll, R., Buckley, J. D., Sporn, M. B.:** Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature*, 1981, 290, s. 201-208.
7. **Willett, W. C.:** Vitamin A and lung cancer. *Nutr. Rev.*, 1990, 48, s. 201-211.
8. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, s. 1029-1035.
9. **Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D. et al.:** Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, s. 1150-1155.
10. **Hennekens, C. H., Buring, J. E., Manson, J. E. et al.:** Lack of effect of longterm supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, s. 1145-1149.
11. **Hooper, L., Ness, A. R., Davey Smith, G.:** Antioxidant strategy for cardiovascular diseases. *Lancet*, 2001, 357, s. 1705-1706.
12. **Khaw, K.-T., Bingham, S., Welch, A. et al.:** Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet*, 2001, 357, s. 657-663.
13. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, s. 23-33.
14. **Novotný, L., Bencko, V.:** Příčinnost v epidemiologii a komplexní architektura zdraví a nemoci. *Prakt. Léč.* 2003, 83, s. 321-329.
15. **Ford, E. S., Smith, S. J., Stroup, D. F. et al.:** Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int. J. Epidemiol.*, 2002, 31, s. 59-70.

16. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, 1998, 316, s. 894-898.
17. **Brattstro, L., Wilcken, D. E. L.:** Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72, s. 315-323.
18. **Ueland, P. M., Refsum, H., Beresford, S. A. A., Vollset, S. E.:** The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72, s. 324-332.
19. **Clarke, R.:** An updated review of the published studies of homocysteine and cardiovascular disease. *Int. J. Epidemiol.*, 2002, 31, s. 70-71.
20. **Schnyder, G., Roffi, M., Flammer, Y. et al.:** Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288, s. 973-979.
21. **Schnyder, G., Roffi, M., Flammer, Y. et al.:** Decreased rate of coronary restenosis with lowering of plasma homocysteine levels. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, s. 1593-1600.
22. **Vermeulen, E., Stehouwer, C., Twisk, J. et al.:** Effect of homocysteine lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*, 2000, 355, s. 517-522.
23. **Wald, D. S., Law, M., Morris, J. K.:** Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002, 325, s. 1202-1206.
24. **Casas, J. P., Bautista, L. E., Smeeth, L. et al.:** Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet*, 2005, 365, s. 224-232.
25. World Cancer research Fund. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington: American Institute for Cancer research, 1997.
26. **Hecht, S. S.:** Chemoprevention of lung cancer by isothiocyanates. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1996, 401, s. 1-11.
27. Cruciferous vegetables, isothiocyanates and indoles. IARC Hanbook of Cancer Prevention, Volume 9, 2004, 273 s.
28. **Brennan, P., Hsu, C., Moullan, N. et al.:** Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. *Lancet*, 2005, 366, s. 1558-1560.
29. **Scelo, G., Constantinescu, V., Csiki, I. et al.:** Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and styrene and lung cancer risk (Europe). *Cancer Causes Kontrol*, 2004, 15, s. 445-452.
30. **Talaly, P. Dinkova-Kostova, A. T., Holtzclaw, W. D.:** Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive oxygen toxicity and carcinogenesis. *Advan. Enzyme Regul.*, 2003, 43, s. 121-134.
31. **Zhang, Y., Tang, L., Gonzalez, V.:** Selected isothiocyanates rapidly induce growth inhibition of cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 2003, 2, s. 1045-1052.
32. **London, S. J., Yan, J. M., Chung, F. L. et al.:** Isothiocyanates, glutathione S-transferase-M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet*, 2000, 356, s. 724-729.
33. **Zhao, B., Seow, A., Lee, E. D. J. et al.:** Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferases-M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2001, 10, s. 1063-1067.
34. **Spitz, M. R., Duphorne, C. M., Detry, M. A. et al.:** Dietary intake of isothiocyanates: Evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2000, 9, s. 1017-1020.
35. **Katan, M. B.:** Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. *Lancet*, 1986, 8479, s. 507-508. (reprint: *Int. J. Epidemiol.*, 2004, 33, s. 9).

Práce byla provedena v rámci aktivit ve prospěch výzkumného záměru J 13/98: 111100002 MŠMT s ohledem k potřebám projektu 1F54H/098/520.

Prudké zvýšení spotřeby alkoholu v České republice v roce 2005

Fakta

Podle Českého statistického úřadu vrostla spotřeba alkoholu v České republice v roce 2005 na 10,2 litru 100% alkoholu. To odpovídá 7,8 litru lihovin + 16,8 litru vína + 163,5 litru piva. Spotřeba 100% alkoholu v předchozím roce 2004 činila 9,8 litru, došlo tedy ke strmému nárůstu. Na zvýšené spotřebě alkoholu se podílel především alkohol v pivu. Nejvíce alkoholu se v roce 2005 vypilo právě v pivu (5,2 litru 100% alkoholu).

Některé příčiny

Patří sem především nedostatečné zdánění alkoholu v pivu. Situace, kdy je pivo levnější než běžné nealkoholické nápoje, nemá v okolních zemích a patrně ani ve světě obdobu.

K dalším příčinám patří masivní a bezohledná reklama alkoholu, proti které nemají sporadické pokusy o prevenci velkou naději na úspěch. České obyvatelstvo se o alkoholu prakticky dozvídá především prostřednictvím všudypřítomné reklamy, která dopadá i děti a dospívající.

Důsledky

Podle Světové zdravotnické organizace souvisí míra problémů působených

alkoholem úzce s jeho spotřebou. Lze tedy očekávat vyšší finanční ztráty v důsledku nižší produktivity alkoholizovaného obyvatelstva, vyšší nemocnost a úmrtnost, vyšší alkoholovou kriminalitu zejména násilného charakteru (opilí fotbaloví fanoušci, domácí násilí atd.), více dětí s vrozenými, nevyléčitelnými poruchami, jejichž matky pily v těhotenství alkohol, více rozvodů a sociálních problémů, více dopravních nehod a úrazů pod vlivem alkoholu, více závislých a více alkoholických demencí. Tomu by se dalo předcházet.

K. Nešpor

PŮVODNÍ PRÁCE

Jak pokračovat v dalším zdolávání tuberkulózy u nás?

Trnka L., Wallenfels J.

Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou FN Na Bulovce, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Česká republika je v posledních letech řazena mezi země s nízkou náloží TB s roční incidencí kolem 10/100 000 obyvatel. V takových zemích spočívá kontrola TB nejen ve vyhledávání a účinném léčení nových TB onemocnění, ale také na identifikaci a omezování rezervoáru, z něhož nová TB onemocnění vznikají – latentní (subklinické) TB infekce (LTBI). V poslední době byla vydána novelizovaná doporučení ke kontrole TB v dalších zemích s nízkou náloží TB, v USA a Anglii a Walesu. Cílem práce bylo zjistit, která z novelizovaných doporučení by bylo možné použít i u nás.

Metody a výsledky. V Anglii a Walesu je doporučována BCG primovakcinace pouze u novorozenců z rodin s vyšším rizikem onemocnět TB. U nich je nutno provádět i intenzivní aktivní vyhledávání nových TB. V Anglii a Walesu i USA je nyní v diagnostice TB kladen důraz na používání více diagnostických metod. Samokontrola užívání léků je vhodnější u všech zdravotnický uvědomělých nemocných. Doporučovány jsou i léky v tekutých formách nebo v dávkovaných kombinacích léků (fixed drug-dose combinations). V obou výše uvedených zemích se provádí diagnostika LTBI buď tuberkulínovými kožními zkouškami (TST), nebo in vitro imunologickými IGRA testy. V Anglii a Walesu následuje IGRA test pozitivní TST, v USA je doporučován buď TST, nebo IGRA test. U LTBI osob se provádí preventivní léčba.

Závěry. U nás by mělo být, vzhledem k BCG vakcinaci (revakcinaci), zavedení IGRA testů pro diagnostiku LTBI ještě větším přínosem. Jejich zavedení se zdá být nezbytné. U osob s předpokládanou LTBI by měla být nabídnuta buď preventivní léčba, nebo intenzivní dispenzární péče, zjišťující včas i počáteční známky TB onemocnění, po dobu několika roků po zjištění LTBI, protože TB se vyvíjí nejčastěji brzy po vzniku LTBI.

Klíčová slova: tuberkulóza, latentní (subklinická) tuberkulózní infekce, BCG vakcinace, chemoprophylaxe, IGRA testy, tuberkulínový kožní test.

ABSTRACT

Trnka L., Wallenfels J.: How to Continue in the Treatment of Tuberculosis in the Czech Republic?

Background. The Czech Republic belongs to low TB burden countries in last years with incidence around 10/100,000. In such countries TB control consist in not only finding and effective treatment of new TB cases but in identification and containment of pool for new TB cases (latent or subclinical TB infection – LTBI) as well. Recently amended recommendations for TB control in other low TB burden countries, US and England and Wales, were published. The objective of the paper was to determine which of the amended recommendations could be used in our country.

Methods and Results. In England and Wales the BCG vaccination is recommended only in newborns from families with higher TB risk. In these groups it is necessary to seek out new TB cases as well. In TB diagnostic, emphasis is now placed in England and Wales and also in the US on the use of several diagnostic methods. Drug use self check is more appropriate in all health responsible patients. Liquid drug forms or fixed-dose combination tablets are recommended as well. In both above mentioned countries the LTBI diagnostic is done either by tuberculin skin tests (TST) or by in vitro immunological IGRA tests. In England and Wales positive TST is followed by IGRA test, in the US either TST or IGRA test is recommended. LTBI persons are preventively treated.

Conclusions. In the Czech Republic the introduction of IGRA tests for LTBI diagnostic should have, due to the BCG policy, even higher benefit. Introduction of IGRA tests seems to be inevitable. Persons with supposed LTBI should be offered either preventive treatment or intensive follow up care with the objective to detect early even incipient signs of TB. As TB develops most often soon after LTBI conception this follow up care should last several years after LTBI detection.

Key words: tuberculosis, latent (subclinical) tuberculous infection, BCG vaccination, chemoprophylaxis, IGRA tests, tuberculin skin test.

Tr

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 351–355.

V roce 2005 bylo v České republice hlášeno celkem 1007 nových onemocnění tuberkulózou (TB) nebo jejich recidiv (všech forem a lokalizací) (1). Za posledních 10 let tak došlo k poklesu téměř na polovinu počtu hlášeného v roce 1996 (1936). Česká republika je již několik roků řazena mezi země s nízkou náloží TB (2). Pokračování ve zdolávání TB u nás zůstává i nadále nutností i s ohledem na skutečnost, že v nedalekých zemích východní Evropy je nemocnost TB dosud několikanásobně vyšší (2).

Základem zdolávání TB je **pokud možno co největší potlačení přenosu (transmise)** tuberkulózních bacilů od TB nemocných (infekčních zdrojů) na okolní kontakty. Toho je možno dosáhnout včasným **vyhledáváním infekčních zdrojů** a jejich negativizací **účinnou antituberkulotickou léčbou a dále omezováním rezervoáru**, ze kterého nová TB onemocnění vznikají (poolu latentní tuberkulózní infekce – LTBI).

K tomuto cíli jsou zaměřeny programy kontroly tuberkulózy prakticky ve všech zemích, přičemž v těch s vysokou a střední náloží TB jde výhradně nebo převážně o vyhledávání a léčbu TB onemocnění. V zemích s nízkou náloží TB se vedle toho uplatňují ve stále větší míře metody kontroly LTBI.

Cílem práce je porovnat úpravy v nedávno vydaných směrnících a doporučeních systémů kontroly TB ve dvou zemích s rozvinutou kontrolou TB, a to ve Spojeném království (Anglie a Wales) a v USA s metodami kontroly TB prováděnými v současné době v České republice. Posoudit, zda a jaké úpravy by bylo vhodné zavést do praxe.

MATERIÁL A METODY

V březnu 2006 uveřejnila britská organizace NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) příručku ke klinické diagnostice a léčení tuberkulózy a k opatřením k její prevenci a kontrole pro Anglii a Wales (3). NICE je nezávislou, ale velmi vlivnou organizací vydávající doporučení „k udržení dobrého zdravotního stavu a k prevenci a léčení poruch zdraví“, zejména pak z veřejně–zdravotnického hlediska. Jde o následnickou organizaci známé British Thoracic Society.

V prosinci 2005 vydalo Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí v USA (CDC) Směrnice týkající se vyšetřování kontaktů s osobami s infekční TB (4), Směrnice k používání QuantiFERONu-TB Gold Testu k detekci infekce *M. tuberculosis* v USA (5) a Směrnice pro prevenci transmise *M. tuberculosis* ve zdravotnických zařízeních (6). Posledně zmiňované směrnice nahrazují předcházející z roku 1994, které byly reakcí na známé celosvětové znovuvzplanutí TB koncem 80. let minulého století. Proto také byly tehdejší směrnice zaměřeny zejména na diagnostiku a léčbu TB, zatímco současně se zabývají převážně kontrolou TB infekce. V České republice je kontrola TB usměrňována souborem průběžně publikovaných metodických doporučení, která byla shrnuta v Kodexu TB kontroly pro praxi, vydaném již v roce 2001 (7). V roce 2002 byl soubor opatření doplněn Doporučeným standardem – odborná kritéria k izolaci nemocných s tuberkulózou (8).

NOVELIZACE UVÁDĚNÉ V ZAHRANIČNÍCH SMĚRNICÍCH

BCG primovakcinace novorozenců

V návrhu NICE je doporučována **selektivní primovakcinace novorozenců** (v prvních dnech po narození) **pouze**

v rodinách se zvýšeným rizikem TB onemocnění. Za zvýšené riziko TB onemocnění je považováno narození dítěte v zemi s incidencí vyšší než 40/100 000 obyvatel (z okolních zemí by se týkalo Rumunska, Ukrajiny a dalších východoevropských zemí), v rodinách, kde jeden rodič nebo dokonce prarodič z takové země pochází, nebo v rodinách, kde se v posledních 5 letech vyskytovala aktivní TB onemocnění. BCG revakcinace není v návrhu NICE vůbec vzpomenu. V USA se BCG vakcinace nebo revakcinace neprovádí.

VYHLEDÁVÁNÍ A DIAGNOSTIKA TB

V návrzích je zdůrazněn význam aktivního vyhledávání TB u **imigrantů**, a to na podkladě informací o jejich příchodu do země, při jejich první návštěvě zařízení primární zdravotní péče, při přijímacím řízení do škol nebo univerzit a při návštěvě imigrantů v nestátních neziskových charitativních organizacích zabývajících se pomocí imigrantům.

V diagnostice TB onemocnění je doporučeno **kombinovat všechny použitelné diagnostické metody**, zejména pak metody rentgenologické, mikrobiologické (vždy současně vyšetření kultivační a mikroskopická) a vyšetření histologická. Připouští se i provokace sputa, použití bronchoalveolární laváže a u dětí žaludeční výplach. **Molekulární testy** k průkazu *M. tuberculosis* jsou doporučovány u osob s nálezem acidorezistentních tyček ve sputu, je-li nezbytné rychle stanovit diagnózu TB, na příklad před rozsáhlejším šetřením kontaktů v okolí infekčního zdroje. **Rychlé diagnostické metody na tekutých půdách (BACTEC)** jsou však **doporučovány pouze za předpokladu**, že je zajištěna dostatečná kvalita těchto vyšetření.

ANTITUBERKULOTICKÁ LÉČBA TB ONEMOCNĚNÍ

Základem zůstává dvoufázová léčba kombinacemi 3–5 antituberkulotik první řady ve fázi úvodní a 2 antituberkulotiky ve fázi pokračovací podle obecně známých principů DOTS. Tato léčba je indikována u osob s aktivní TB dýchacího ústrojí HIV negativních i pozitivních. V návrhu NICE však již není vyžadována **trvalá denní kontrola příjmu antituberkulotik** s výjimkou bezdomovců a dalších nespoupracujících nemocných. U ostatních by měla být míra zdravotnického uvědomění a znalostí dostačující k samostatnému řádnému vedení léčby. V případě potřeby by měli poradit školení pracovníci nestátních charitativních organizací a v případě závažnějších problémů lékaři základní zdravotní sítě. Po úspěšném dokončení léčby **nepovažují za nutné další ambulantní sledování** (dispenzární péči).

Při opakovaném léčení (po léčebném neúspěchu, po přerušení léčby nebo u rezistencí) je nutná přísnější kontrola i po skončeném léčení. Intermitentní ambulantní léčba je doporučena pouze v **obdenním rytmu** (3x týdně), jako je tomu i v České republice. Je rovněž doporučována příprava antituberkulotik **v roztocích** pro ty léčené, kteří nesnášejí přijímání tablet, jakož i užívání tablet s kombinací léků v denním dávkování („fixed drug combination tablets“).

LATENTNÍ (SUBKLINICKÁ) TUBERKULÓZNÍ INFEKCE (LTBI)

Této části je ve výše uvedených dokumentech věnována velká pozornost. LTBI jako nezbytný předstupeň pro vznik TB onemocnění, vznikající po usídlení vdechnutých tuberkulózních bacilů nejčastěji v dolních částech dýchacího ústrojí, se projevuje pouze **buněčnou** (buněkmi zprostředkovanou) **imunitou**, vznikající za několik týdnů po expozici tuberkulózním bacilům. Výskyt LTBI odvisí od četnosti a závažnosti TB zdrojů a účinnosti zábrany přenosu tuberkulózních bacilů. V současné době je infikována asi jedna třetina lidstva, převážně žijící v rozvojových zemích.

Buněčná imunita u TB infikované osoby se projevuje specifickou zánětlivou reakcí (indurací) v místě kontaktu buněk (T-lymfocytů) s bílkovinnými frakcemi tuberkulózních bacilů (antigenem), která se však vyvíjí až za 48–72 hodin (postinfekční alergie prodlouženého typu). Celosvětového rozšíření doznalo praktické provedení ve formě **tuberkulínové kožní zkoušky**, jejíž pozitivita je v zemích **bez BCG** vakcinace považována za projev LTBI.

Dlouho se však nedařilo izolovat pro praktické použití takové mykobakteriální antigeny, které by byly **specifické pouze** pro kmeny *M. tuberculosis*. I velmi čištěné bílkovinné frakce jsou společné i pro kmeny *M. bovis BCG*, užívané k BCG vakcinaci. V zemích s BCG vakcinačním programem proto pozitivní kožní tuberkulínová zkouška není **známkou výhradně postinfekční, ale může být i projevem postvakcinační alergie**.

Před relativně krátkou dobou se podařilo rozšířením znalostí o genomu *M. tuberculosis* identifikovat a posléze i syntetizovat peptidy ESAT-6 a CFP-10, které se kromě *M. tuberculosis* vyskytují ještě v několika druzích mykobakterií ze zevního prostředí (MOTT), **nikoliv** však ve kmenech *M. bovis BCG*. Jejich použití vedlo k vytvoření testů buněčné imunity, například QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Ltd, Carnegie, Austrálie), ve kterých senzibilizované lymfocyty reagují na přítomnost výše uvedených antigenů vyšší tvorbou cytokinu interferonu-gama, jehož množství se určuje ELISA metodou (10). Test se provádí *in vitro* ve vzorku odebrané žilní krve. Test by měl vzhledem k udávané specifitě použitých antigenů zjišťovat pouze postinfekční alergii, a tudíž přítomnost LTBI.

Imunologické testy stanovující interferon-gama byly v USA a v Anglii povoleny k rutinnímu užívání. V návrhu NICE je doporučováno, aby LTBI byla zjišťována kožní tuberkulínovou zkouškou a v případě její pozitivity (nebo neurčitosti) doplněna o výše uvedený imunologický test, jestliže je jeho provedení dostupné. Ve směrnicích CDC je doporučováno buď použití tuberkulínové zkoušky, nebo testu QuantiFERON-TB Gold.

PASIVNÍ OCHRANA PŘED PŘENOSEM TUBERKULÓZNÍCH BACILŮ (KONTROLA TB INFEKCE)

Ve směrnicích CDC je doporučováno, aby každé zdravotnické zařízení mělo vypracováno třístuňový program, který by zabezpečil včasné zjišťování TB onemocnění nebo podezření na něj a umožnil kontrolu přenosu tuberkulózních bacilů.

Za nejdůležitější je považováno vypracování konkrétních plánů kontroly přenosu tuberkulózních bacilů na jednotlivých odděleních. Ty by měly spočívat v popisu nezávadných pracovních postupů při péči o TB nemocné, v zajištění řádné dezinfekce/sterilizace potenciálně kontaminovaných nástrojů a přístrojů, ve vzdělávání pracovníků v problematice TB s důrazem na prevenci a zejména v pravidelném zjišťování TB infekce u pracovníků vystavených riziku tuberkulínovými zkouškami nebo výše uvedenými *in vitro* imunologickými testy prováděnými s různou frekvencí v závislosti na riziku infekce a finančních možnostech daného zařízení.

Druhou úroveň kontroly TB přenosu představuje zábrana přenosu tuberkulózních bacilů (infekčních částic) v okolním ovzduší. Jde o používání různých technologií od prostého větrání, přes vybavení místností podtlakovou ventilací, až po používání HEPA filtrů a UV germicidních lamp, lokální odtaž – digestoře, boxy, stany atd. Často jde sice o nákladná zařízení, ale šetření v této oblasti není na místě.

Třetí úroveň kontroly TB přenosu spočívá v řádném používání osobních ochranných pomůcek (nošení roušek, obličejových masek a respirátorů s různým stupněm ochrany podle míry rizika expozice) v situacích, kdy může dojít k expozici tuberkulózním bacilům ve zdravotnických zařízeních (při vstupu do izolačních pokojů, léčebných a diagnostických postupech, zejména vzniká-li aerosol, při transportu TB nemocných atd.).

Vždy je však nutno provádět pravidelná hodnocení účinnosti prováděných opatření alespoň jednou ročně hodnocením jak TB nemocnosti pacientů a zaměstnanců (na příklad v posledních 5 letech), tak hodnocením změn incidence infekce TB u zdravotnických zaměstnanců (roční počet konverzí negativních v pozitivní reakce).

DISKUZE

Metody kontroly TB onemocnění navrhované nebo již doporučované v obou posuzovaných dokumentech jsou v souladu s obecněji zaměřenými doporučeními Světové zdravotnické organizace (SZO), určené ovšem jak pro zdravotnickou organizaci, tak i rozvíjející se země. Všechny jsou zaměřeny na potlačení přenosu tuberkulózních bacilů. Zatím co v rozvíjejících se zemích jde téměř výhradně o **přerušování vylučování tuberkulózních bacilů infekčními zdroji** jejich vhodným vyhledáváním a účinnou léčbou, v zemích s příznivější situací TB je těchto zdrojů již podstatně méně. V nich půjde hlavně o **potlačení LTBI** jako rezervoáru nových TB zdrojů. Proto jsou v těchto zemích pochopitelná některá doporučená **zjednodušení** ve výběru diagnostických metod nebo dohledu nad antituberkulotickou léčbou a na druhé straně **cílené zaměření** některých metod na skupiny s přetrvávajícím intenzivním přenosem tuberkulózních bacilů (aktivní vyhledávání a kontrolovaná léčba pouze u rizikových skupin, ale také doporučení selektivní BCG primovakcinace). Ušetřené zdroje a kapacity pak mohou být soustředovány na kontrolu LTBI.

V České republice se v uplynulých letech podařilo zvládnout základní metody potlačující přenos tuberkulózních bacilů. Svědčí o tom zlepšující se epidemiologická situace potvrzená dohledem SZO a EuroTB. Podařilo se i cílené zaměření kontroly TB na skupiny s intenzivním přenosem tuberkulózních

bacilů, jako je povinné aktivní vyhledávání TB u imigrantů (žadatelů o azyl a zjištěných ilegálních imigrantů) a aktivní motivované vyhledávání u rizikových skupin, představovaných u nás hlavně bezdomovci (9). Používá se rozšířená paleta diagnostických metod. Je nutno zdůraznit požadavek provádět při mikrobiologickém vyšetření vždy současně mikroskopii i kultivaci. Nesporný je i důraz na kvalitu nově zaváděných metod.

V dokumentech obsažený požadavek na pasivní zábranu přenosu tuberkulózních bacilů vhodnými hygienicko-sanitárními opatřeními odpovídá našemu doporučenému standardu odborných kritérií k izolaci nemocných s TB, jestliže by byl plně realizován. Poněkud složitější je doporučení selektivní BCG vakcinace novorozenců z rizikových rodin, obsažený v návrhu NICE. Je nutno zvážit zejména praktické provádění výběru vhodných adeptů na očkování.

Naším problémem je nutnost výrazněji se zabývat LTBI. Dosud však nemáme dostatečné informace o prevalenci LTBI v naší populaci. Klasickou kožní tuberkulínovou zkouškou není možno spolehlivě odlišit jednotlivce s postinfekční (LTBI) a postvakcinační alergií. Cílenými studii u vojáků (10) a zdravotníků (11) bylo nedávno zjištěno, že v průměru 60 %, resp. 40 % z nich reaguje na tuberkulín negativně, ale u tuberkulín pozitivních je rozlišení původu alergie nadále nemožné. Ještě nedávno byl u nás počet infekčních zdrojů, jak je uvedeno výše, poměrně vysoký. Docházelo tudíž k intenzivnímu přenosu tuberkulózních bacilů. V důsledku toho musela být tehdy incidence a prevalence LTBI relativně vysoká.

Jde o klíčový problém budoucího zaměření kontroly TB u nás. LTBI je totiž možno potlačit **preventivní léčbou (chemoprophylaxí)**, která snižuje mykobakteriální populaci, a tím i **pravděpodobnost vzniku nových TB onemocnění**. Jde nesporně o účinnou metodu, která však není bez rizika vedlejších účinků podávaných antituberkulotik. Proto by měla být nabízena pouze osobám, u kterých lze LTBI předpokládat s vysokou pravděpodobností, případně osobám s vysokým rizikem vzniku TB onemocnění.

Nabízí se následující řešení: Indikovat preventivní léčbu u osob, u nichž je LTBI velmi pravděpodobná na podkladě pozitivního tuberkulínového testu, **doplněného o pozitivní výše popsany in vitro test**. Osoby, u nichž by nebylo možné preventivní léčení použít, ale byly by pro něj indikovány (na základě pozitivních tuberkulínových a in vitro testů), by bylo nutné zařadit do dispenzární péče. Ta by spočívala v opakovaném rtg a klinickém vyšetření v průběhu několika následujících roků tak, aby známky eventuálního počínajícího TB onemocnění byly včas zjištěny a léčeny. Vychází se přitom z předpokladu, že aktivní TB onemocnění se vyvíjí častěji v prvních letech po vzniku LTBI. Při zjištění LTBI kombinací *in vivo* a *in vitro* testů obvykle nelze určit dobu jejího vzniku, a proto je nutno spíše předpokládat, že se tak nestalo před dlouhou dobou.

ZÁVĚR

Z posuzování návrhů na novelizaci kontroly TB v Anglii a Walesu (NICE) a Směrnic CDC (USA) o prevenci přenosu tuberkulózních bacilů u zdravotníků vydaných v roce 2005 a našich dosavadních doporučení vyplývá, že až na drobné modifikace spojené s prováděním antituberkulotické léčby

(používání léků v roztocích a v kombinovaných preparátech) tyto dokumenty dostatečně řeší potlačování intenzivního přenosu tuberkulózních bacilů z infekčních zdrojů na populaci, jak doporučuje i SZO. Naše doporučení proto není třeba zásadně měnit, pokud jde o vyhledávání a léčbu TB.

V souladu s celosvětovým trendem v zemích s příznivou situací TB je doporučováno cílené zaměření na skupiny obyvatel s vyšším rizikem onemocnět TB (rizikové skupiny) a z nich zejména na imigranty. U nás je prováděno povinné aktivní vyhledávání u žadatelů o azyl, zachycených ilegálních imigrantů a aktivní motivované vyhledávání u bezdomovců.

Výše uvedená doporučení (návrhy) z Anglie a Walesu a USA se však výrazně zaměřují na obecný přenos tuberkulózních bacilů v populaci podmiňující vznik TB infekce (LTBI). Je doporučováno vyhledávání LTBI s následnou chemoprophylaxí, snižující riziko vzniku nových TB onemocnění. Z široké palety doporučení k pasivní i aktivní ochraně byla u nás vypracována doporučení k hygienicko-sanitární prevenci přenosu. Z rutinních tuberkulínových kožních zkoušek není možno u jednotlivce rozlišit postinfekční (LTBI) od postvakcinační (BCG) alergie, a tak jednoznačně určit osoby vhodné pro preventivní léčbu. V úvahu přichází buď nabídka preventivní léčby osobám, u kterých je podle soudobých znalostí (kombinací *in vivo* a *in vitro* imunologických testů) možno předpokládat přítomnost LTBI, nebo zařazení osob s podezřením na LTBI do několikaletého dispenzárního programu, v jehož průběhu by byly rtg a klinickými vyšetřeními zjišťovány časně známky vyvíjejících se TB onemocnění. Lze předpokládat, že problematika LTBI bude patřit k hlavním problémům zvládnutí situace TB v České republice v následujících letech.

Zkratky

BACTEC	– rychlé diagnostické metody na tekutých půdách
BCG	– očkování proti tuberkulóze
CDC	– Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí v USA
LTBI	– latentní tuberkulózní infekce
NICE	– National Institute for Health and Clinical Excellence
SZO	– Světová zdravotnická organizace
TB	– tuberkulóza
TST	– tuberkulínová kožní zkouška

LITERATURA

1. **Trnka, L.:** Úvod tuberkulóza a respirační nemoci 2005. Praha, Zdravotní statistika, ÚZIS, 2006.
2. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2004. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, France, February 2006.
3. UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. Clinical Guideline 33, March 2006, p 51 (www.nice.org.uk/CG033).
4. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2005, 54 (No. RR-15, 1-37).

5. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2005, 54 (No. RR-15, 49-55).
6. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2005, 54 (No. RR-17, 1-141).
7. **Trnka, L., Daňková, D.:** Kontrola a dohled nad tuberkulózou v České republice. Kodex TB kontroly pro praxi pro rok 2001. Bulletin ČPFS, 2001, č. 1, s. 12-15.
8. Odborná kritéria k izolaci nemocných s tuberkulózou (TB). Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky, říjen 2002, částka 10, s. 3-8.
9. **Trnka, L., Kantorová, Z., Krejbič, F.:** Bezdomovci a tuberkulóza. Lék. listy, 2003, 33, s. 22-25.
10. **Trnka, L., Krejbič, F., Drahovská, J. et al.:** Prevalence tuberkulínové positivity u vojáků Armády České republiky. Voj. zdrav. listy (v tisku).
11. **Trnka L., Wallenfels, J., Krejbič, F. et al:** Tuberkulínové kožní testy u zaměstnanců Fakultní nemocnice v Praze. Stud. pneumol. phthisiol. (v tisku).

KOMENTÁŘ

K článku autorů L. Trnka, J. Wallenfels „Jak pokračovat v dalším zdolávání tuberkulózy u nás“

Publikace autorů se zabývá dvěma dokumenty, příručkou National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) pro Anglii a Wales a Směrnici Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) ve Spojených státech amerických. Autoři se pokoušejí aplikovat některé části z těchto materiálů na kontrolu tuberkulózy v České republice.

Jako první fakt je nutno konstatovat, že díky souboru účinných opatření pro kontrolu tuberkulózy včetně BCG vakcinace se v České republice daří postupně od roku 1998 snižovat počty nově zjištěných onemocnění tuberkulózou (1–3). Rovněž počty nejzávažnějších multirezistentních forem onemocnění jsou trvale nízké (4). V roce 2005 byla například v České republice incidence tuberkulózy 9,9/100 000 obyvatel (5).

Ne zdaleka tak příznivá je situace v kontrole tuberkulózy v dalších evropských zemích. Například Rumunsko jako nový člen Evropské unie má podle posledních údajů incidenci tuberkulózy 146/100 000 obyvatel, Rusko 106/100 000 obyvatel, Ukrajina 84/100 000 obyvatel, Lotyšsko 82/100 000 obyvatel, z toho je 22 % multirezistentních forem, Litva 75/100 000 obyvatel z toho je 15 % multirezistentních forem a Estonsko 47/100 000 obyvatel, z toho je 23 % multirezistentních forem (6).

Z uvedených faktů je evidentní, že tuberkulóza v Evropě představuje nadále velmi závažný zdravotní, sociální a ekonomický problém (7). Logickým důsledkem ekonomické atraktivity některých zemí, mezi něž můžeme nyní počítat i Českou republiku, je migrace obyvatel ze zemí chudších s rizikem zavlečení nových onemocnění tuberkulózou, a to i multirezistentních forem. Pro Českou republiku je proto žádoucí, aby byl stávající systém kontroly tuberkulózy i nadále plně funkční. Z analýzy Povinných hlášení vyplývá, že u nás klesá počet aktivně vyhledaných případů onemocnění a většina nových onemocnění je diagnostikována až pro symptomy. S výjimkou legálních imigrantů, vězňů (celorepublikově) a bezdomovců (v Praze a Brně) správně nefunguje aktivní vyhledávání tuberkulózy v ostatních rizikových skupinách.

Předpokládáme-li, že z infikovaných tuberkulózou onemocní během života 5–10 % tuberkulózou jako chorobou, pak je logické, že počty osob s latentní tuberkulózní infekcí (LTBI) jsou velmi vysoké. Ve většině případů nevede infekce ke klinické manifestaci onemocnění a imunitní systém jedince se infekcí vypořádá. Výjimkou jsou děti, těhotné ženy, kontakty s bacilární tuberkulózou, nemocní s chorobami, které se častěji sdružují s tuberkulózou a jedinci z dalších rizikových skupin a profesí (např. nemocní léčení biologickou léčbou preparáty blokující TNF α). U těchto osob je v současné době vhodné LTBI zjišťovat pomocí moderních testů, např. Quantiferon-TB Gold. Výsledky těchto testů nejsou ovlivněny aplikací BCG (8, 9). Dosud ale nemáme velké zkušenosti v přínosu těchto metod u větších souborů imunokompromitovaných jedinců.

Dokumenty NICE a CDC stojí za prostudování, vzhledem k jinému složení populace v České republice než v Anglii a ve Spojených státech amerických je ale jejich aplikace na naše prostředí velmi omezená.

LITERATURA

1. **Homolka, J., Votava, V.:** Tuberkulóza. 3. vydání. Praha, Karolinum, 2003, 79 s.
2. **Homolka, J., Krejbič, F., Mazánková, V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2003. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 594-597.
3. **Homolka, J., Krejbič, F., Mazánková, V.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2004. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 587-591.
4. **Homolka, J., Krejbič, F., Havelková, M.:** Rezistence kmenů *Mycobacterium tuberculosis* na antituberkulotika v České republice v roce 2003. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 836-839.

prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN
120 00 Praha 2, Kateřinská 19
fax: +420 224 941 500, e-mail: jhomolka@cesnet.cz

5. **Homolka, J., Krejbich, F., Holub, J.:** Tuberkulóza v České republice v roce 2005. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 738-742.
6. Surveillance of tuberculosis in Europe-EuroTB. Report on tuberculosis cases notified in 2004. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, France, 112 s., www.eurotb.org.
7. **Solovič, I., Adam, R., Badalík, L.:** Analýza epidemiologickej situácie v tuberkulóze v Slovenskej republike v roku 2005. Stud. pneumol. phthiseol., 2006, 66, s. 203-206.
8. **Homolka, J., Krejbich, F., Mazánková, V.:** Velikost kožní reakce tuberkulinového testu u bakteriologicky ověřené tuberkulózy. Čas. Lék. čes., 2006, 143, s. 654-657.
9. **Svobodová, L., Slovácová, A., Homolka, J.:** Tuberkulóza v současnosti. Prakt. Lék., 2006, 86, s. 450-451.

KNIHY

Adam, Z., Vorlíček, J. et al.: HEMATOLOGIE PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE

Praha, Galén 2006, 314 s. 1. vydání, formát 155x190 mm, váz., bar., cena 490 Kč. ISBN 978-80-7262-453-9.

Hematologie již od poloviny minulého století není vědou, která by se zabývala pouze změnami počtu červených a bílých krvinek a krevních destiček. Nejen, že se dnes na krev hledí jako na kterýkoliv jiný orgán, ale ještě se zdůrazňují její některé specifické funkce. Jejich specifitu podmiňuje skupenství krve, která jako „tekutý orgán“ přichází do styku se všemi ostatními orgány. Těm však nezajišťuje pouze oxigenaci a přísun energetických substrátů. Směrem „dovnitř“ zajišťuje především integritu vnitřního prostředí a dobré podmínky pro adekvátní funkci ostatních orgánů, směrem „zveněk“ pak celulárně i humorálně podmíněnou obranyschopnost celého organismu. Toto moderní pojetí krve staví i hematologii mezi významné vědní obory.

Pokud se dobře pamatují, poslední hematologii určenou pro potřeby praktických lékařů napsal doc. MUDr. B. Friedmann, CSc. téměř před 15 lety (Praha, Galén *Hematologie v praxi* 1994) a patřila k velmi úspěšným titulům. Tentokrát se napsání tohoto titulu ujala „brněnská“ hematologická škola. Hlavní autoři a editoři přizvali k jejímu napsání dalších 31 spoluautorů, vesměs pracovníků Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně nebo jiných brněnských ústavů. Tak velký počet spolupracovníků s sebou přináší

nejen některé výhody (rychlost získání rukopisu, vysokou aktuální hodnotu textu apod.), ale i nevýhody (různý styl psaní, i různou odbornou úroveň, opakování informací, proporcionalitu jednotlivých kapitol apod.). Ne vždy se je podaří všech minimálně zohlednit.

Obsah knihy je rozdělen do 33 kapitol. Vyjma „klasických témat“ (Anémie, Poruchy funkce a počtu trombocytů, Poruchy krevního srážení, Myelodysplastický syndrom, Leukémie aj.), byly zařazeny tyto kapitoly: Hypereozinofilní syndrom, Systémová mastocytóza, Vlasatobuněčná leukémie, Mycosis fungoides, Monoklonální gamapatie, Waldenstroemova makroglobulinémie, Amyloidóza, Histiocytární choroby, Rizikové faktory zevního prostředí (rozuměj Pro kostní dřeví rizikové ...), Infekční komplikace hematologicky nemocných, C-reaktivní protein v pediatrické praxi, Horečka nejasné etiologie, a Pět stupňů vyšetřování.

Zvláštností vlastního textu je, že je psán převážně „neučebnicovým“ stylem. Mimo to jsou do textu vkládány údaje o subjektivních obtížích nemocných psané formou přímé řeči (a ojediněle) i zábavná přirovnání. Nevím, jak je čtenáři ocení. Mně se více líbilo dodržování vnitřní struktury textu, tam kde mohlo být, stabilní zařazení odstavce „Diagnostické kroky prováděné praktickým lékařem“ a jejich odlišení od postupů (možností) vyšetřování nemocného na specializovaném hematologickém pracovišti.

Text je psán dobrou češtinou, je plně srozumitelný a většinou se dobře čte. Také některé tabulky, jimiž je doplněn, budou pro lékaře v primární péči pomocné i prak-

tické. Škoda jen, že to nelze říci o všech (např. tab. 5.1., 5.2., 8.1., 10.2., 15.1., 15.2. a 15.3 a další jsou sice informačně hodnotné, ale pro praktického lékaře příliš komplikované; uváděné charakteristiky i diferenciace dostane až z hematologického pracoviště na základě výsledků specializovaných vyšetření).

Černobílé a barevné obrázky jsou vesměs dobré kvality a vhodně ilustrují některé kapitoly.

Literatura (až výjimku v kapitole 32 pouze české prameny, ale zato převážně z posledních 5 let) je přiměřeného rozsahu, je vztahována k jednotlivým kapitolám, proto se některé prameny opakují. (Škoda, že mezi nimi není *Hematologie* doc. MUDr. B. Friedmanna, CSc., když už byly jako odborný pramen uvedeny i *Zdravotnické noviny*).

Není pochyb o tom, že kniha je kvalitní. Text je aktuální, čtivý, informační úroveň je vysoká. Je třeba ocenit, že autoři ne zvolili často používaný model, že „pro praktiky toho napíšeme ode všeho o něco méně a na nižší úrovni“, ale snažili se najít novou formu, která by měla oslovit především cílovou skupinu lékařů – praktické lékaře – a přitom zachovat odbornou kvalitu. **Myslím, že Adamova a Vorlíčkova *Hematologie pro praktické lékaře* je důstojným nástupcem *Hematologie pro praxi* zemřelého Bedřicha Friedmanna.**

Přeji jí, aby úspěšně zahájila novou knižnici ABC věnovanou právě praktickým lékařům.

*Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1*

PŮVODNÍ PRÁCE

Faktory ovlivňující ukazatele homeostázy cholesterolu u metabolického syndromu

¹Žák A., ¹Vecka M., ^{1, 2}Tvrzická E., ²Jáchymová M., ¹Janíková L., ¹Staňková B.,
¹Slabý A., ¹Zeman M.

¹IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

²Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Východisko. Novou komponentou metabolického syndromu je zvýšená syntéza cholesterolu spojená s poklesem jeho střevní absorpce. Cílem studie bylo zjistit frekvence genotypů a alel některých kandidátních genů, ovlivňujících inzulínovou rezistenci a metabolickou přeměnu lipidů a jejich vliv na ukazatele homeostázy lipidů, lipoproteinů a cholesterolu. Koncentrace prekurzorů cholesterolu (lathosterol, desmosterol, resp. jejich poměry k cholesterolu) jsou ukazatelem syntézy cholesterolu, koncentrace fytosterolů (kampesterol, sitosterol, resp. jejich poměry k cholesterolu) jsou ukazatelem jeho střevní resorpce.

Metody a výsledky. Do studie bylo zařazeno 95 osob s metabolickým syndromem (56 M/39 Ž) a 195 zdravých osob (99 M/96 Ž). Vedle základních klinických a antropometrických dat byly vyšetřeny parametry glukózové homeostázy, koncentrace lipidů v plazmě a lipoproteinech separovaných ultracentrifugací a konjugované dieny v LDL. Necholesterolové steroly byly stanoveny kapilární plynovou chromatografií. Polymorfizmy apolipoproteinu E, střevní izoformy proteinu vázajícího mastné kyseliny (Ala54Thr), mikrozomálního transferového proteinu (-493G/T) a γ -2 isoformy receptoru aktivovaného peroxizomálními proliferátory (Ala12Pro) byly analyzovány kombinací metod polymerázové řetězové reakce a určování polymorfizmů délky restričních fragmentů. Po adjustaci na věk měly osoby s metabolickým syndromem vyšší BMI, hmotnost tělesného tuku i beztukovou hmotnost (vše $P < 0,001$), obvod pasu a systolický i diastolický TK (vše $P < 0,01$). Současně měly vyšší hladiny glukózy, inzulínu ($P < 0,001$), C-peptidu, CRP ($P < 0,05$), kyseliny močové, konjugovaných dienu v LDL a hodnoty HOMA indexu inzulínové rezistence ($P < 0,001$). Po adjustaci na věk zůstaly významně vyšší koncentrace triglyceridů ($P < 0,001$) a apo B ($P < 0,01$), cholesterolu a triglyceridů ve VLDL (obě $P < 0,001$), a triglyceridů v LDL ($P < 0,01$). Frekvence alel a genotypů vyšetřovaných polymorfizmů se v obou sledovaných skupinách významně nelišila. Syntézu cholesterolu ovlivňuje přítomnost metabolického syndromu a pohlaví, zatímco resorpce cholesterolu je ovlivněna pouze faktorem metabolického syndromu.

Závěry. U metabolického syndromu jsme zjistili zvýšenou syntézu cholesterolu a pokles jeho střevní absorpce. Neprokázali jsou souvislost alel vyšetřovaných polymorfizmů s klinickými a antropometrickými parametry, ani s koncentracemi lipidů, lipoproteinů, oxidačním stresem, zánětem, stejně jako s ukazateli syntézy a absorpce cholesterolu.

Klíčová slova: metabolický syndrom, syntéza a absorpce cholesterolu, prekurzory cholesterolu a fytosteroly, genové polymorfizmy.

SUMMARY

Žák A., Vecka M., Tvrzická E. et al.: *Factors Modulating Parameters of Cholesterol Homeostasis in the Metabolic Syndrome*

Background. Newly described component of the metabolic syndrome is the elevated synthesis of cholesterol accompanied with its decreased intestinal absorption. The aim of our study was to ascertain the incidence of genotypes and alleles of several candidate genes, which modulate insulin resistance and metabolism of lipids and to find their role in lipid, lipoprotein and cholesterol homeostasis. The concentrations of cholesterol precursors (lathosterol, desmosterol, respectively their ratios to cholesterol) are related to the synthesis of cholesterol; concentrations of fytosterols (kampesterol, sitosterol, respectively their ratios to cholesterol) are related to the intestinal absorption of cholesterol.

Methods and Results. 95 patients with metabolic syndrome (56 M/39 F) and 195 healthy persons (99 M/96 F) were included into the study. Beside the basic clinical and anthropometric data, parameters of glucose homeostasis, plasma concentration of lipids, ultracentrifugation separated lipoproteins, and conjugated diens in LDL were determined. Non-cholesterol sterols were estimated by capillary gas chromatography. Polymorphisms of apolipoprotein E, intestinal isoforms of fatty acids binding protein (Ala54Thr), microsomal transfer protein (-493G/T), and γ -2 isoforms of peroxisomal proliferator activated receptor (Ala12Pro) were analysed by combination of methods of polymerase chain reaction

and by determination of polymorphism of the length of restriction fragments. After adjustment to the age, patients with metabolic syndrome had higher BMI, body fat and lean body weight (all $P < 0.001$), waist circumference, systolic and diastolic blood pressure (all $P < 0.01$). At the same time they had higher levels of glucose, insulin ($P < 0.001$), C-peptide, CRP ($P < 0.05$), uric acid, conjugated diens in LDL and HOMA insulin resistance index ($P < 0.001$). After adjustment to the age, higher concentration of triglycerides ($P < 0.001$), apo B ($P < 0.01$), cholesterol and triglycerides in VLDL (both $P < 0.001$), triglycerides in LDL ($P < 0.01$) were found. Incidence of alleles and genotypes of studied polymorphisms did not differ in both groups. Cholesterol synthesis is modulated by the presence of metabolic syndrome and by sex; cholesterol resorption is modulated only by the presence of metabolic syndrome.

Conclusions. In patients with metabolic syndrome we found higher synthesis and lower intestinal absorption of cholesterol. We did not confirm relation between alleles of studied polymorphisms and clinical and anthropometric parameters, neither relation of these alleles to lipid or lipoprotein levels, oxidation stress, inflammation, or parameters of synthesis and absorption of cholesterol.

Key words: metabolic syndrome, synthesis and absorption of cholesterol, cholesterol precursors and fytosterols, gene polymorphisms. Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 357–366.

Metabolický syndrom (MS) je jedním z nejvýznamnějších zdravotních problémů v průmyslově rozvinutých zemích Severní Ameriky a střední a západní Evropy (1). Jeho prevalence u osob středního věku dosahuje až 30 % (2). Bylo prokázáno, že MS nezvyšuje jen riziko rozvoje ischemické choroby srdeční (ICHS) a jejích ekvivalentů, ale i diabetes mellitus (DM) 2. typu, nealkoholické steatózy jater, depresivních poruch a některých nádorů.

Metabolický syndrom představuje cluster kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů (RF) ve spojení s inzulínovou rezistencí (IR). Jednotlivé složky MS – dyslipidémie (DLP), hypertenze (HTN), IR, koagulopatie, oxidační stres a chronický zánět – splňují kritéria nezávislých RF ICHS a jejích ekvivalentů (NCEP 2002) (3).

Etiologie MS je multifaktoriální. Hlavními příčinnými faktory jsou zvýšený energetický přísun a fyzická inaktivita a z nich rezultující nadváha a obezita; významné jsou dietní vlivy, stárnutí i genetické faktory (4).

Patogeneze MS i jeho jednotlivých komponent není zcela jasná. Usuzuje se, že centrální obezita a inzulínová rezistence tukové tkáně a dalších tkání (kosterní svalstvo, játra, pankreas) jsou hlavní příčinné faktory MS, přičemž dysregulace metabolismu mastných kyselin (fatty acid, FA) je spojovacím článkem mezi obezitou, IR a poruchou sekrece inzulínu (5, 6).

V souvislosti s MS byla popsána řada běžných polymorfizmů genů, které řídí homeostázu glukózy a působení inzulínu, metabolismus lipidů a lipoproteinů (LP) i akumulaci tukové tkáně a její distribuci (7).

Dyslipidemická komponenta MS – aterogenní dyslipidémie (syn. *aterogenní lipoproteinový fenotyp*) je nejčastějším metabolickým RF u osob s předčasnou ICHS a nejvýznamnějším RF u osob s normálními nebo mírně zvýšenými koncentracemi celkového cholesterolu (TC) a LDL-cholesterolu (LDL-C) v plazmě. Je charakterizována hypertriglyceridemií (HTG), poklesem HDL-C a zvýšenou koncentrací malých denzních LDL (small-dense LDL – sd-LDL; syn. *fenotyp B velikosti LDL*). Aterogenní dyslipidémie je součástí všech dosud užívaných diagnostických kritérií MS (2, 8).

Aterogenní dyslipidémie u MS je spojována s polymorfizmy genů pro střevní izoformu vazebného proteinu

mastných kyselin (fatty acid binding protein-2 – FABP-2), polymorfizmy apolipoproteinu (apo) E a polymorfizmy jaterní lipázy (HL), které ovlivňují koncentrace HDL-C a sd-LDL v závislosti na intraabdominální akumulaci tuku, IR a příjmu nasycených tuků. Velikost částic LDL je ovlivněna aktivitami a polymorfizmy lipoproteinové lipázy (LPL), transferového proteinu pro estery cholesterolu (CETP), HL a apo E. Výdej TG a velikost částic VLDL ovlivňují polymorfizmy mikrozomálního triglyceridového transferového proteinu (microsomal triglyceride transfer protein – MTP). Uplatňují se také polymorfizmy proteinu CD36, který má funkci translokázy mastných kyselin (7, 9).

Relativně novou komponentou MS je snížená intestinální resorpce cholesterolu (10). U MS, ale i u DM 2. typu byly prokazovány zvýšené koncentrace prekurzorů cholesterolu (squalen, $\Delta 8$ -cholestenol, desmosterol a lathosterol), které jsou ukazatelem syntézy cholesterolu *de novo*, a snížené koncentrace cholestanolu a fytosterolů (kampesterol, β -sitosterol), které jsou markerem resorpce exogenního cholesterolu (11).

Absorpce cholesterolu u MS, diabetiků i zdravých osob ovlivňují genetické vlivy řídící transportéry cholesterolu v enterocytech a hepatocytech (ABCG5/G8) (12, 13), a také faktory nutriční a metabolické, jako jsou energetický přísun a tělesná hmotnost (resp. BMI), inzulínémie, glykémie, obsah tuků (resp. jejich charakter) v potravě. Transportér ABCG8/G5 je zodpovědný za exkreci cholesterolu do žluče a za resorpce sterolů střevem, a může tak modifikovat „bazální nastavení“ metabolismu cholesterolu u zdravé populace i MS (12). Snížená absorpce exogenního cholesterolu u MS a DM 2. typu enterocyty se vysvětluje regulačním potlačením jeho resorpce (ale i resorpce fytosterolů) v důsledku nadbytku biliárního cholesterolu secernovaného do střeva z hepatocytů (14).

Cílem studie bylo zjistit frekvence genotypů a alel některých kandidátních genů, ovlivňujících inzulínovou rezistenci a metabolickou přeměnu lipidů, a jejich vliv na ukazatele homeostázy lipidů a LP u MS (a), a parametry homeostázy cholesterolu u osob s MS a faktory, které je ovlivňují (b).

Sledovali jsme vliv jednotlivých izoform apo E, FABP-2, MTP a γ -2 izoformy receptoru aktivovaného

peroxizomálními proliferátory (peroxisomal proliferator activated receptor – PPAR γ -2). Jako ukazatele syntézy cholesterolu *de novo* byly měřeny koncentrace některých jeho prekurzorů – desmosterol a lathosterol (resp. jejich poměr k TC), nepřímým ukazatelem resorpce cholesterolu byly koncentrace fytosterolů – kampesterolu a β -sitosterolu (resp. jejich poměry k TC).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor nemocných

Do studie byli zařazeni probandi konsekutivně vyšetření od 12/2004 do 8/2006 v lipidové a diabetologické ambulanci IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN. Jednalo se o osoby s podezřením na metabolickou poruchu (dyslipidémie, obezita, poruchy glukózové homeostázy); a dále o 80 zdravých (kontrolních) osob (43 M/ 37 Ž), získaných z okruhu zdravotnického personálu kliniky a dobrovolní-

Tab. 1. Základní klinická a antropometrická data

	Kontrolní skupina	metabolický syndrom ¹	statistická významnost ^c
počet osob	195	95	–
muži/ženy	99/96	56/39	0,1901 ^c
kuřáci (ano/ne)	51/144	29/66	0,5287 ^c
hypertenze (ano/ne)	33/162	63/32	0,0001 ^c
věk (roky)	41,7 \pm 16,0 ^a	54,1 \pm 11,7	0,0001 ^b
hmotnost (kg)	74,1 \pm 15,7	87,6 \pm 17,4 ^{**}	0,0001
BMI (kg.m ⁻²)	25,1 \pm 4,7	29,5 \pm 4,7 ^{***}	0,0001
obvod pasu (cm)	86,8 \pm 13,8	102,4 \pm 10,0 ^{**}	0,0001
poměr pas/boky (poměr)	0,88 \pm 0,09	0,96 \pm 0,07 ^{**}	0,0001
TK-systolický (mmHg)	126 \pm 16	139 \pm 18 ^{**}	0,0001
TK-diastolický (mmHg)	78 \pm 9	86 \pm 13 ^{**}	0,0001
tělesný tuk			
(% těl. hmotnosti)	27,9 \pm 8,6	34,6 \pm 6,9 ^{***}	0,0001
tukuprostá hmotnost (kg)	53,0 \pm 11,8	57,5 \pm 13,5 ^{***}	0,0045
hmotnost tuku (kg)	20,8 \pm 8,6	30,1 \pm 8,2 ^{***}	0,0001

^a průměr \pm SD, ^b nepárový t-test, ^c χ^2 test; významnost rozdílů po adjustaci na věk: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 (ANCOVA)

¹ metabolický syndrom: obvod pasu > 94 (resp. 80) cm u M (resp. Ž) a další 2 faktory z následujících: TG > 1,70 mmol/l; HDL-C < 1,00 (resp. 1,30) mmol/l u M (resp. F); TK > 130/85 mmHg (nebo antihypertenzivní léčba), fs glukóza > 5,60 mmol/l (nebo přítomnost DM 2. typu)

ků. Základní klinické a antropometrické charakteristiky nemocných jsou uvedeny v tabulce 1.

Ze studie byly vyloučeny osoby s jaterní či renální insuficiencí, hypotyreózou, makroalbuminurií (proteinurie > 300 mg/den), srdeční insuficiencí (NYHA II/III a vyšší), diabetes mellitus (DM) 1. a 2. typu, familiární hypercholesterolémií, excesivní spotřebou alkoholu (nad 30 g/den), nestabilní anginou pectoris; dále osoby do 1 roku po akutním infarktu myokardu, resp. po revaskularizačním zákroku (CABG, PCI) či po mozkové cévní příhodě.

Hmotnost a hmotnostní index byly u sledovaných nemocných stabilní alespoň tři měsíce před začátkem sledování. Žádná z vyšetřených žen neužívala hormonální antikoncepci ani hormonální substituční léčbu. Osoby zařazené do studie neužívaly hypolipidemickou léčbu ani žádné léky, které by mohly ovlivnit metabolismus LP,

stejně jako vitaminy, antioxidanty a potravní doplňky obohacené o vícenenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids – PUFA) řady n-3 a n-6.

Všechny sledované osoby podepsaly informovaný souhlas se zařazením do studie, která byla schválena etickou komisí 1. LF UK a VFN v Praze.

Diagnostika MS byla provedena podle kritérií Mezinárodní diabetické federace (International Diabetes Federation – IDF, 2005) (15).

Analýza složení potravy

Po zařazení do studie a instrukci dietní sestrou byl vyplněn 7denní dietní dotazník. Příjem potravy byl zpracován pomocí počítačového software NutriMaster[®], vytvořeného ve spolupráci Ústavu biomedicínského inženýrství ČVUT Praha a obezitologické skupiny Endokrinologického ústavu Praha, který zpracovává více než 2000 položek a je schopen určit příjem minimálně 14 základních nutrientů, minerálů a vitaminů (16).

Klinické a antropometrické vyšetření

Základní klinická data (tepová frekvence – TK) a antropometrické parametry (tělesná hmotnost, výška, obvod pasu a boků, obvod paže, a tloušťka čtyř kožních řas) byly vyšetřeny u všech osob dříve doporučenými postupy (17). Tělesná hustota a podíl tělesného tuku byly určeny ze součtu tloušťky kožních řas (biceps, triceps, subscapularis a suprailiac) s užitím specifických výpočtů pro daný věk a pohlaví (18). Hmotnost tuku byla získána vynásobením tělesné hmotnosti procentuálním podílem tuku.

Vyšetření inzulinové rezistence

Součástí vstupního vyšetření byl výpočet ukazatelů inzulinové senzitivity – HOMA (homeostasis model assessment) index inzulinové rezistence a index funkce β -buněk (19).

Odběry krve

Žilní krev byla odebírána mezi 7. a 8. hodinou ranní po předchozím 12 hodinovém lačnění. Vzorky krve, obsahující 1 mg/ml EDTA, byly ihned po odběru ochlazeny na 4–6 °C, plazma separována do 30 min za stejné teploty při 1000 g x 10 min. Vzorky pro rutinní biochemické a hematologické analýzy byly zpracovány ihned, pro další analýzy byly skladovány při –70 °C.

Laboratorní analýzy

Koncentrace TC a triglyceridů (triglycerides – TG) v plazmě a LP frakcích byly měřeny enzymaticko-kolorimetrickou metodou (Boehringer, Mannheim SRN) koncentrace HDL-C byla stanovena v supernatantu po srážení LP-B kyselinou fosfowolframovou a Mg²⁺ s použitím setu stejného výrobce.

Neesterifikované mastné kyseliny (non-esterified fatty acids – NEFA) byly stanoveny enzymaticko-kolorimetrickou metodou (NEFA, Randox Labs, Velká Británie).

Imunoreaktivní inzulin (IRI) byl stanoven RIA metodou s použitím dvojích (monoklonálních) protilátek (Insulin IRMA, Imunotech Praha, ČR) v plazmě. Protilátky používané v soupravě nereagují zkříženě ani s proinzulinem ani s C-peptidem. Koncentrace C-peptidu byly určeny chemiluminiscenční metodou ECLIA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, SRN).

Proteiny ve VLDL a LDL byly analyzovány modifikovanou metodou podle Lowryho s použitím laurylsulfátu Na (20). Apolipoproteiny byly měřeny Laurellovou raketovou elektroforézou (electroimmunassay – EIA) s použitím standardů a specifických protilátek proti apo A-I, apo B (Behring Werke AG, Marburg, SRN) a proti Lp(a) (Immuno AG, Vídeň, Rakousko).

Koncentrace konjugovaných dienu (conjugated dienes – CD) v precipitovaných LDL byly stanoveny spektrofotometricky (21).

Pomocí sekvenční preparativní ultracentrifugace v izopyknickém prostředí byly separovány VLDL ($d = 1,006 \text{ g/ml}$, 10°C , 16 hod., $114\,000 \times g_{AV}$), a následně LDL ($d = 1,063 \text{ g/ml}$, 10°C , 20 hod., $114\,000 \times g_{AV}$) ve vzduchem chlazené ultracentrifuge (Beckman L-55 M, aluminiový rotor 40.3) (22).

Ke stanovení koncentrací necholesterolových sterolů (non-cholesterol sterols – NCS) jsme použili kapilární plynovou chromatografii (CGLC) s již popsanou metodou (23).

Rutiní laboratorní testy (glukóza, celková bílkovina, albumin, CRP, praealbumin, kreatinin, urea, kyselina močová, cholinesteráza, bilirubin, ALT, AST, GGT) byly provedeny pomocí komerčních reagenčních setů na automatickém analyzátoru Hitachi Model 717 (Hitachi, Tokio, Japonsko).

Genetické analýzy

Izolace DNA byla provedena z periferní krve metodou podle Millera et al. (24). Jednotlivé polymorfizmy byly analyzovány kombinací metod polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR) a určování polymorfizmů délky restrikčních fragmentů (restriction fragment length polymorphism – RFLP).

Izoformy apo E byly určovány metodou RFLP popsanou Hixsonem a Vernierem (25) s vlastní modifikací analytického postupu (26). Polymorfismus na promotoru genu MTP v pozici –493G/T byl stanovován podle Karpého et al. (27) a Juo et al. (28).

Polymorfismus FABP-2 na 2. exonu (Ala54Thr) byl určen podle Damcotta et al. (29).

Vyšetření polymorfizmu PPAR γ -2 na 12. kodónu (Pro12Ala) bylo provedeno metodou podle Yena et al. (30).

Statistické hodnocení

Kontinuální veličiny jsou vyjádřeny jako průměr \pm směrodatná odchylka (SD), resp. jako střední chyba průměru (SEM). Kategorické veličiny jsou vyjádřeny počty případů, resp. podílem z celkového počtu. Statistické zpracování (u každého hodnocení je uveden typ statistického testu) bylo prováděno s pomocí Biomedical Data Processing Program (BMDP Statistical Software, Inc., Los Angeles, CA) (31).

VÝSLEDKY

Tabulka 1 ukazuje základní klinické a antropometrické údaje vyšetřené souboru. Skupina osob s MS je zhruba o 12 let starší ($P < 0,001$). Proto byla provedena adjustace všech sledovaných dat na věk. I po adjustaci na věk přetrvávají ve skupině osob s MS charakteristické ukazatele typické pro MS: zvýšený výskyt arteriální HTN, BMI, obvod pasu, poměr pas/boky, výše systolického a diastolického TK, hmotnost (resp. procentuálního zastoupení) tělesného tuku i beztukové hmotnosti. Hypertonici v obou skupinách se nelišili způsobem léčby; zastoupení pacientů léčených β -blokátoři, blokátory Ca kanálů, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu i sartany nebylo signifikantně rozdílné. Zastoupení kuřáků v obou skupinách bylo srovnatelné (26 % u kontrolní skupiny, 30 % u MS).

Rozdíly průměrů vybraných biochemických ukazatelů a parametrů glukózové homeostázy (glykémie, inzulinémie, urikémie, koncentrace C-peptidu, HOMA index inzulinové rezistence i HOMA index funkce β -buněk) jsou konzistentní s diagnózou MS, který ještě nemá deteriorovanou sekreci inzulinu. Osoby s MS mají známky subklinického zánětu a oxidačního stresu. Jako markerů jsou použili koncentrace CRP (nárůst o 86 % oproti kontrolní skupině) a koncentrace

Tab. 2. Vybrané biochemické ukazatele a parametry glukózové homeostázy

	Kontrolní skupina (n=195)	metabolický syndrom (n=95)	statistická významnost
urea (mmol/l)	4,9 \pm 1,4 ^a	5,2 \pm 1,1 ^{***}	0,0116 ^b
kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	81,7 \pm 14,7	82,3 \pm 16,0	0,7347
kyselina močová ($\mu\text{mol/l}$)	312 \pm 80	362 \pm 90 ^{**}	0,0001
bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	15,1 \pm 49,8	10,3 \pm 4,6	0,3424
celková bílkovina (g/l)	74,7 \pm 4,7	73,9 \pm 3,7	0,1367
albumin (g/l)	47,4 \pm 3,2	46,0 \pm 2,5	0,0002
C-reaktivní protein (mg/l)	3,1 \pm 2,6	4,6 \pm 4,5 [*]	0,0004
glukóza (mmol/l)	4,7 \pm 0,6	5,8 \pm 1,8 ^{***}	0,0001
insulin (mU/l)	8,1 \pm 5,0	12,0 \pm 6,6 ^{***}	0,0001
C-peptid (pmol/l)	0,77 \pm 0,34	1,03 \pm 0,33 [*]	0,0001
HOMA-IR index ¹	1,73 \pm 1,22	3,24 \pm 2,53 ^{***}	0,0001
HOMA-B index			
(% funkce β -buněk)	118,44 \pm 304,95	126,69 \pm 74,4	0,7953
konjugované dieny v LDL ($\mu\text{mol/l}$)	58,5 \pm 20,3	73,3 \pm 22,6 ^{***}	0,0001

¹ HOMA – „homeostasis model assessment“, IR – f-inzulín (mU/l) \times f-glukóza (mmol/l)/22,5

^a průměr \pm SD, ^b nepárový t-test

významnost rozdílů po adjustaci na věk: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (ANCOVA)

Tab. 3. Koncentrace lipidů v plazmě a lipoproteinech

	Kontrolní skupina	metabolický syndrom	statistická významnost
celkový cholesterol (mmol/l)	5,63 \pm 1,46 ^a	6,30 \pm 1,49	0,0004 ^b
triglyceridy (mmol/l)	1,69 \pm 2,23	3,50 \pm 3,12 ^{***}	0,0001
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,48 \pm 0,36	1,37 \pm 0,36 ^{**}	0,0112
NEMK (mmol/l)	0,51 \pm 0,27	0,61 \pm 0,37	0,0126
apo A-I (g/l)	1,45 \pm 0,24	1,44 \pm 0,28	0,8274
apo B (g/l)	1,16 \pm 0,40	1,40 \pm 0,38 ^{**}	0,0001
Lp(a) (g/l)	0,25 \pm 0,35	0,25 \pm 0,35	0,9213
VLDL-cholesterol (mmol/l)	0,43 \pm 0,45	1,07 \pm 1,04 ^{***}	0,0001
VLDL-triglycerid (mmol/l)	0,93 \pm 1,15	2,26 \pm 2,04 ^{***}	0,0001
VLDL-protein (g/l)	0,29 \pm 0,19	0,54 \pm 0,37 [*]	0,0001
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,20 \pm 1,17	3,36 \pm 0,92	0,2458
LDL-triglycerid (mmol/l)	0,39 \pm 0,24	0,58 \pm 0,31 ^{**}	0,0001
LDL-protein (g/l)	1,26 \pm 0,43	1,41 \pm 0,38	0,0067

^a průměr \pm SD, ^b nepárový t-test

významnost rozdílů po adjustaci na věk: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ (ANCOVA)

HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě, VLDL – lipoproteiny o velmi vysoké hustotě, LDL – lipoproteiny o nízké hustotě, apo – apolipoprotein, NEMK – neesterifikované mastné kyseliny

CD v LDL (nárůst o 26 % oproti kontrolní skupině). Novým nálezem je snížená koncentrace albuminu a zvýšená koncentrace urey u skupiny s MS (tab. 2).

V tabulce 3 jsou uvedeny koncentrace lipidů a apolipoproteinů v plazmě a v izolovaných VLDL a LDL. Po adjustaci na věk se ztrácí významnost rozdílů koncentrací TC v plazmě, NEMK a proteinu v LDL. Adjustace na věk oslabila významnost rozdílů plazmatických koncentrací

Tab. 4. Frekvence genotypů a alel vyšetřovaných polymorfizmů

Polymorfizmus	alela	genotyp	kontrolní skupina	metabolický syndrom	významnost ^a
FABP-2 Ala54Thr	Ala54(G) Thr54(A)		265/378	126/190	0,3575
			113/378	64/190	
	GG	96	43	0,4735	
	AA	20	12		
MTP - 493G/T	-493G -493T		291/380	144/190	0,8345
			89/380	46/190	
	GG	111	54	0,8108	
	TT	10	5		
PPAR γ -2 Pro12Ala	Pro12(C) Ala12(G)		318/380	159/190	1,000
			62/380	31/190	
	CC	135	66	0,7629	
	GG	7	2		
Apo E 2, 3, 4	2 3 4		21/380	24/200	
			300/380	145/200	0,7319
			59/380	31/200	
	23 + 33 24 + 34 + 44		131	58	0,8585
			58	27	

^a χ^2 test s případnou Yatesovou korekcí na nízké počty

FABP-2 – střevní izoforma proteinu vázající mastné kyseliny (fatty acid binding protein), Ala – alanin, Thr – threonin, MTP – mikrosomální triglyceridový transferový protein (microsomal triglyceride transfer protein), PPAR γ -2 – izoforma γ -2 receptoru aktivovaného peroxizomálními proliferátory (peroxisomal proliferator activated receptor), Pro – prolin, apo – apolipoprotein, G – guanin, A – adenin, C – cytosin, T – thymin

Tab. 5. Zakládání charakteristiky příjmu potravy

Denní příjem	Kontrolní skupina	metabolický syndrom	statistická významnost
energie (kJ)	8506 \pm 2136 ^a	8986 \pm 2215	0,2133 ^b
bílkoviny (% energetického příjmu)	15 \pm 2	16 \pm 3	0,0687
tuky (% energetického příjmu)	35 \pm 5	35 \pm 5	0,5887
glycidy (% energetického příjmu)	50 \pm 6	49 \pm 5	0,2016
vláknina (g)	10,2 \pm 4,2	10,0 \pm 4,2	0,7397
nasyčené mastné kyseliny (g)	13,4 \pm 4,1	12,3 \pm 4,2	0,1817
mononenasyčené mastné kyseliny (g)	12,9 \pm 5,0	13,0 \pm 4,9	0,9200
vícenenasyčené mastné kyseliny (g)	6,8 \pm 2,8	6,1 \pm 3,3*	0,1769
cholesterol (mg)	248 \pm 111	231 \pm 381	0,3857

^a průměr \pm SD, ^b nepárový t-test
významnost rozdílů po adjustaci na věk: *P<0,05 (ANCOVA)

TG a apo B, dále VLDL-C, VLDL-TG, VLDL a LDL proteinu.

Frekvence alel a genotypů vyšetřovaných jednonukleotidových polymorfizmů (single nucleotide polymorphism – SNP) v obou sledovaných skupinách je uvedena v tabulce 4. Nejistili jsme statisticky významné rozdíly ve výskytu polymorfizmů tří běžných alel apo E (lokusu genu kódujícího izoformy E2, E3 a E4). Rovněž se nepodařilo prokázat roz-

díly frekvence alel -493G/T polymorfizmu MTP genu na jeho promotoru, frekvence alel Pro12Ala PPAR γ -2 genu na 12. kodónu, ani frekvence alel polymorfizmu Ala54Thr na 2. exonu genu pro FABP-2. Při statistické analýze všech sledovaných ukazatelů, kdy byly proti sobě hodnoceny skupiny homozygotů vyšetřených polymorfizmů, jsme nenašli žádné statisticky významné rozdíly.

Průměrné denní příjmy energie, podíl základních nutričních složek, vlákniny, základních tříd mastných kyselin a cholesterolu jsou uvedeny v tabulce 5. Osoby s MS měly po adjustaci na věk nižší příjem vícenenasyčených mastných kyselin ve srovnání s kontrolní skupinou (metabolický syndrom vs. kontrolní skupina (průměr \pm SD) 7,1 \pm 0,3 vs. 5,9 \pm 0,5 (P<0,05)). Příjmem vlákniny ani cholesterolu se obě skupiny významně nelišily.

Analýza dvou faktorů – vlivu MS (faktoru 1) a vlivu pohlaví (faktoru 2), která byla hodnocena analýzou rozptylu (ANOVA), je uvedena v tabulkách 6 a 7.

Koncentrace TC, apo B, LDL-TG, VLDL-proteinu a LDL-proteinu ovlivňuje pouze faktor MS. Pohlaví ovlivňuje koncentrace apo A-I. Oba faktory mají vliv na koncentrace TG, HDL-C a NEMK a dále na VLDL-C a VLDL-TG. Interakce obou faktorů – MS a pohlaví – se neuplatňuje (tab. 6).

Koncentrace desmosterolu, lathosterolu (resp. poměru lathosterol/TC) ovlivňuje faktor MS (resp. interakce MS a pohlaví). Poměry kampesterol/TC a β -sitosterol/TC jsou ovlivněny pouze faktorem MS, faktor pohlaví se zde neuplatňuje. Rozdíly průměrů koncentrace lathosterolu a poměru lathosterol/TC ve skupině MS mezi muži a ženami nebyly statisticky významné (t-test s Bonferroniho korekcí; lathosterol t = 2,007; P=0,125; lathosterol/TC t = 1,507; P=0,255) (tab. 7).

Tab. 6. Vliv pohlaví a metabolického syndromu na koncentrace lipidů plazmy a lipoproteinů (ANOVA)

parametr	Skupina				vliv faktoru (významnost)		
	MS – ne – M	MS – ano – M	MS – ne – F	MS – ano – F	pohlaví	MS	interakce
celkový cholesterol (mmol/l)	5,64±1,51	6,26±1,58	5,62±1,41	6,35±1,37	0,8945	0,0005	0,7272
triglyceridy (mmol/l)	2,03±3,04	3,75±3,33	1,34±0,61	3,14±2,79	0,0442	0,0001	0,8894
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,41±0,33	1,32±0,37	1,56±0,38	1,43±0,34	0,0049	0,0165	0,7553
NEMK (mmol/l)	0,45±0,29	0,57±0,34	0,56±0,25	0,65±0,41	0,0212	0,0068	0,9457
apo A1 (g/l)	1,38±0,23	1,42±0,27	1,52±0,23	1,48±0,29	0,0083	0,9797	0,2842
apo B (g/l)	1,2±0,45	1,37±0,39	1,11±0,34	1,44±0,36	0,8703	0,0000	0,1534
Lp(a) (g/l)	0,24±0,33	0,25±0,41	0,27±0,37	0,25±0,26	0,9416	0,9819	0,6379
VLDL-cholesterol (mmol/l)	0,51±0,57	1,14±1,2	0,35±0,26	0,97±0,77	0,0204	0,0001	0,5335
VLDL-triglycerid (mmol/l)	1,14±1,50	2,50±2,29	0,72±0,50	1,92±1,60	0,0029	0,0001	0,4078
VLDL-protein (g/l)	0,32±0,24	0,59±0,42	0,26±0,13	0,48±0,29	0,1544	0,0001	0,2709
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,16±1,22	3,28±0,90	3,24±1,12	3,48±0,95	0,5211	0,1100	0,4541
LDL-triglycerid (mmol/l)	0,41±0,31	0,57±0,33	0,38±0,14	0,59±0,29	0,6003	0,0001	0,6516
LDL-protein (g/l)	1,24±0,42	1,37±0,33	1,29±0,44	1,47±0,43	0,5918	0,0440	0,6124

^a průměr ± SD, ^c ANOVA (analýza rozptylu)

HDL – lipoproteiny o vysoké hustotě, VLDL – lipoproteiny o velmi vysoké hustotě, LDL – lipoproteiny o nízké hustotě, apo – apolipoprotein, NEMK – neesterifikované mastné kyseliny, Lp(a) – lipoprotein (a)

Tab. 7. Vliv pohlaví a metabolického syndromu na koncentrace necholesterolových sterolů (ANOVA)

parametr	Skupina				vliv faktoru (významnost)		
	MS – ne – M	MS – ano – M	MS – ne – F	MS – ano – F	pohlaví	MS	interakce
lathosterol (μmol/l)	7,1±4,1	8,4±4,3	5,1±3,0	9,4±4,5	0,8711	0,0001	0,0191
desmosterol (μmol/l)	3,4±1,5	3,8±1,7	2,8±1,1	3,74± 2,1	0,1528	0,0009	0,1732
kampesterol (μmol/l)	11,7±4,8	12,7±6,5	12,8±6,4	11,9±7,2	0,9912	0,9763	0,2173
β-sitosterol (μmol/l)	9,6±3,6	9,8±4,4	10,5±4,58	9,4±4,9	0,6992	0,5453	0,1647
lathosterol/TC (μmol/mmol)	1,2±0,5	1,3±0,7	1,1±0,5	1,5±0,8	0,8772	0,0005	0,0128
desmosterol/TC (μmol/mmol)	0,6±0,2	0,6±0,3	0,5±0,2	0,6±0,3	0,0967	0,0953	0,2397
kampesterol/TC (μmol/mmol)	2,3±1,1	2,2±1,2	2,4±1,3	1,9±0,3	0,6982	0,0328	0,1628
β-sitosterol/TC (μmol/mmol)	1,8±0,7	1,7±0,8	1,9±0,8	1,5±0,7	0,9395	0,0036	0,0920

^a průměr ± SD, ^c ANOVA (analýza rozptylu); mezi muži a ženami nejsou statisticky významné rozdíly průměrů ve skupině MS a kontrolní skupině (t-test s Bonferroniho korekcí)
TC – celkový cholesterol

DISKUZE

Osoby s MS, definované podle IDF z roku 2005 (15), měly charakteristické klinické a antropometrické parametry (vyšší BMI, obvod pasu, poměr pas/boky, vyšší absolutní i relativní podíl tuku i hodnoty TK) ve srovnání s kontrolní skupinou. Konzistentním nálezem s MS jsou rovněž vyšší koncentrace glukózy, inzulinu, C-peptidu a z nich vypočtené parametry, jako je HOMA-1 index hodnotící inzulinovou rezistenci (resp. QUICKI index) a funkci β-buněk (19). Vyšší hladiny CRP a koncentrace CD v LDL jsou ukazatelem subklinického (systémového) zánětu a oxidačního stresu. Tyto parametry jsou rovněž součástí MS (2, 3). Skupina MS měla významně vyšší koncentrace TC, TG, NEMK, apo B, VLDL-C, VLDL-TG, VLDL-proteinu, LDL-TG a LDL-proteinu. V koncentracích LDL-C, apo A-I a Lp(a) se obě skupiny nelišily. Obě skupiny se významně lišily věkem; je známo, že věk je faktorem, který se podílí na rozvoji MS a zhoršuje inzulinovou rezistenci (2, 4). Po adjustaci na stejný věk se statisticky významný rozdíl mezi MS a kontrolní skupinou u některých parametrů oslabil – obvod pasu, BMI,

TK; ztratila se významnost rozdílů TC, NEMK, apo B, VLDL-proteinu, LDL-TG a LDL-proteinu. Charakteristické složení lipidů, apolipoproteinů plazmy i frakcí VLDL a LDL pro MS je rovněž ovlivněno věkem a s ním souvisejícími faktory (BMI, inzulinémie a IR), které se významně podílejí na rozvoji dyslipidémie u IR (3).

Při analýze stravovacích zvyklostí jsme nenalezli významné rozdíly mezi MS a kontrolní skupinou v energetickém příjmu, relativním zastoupení hlavních nutrientů, příjmu vlákniny, cholesterolu a kalcia. Pouze po adjustaci na věk měla skupina MS významně nižší příjem PUFA potravou. Více-nenasycené mastné kyseliny řady n-3 i n-6 (jako endogenní aktivátory PPAR-α a PPAR-γ) významně ovlivňují koncentrace plazmatických lipidů a LP (32), množství a distribuci tukové tkáně i biologické vlastnosti adipocytů. Ukazuje se, že složení mastných kyselin, které reflektuje jejich dietní příjem, je významným metabolickým prediktorem rozvoje MS (33). Ve studii měly osoby s MS nižší koncentrace PUFA n-6 a kyseliny linolové (C18:2n-6) (data neuvedena).

Z vyšetřovaných polymorfizmů (apo E, FABP-2, MTP – 493G/T, PPARγ-2) se nám nepodařilo nalézt statis-

tický významný rozdíl ve frekvenci genotypů ani jednotlivých alel mezi MS a kontrolní skupinou.

Gen pro apo E je lokalizován na 19. chromozómu v oblasti 19q13.2. Apolipoprotein E je obsažen především v částicích VLDL, IDL a HDL; má různorodé funkce, které se týkají transportu cholesterolu mezi buňkami, metabolické přeměny LP bohatých na TG a enterohepatálního cyklu žlučových kyselin a dalších dějů (34).

Nejdéle známé varianty genu apo E jsou alely $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$, liší se pouze dvěma SNP ve 4. exonu (T2059C, C2197T). V souboru probandů z České republiky byla zjištěna frekvence alely $\epsilon 3$ 82,0 %, $\epsilon 4$ 10,9 % a $\epsilon 2$ 7,1 % (35).

Izofomy apo E se liší preferencí k LP (apo E3 a apo E2 k HDL, apo E4 k VLDL) a afinitou k buněčným receptorům. Přítomnost alely $\epsilon 4$ nebo $\epsilon 2$ v genu apo E je zpravidla spojena s negativními metabolickými důsledky. Zdraví nositelé alely $\epsilon 4$ mají v průměru vyšší postprandiální (pp) koncentrace TC a LDL-C, což lze vysvětlit jednak intenzivnější absorpcí cholesterolu ve střevě bez kompenzační redukce jeho jaterní syntézy, jednak hromaděním LDL-C v plazmě v důsledku sníženého počtu LDL receptorů. Alela $\epsilon 4$ je asociována s vyšším podílem sd-frakce LDL, s vyšším zastoupením LP částic obsahujících apo E spolu s apo B, a se sníženou pp clearancí chylomikronů a jejich zbytkových částic (36).

Podle některých nutrigenetických studií se nositelé alely $\epsilon 4$ vyznačují větším vzestupem koncentrace TC a LDL-C, popřípadě též větším poklesem HDL-C při zvýšeném příjmu cholesterolu a SFA ve stravě, přičemž lépe odpovídají na různé diety s omezením tuků a cholesterolu, popřípadě se zvýšeným obsahem PUFA nebo mononenasyčených mastných kyselin (MUFA) (37).

Četné epidemiologické studie prokázaly souvislost alely $\epsilon 4$ se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem; podle metaanalýzy 48 relevantních publikací je toto riziko ve srovnání s genotypem $\epsilon 3/3$ vyšší o 42 %. V souboru respondentů Framingham Heart Study zvyšovala riziko ICHS jak přítomnost alely $\epsilon 4$, tak i alely $\epsilon 2$ (38).

Střevní izofoma proteinu vázajícího mastné kyseliny je bílkovina patřící do rodiny malých cytoplazmatických bílkovin, která má významné postavení v metabolismu FA s dlouhým řetězcem; váže NEFA a přenáší je k plazmatické membráně. Gen pro FABP-2 je lokalizován na 4. chromozómu v oblasti q28-q31.

Izofoma FABP-2 je exprimována v proximálních 2/3 tenkého střeva a významně se uplatňuje při řízení metabolismu FA a sekrece TG v enterocytech. Z variant genu pro FABP-2 se běžně vyskytuje SNP na 2. exonu v pozici 54, kdy substitucí G (kóduje alanin) za A (kóduje threonin) vzniká bodová mutace Ala54Thr. Frekvence minoritní alely A (Thr) se u Pima indiánů vyskytuje až ve 29 %; v evropských populačních souborech dosahuje až 27 %. Buněčné linie kolorektálního karcinomu (Caco-2), v nichž rekombinantní FABP-2 obsahovala threonin, vykazovaly 2–3x vyšší afinitu k FA s dlouhým řetězcem (39, 40).

V klinických studiích je alela 54Thr asociována s vyšší koncentrací NEFA nalačno a po tukové zátěži, se zvýšeným obsahem TG v chylomikronech, LDL i HDL, se zvýšenou oxidací tuků, s hyperinzulinémií a s inzulinovou rezistencí (41). Podle některých autorů mají nositelé alely 54Thr vyšší riziko MS a bylo u nich prokázáno větší nahromadění intra-

abdominálního tuku (39, 42). Naopak řada větších populačních studií neprokázala vazbu Ala54Thr FABP-2 s parametry MS (43–45).

Mikrozomální triglyceridový transferový protein (MTP) má nezastupitelnou úlohu při sestavování VLDL a chylomikronů. Vrozený deficit MTP se manifestuje abetalipoproteinémií nebo hypobetalipoproteinémií (3). Gen pro MTP je lokalizován na 4. chromozómu v pozici q24. V současné době je známa řada SNP genu pro MTP, z nichž tři (*G-493T*, *T-164C* a *I128T*) významně ovlivňují metabolismus lipidů. Minoritní varianta *-493T* v oblasti promotoru je asociována se sekrecí objemných částic VLDL-1 ($S_f > 400$) s vyšším poměrem TG/apo B, jejichž metabolickou přeměnou vznikají sd-LDL. Promotorová aktivita T (*-493T*) varianty je vyšší než G varianty (*-493G*). Menší množství produkovaného MTP (v důsledku G alely) vede k sekreci VLDL s menším obsahem TG a současně je také spojováno s vyšším obsahem TG v hepatocytech. Podle některých autorů je alela *-493T* asociována s vyšším rizikem ICHS, které se normalizuje během léčby statiny (46); závislost mezi polymorfizmem *G-493T* a prevalencí ICHS ani časností výskytu nebyla prokázána u respondentů z Framingham Offspring Study (47).

Gen pro transkripční faktor PPAR γ je lokalizován na 3. chromozómu v oblasti 3p25. Izofoma PPAR γ -2 je exprimována především v tukové tkáni. Transkripční faktor PPAR γ -2 má přímý vliv na buněčnou diferenciaci adipocytů, která je zprostředkována geny pro proteiny regulující množství zásobního tuku a citlivost tukové tkáně na inzulín.

Většina autorů se shoduje v tom, že polymorfizmus Pro12Ala zlepšuje inzulinovou senzitivitu, a to jak u osob s normální hmotností, tak u obézních pacientů (48, 49). Výsledky clampových studií naznačují, že se na vyšší inzulinové senzitivě podílí jednak efektivnější suprese lipolýzy v tukové tkáni, jednak snížený účinek NEFA v periferních tkáních (50). Klinický výzkum prokázal, že přítomnost alely 12Ala je asociována s nižším rizikem manifestace DM 2. typu (51).

Významnou roli hrají rasové, etnické a geografické faktory, interakce s jinými geny a nutričními vlivy, mnohdy se zjistí signifikantní změna frekvence genotypu (či alely) pouze kombinací s již manifestovanou chorobou, případně je patrný efekt pohlaví.

Nejvýznamnějším nálezem této studie je zjištění zvýšené koncentrace lathosterolu, resp. jeho poměru k TC (jako markerů syntézy cholesterolu) a sníženého poměru β -sitosterolu/TC (jako markeru absorpce cholesterolu).

Snížená intestinální resorpce cholesterolu byla popsána u obézních diabetiků 2. typu. Tento nález koreloval se zvýšenou syntézou cholesterolu; redukcí tělesné hmotnosti došlo k poklesu syntézy cholesterolu (hodnocené koncentracemi jeho prekurzorů – $\Delta 8$ -cholestenolu, desmosterolu a lathosterolu) a zvýšení jeho absorpce (10).

U MS, DM 2. typu, ale i u zdravých osob, byly prokázovány zvýšené koncentrace prekurzorů cholesterolu, které jsou ukazatelem syntézy cholesterolu *de novo*, a snížené koncentrace fytoosterolů, které jsou markerem resorpce exogenního cholesterolu (11, 52).

Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost (resp. BMI), inzulinémie a metabolická clearance glukózy pozitivně korelují se syntézou cholesterolu (hodnocenou koncentracemi jeho prekurzorů) a negativně s jeho resorpcí (hodnocenou koncentrací

cemi fytoosterolů), přičemž rozptyl syntézy cholesterolu je závislý z 15 % na rozptylu BMI a z 24 % na resorpci cholesterolu (53, 54).

Absorpci cholesterolu u MS, diabetiků i zdravých osob ovlivňují genetické vlivy řídící transportéry cholesterolu v enterocytech a hepatocytech (ABCG8) (12, 13). Významné jsou také faktory nutriční a metabolické, jako je energetický přísun, tělesná hmotnost (resp. BMI), koncentrace inzulínu, glykémie (54, 55) a obsah tuků (resp. jejich charakter) v potravě. Zdá se, že vlastním mechanismem, který zprostředkovává spojení mezi zvýšenou syntézou cholesterolu (resp. jeho potlačenou absorpcí) a inzulínovou rezistencí (13), jsou koncentrace inzulínu (54). Transportér ABCG5/G8 je zodpovědný za exkreci cholesterolu do žluče a za resorpci sterolů střevem a může tak modifikovat „bazální nastavení“ metabolismu cholesterolu u zdravé populace i MS (12). Snížená absorpce exogenního cholesterolu u MS a DM 2. typu enterocyty se vysvětluje regulačním potlačením jeho resorpce (i resorpce fytoosterolů) v důsledku nadbytku cholesterolu ve střevě z hepatocytů (14, 54). Vysokotuková dieta zvyšuje expresi mRNA transportéru ABCG8 v enterocytech, a snižuje tak absorpci cholesterolu. Naproti tomu u DM 1. typu je syntéza cholesterolu snížena se současně zvýšenou intestinální absorpcí cholesterolu v důsledku poklesu inzulínem stimulované exprese transportéru ABCG5/G8 (14). Zvýšení syntézy jaterního cholesterolu se vysvětluje stimulací transkripčního faktoru SREBP-1c působením glukózy a inzulínu (3).

V naší studii jsme prokázali, že parametry syntézy cholesterolu (koncentrace desmosterolu a lathosterolu, resp. jejich poměr k TC) ovlivňuje faktor MS; naproti tomu parametry indikující resorpci cholesterolu (poměry kampesterolu a β -sitosterolu k TC) se uplatnily menší měrou a působil na ně pouze faktor MS, vliv pohlaví se zde neuplatnil.

Je nutné zmínit, že ve všech citovaných studiích, zabývajících se ovlivněním syntézy cholesterolu a jeho resorpce, byli sledováni diabetici 2. typu, kteří z naší studie byli vyloučeni; dále se jednalo o soubory s výraznou převahou mužů, nebo byli sledováni pouze muži, a navíc jedinci, kteří měli průměrně vyšší hodnoty BMI a obvodu pasu. U jedinců s MS byla diagnóza provedena na základě přísnějších kritérií, podle NCEP. Ani v citovaných studiích nebylo vždy prokázáno signifikantní zvýšení syntézy cholesterolu. Nejvýznamnější korelace byla zjištěna mezi syntézou cholesterolu a koncentracemi lathosterolu, méně významná byla u $\Delta 8$ -cholesterolu a desmosterolu (11, 12, 54). Na základě faktorové analýzy se usuzuje, že prekurzory cholesterolu vysvětlí rozptyl jeho syntézy zhruba ze 42 %. Koncentrace fytoosterolů a cholesterolu jsou odpovědné za rozptyl absorpce cholesterolu cca ze 37 % (54).

ZÁVĚR

U MS jsme zjistili zvýšenou syntézu cholesterolu a pokles jeho střevní absorpce. Koncentrace desmosterolu a lathosterolu, resp. poměr lathosterol/TC (které reflektují syntézu cholesterolu) ovlivňuje faktor MS, resp. interakce MS a pohlaví. Poměry kampesterol/TC a β -sitosterol/TC (které reflektují střevní absorpci cholesterolu) jsou ovlivněny pouze faktorem MS, faktor pohlaví se zde neuplatňuje. Rozdíly

průměrů koncentrace lathosterolu a poměru lathosterol/TC ve skupině MS mezi muži a ženami nebyly statisticky významné. Osoby s MS měly po adjustaci na věk nižší příjem vícenenasycených mastných kyselin ve srovnání s kontrolní skupinou. Neprokázali jsme souvislost alel vyšetřovaných polymorfizmů (apo E, FABP-2 (Ala54Thr), MTP (-493G/T), PPAR γ -2) s klinickými a antropometrickými parametry ani s koncentracemi lipidů, lipoproteinů, oxidačním stresem, zánětem, stejně jako s ukazateli syntézy a absorpce cholesterolu.

Zkratky

ABCG5/8	– ATP-dependntní transportér genu G5/G8
Ala	– alanin
apo	– apolipoprotein
BMI	– body mass index
CABG	– coronary-aorto by-pass grafting, aortokoronární by-pass
CD	– konjugované dieny
CD36	– translokáza mastných kyselin
CRP	– C-reaktivní protein
DLP	– dyslipidémie
DM	– diabetes mellitus
FABP-2	– střevní izoforma vazebného proteinu mastných kyselin
HDL-C	– cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě
HTG	– hypertriglyceridémie, hypertriglyceridemický
HOMA	– homeostasis model assessment
HTN	– hypertenze
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IDL	– lipoprotein o intermediární hustotě
IR	– inzulínová rezistence
IRI	– imunoreaktivní inzulín
IRS-1	– substrát-1 inzulínového receptoru
KV	– kardiovaskulární
LDL-C	– cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě
LP	– lipoprotein
LP-B	– lipoprotein obsahující apo B
MS	– metabolický syndrom
mRNA	– mikrozomální ribonukleová kyselina
MTP	– mikrozomální triglyceridový transferový protein
MUFA	– mononenasycené mastné kyseliny
NCEP	– National Cholesterol Education Program
NCS	– necholesterolové steroly
NEFA	– neesterifikované (volné) mastné kyseliny
NYHA	– New York Heart Association
PCI	– perkutánní koronární intervence
PCR	– polymerázová řetězová reakce
PPAR	– receptor aktivovaný peroxizomálními proliferátory
Pro	– prolin
PUFA	– vícenenasycené mastné kyseliny
RF	– rizikový faktor
RFLP	– polymorfismus délky restričních fragmentů
RIA	– radioimmunoassay
sd-LDL	– malé denzní LDL
SFA	– nasycené mastné kyseliny
SNP	– jednonukleotidový polymorfismus
SREBP	– sterol response element binding protein
TC	– celkový cholesterol
TG	– triglyceridy
Thr	– threonin
VLDL	– lipoprotein o velmi nízké hustotě

LITERATURA

1. **Deen, D.:** Metabolic syndrome: time for action. *Am. Fam. Physician*, 2004, 69, s. 2875-2882.
2. **Grundey, S. M.:** Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nature Review*, 2006, 5, s. 295-304.
3. **Gotto, A. M., Jr., Pownall, H. J.:** Manual of lipid disorders. 3rd ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 482 s.
4. **Miranda, P. J., DeFronzo, R. A., Califf, R. M.:** Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am. Heart J.*, 2005, 149, s. 33-45.
5. **McGarry, J. D.:** Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51, s. 7-18.
6. **Lewis, G. F., Carpentier, A., Adeli, K. et al.:** Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type I diabetes. *Endocr. Rev.*, 2002, 23, s. 201-229.
7. **Laakso, M.:** Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004, 15, s. 115-120.
8. **Superko, H. R.:** Beyond LDL cholesterol reduction. *Circulation*, 1996, 94, s. 2351-2354.
9. **Ye, S. Q., Kwiterovich, P. O.:** Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72 (Suppl.), s. 1275S-1284S.
10. **Simonen, P., Gylling, H., Howard, A. N. et al.:** Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72, s. 82-88.
11. **Gylling, H., Miettinen, T. A.:** Inheritance of cholesterol metabolism of probands with high or low cholesterol absorption. *J. Lipid Res.*, 2002, 43, s. 1472-1476.
12. **Chan, D. C., Watts, G. F., Barrett, H. R. et al.:** ATP-binding cassette transporter G8 as a determinant of apolipoprotein B-100 kinetics in overweight men. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, s. 2188-2199.
13. **Gylling, H., Hallikainen, M., Pihlajamäki, J. et al.:** Polymorphism in the ABCG5 and ABCG8 genes associates with cholesterol absorption and insulin sensitivity. *J. Lipid Res.*, 2004, 45, s. 1660-1665.
14. **Gylling, H., Tuominen, J. A., Koivisto, V. A. et al.:** Cholesterol metabolism in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 2004, 53, s. 2217-2222.
15. **Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., Shaw, J.:** Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006, 23, s. 469-480.
16. **Kunešová, M., Hainer, V., Tvrzická, E. et al.:** Assessment of dietary and genetic factors influencing serum and adipose fatty acid composition in obese female identical twins. *Lipids*, 2002, 37, s. 27-32.
17. **Lochman, T., Roche, A., Martorel, R. (eds.):** Standardization of anthropometric measurements. Human Kinetics Publishers, Champaign, 1989, 49, s. 39-80.
18. **Durnin, J. V. G. A., Womersley, J.:** Body fat assessed from the total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 71 years. *Brit. J. Nutr.*, 1974, 32, s. 77-97.
19. **Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S. et al.:** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28, s. 412-419.
20. **Markwell, M. A. K., Haas, S. M., Bieber, L. L. et al.:** A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Anal. Biochem.*, 1978, 87, s. 206-210.
21. **Ahotupa, M., Ruutu, M., Mantyla, E.:** Simple methods of quantifying oxidation products and antioxidant potential of low density lipoproteins. *Clin. Biochem.*, 1996, 29, s. 139-144.
22. **Schumacker, V. N., Puppione, D. I.:** Sequential flotation ultracentrifugation. (In) *Methods in enzymology*, (Segrest, J. P., Albers, J. J. eds.), vol. 128, Plasma lipoproteins, part A. Preparation, structure and molecular biology, Orlando, Fla, Academic Press, 1986, s. 155-170.
23. **Agren, J. J., Tvrzická, E., Nenonen, M. T. et al.:** Divergent changes in serum sterols during a strict uncooked vegan diet in patients with rheumatoid arthritis. *Brit. J. Nutr.*, 2001, 85, s. 137-139.
24. **Miller S. A., Dykes D. D., Polesky H. F.:** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.*, 1988, 16, s. 1215.
25. **Hixson, J. E., Vernier, D. T.:** Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with *HhaI*. *J. Lipid Res.*, 1990, 31, s. 545-548.
26. **Jáchymová, M., Horký, K., Bultas, J. et al.:** Association of the Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 284, s. 426-430.
27. **Karpe, F., Lundahl, B., Ehrenborg, E. et al.:** A common functional polymorphism in the promoter region of the microsomal triglyceride transfer protein gene influences plasma LDL levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, s. 756-761.
28. **Juo, S.-H. H., Han, Z., Smith, J. D. et al.:** Common polymorphism in promoter of microsomal triglyceride transfer protein gene influences cholesterol, apoB, and triglyceride levels in young African American men: results from the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, 20, s. 1316-1322.
29. **Damcott, C. M., Feingold, E., Barmana, M. M. et al.:** Variation in the FABP2 promotor alters transcriptional activity and is associated with body composition and plasma lipid levels. *Hum. Genet.* 2003, 112, s. 610-616.
30. **Yen, C. H. J., Beamer, B. A., Negri, C. et al.:** Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 241, s. 270-274.
31. **Dixon, W. J.:** BMDP statistical software manual, vol. 1-2. Los Angeles, CA, USA, University of California Press, Berkeley, 1992.
32. **Fernandez, M. L., West, K. L.:** Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J. Nutr.*, 2005, 135, s. 2075-2078.
33. **Warensjö, E., Sundström, J., Lind, L. et al.:** Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 84, s. 442-448.
34. **Mahley, R. W., Rall, S. C.:** Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2000, 1, s. 507-537.
35. **Hubáček, J. A., Piřha, J., Adámková, V. et al.:** Apolipoprotein E and apolipoprotein CI polymorphisms in the Czech population: almost complete linkage disequilibrium of the less frequent alleles of both polymorphisms. *Physiol. Res.*, 2003, 52, s. 195-200.

36. **Tammi, A., Ronnema, T., Rask-Nissila, L. et al.:** Apolipoprotein E phenotype regulates cholesterol absorption in healthy 13-month-old children. The STRIP Study. *Pediatr. Res.* 2001, 50, s. 688-691.
37. **Manttari, M., Koskinen, P., Ehnholm, C. et al.:** Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism*, 1991, 40, s. 217-221.
38. **Lahoz, C., Schaefer, E. J., Cupples, L. A., et al.:** Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 2001, 54, s. 529-537.
39. **Baier, L. J., Sacchettini, J. C., Knowler, W. C. et al.:** An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, s. 1281-1287.
40. **Baier, L. J., Bogardus, C., Sacchettini, J. C.:** A polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco-2 cells. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, s. 10892-10896.
41. **Levy, E., Menard, D., Delvin, E. et al.:** The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, s. 39679-39684.
42. **Yamada, K., Yuan, X., Ischiyama, S. et al.:** Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetologia*, 1997, 40, s. 706-710.
43. **Renner, W., Pressl, H., Wascher, T. C. et al.:** The role of the A54T polymorphism of the intestinal fatty acid binding protein for lipid levels, insulin sensitivity and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2004, 173, s. 137-139.
44. **Lei, H. H., Coresh, J., Shuldiner, A. R. et al.:** Variants of the insulin receptor substrate-1 and fatty acid binding protein 2 genes and the risk of type 2 diabetes, obesity, and hyperinsulinemia in African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*, 1999, 48, s. 1868-1872.
45. **Ishii, T., Hirose, H., Kawai, T. et al.:** Effects of intestinal fatty-acid-binding protein gene Ala54Thr and β -3 adrenergic receptor gene Trp64Arg polymorphism on insulin resistance and fasting plasma glucose in young to older Japanese men. *Metabolism*, 2001, 50, s. 1301-1307.
46. **Ledmyr, H., McMahon, A. D., Ehrenborg, E. et al.:** The microsomal triglyceride transfer protein gene -493T variant lowers cholesterol but increases the risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2004, 109, s. 2279-2284.
47. **Couture, P., Otvos, J. D., Cupples, L. A. et al.:** Absence of association between genetic variation in the promoter of the microsomal triglyceride transfer protein gene and plasma lipoproteins in the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis*, 2000, 148, s. 337-343.
48. **Li, S., Chen, W., Srinivasan, S. R. et al.:** The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene polymorphism (Pro12Ala) beneficially influences insulin resistance and its tracking from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*, 2003, 52, s. 1265-1269.
49. **Ek, J., Andersen, G., Urhammer, S. A. et al.:** Studies of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerant caucasians. *Diabetologia*, 2001, 44, s. 1170-117.
50. **Stefan, N., Fritsche, A., Häring, H. et al.:** Effect of experimental elevation of free fatty acids on insulin secretion and insulin sensitivity in healthy carriers of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene. *Diabetes*, 2001, 50, s. 1143-114.
51. **Pinterová, D., Černá, M., Kolostová, K. et al.:** The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes. *Folia Biol. (Praha)*, 2004, 50, s. 153-156.
52. **Chan, D. C., Watts, G. F., Barrett, P. H.:** Plasma markers of cholesterol homeostasis and apolipoprotein B-100 kinetics in the metabolic syndrome. *Obesity Res.*, 11, 2003, s. 591-596.
53. **Simonen, P. P., Gylling, H., Miettinen, T. A.:** Body weight modulates cholesterol metabolism in non-insulin dependent type 2 diabetics. *Obesity Res.*, 10, 2002, s. 328-335.
54. **Pihlajamäki, J., Gylling, H., Miettinen, T. A. et al.:** Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. *J. Lipid Res.*, 2004, 45, s. 507-512.
55. **Simonen, P. P., Gylling, H. K., Miettinen, T. A.:** Diabetes contributes to cholesterol metabolism regardless of obesity. *Diabetes Care*, 2002, 25, s. 1511-1515.

Studie byla podpořována grantem IGA MZD ČR NR/8149-3.

PŮVODNÍ PRÁCE

Vztah mezi dietním příjmem alkoholu a některými metabolickými a kardiovaskulárními rizikovými faktory u zdravých mužů

^{1,2}Vítek L., ¹Leníček M., ¹Zelenka J., ¹Kalousová M., ²Staňková B., ³Novotný L.,
⁴Schreib P., ¹Zima T., ²Žák A.

¹Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky I. LF UK a VFN, Praha

²IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

³Ústav hygieny a epidemiologie I. LF UK a VFN, Praha

⁴České vysoké učení technické, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Česká republika patří mezi země s nejvyšším příjmem alkoholu na obyvatele na světě. Ačkoli alkohol může působit v mírných dávkách protektivně, jeho nadměrné užívání má nepochybné negativní dopady na celý organismus. Cílem studie bylo posoudit vztah příjmu alkoholu k některým metabolickým a kardiovaskulárním rizikovým faktorům.

Metody a výsledky. U skupiny klinicky zdravých mužů (n=102, průměrný věk 39,1±10,8 roku) bylo provedeno kompletní klinické a biochemické vyšetření a hodnocení týdenního dietního profilu. Pro hodnocení dat byly použity standardní statistické testy a lineární regresní analýza. U mužů rozdělených do 4 skupin podle týdenní konzumace alkoholu (skupina 0: <70 g; skupina 1: 70–210 g; skupina 2: 211 až 420 g; skupina 3: >420 g alkoholu/týden) byl zjištěn jednoznačný vztah mezi příjmem alkoholu a některými kardiovaskulárními rizikovými faktory či komponentami metabolického syndromu, jako jsou markery distribuce tělesného tuku, body mass index, celkový energetický příjem, krevní tlak, sérové triglyceridy a LDL cholesterol, aktivita γ -glutamyltransferázy, nebo metabolity železa či markery oxidačního stresu (AGEs, AOPP).

Závěry. Studie poukazuje na zřetelný vztah mezi příjmem alkoholu a rizikovými faktory rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, diabetes mellitus nebo komponentami metabolického syndromu. Jedinci s abúzem alkoholu nejsou tedy ohroženi pouze toxickým poškozením jater alkoholem, ale i zvýšeným rizikem vzniku těchto nemocí.

Klíčová slova: alkohol, biochemické markery, kardiovaskulární onemocnění, metabolický syndrom, jaterní onemocnění.

ABSTRACT

Vítek L., Leníček M., Zelenka J. et al.: Relation Between Alcohol Intake and Some Metabolic and Cardiovascular Risk Factors in the Healthy Men

Background. Czech Republic belongs to countries with worldwide highest alcohol per capita intake. Although mild intake of alcohol may exhibit protective effects, its abuse is associated with true deleterious consequences for the whole organism. The aim of our study was to assess relation between alcohol intake and several metabolic and cardiovascular risk factors.

Methods and Results. In the group of clinically healthy men (n=102, mean age 39.1±10.8 years) complete clinical examination, biochemical work-up and weekly dietary profile assessment were performed. Data were compared using standard statistical tests and linear regression analyses. Participants were divided into 4 groups according to the regular weekly alcohol intake (group 0: <70 g; group 1: 70–210 g; group 2: 211–420 g; group 3: >420 g alcohol/week). We found close relation between alcohol intake and several risk factors for cardiovascular diseases and metabolic syndrome such as WHR, BMI, total caloric intake, blood pressure, serum lipids, or iron metabolites and markers of oxidative stress (AGEs, AOPP).

Conclusions. This study proves an important relationship between alcohol intake and risk factors for cardiovascular diseases or metabolic syndrome. Subjects abusing alcohol thus seem not to be only at higher risk for alcohol-mediated liver damage, but also for the cardiovascular and common metabolic diseases.

Key words: alcohol, biochemical markers, cardiovascular disease, metabolic syndrome, liver disease.

Ví.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 367–373.

Česká republika patří mezi země s nejvyšším příjmem alkoholu per capita na světě (1). Ačkoli alkohol může působit v mírných dávkách protektivně, jeho nadměrné užívání má nepochybně negativní dopady na celý organizmus včetně kardiovaskulárního systému, centrálního nervového systému, či rizika rozvoje některých nádorových onemocnění (2, 3).

Abúzus alkoholu je také jednou z nejčastějších příčin jaterní cirhózy. Uvádí se, že více než 60 % všech případů jaterní cirhózy v Evropě je způsobeno abúzem alkoholu (4). Spektrum poškození jater alkoholem je široké a kromě již zmíněné cirhózy zahrnuje další důležité nozologické jednotky – akutní či chronickou alkoholickou hepatitidu, steatózu, steatohepatitidu a fibrózu, jaterní siderózu či hepatocelulární karcinom. Protože steatohepatitida může být alkoholové i nealkoholové etiologie, je dnes v klinické praxi zavedeno toto rozdělení (alkoholová vs. nealkoholová steatohepatitida – ASH vs. NASH). NASH je však jen jednou podjednotkou širší skupiny poruch metabolismu lipidů v játrech obecně označovaných jako nealkoholová steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD). NAFLD je opravdu velmi časté onemocnění s neustále se zvyšující prevalencí v rozvinutých zemích, která je v současnosti odhadována zhruba na 20 % (5). Ačkoli ve většině případů se jedná o prostou steatózu, může toto onemocnění až u 15 % jedinců progredovat do stadia steatohepatitidy, fibrotizující steatohepatitidy a jaterní cirhózy (6). Studie z poslední doby ukazují, že příčinou až jedné třetiny případů kryptogenní cirhózy jater, jenž představuje zhruba 5 % všech případů jaterní cirhózy, je NAFLD (7).

Vzhledem k tomu, že existuje přímý vztah mezi nadváhou, obezitou a metabolickým syndromem (s celosvětově prudce stoupající prevalencí) a NAFLD, odhaduje se, že v roce 2025 bude v USA více než 25 milionů obyvatel postiženo NASH, což je více než desetinásobek současné prevalence infekce virem hepatitidy C (6).

Kromě vlivu konzumace alkoholu na rozvoj poškození jater alkoholem je v recentní literatuře (v rozporu s obecně přijímaným názorem, že jaterní nemoci nebývají asociovány s kardiovaskulárními chorobami) prokazováno zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob u osob s elevací jaterních testů (8–10). Tato zjištění jsou důležitá s ohledem na vysokou prevalenci elevace jaterních testů v běžné populaci, která kupříkladu ve Spojených státech amerických dosahuje až 10 % (11).

Vzhledem k těmto faktům bylo cílem studie posoudit vztah dietního příjmu alkoholu k některým metabolickým a kardiovaskulárním rizikovým faktorům, které působí jako komponenty metabolického syndromu a které jsou asociované s NAFLD.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Studie byla provedena na skupině klinicky zdravých mužů (n=102, průměrný věk 39,1±10,8 roku). Základním vstupním kritériem byla nepřítomnost jakékoliv chronické medikace či klinicky zjevného chronického onemocnění. Jedinci byli kompletně klinicky i biochemicky vyšetřeni, byla provedena analýza týdenního dietního příjmu pomocí počítačového programu NutriMaster SE (P. Schreib, ČVUT), jehož výstupem byl kvantitativní odhad celkové-

ho energetického příjmu a konzumace alkoholu. Vedle detailní osobní a rodinné anamnézy byl pravidelný dietní příjem alkoholu určen na základě pohovoru lékaře s vyšetřovaným jedincem. Pro kvantifikaci konzumace alkoholu byly použity následující ekvivalenty obsahu alkoholu v nápojích: 20 g alkoholu = 0,5 l piva = 0,2 l vína = 0,05 lihoviny. U každého jedince byla zjištěna hmotnost, výška, obvod pasu a boků, a vypočten body mass index (BMI) a poměr obvodu pasu k obvodu boků (WHR).

Studie byla schválena Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice a všichni zúčastnění podepsali informovaný souhlas.

Biochemické analýzy

Všechny rutinní biochemické parametry byly stanoveny standardním způsobem na automatickém analyzátoru (Modular PPE; Roche, Švýcarsko). Stanovení byla provedena po nočním lačnění v séru z ranního odběru venózní krve.

Jako markery oxidačního stresu byly zvoleny produkty pokročilé glykace proteinů (AGEs) a produkty pokročilé oxidace proteinů (AOPP). AGEs byly stanoveny spektrofotometricky (excitace při 350 nm, emise při 435 nm) v séru zředěném fosfátovým pufrém podle Henleho (12) a Muncha (13) (spektrofotometer Fluoromax-3, Jobin Yvon Horiba, USA) a jsou vyjádřeny v arbitrárních jednotkách (AU).

AOPP byly stanoveny spektrofotometricky podle Witkové–Saratové (14). Na mikrotitrační destičku bylo naneseno 200 μ l séra zředěného 1:5 fosfátovým pufrém o pH 7,4, 200 μ l chloraminu T (0–100 μ mol/l) pro kalibraci a 200 μ l fosfátového pufru jako slepý vzorek. Po přidání 10 μ l 1,16 mol/l jodidu draselného a 20 μ l kyseliny octové byla změřena absorbance při 340 nm (fotometr Multiskan Ascent, LabSystems, Finsko). Koncentrace AOPP byla vztažena ke kalibrátoru a vyjádřena v μ mol/l.

Statistická analýza

Pro statistickou analýzu byli muži rozděleni do 4 skupin podle pravidelného týdenního příjmu alkoholu trvajícím alespoň 6 měsíců (skupina 0: <70 g; skupina 1: 70–210 g; skupina 2: 211–420 g; skupina 3: >420 g alkoholu/týden).

Výsledky jsou prezentovány jako průměr \pm SD u normálních distribucí, nebo jako medián a 25–75% percentilové rozmezí, pokud data nebyla normálně rozložena. Pro komparaci aritmetických průměrů mezi skupinami byl použit t-test a pro mediány neparametrický Mann-Whitney Rank Sum test. Rozdíly prevalencí byly testovány χ -kvadrátem. Asociace mezi proměnnými byla měřena jednoduchou lineární regresí, lognormální distribuce byly podle potřeb transformovány.

Za statisticky kritickou jsme považovali hodnotu $p=0,05$.

VÝSLEDKY

Základní osobní (konzumace alkoholu, kuřáctví), antropometrické (BMI, WHR), dietní (celkový energetický příjem, příjem alkoholu) a laboratorní ukazatele vyšetřovaných jedinců rozdělených do čtyř skupin podle průměrného týdenního příjmu alkoholu jsou uvedeny v tabulce 1.

Ve skupině abuzérů alkoholu (skupiny 3 a 4) bylo téměř dvakrát více aktivních kuřáků než ve skupině ve skupině s žádným a mírným příjmem alkoholu (19,2 % vs. 10,5 %) (tab. 1). Celkově nízká prevalence kouření v celém vyšetřovaném souboru byla 12,7 %, proto rozdíly v četnosti kuřáctví mezi skupinami nepřekračovaly kritickou mez statistické významnosti.

Byl zjištěn přímo úměrný a silný lineární vztah mezi příjmem alkoholu a celkovým energetickým příjmem, stejně tak

Tab. 1. Vliv průměrné týdenní konzumce alkoholu na některé metabolické a kardiovaskulární rizikové faktory u mužů středního věku

Rizikové faktory/analyty	týdenní kosumpce akoholu g/týden p				hodnota
	skupina 0 <70 (n=27)	skupina 1 70–210 (n=49)	skupina 2 211–420 (n=12)	skupina 3 >420 (n=14)	
alkohol (g/den) medián a rozsah	0,7 (0–9,9)	18,7 (10–30)	44,3 (31–60)	71,4 (61–131)	–
věk (roky)	39,3±11	38,0±11	43,5±10	38,8±13	>0,05
kouření (%)	11,1	10,2	25	14,3	>0,05
celkový energetický příjem (MJ/d)	10,2±1,9	11,4±2,0	10,7±2,0	12,4±2,0	0,0007*
energetický příjem z alkoholu (% celkového energet. příjmu)	0,2 (0–1,4)	4,2 (3,2–6,3)	12,4 (9,4–15,1)	16,5 (14,5–21,3)	–
BMI	24,7±3,5	25,3±3,1	26,4±2,9	27,4±3,9	0,028*
WHR	0,88±0,06	0,88±0,05	0,91±0,07	0,93±0,08	0,086*
systolický TK (mmHg)	126±15	119±13	120±17	129±14	0,040**
diastolický TK (mmHg)	82±8	79±8	81±10	86±7	0,011**
urea (mmol/L)	5,0±1,2	5,1±1,1	4,7±0,8	5,0±1,6	>0,05
kreatinin (μmol/L)	96,5±13	93,6±12	89,1±7	94,8±15	>0,05
kyselina močová μmol/L)	334±50	338±62	386±66	402±80	0,002**
ALT (μkat/L)	0,40 (0,34–0,49)	0,41 (0,33–0,57)	0,42 (0,34–0,58)	0,51 (0,3–0,66)	>0,05
GMT (μkat/L)	0,37±0,18	0,40±0,20	0,50±0,24	0,88±0,76	0,003*
albumin (g/L)	47,4±1,8	47,9±2,6	47,2±2,1	48,8±3,1	>0,05
bilirubin (μmol/L)	11,2 (9,4–14,6)	13,1 (10,9–21,2)	11,3 (9,6–19,3)	16,2 (12,6–21,6)	>0,05
celkový cholesterol (mmol/L)	4,93±0,8	4,91±0,9	5,67±0,7	5,57±0,91	0,017**
LDL cholesterol (mmol/L)	2,95±0,77	2,85±0,75	3,38±0,58	3,12±0,81	>0,05
HDL cholesterol (mmol/L)	1,45±0,33	1,55±0,31	1,49±0,27	1,68±0,39	0,052*
apoB (g/L)	1,04±0,25	0,94±0,24	1,18±0,22	1,16±0,28	0,005**
apoA1 (g/L)	1,31±0,18	1,40±0,20	1,44±0,17	1,51±0,20	0,003*
apoB/apoA1	0,81±0,25	0,68±0,21	0,85±0,24	0,77±0,18	>0,05
triglyceridy (mmol/L)	1,05 (0,81–1,48)	0,99 (0,80–1,29)	1,50 (1,17–2,29)	1,46 (1,13–1,94)	0,005**
Fe (μmol/L)	19,2±6,2	21,1±6,8	22,2±5,7	23,6±7,5	0,054*
ferritin (μg/L)	49 (18–87)	109,2 (57–177)	107,2 (78–168)	107,2 (87–214)	0,003*
AOPP (μmol/L)	79,0 (65–105)	74,9 (56–88)	92,1 (63–117)	87,6 (70–111)	0,076**
AGEs (KAU)	364 (308–427)	340 (308–378)	378 (315–398)	431 (393–460)	0,001**

Data jsou uvedena jako průměr±SD nebo medián a 25–75 %, pokud nejsou normálně rozložena.

* skupina 0 vs. 3, ** skupina 1 vs. 3

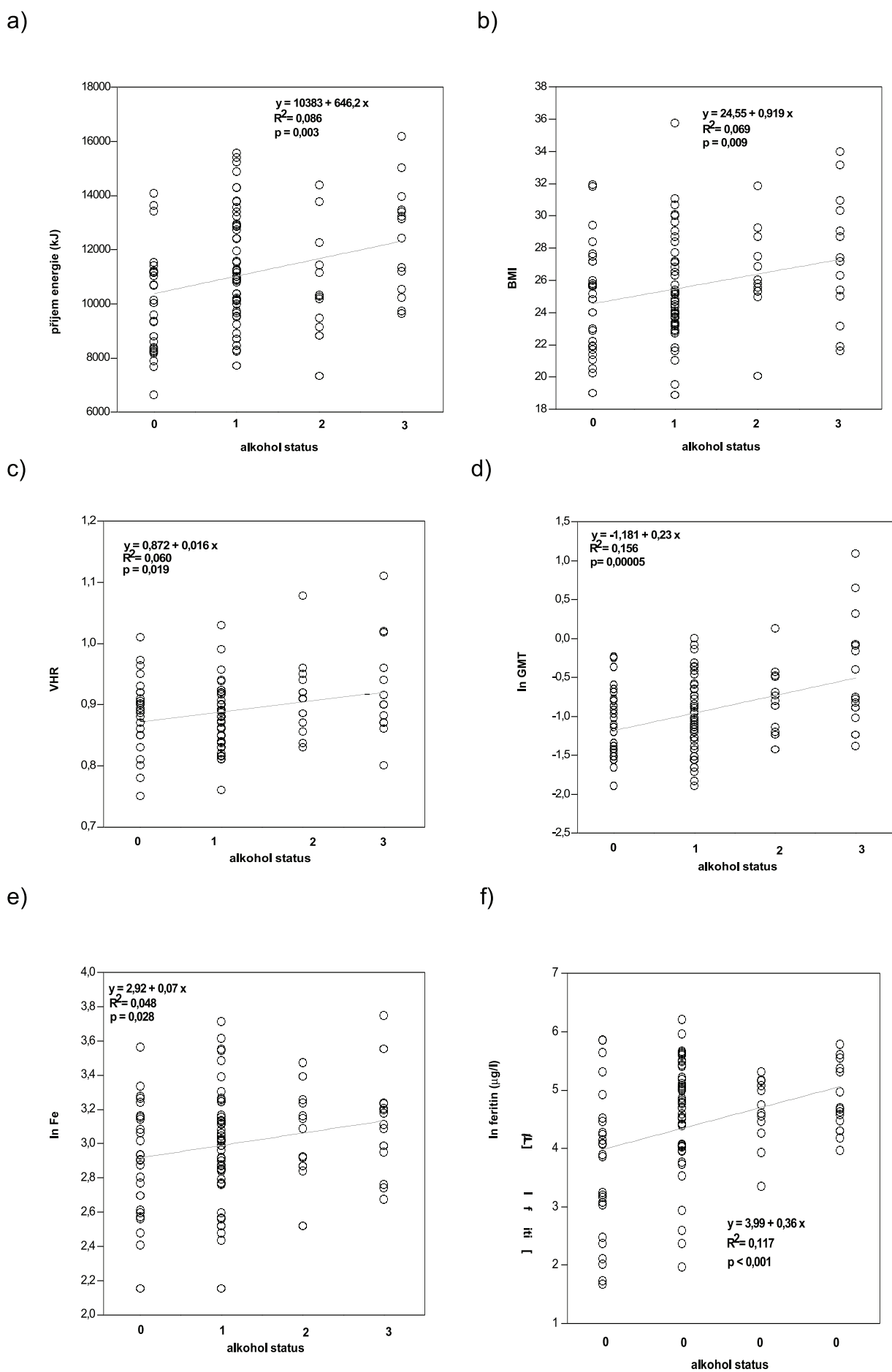
jako BMI a WHR (tab. 1, obr. 1a–c). Medián energetického příjmu pocházejícího z konzumce alkoholu byl ve skupinách abuzérů 12,4 % a 16,5 % celkového denního energetického příjmu (tab. 1).

Podobné lineární vztahy k dietnímu příjmu alkoholu jsme našli také pro aktivitu GMT a hladiny železa, ferritinu a kyseliny močové v séru (tab. 1, obr. 1d–f, obr. 2a), stejně tak jako pro HDL cholesterol a apolipoprotein A1 (obr. 2b,c), ve shodě se známým působením alkoholu na elevaci HDL cholesterolu. Elevace sérových triglyceridů (nad 1,7 mmol/L) byla zjištěna u téměř 17 % jedinců s výrazně vyšší prevalencí u abuzérů alkoholu (11 % vs. 35 % ve skupinách 0+1 vs. 2+3, p=0,09). Nízké hladiny HDL cholesterolu (pod 1 mmol/L) byly zjištěny u 4 jedinců (4 %), avšak pouze ve skupinách 0 a 1 (4 % vs. 0 % ve skupinách 0+1 vs. 2+3, p=0,39). Zvýšené hladiny apolipoproteinu B100 (nad 1,23 g/L) byly pozorovány u 18 % jedinců, opět s výrazně vyšší prevalencí u abuzérů alkoholu (12 % vs. 35 % ve skupinách 0+1 vs. 2+3, p=0,14).

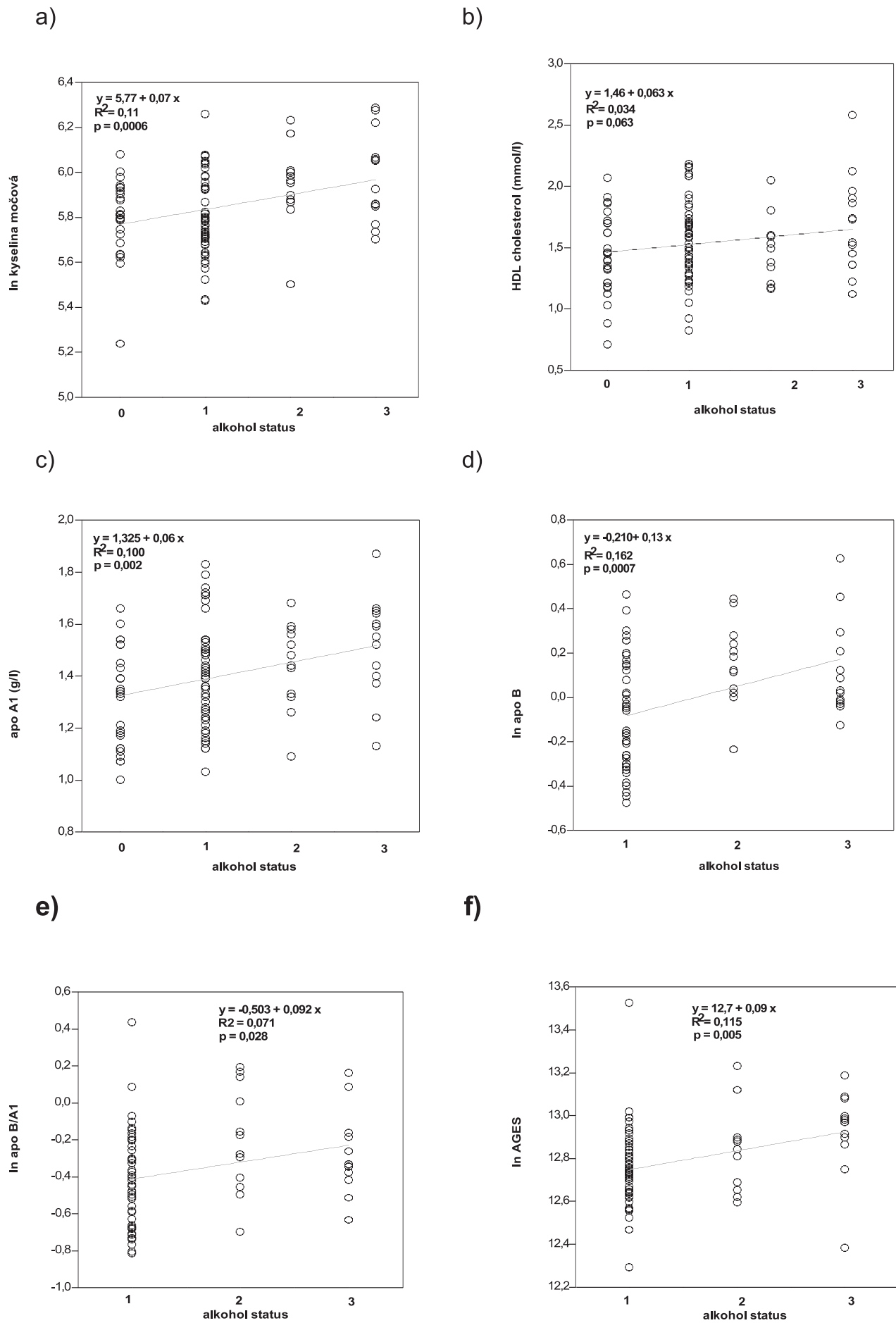
Vztah mezi příjmem alkoholu a hladinami LDL cholesterolu, apolipoproteinu B, poměru apoB/apoA1, triglyceridů a vyšetřovaných markerů oxidačního stresu (AGEs a AOPP), stejně tak jako systolickým a diastolickým tlakem vykazoval tvar písmene „J“. Nejnížší, a tedy nejméně rizikové hodnoty těchto ukazatelů dosahovali muži s mírným dietním příjmem alkoholu (tab. 1, obr. 2d–f). Mezi vyšetřovanými skupinami nebyly zjištěny rozdíly v hladinách sérového homocysteinu, podobně se skupiny nelišily ani velikostí červených krvinek.

DISKUZE

Výsledky studie provedené u zdravých mužů poukazují na významný vztah mezi příjmem alkoholu a rizikovými faktory pro rozvoj kardiovaskulárních nemocí a diabetes mellitus, či komponentami metabolického syndromu. V klinické hepatologii v současnosti striktně odlišujeme alkoholové a nealkoholové poškození jater. Úzus alkoholu do



Obr. 1. Vztah mezi příjmem alkoholu a jednotlivými rizikovými faktory pro metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění



Obr. 2. Vztah mezi příjmem alkoholu a jednotlivými rizikovými faktory pro metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění

40 g/den je u mužů obecně považován za pro játra bezpečný, vyšší konzumpce již představuje značné riziko rozvoje jaterní léze (15). U pacientů s alkoholovým poškozením jater jsou však velmi často přítomny i rizikové faktory pro NAFLD, tedy vysoký kalorický příjem, nadváha (16) nebo dyslipidémie (17). Výskyt těchto rizikových faktorů, avšak u ještě zdravých mužů s abúzem alkoholu, jsme zaznamenali i v naší studii (tab. 1, obr. 1 a 2). Ačkoli úzus alkoholu vede obecně k elevaci HDL cholesterolu, je tento pozitivní efekt pravděpodobně eliminován nejen současnou elevací LDL cholesterolu a triglyceridů, ale i působením dalších rizikových metabolických faktorů, například vyššími hladinami kyseliny močové, elevací aktivit jaterních enzymů, či zvýšeným oxidačním stresem. Koncentrace kyseliny močové v séru velmi dobře koreluje s výskytem obezity i abúzem alkoholu, ale také s hypertriglyceridemií vznikající v důsledku zvýšené lipogeneze, a hyperurikémie je významným prognostickým markerem arteriální hypertenze a diabetes mellitus (18). Z poslední doby jsou k dispozici epidemiologické údaje o nepříznivém vlivu vyšších aktivit jaterních transamináz, ale i GMT na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, dokonce v rámci uznávaných fyziologických rozmezí hodnot aktivit těchto enzymů (8–10,19). Přitom aktivita transamináz (ALT i AST) i GMT úzce koreluje s abúzem alkoholu, ale také s BMI (20, 21). Aktivita GMT v séru, jednoho z hlavních markerů abúzu alkoholu, je navíc v těsném vztahu se stupněm zánětu i oxidačního stresu (22) a s obezitou (23, 24). Současně je aktivita GMT velmi silným nezávislým prediktorem vzniku diabetu (23–26), arteriální hypertenze (23, 27), dyslipidémie (28), metabolického syndromu (23, 25) a ischemické choroby srdeční (29, 30), což poukazuje na společné patofyziologické mechanismy nealkoholového i alkoholového poškození jater.

Dalšími nepříznivými faktory podílejícím se na potenciálně zvýšeném riziku rozvoje metabolického syndromu a kardiovaskulárních chorob u jedinců s abúzem alkoholu jsou vazopresorické účinky alkoholu (31). Podobně nepříznivě působí pravděpodobně i elevace hladin železa a ferritinu uplatňující se v patogenezi oxidačního stresu (32), které jsou některými autory považovány za důležité rizikové faktory ischemické choroby srdeční (32, 33) i metabolického syndromu (34). Současně také existuje úzký vztah mezi zásobami železa v organismu a sérovými hladinami kyseliny močové, výše diskutovaného rizikového faktoru pro metabolický syndrom a aterosklerózu (35).

Protektivní účinky mírného a pravidelného užívání alkoholu na kardiovaskulární systém u zdravé populace jsou dobře dokumentovány. Podobně je doložen negativní vliv vyššího příjmu alkoholu na kardiovaskulární morbiditu i mortalitu (3). Je příznačné, že i v naší studii zcela klinicky zdravých jedinců byl pozorován nelineární vztah tvaru „J“ mezi konzumpcí alkoholu a řadou kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako jsou krevní tlak, hladiny celkového i LDL cholesterolu, apolipoproteinu B i poměru apoB/apoA1, či vyšetřovanými markery oxidačního stresu (36). Nalezený vztah mezi konzumpcí alkoholu a hladinami produktů pokročilé glykooxidace proteinů v séru navíc potvrzuje výsledky předchozích studií (37).

Prevalence kouření v našem souboru byla více než dvakrát nižší, než je naše očekávaná populační prevalence kouření

tabáku (38), což je patrně důsledkem výběru klinicky zdravých osob.

Z naší studie tedy vyplývá, že se alkohol může podstatně podílet na celkovém energetickém příjmu možná až u čtvrtiny klinicky zdravých mužů. Podíl přijaté energie z alkoholu by mohl, kromě jeho prokazatelných toxických vlivů, představovat hnací motor prohlubování rizikového profilu a progresu dosud subklinických stavů směrem k expresi metabolického syndromu, jaterního poškození, manifestaci diabetu a jejich klinických komplikací.

Předkládaná studie má svá omezení, protože byla provedena jako průřezová prevalenční, a proto výrok o možné kauzální vazbě mezi dietním příjmem alkoholu a rozvojem rizikového profilu jaterních, metabolických a kardiovaskulárních onemocnění by byl nespolehlivý. Úlohu pozorovaných variací by mohla lépe objasnit prospektivní studie. Ačkoli se tedy jedná o studii explorativní povahy, která nekontrolovala působení např. genetických zavádějících faktorů, z preventivního hlediska může být inspirující. Ukazuje totiž, že u ještě klinicky zcela zdravých mužů mohou existovat zřetelné asociace mezi dietním příjmem alkoholu a kardiovaskulárními rizikovými faktory či komponentami metabolického syndromu. V tomto kontextu a vzhledem k epidemickému výskytu metabolického syndromu a diabetes mellitus v naší populaci je pochopení mechanismů, jimiž působí konzumovaný alkohol, důležité.

Zkratky

AGEs	– produkty pokročilé glykace proteinů
ALT	– alaninaminotransferáza
AOPP	– produkty pokročilé oxidace proteinů
ASH	– alkoholová steatohepatitida
AST	– aspartátaminotransferáza
AU	– arbitrární jednotky
BMI	– body mass index
GMT	– γ -glutamyltransferáza
NASH	– nealkoholová steatohepatitida
NAFLD	– nealkoholová steatóza jater (non-alcoholic fatty liver disease)
WHR	– poměr obvodu pasu k obvodu boků

LITERATURA

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Drink Trends 2003 http://www.who.int/substance_abuse/publications/globalstatusreportalcoholprofiles/en/index.html (dosaženo dne: 18. 12. 2006).
2. Spies, C. D., Sander, M., Stangl, K. et al.: Effects of alcohol on the heart. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2001, 7, s. 337-343.
3. Kannel, W. B., Ellison, R. C.: Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin. Chim. Acta*, 1996, 15, 246, s. 59-76.
4. Salaspuro, M.: Epidemiological aspects of alcoholic liver disease, ethanol metabolism, and pathogenesis of alcoholic liver injury. In: *Oxford Textbook of Hepatology*, Eds: Bircher, J., Benhamou, J. P., McIntyre, N. et al. London, Oxford University Press, 1999, s. 1157-1184.
5. Chitturi, S., Farrell, G. C., George, J.: Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: future shock? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, 19, s. 368-374.
6. Burke, A., Lucey, M. R.: Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, s. 686-693.

7. **Ayata, G., Gordon, F. D., Lewis, W. D. et al.:** Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum. Pathol.*, 2002, 33, s. 1098-1104.
8. **Schindhelm, R. K., Diamant, M., Dekker, J. M. et al.:** Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2006, 22, s. 437-443.
9. **Schindhelm, R. K., Dekker, J. M., Nijpels, G. et al.:** Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: A 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis*, 2006 (v tisku).
10. **Ioannou, G. N., Weiss, N. S., Boyko, E. J. et al.:** Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*, 2006, 43, s. 1145-1151.
11. **Ioannou, G. N., Boyko, E. J., Lee, S. P.:** The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, s. 76-82.
12. **Henle, T., Deppisch, R., Beck, W. et al.:** Advanced glycated end products (AGE) during haemodialysis treatment: discrepant results with different methodologies reflecting the heterogeneity of AGE compound. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14, s. 1968-1975.
13. **Munch, G., Keis, R., Wessels, A. et al.:** Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997, 35, s. 669-677.
14. **Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillere-Blandin, C. et al.:** Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.*, 1996, 49, s. 1304-1313.
15. **Savolainen, V. T., Liesto, K., Mannikko, A. et al.:** Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1993, 17, s. 1112-1117.
16. **Capristo, E., Miele, L., Forgiione, A. et al.:** Nutritional aspects in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2005, 9, s. 265-268.
17. **Marchesini, G., Babini, M.:** Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Minerva Cardioangiol.*, 2006, 54, s. 229-239.
18. **Nakanishi, N., Okamoto, M., Yoshida, H. et al.:** Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur. J. Epidemiol.*, 2003, 18, s. 523-530.
19. **Jousilahti, P., Vartiainen, E., Alho, H. et al.:** Opposite associations of carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase with prevalent coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, s. 817-821.
20. **Lee, D. H., Ha, M. H., Christiani, D. C.:** Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity-a 4-year follow-up study. *Int. J. Epidemiol.*, 2001, 30, s. 766-770.
21. **Salvaggio, A., Periti, M., Miano, L. et al.:** Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clin. Chem.*, 1991, 37, s. 720-723.
22. **Bo, S., Gambino, R., Durazzo, M. et al.:** Associations between gamma-glutamyl transferase, metabolic abnormalities and inflammation in healthy subjects from a population-based cohort: a possible implication for oxidative stress. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11, s. 7109-7117.
23. **Lee, D. H., Silventoinen, K., Jacobs, D. R. Jr. et al.:** gamma-Glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes: observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, s. 5410-5414.
24. **Kim, D. J., Noh, J. H., Cho, N. H. et al.:** Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diabet. Med.*, 2005, 22, s. 1134-1140.
25. **Meisinger, C., Lowel, H., Heier, M. et al. and KORA Study Group:** Serum gamma-glutamyltransferase and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *J. Intern. Med.*, 2005, 258, s. 527-535.
26. **Nakanishi, N., Suzuki, K., Tatara, K.:** Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*, 2004, 27, s. 1427-1432.
27. **Lee, D. H., Ha, M. H., Kim, J. R. et al.:** Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure. A four year follow-up study. *Ann. Epidemiol.*, 2002, 12, s. 90-96.
28. **Nikkari, S. T., Koivu, T. A., Kalela, A. et al.:** Association of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and gamma-glutamyl-transferase (GGT) with serum lipid profile in the Finnish population. *Atherosclerosis*, 2001, 154, s. 485-492.
29. **Lee, D. H., Silventoinen, K., Hu, G. et al.:** Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur. Heart J.*, 2006, 27, s. 2170-2176.
30. **Meisinger, C., Doring, A., Schneider, A., Lowel, H. and KORA Study Group:** Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis*, 2006, 189, s. 297-302.
31. **Huntgeburth, M., Ten Freyhaus, H., Rosenkranz, S.:** Alcohol consumption and hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2005, 7, s. 180-185.
32. **You, S. A., Wang, Q.:** Ferritin in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta*, 2005, 357, s. 1-16.
33. **Meyers, D. G.:** The iron hypothesis-does iron cause atherosclerosis? *Clin. Cardiol.*, 1996, 19, s. 925-929.
34. **Jehn, M., Clark, J. M., Guallar, E.:** Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*, 2004, 27, s. 2422-2428.
35. **Ghio, A. J., Ford, E. S., Kennedy, T. P., Hoidal, J. R.:** The association between serum ferritin and uric acid in humans. *Free Radic. Res.*, 2005, 39, s. 337-342.
36. **Connor J.:** The life and times of the J-shaped curve. *Alcohol Alcohol.*, 2006, 41, s. 583-584.
37. **Kalousová, M., Zima, T., Popov, P. et al.:** Advanced glycation end-products in patients with chronic alcohol misuse. *Alcohol Alcohol.* 2004, 39, s. 316-320.
38. **Králíková E., Kozák J. T.:** Tobacco control in the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health.*, 2000, 8, s. 74-76.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR GIGH 0472-00-3-846.

PŮVODNÍ PRÁCE

Praktické aspekty a reálný klinický význam sledování t(14;18) v periferní krvi pacientů s folikulárním lymfomem

¹Janíková–Obořilová A., ¹Mayer J., ¹Dvořáková D., ¹Mejstřík P., ¹Navrátil M.,
¹Vášová I., ²Křen L., ³Matuška M.

¹Interní hematologická klinika FN, Brno

²Patologicko-anatomický ústav FN, Brno

³Onkologické oddělení FN, Ostrava

ABSTRAKT

Východisko. Stanovit praktický význam sledování t(14;18) v periferní krvi u folikulárního lymfomu.
Metody a výsledky. K detekci t(14;18) u 115 pacientů s folikulárním lymfomem jsme využili metod: FISH, dvoukolové nested a multiplex PCR vzorků krve, dřene a uzlin. Pacienty s přestavbou MBR jsme sledovali kvantitativně real-time PCR. Intervaly testování t(14;18) v krvi byly během léčby 1 měsíc, po jejím ukončení první rok 2–3 měsíce, dále 4–6 měsíců. Pacienti byli v identických intervalech klinicky vyšetřeni, byl prováděn pravidelný restaging CT/PET. Klinický a „molekulární“ průběh byl porovnáván u každého pacienta zvlášť. Celkový záchyt t(14;18) bez ohledu na tkáň a metodu byl 97 %, přičemž FISH byla efektivnější oproti PCR (95 % vs. 72 %). V uzlinách byl naměřen významně vyšší počet kopií oproti dřeni ($p=0,036$) a krvi ($p=0,014$); 46/115 (40 %) pacientů bylo pozitivních pro MBR, u 33 z nich jsme sledovali dlouhodobě chování t(14;18) v periferní krvi (>6 měsíců, medián 33 měsíců). U 20/33 (61 %) nemocných korelovala molekulární i klinická odpověď, 7/33 (21 %) klinicky zrelabovalo v trvalé molekulární remisi. V případech 7 molekulárních relapsů jsme zjistili velmi krátký interval (0–5 měsíců, medián 3 měsíce) do klinického relapsu. Nebylo možné stanovit „prahovou kvantitu“ klinicky významného molekulárního relapsu. Trvalá molekulární remise byla asociována s trvalou klinickou remisí asi u 60 %, trvalá molekulární aktivita znamenala klinický relaps u 86 % nemocných.

Závěry. Translokace t(14;18) je vysoce asociována s folikulárním lymfomem. Monitorování t(14;18) RQ PCR je v běžné praxi možné jen u části pacientů. I když lze pozorovat určitou korelaci klinické a molekulární odpovědi, sledování t(14;18) v periferní krvi má pro konkrétního pacienta jen omezený prognostický význam a nelze dle těchto výsledků řídit léčbu.

Klíčová slova: folikulární lymfom, t(14;18), bcl-2/IgH.

ABSTRACT

Janíková–Obořilová A., Mayer J., Dvořáková D. et al.: Practical Aspects and Clinical Value of t(14;18) Monitoring in Peripheral Blood of the Follicular Lymphoma Patients

Background. Evaluation of practical value of monitoring t(14;18) in peripheral blood in follicular lymphoma.

Methods and Results. t(14;18) was tested in 115 follicular lymphoma patients by methods: FISH, nested and multiplex PCR of blood, bone marrow and lymph node specimens. We tested the patients with rearrangement MBR quantitatively by real-time PCR. Testing intervals of t(14;18) in peripheral blood were 1 month during treatment, 2–3 months during the first year after the end of treatment, then every 4 to 6 months. Patients were clinically examined in the same intervals and regular restaging was done by CT/PET. Each patient was evaluatee separately. Total detection of t(14;18) was 97 % regardless tissue and methods of detection, FISH was superior to PCR (95 % vs 72 %). The higher number of copies were observed in lymph nodes in comparison to bone marrow ($p=0,036$) and peripheral blood ($p=0,016$); 46/115 (40 %) patients were positive for MBR, we followed up behaviour of t(14;18) in peripheral blood in 33 of them in long intervals (>6 months, med. 33 months). Molecular and clinical courses correlated in 20/33 (61 %) patients, 7/33 (21 %) clinically relapsed in lasting molecular remission. We found very short interval to clinical relaps in 7 cases of molecular relapses (0–5 months, median 3 months). We could not define “threshold quantity” of clinically important molecular relaps. Lasting molecular remission was associated with clinical in about 60 % cases; lasting molecular activity corresponded with clinical relaps in 86 % patients.

Conclusions. t(14;18) is highly associated with follicular lymphoma. In practice, monitoring of t(14;18) is feasible only in part of patients. Even if there is some correlation of clinical and molecular course,

monitoring of t(14;18) in blood bears only limited prognostic value for the concrete patient. The treatment of patient can not be accomplished on the basis of these results only.

Key words: follicular lymphoma, t(14;18), bcl-2/IgH.

Ja.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 374–381.

Folikulární lymfom (FL) je jeden z nejčastějších podtypů maligních lymfomů, který se podílí cca 25 % na výskytu všech lymfomů v dospělé euroamerické populaci (1).

S výjimkou vzácných lokalizovaných stadií je FL konvenční léčbou nevyléčitelný. Rozvinuté onemocnění je charakterizováno indolentním průběhem a opakovanými relapsy, které jsou důsledkem neúčinnosti léčebných postupů eradikovat maligní klon. Dlouhodobý efekt nových (a nákladných) léčebných modalit, jako jsou monoklonální protilátky, radioimunitarie a podobně je zatím nejistý. Za této situace je vítána každá spolehlivá metoda schopná předpovědět dlouhodobou účinnost takovéto léčby. Velmi zajímavým se jeví monitorování „minimální“ zbytkové choroby metodou polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR), jíž lze identifikovat maligní buňku mezi 100 000 až 1 000 000 buněk, metodika real-time PCR (RQ PCR) umožňuje navíc kvantifikaci (2). Koncepce molekulární zbytkové nemoci byla původně uvedena v hodnocení léčebné odpovědi u leukémií. Sledování bcr/abl transkriptu u chronické myeloidní leukémie je dnes standardní součástí hodnocení terapeutického efektu a molekulární relaps kritériem pro podání další léčby (3, 4). S nálezem přestavby t(14;18) u folikulárního lymfomu nic nebránilo aplikovat koncepci molekulární zbytkové nemoci také u této diagnózy. Podstatu t(14;18) a cíl PCR-analýz tvoří chimerický gen bcl-2/IgH (5, 6). Za posledních 20 let byly publikovány desítky prací zabývajících se významem cirkulujících t(14;18)-pozitivních buněk u FL. Většina autorů se shoduje na tom, že dlouhodobá molekulární negativita je sdružena s lepší prognózou a delším obdobím bez nemoci (7–10). Naopak rekurence choroby byla častěji pozorována u pacientů s perzistující pozitivitou t(14;18) (11–18). Na druhou stranu existují i práce, které neshledávají korelaci mezi klinickým průběhem a aktivitou t(14;18) v krvi (19, 20). Prognostickou hodnotu t(14;18) také poněkud rozporují výsledky studií, v nichž pacienti v dlouhodobých remisích vykazují opakovanou molekulární pozitivitu v periferní krvi (21, 22).

Cílem práce bylo zmapovat, jaký praktický význam má pro pacienty s FL sledování t(14;18). Kolik pacientů je nositelem t(14;18), kolik jich lze detekovat PCR a kolik lze dlouhodobě kvantitativně sledovat? Je sledování kvantity t(14;18) v periferní krvi dostatečně informativní? Bude možné se na základě molekulárního stavu choroby vyslovit k prognóze a měnit léčebnou strategii u konkrétního pacienta?

SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Soubor nemocných

Do sledování t(14;18) jsme zařadili všechny nemocné s histologicky ověřeným FL. Většina pacientů byla léčena polychemoterapií (FND/RFND, CHOP/RCHOP, COPP/RCOPP, COP/RCOP), někteří nemocní byli pouze sledováni a několik bylo alogenně transplantováno. V prvním kroku jsme se snažili identifikovat t(14;18).

U pacientů s typem přestavby MBR byla dlouhodobě sledována kvantita t(14;18) v periferní krvi real-time PCR (RQ PCR). Pečlivě jsme sledovali každého pacienta po stránce klinické i molekulárního vyšetření. V rámci stagingu bylo provedeno testování t(14;18) ze všech dostupných tkání (minimálně však z periferní krve a kostní dřeně). Intervaly sledování t(14;18) z periferní krve RQ PCR během léčby byly 1–2 měsíce, první rok po ukončení léčby 2–3 měsíce a dále 4–6 měsíců. Výsledky RQ PCR byly srovnány s klinickým stavem onemocnění v pravidelných intervalech (viz výše) včetně počítačové tomografie (CT) a pozitronové emisní tomografie (PET) (po ukončení léčby, dále á 4–6 měsíců). Hodnocení klinické léčebné odpovědi byla provedena dle standardních kritérií (23).

PCR metodika (nested PCR, multiplex PCR)

Obě metodiky byly použity v rámci primárního skríniku t(14;18). DNA byla izolována standardně proteinázou-K, extrakcí organickými rozpouštědly (fenol/chloroform) a precipitací etanolem. DNA byla rozpouštěna v Tris 10 mmol/L (pH 8,0). Pro zachycení bcl-2/IgH zlomových oblastí MBR a mcr jsme použili metodu dvoukolové (nested) PCR, modifikovanou podle publikovaných údajů (24, 25). V případě negativního výsledku jsme použili protokol multiplexové PCR, navržený jako standardní postup umožňující záchyt zlomových oblastí také v méně častých regionech 3' MBR a 5' mcr. Tato detekce probíhá ve třech oddělených setech celkem s 9 primery lokalizovanými v genu bcl-2 v kombinaci s jedním společným konvenčním primerem v genu JH. Při reakci se amplifikuje 100 ng genomové DNA v 35 cyklech, detekce PCR produktu probíhá po elektroforetickém rozdělení a fluorescenčním obarvení na agarózovém gelu (26).

RQ PCR

Real-time PCR detekce byla provedena technologií TaqMan sond (27) a výsledky byly normalizovány k přítomnosti genu pro lidský albumin. Primery a sonda pro bcl-2/IgH MBR oblast byly navrženy pomocí Primer Express v.2.0 software, TaqMan systém pro albumin byl publikován dříve (28). Sekvence bcl-2/IgH genu a genu pro albumin byly klonovány pomocí TA Cloning kit (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) a použity pro sestrojení standardních křivek. Normalizované hodnoty bcl-2/IgH genu byly vyjádřeny jako počet kopií bcl-2/IgH na 10⁶ buněčných ekvivalentů (CE). S každým novým odběrem u daného pacienta byl opakovaně testován i jeho předchozí odběr a toto „komparativní“ testování RQ-PCR nám umožnilo minimalizovat rozdíly, které mohly být způsobeny rozdílnou kvalitou získané DNA nebo variabilitou PCR, a zvýšit tímto přesnost kvantifikace.

Fluorescenční in situ hybridizace (FISH)

Ze vzorků byly standardním způsobem připraveny formol–parafinové bloky. Z každého bloku bylo připraveno několik tkáňových řezů, které byly umístěny na podložní skla s pozitivně nabitým povrchem (SUPERFROST PLUS) a inkubovány přes noc při 56 °C. Vlastní FISH byla provedena s využitím próby LSI IGH/BCL2 firmy Abbott/VYSIS dle návodu výrobce s drobnými modifikacemi, které uvádíme. Tkáňové řezy byly deparafinizovány xylenem. Buň-

ky v tkáni byly permeabilizovány působením HCl, NaSCN a proteolytickým natrávením pepsinem při 38 °C po dobu 30 až 35 minut. Vzorky byly fixovány paraformaldehydem a před nanesením próby byla cílová DNA denaturována působením 70% formamidu při 74 °C po dobu 7 minut. Próba byla denaturována při 74 °C po dobu 5 minut těsně před aplikací na ošetřenou tkáň. Hybridizace probíhala přes noc při 37 °C. Po vymytí próby byla jádra dobarvena pomocí DAPI. Výsledky byly odečítány na fluorescenčním mikroskopu Leica DMRXA2.

Použité statistické metody

Ke srovnání naměřených počtů kopií v různých tkáních jsme použili párový Wilcoxonův test, pro srovnání kvantitativní t(14;18) v periferní krvi v různých fázích choroby jsme použili nepárový Wilcoxonův test (Manův-Whitney). Všechny hypotézy byly hodnocené na hladině významnosti 5 %. Vzhledem k vícenásobnému použití Wilcoxonova testu ke srovnání více souborů (srovnání všech možných dvojic u tří souborů; tři testy) byla použita Bonfferoniho korekce a hladina významnosti byla upravena na 1,67 % (5/3).

VÝSLEDKY

Popis souboru

Data pocházejí od 115 pacientů s diagnostikovaným FL léčených na Interní hematologické klinice FN Brno od března 2001 do června 2006. Všichni pacienti byli testováni na t(14;18) v různých tkáních dle dostupnosti (periferní krev, kostní dřeň, lymfatická uzlina, ojediněle i jiná tkáň). Medián věku pacientů při vstupu do sledování byl 55 let, 74/115 pacientů bylo s nově diagnostikovaným onemocněním, 68/115 tvořily ženy. Pacienti měli v 85 % rozvinuté onemocnění (stadium III–IV) indolentní povahy (87 % gradus I–II). Medián sledování celé skupiny je 27 měsíců (tab. 1).

Tab. 1. Charakteristika souboru

celkový počet pacientů:	115
délka sledování:	medián 27 měsíců (1–61mės.)
věk:	medián 55 let (31–81 let)
poměr pohlaví:	muži:ženy 47:68
poměr nových dg:relapsům	74:41
zastoupení klinických stadií:	I (IE) 6 pts II (IIE) 11 pts III 28 pts IV 70 pts
B-příznaky:	s B-symptomy 40pts bez B-symptomů 75 pts
zastoupení dle gradů:	gradus I+II 100 pts gradus III 12 pts bez určení 3 pts

Záchyt t(14;18) u pacientů s folikulárním lymfomem

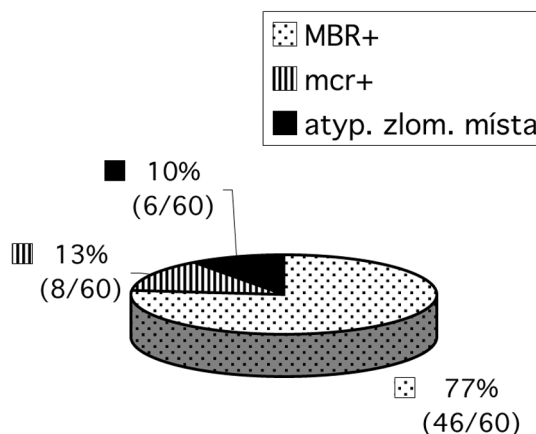
Translokaci (14;18) jsme testovali u každého pacienta více metodami (nested PCR, multiplex PCR a FISH) ve všech dostupných tkáních. Naše úvodní zkušenosti nedosahovaly totiž zdaleka záchytu t(14;18) v 85 % případů FL metodou PCR v periferní krvi, jak uváděly klasické publikace (29). Kombinací uvedených metod a s využitím všech dostupných

Tab. 2. Stanovení t(14;18) s použitím PCR technik a FISH

Metoda průkazu	testováno	+ t(14;18)	-t(14;18)
FISH tkáň uzliny	78/115 pts	74/78 (95 %)	4/78 (5 %)
PCR jen tkáň uzliny	32/115 pts	23/32 (72 %)	9/32 (28 %)
PCR krev, kostní dřeň, tkáň uzliny	111/115 pts	60/111 (54 %)	51/111 (46 %)
FISH+PCR krev, kostní dřeň, tkáň uzliny	92/115 pts	89/92 (97 %)	3/92 (3 %)

FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace, PCR – polymerázová řetězová reakce

tkání se nám podařilo identifikovat t(14;18) u 97 % (tedy u 112/115) pacientů. Zbývající 3 % t(14;18)- negativních pacientů nevybočovala klinicky nijak z rámce diagnózy (délka přežití: 10 měsíců, 42 měsíců a 21 let), v jednom případě



Graf 1. Distribuce zlomových míst t(14;18) (n = 60)

nebyla prokázána exprese bcl-2, ale naopak zvýšená exprese bcl-6.

FISH identifikovala t(14;18) u 95 % (74/78) vzorků (prakticky výhradně uzlin). PCR provedená pouze na tkáních uzlin zachytila t(14;18) asi v 72 % (23/32) vzorků, při zahrnutí dřeni i krvi byl záchyt PCR jen asi u 54 % (60/111) vzorků (tab. 2). Zlomová oblast MBR byla nalezena u 46/60 (tj. 77 %), mcr v 13 %, na ostatní takzvaná atypická zlomová místa připadá celkem 10 % (graf 1).

Rozdíly v záchytu t(14;18) PCR mezi uzlinami a ostatními tkáněmi dohromady (72 % vs. 54 %) napovídají, že krev a kostní dřeň jsou pro stanovení t(14;18) méně citlivé. Testovali jsme tedy rozdíl v záchytu t(14;18) mezi vzorky periferní krve, kostní dřevě a infiltrované uzliny. Párové vzorky byly odebrány témuž pacientovi s minimálním časovým odstupem v době stanovení diagnózy nebo relapsu. V kvalitativním srovnání 17 párových vzorků (nested PCR) byl v 16/17 případech shodný nález ve tkáni postižené uzliny, kostní dřevě i periferní krvi, pouze v 1/17 byla periferní krev a kostní dřeň PCR t(14;18) negativní zatímco v uzlině jsme t(14;18) prokázali. Analogické kvantitativní srovnání jsme provedli u 31 vzorků. Uzliny pravidelně čítaly miliony kopií

Tab. 3. Kvantitativní srovnání t(14;18) v krvi, kostní dřeni a tkáni uzliny v době rozvinuté choroby

	Nové dg+ relapsy kopie/ 10⁶ CE	jen nové dg kopie/ 10⁶ CE	jen relapsy kopie/ 10⁶ CE	Δ
lymfatická uzlina	med. 2,3x10 ⁶ (338 342–4,3x10 ⁶) n=16	med. 1,12x10 ⁶ (399 000–4,3x10 ⁶) n=7	med. 1,25x10 ⁶ (338 342–2,7x10 ⁶) n=9	ns
kostní dřeň	med. 16000 (0,0–3,6x10 ⁶) n=28	med. 13061 (0,0–913772) n=15	med. 25660 (6,6–3,6x10 ⁶) n=13	ns
periferní krev	med. 4200 (0,0–831 000) n=30	med. 3725 (45–761159) n=15	med. 8307 (0,0–831000) n=15	ns
Δuzlina/kostní dřeň	p=0,036			
Δuzlina/krev	p=0,014			
Δkrev/kostní dřeň	ns			

CE – buněčný ekvivalent, pts – pacienti

(medián 2,3x10⁶/10⁶CE), kostní dřeň desetitisíce (medián 16 000/10⁶CE) a periferní krev pouhé tisíce kopií (medián 4200/10⁶CE). Rozdíly dosáhly statistické významnosti při porovnání uzlin vs. periferní krev (p=0,014) a téměř statistické významnosti uzlin vs. kostní dřeni (p=0,036), přičemž nebyly zjištěny rozdíly mezi nově diagnostikovanými a relabovanými pacienty (tab. 3).

Sledování t(14;18) metodou RQ PCR pro oblast MBR

Pro monitorování RQ PCR (MBR) bylo vhodných pouze 46/115 MBR+ pacientů (40 %). V praxi jsme však dlouhodobě sledovali pouze 38 z nich (8 má nekompletní follow up). Charakteristika této vybrané skupiny 38 pacientů se neliší ve sledovaných parametrech od celého souboru. Medián sledování je 33 měsíců, střední věk 55 let, 25/38 pacientů jsou ženy, 23/38 jsou pacienti s nově diagnostikovaným onemocněním. Většina pacientů vstoupila do sledování s rozvinutou chorobou (35/38 stadium III+IV) a nízkým gradingem (32/38 gradus I+II) (tab. 4). Abychom zvýšili výpovědní hodnotu nashromážděných dat, srovnávali jsme pouze pacienty, jejichž follow-up byl delší než 6 měsíců (zhruba minimální doba pro podání a zhodnocení efektu primární léčby). Srovnána byla nakonec data od 33 pacientů. Při dlouhodobém kvantitativním monitorování t(14;18) ve vztahu ke klinickému průběhu jsme definovali 4 skupiny:

1. pacienti s dobře korelujícím „molekulárním“ a klinickým průběhem
2. pacienti s více-méně korelujícím „molekulárním“ a klinickým průběhem
3. pacienti se zcela nekorelujícím „molekulárním“ a klinickým průběhem
4. pacient, kterého nelze zařadit (v době relapsu nejsou k dispozici vzorky krve na RQ PCR)

Skupina 1. pacienti s dobře korelujícím „molekulárním“ a klinickým průběhem

Tento průběh jsme definovali jako shodný vývoj klinického a molekulárního chování s tím, že občasná molekulární

Tab. 4. Charakteristika skupiny pacientů dlouhodobě sledovaných RQ PCR (MBR+)

celkový počet pacientů:	38
délka sledování:	medián 33 měsíců (2-58més.)
věk:	medián 55 let (33–71 let)
poměr pohlaví:	muži:ženy 13:25
poměr nových dg:relapsům	23:15
Zastoupení klinických. stadií:	I+II 3 pts III+ IV 35 pts
B-příznaky:	s B-symptomy 13 pts, bez B-symptomů 25 pts
zastoupení dle gradů:	gradus I+II 32 pts gradus III 3 pts bez určení 3 pts

aktivita (maximálně ve dvou odběrech za sebou) při trvající klinické remisi byla možná. Korelující průběh vykazovalo 20/33 (tj. 61 %) pacientů, přičemž 3/20 nemocní molekulárně i klinicky zrelabovali a 17/20 je v trvalé klinické i molekulární remisi. U 10/17 pacientů v trvající remisi však došlo i opakovaně k izolovanému krátkodobému molekulárnímu relapsu. Medián počtu kopií v molekulárním relapsu (n=17) byl 33,2/10⁶CE (2,2–900), zatímco v době rozvinuté nemoci byl 1408/10⁶CE (0,0–8307). Rozdíly jsou na hranici statistické významnosti (p=0,05). Příklady typického průběhu této skupiny znázorňují grafy 2 A a B.

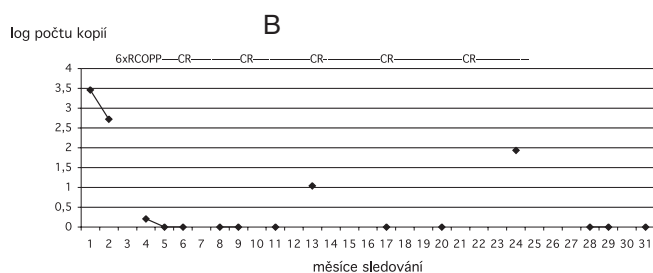
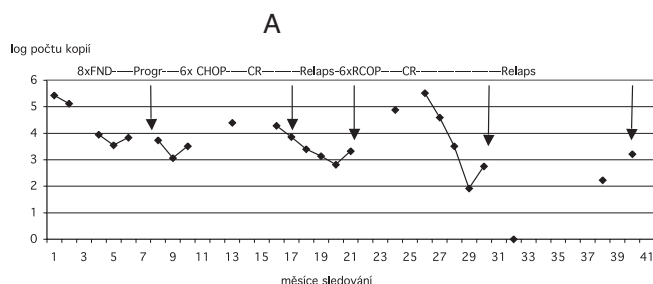
Skupina 2. pacienti s více-méně korelujícím „molekulárním“ a klinickým průběhem

U 5/33 (tj. 15%) nemocných nesplňují ani definici skupiny č. 1 ani skupiny č. 3. Jsou to 4 pacienti v dlouhodobé klinické remisi (medián sledování 23 měsíců, 12–48), kteří mají výraznou narůstající molekulární pozitivitu, a 1 pacient, který při klinicky evidentní parciální odpovědi vykazoval již nulovou aktivitu t(14;18) v periferní krvi. Medián počtu kopií u molekulárních relapsů byl 824/10⁶CE (165–1918), medián vstupních hodnot před zahájením léčby byl 2176 kopií/10⁶CE (45,3–3569). Rozdíly nejsou statisticky významné.

Tab. 5. Srovnání RQ PCR v různých fázích relapsů

	Vstupní počty kopií/10 ⁶ CE	počty kopií/10 ⁶ CE při molekulárním relapsu	počty kopií/10 ⁶ CE při relapsu dle CT, PET...	počty kopií/10 ⁶ CE při klinicky evidentním relapsu
skupina v CR s izolovanými molekulárními relapsy (n = 10)	med. 1408 (0,0–8307)	med. 33,2 (2,0–900)	–	–
skupina v CR s vysokou molekulární aktivitou (n = 4)	med. 2176 (45,3–3569)	(165–1918) med. 824	–	–
skupina s molekulárním i klinickým relapsem (n=7)	med. 266 468 (45–1,18x10 ⁶)	med. 132 (2,2–1981)	med. 142,7 (48–15382)	med. 2072 (54–14382)
Δ	ns	ns	–	–

ns – statisticky nevýznamné, CR – kompletní remise, CE – buněčný ekvivalent, PET – pozitronová emisní tomografie

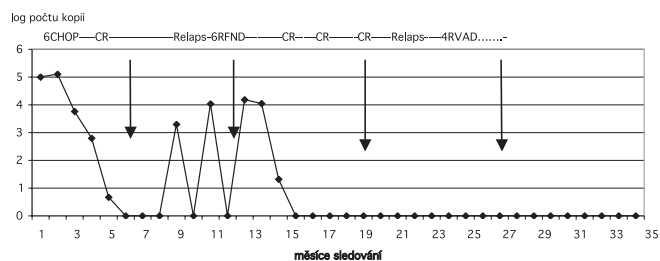


Graf 2. Příklad pacienta skupiny 1

A. s dobrou korelací molekulární a klinické odpovědi

B. s izolovanými molekulárními relapsy

CR – kompletní remise, Progr – progresse, CHOP – cyklofosfamid, adriamycin, vinkristin, prednison, RCOP – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison, RCOPP – rituximab, cyklofosfamid, prokarbazin, prednison, FND – fludarabin, mitoxantron, dexametazon



Graf 3. Příklad pacienta skupiny 3

CR – kompletní remise, CHOP – cyklofosfamid, adriamycin, vinkristin, prednison, RFND – rituximab, fludarabin, mitoxantron, dexametazon, RVAD – rituximab, vinkristin, adriamycin, dexametazon

Skupina 3. pacienti se zcela nekorelujícím „molekulárním“ a klinickým průběhem

Takto hodnoceno bylo 7/33 (tj. 21 %) nemocných s prokázaným klinickým relapsem při trvající absolutní molekulární negativitě. Ve 3/7 případech byla provedena biopsie uzliny s histologickým ověřením relapsu a molekulárním průkazem t(14;18) v infiltrované uzlině (PCR, RQ PCR) (graf 3).

Analýza vztahu molekulárního a klinického relapsu

Celkem jsme hodnotili 44 příhod do progresse/relapsu (EFP) u 33 nemocných. Trvalá molekulární remise (nulová RQ PCR) byla asociována v 8/14 případech s dlouhodobou CR ale i v 6/14 s relapsem! Trvalá molekulární aktivita byla velmi silně asociována s klinickým relapsem ve 12/14 případech.

U 7 epizod, kde molekulární relaps předcházel klinickému, jsme sledovali vzájemný časový posun a také jsme porovnávali dynamiku a sílu molekulární aktivity. Molekulární relaps jsme stanovili jako aktivitu nad 0 u pacienta v molekulární remisi, klinický relaps byl stanoven buď klinickým nálezem, nebo paraklinickým vyšetřením (PET, CT, flowcytometrie). Medián doby mezi stanovením molekulárního a klinického relapsu byl 3 měsíce (0–5 měsíců). Medián kopií v molekulárním relapsu byl 132/10⁶CE (2,2–1981), v době příslušného klinického relapsu 2072 kopií/10⁶CE. Medián vstupního počtu kopií těchto pacientů byl 270 000/10⁶CE. Nebyl zjištěn rozdíl v kvantitě molekulárního relapsu u pacientů v trvalé remisi (medián 33,2/10⁶CE) vs. pacientů s následným klinickým relapsem (medián 132/10⁶CE), tudíž nelze stanovit „prahovou“ hodnotu klinicky významného molekulárního relapsu (tab. 5).

DISKUZE

Na základě výsledků konstatujeme, že t(14;18) je typická přestavba pro folikulární lymfom (v 97 %), otázkou však stále zůstává, jak je tomu s její specifitou. Z literatury i z vlast-

ních pozorování víme, že t(14;18) je možné nalézt u různých lymfoproliferací (např. chronická lymfatická leukémie) u „zdravých“ dobrovolníků i pacientů s neoplastickým onemocněním (29–34).

Nejúspěšnější způsob identifikace t(14;18) je FISH z tkáňně uzliny (95 %). Podobné výsledky publikovali i jiní autoři (35, 36). Translokaci t(14;18) se nám nepodařilo nalézt pouze u 3 % nemocných, přičemž v jednom případě byla prokázána zvýšená exprese bcl-6. I tyto ojedinělé nálezy alternativní přestavby (například 3q27) jsou v souladu s publikovanými údaji (37–39). My jsme však na rozdíl od jiných autorů žádné rozdíly v biologickém chování uvedených t(14;18)-negativních pacientů nepozorovali.

Dvoukolovou nested PCR a multiplex PCR jsme zachytili t(14;18) u 50–70 % pacientů v závislosti na typu tkáň. Distribuce zlomových míst i procento identifikace t(14;18) odpovídají údajům z literatury (9, 15, 19, 24, 40). Biologická povaha této přestavby (délka, variabilita zlomových míst a mutace) není totiž zcela optimální pro použití standardních PCR metod, podrobně viz přehledný článek A. Obořilové (41). PCR patří k poměrně nákladným laboratorním vyšetřením vyžadující solidní intelektuální a technické zázemí. Jejich přesnost je unikátní a vývoj nových modifikací přináší další posun a rozšíření využití. Domníváme se, že s využitím nových modifikací by bylo možné monitorovat molekulárně až 100 % pacientů s FL. Výsledky naší práce na pečlivě vybrané skupince pacientů poslouží také rozhodnutí, zda v dalších snahách tímto směrem pokračovat, nebo je naopak modifikovat či zcela ukončit.

Dlouhodobě jsme srovnávali kvantitu t(14;18) v periferní krvi s klinickým průběhem u 33 MBR+ pacientů. U 61 % konstatujeme dobrou korelaci molekulární i klinické odpovědi. Pozoruhodný je výskyt „molekulárních relapsů“, které se spontánně objevují a mizí a pro které nemáme uspokojivé vysvětlení. Může jít o analogii klinických relapsů a spontánních remisí, kterými je toto onemocnění charakteristické (42). V době molekulárního relapsu byly počty kopií významně nižší než v době rozvinuté choroby, avšak nebylo možné stanovit prahovou hodnotu předpovídající klinický relaps.

U 21 % pacientů jsme pozorovali evidentní relaps, zatímco aktivita t(14;18) v periferní krvi byla 0. Ve třech případech jsme provedli kromě histologické konfirmace i RQ PCR přímo z uzlin, kde byly nalezeny miliony kopií t(14;18). Tato pozorování svědčí o tom, že využití molekulárního monitoringu v krvi u pacientů s FL má své zásadní limity. Jak je patrné i z klinické praxe, FL je navzdory konzistentní histologické definici heterogenním onemocnění, někdy více připomínající solidní nádor, jindy zase leukémii. Je možné, že právě tato vlastnost je příčinou rozporupných výsledků našeho sledování i jiných studií.

Poměrně překvapujícím bylo zjištění, jak krátký je interval mezi záchytem molekulárního a klinického relapsu (medián 3 měsíce). Vzhledem k indolentnímu průběhu onemocnění a běžných intervalech kontrol pacientů v remisi, by potom stanovení molekulárního relapsu ztrácelo smysl.

Kvalitativním srovnáním záchytu t(14;18) jsme neprokázali rozdíl mezi uzlinou, krví a kostní dření. Podobných srovnání není v literatuře mnoho. Největší soubor (více než 200 pacientů) publikoval Gribben, který uvádí, že kostní dřeň je vhodnější pro monitorování t(14;18) než krev, naopak neshledal žádný rozdíl v záchytu přestavby

mezi uzlinou a kostní dření v době stanovení diagnózy (24, 25). Kvantitativní srovnání krve a dřeně vykazovala u jiných autorů podobné rozdíly jako naše výsledky (43, 44), pouze v jedné práci dosahoval rozdíl statistické významnosti (43). V uzlinách jsme našli významně více kopií t(14;18) než v periferní krvi a kostní dření. Podobné nálezy byly publikovány ojediněle (45). Rozdílný nález t(14;18) ve vzorcích pouze uzlin (72 %) a při započtení vzorků krve a dřeně (jen 52 %) a rychlé vymizení t(14;18)+ buněk z krve po jediném cyklu léčby (46) podporuje myšlenku sledování minimální zbytkové nemoci u FL na úrovni uzlin nežli periferní krve.

Závěrem si dovoluujeme shrnout, že t(14;18) je vysoce asociována s diagnózou folikulárního lymfomu, avšak sledování zbytkové nemoci RQ PCR t(14;18) v periferní krvi má pro konkrétního nemocného pouze omezený význam. Podstatou může být heterogenní biologické chování folikulárního lymfomu samo o sobě, nebo není toto chování optimálně zrcadleno v periferní krvi a výhradně reprezentováno t(14;18)-pozitivními buňkami. Abychom mohli lépe pochopit vztah t(14;18) a folikulárního lymfomu bude třeba pozornost více zaměřit na kompartment lymfatických uzlin.

Zkratky

CR	– kompletní remise
CT	– počítačová tomografie
FISH	– fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
FL	– folikulární lymfom
MBR	– major breakpoint region
PCR	– polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PET	– pozitronová emisní tomografie
RQ PCR	– metodika real-time PCR

LITERATURA

1. **Armitage, J. O., Weisenburger, D. D.:** New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Classification Project. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, s. 2780-2795.
2. **Heid, C., Stevens, J., Livak, K., Williams, P.:** Real-time quantitative PCR. In: *Genome methods*. Genome Research. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1996, s. 986-994.
3. **Lin, F., van Rhee, F., Goldman, J. M. et al.:** Kinetics of increasing BCR-ABL transcripts numbers in chronic myeloid leukemia patients who relapse after bone marrow transplantation. *Blood*, 1996, 87, s. 4473-4478.
4. **Dazzi, F., Szydlo, R. M., Goldman, J. M.:** Donor lymphocyte infusion for relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplant: where we now stand. *Exp. Hematol.*, 1999, 27, s. 1477-1486.
5. **Tsujimoto, Y., Finger, L., Tunis, J. et al.:** Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science*, 1984, 226, s. 1097-1099.
6. **Yunis, J., Frizzera, G., Oken, M. et al.:** Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma. A possible model for cancer. *A. Engl. J. Med.*, 1987, 316, s. 79-84.
7. **López-Guillermo, A., Cabanillas, F., McLaughlin, P. et al.:** The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphoma. *Blood*, 1998, 8, s. 2955-2960.

8. **López-Guillermo, A., Cabanillas, F., McLaughlin, P. et al.:** Molecular response assessed by PCR is the most important factor predicting failure-free survival in indolent follicular lymphoma, s. Update of the MDACC series. *Annals of Oncology*, 2001, 11 (Suppl.1), s. S137-S140.
9. **Montoto, S., López-Guillermo, A., Colomber, D. et al.:** Incidence and clinical significance of bcl-2/IgH rearrangements in follicular lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 2003, 44, s. 71-76.
10. **Tsimberidou, A. M., McLaughlin, P., Younes, A. et al.:** Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood*, 2002, 100, s. 4351-4357.
11. **Apostolidis, J., Gupta, R., Grenzelias, D. et al.:** High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, s. 527-536.
12. **Freedman, A., Gribben, J., Neuberger, D. et al.:** High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood*, 1996, 88, s. 2780-2786.
13. **Hardingham, J., Kotasek, D., Sage, R. et al.:** Significance of molecular marker-positive cells after autologous peripheral-blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13, s. 1073-1079.
14. **Ladetto, M., Corradini, P., Vallet, S. et al.:** High rate of clinical remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter prospective study by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood*, 2002, 100, s. 1559-1565.
15. **Hirt, C., Dölken, G.:** Quantitative detection of t(14;18)-positive cells in patients with follicular lymphoma before and after autologous bone marrow transplantation. *BMT*, 2000, 25, s. 419-426.
16. **Meijerink, J. P. P., Goverde, G. J., Smetsers, T. F. C. M. et al.:** Quantitation of follicular non-Hodgkin's lymphoma cells carrying t(14;18) in a patient before and after allogeneic bone marrow transplantation. *Annals of Oncology* 1994, 5 (Suppl. 1), s. S43-S45.
17. **Mandigers, C., Meijerink, J., Raemaekers, J. et al.:** Graft-versus-lymphoma effect of donor leucocyte infusion shown by real-time quantitative PCR analysis of t(14;18). *Lancet*, 1998, 352, s. 1522-1523.
18. **Ho, A., Devereux, S., Mufti, G.:** Reduced intensity rituximab-BEAM-Campath allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma is feasible and induces durable molecular remissions. *BMT*, 2003, 31, s. 551-557.
19. **Foran, J. M., Gupta, R. K., Cunningham, D. et al.:** A UK multicenter phase II study of rituximab (chimaeric anti CD20 monoclonal antibody) in patients with follicular lymphoma, with PCR monitoring of molecular response. *Br. J. Haematol.*, 2000, 109, s. 81-88.
20. **Mandigers, C. M. P. W., Meijerink, J. P. P., Mensink, E. J. B. M. et al.:** Lack of correlation between numbers of circulating t(14;18)-positive cells and response to first-line treatment in follicular lymphoma. *Blood*, 2001, 98, s. 940-944.
21. **Lambrechts, A., Hupkes, P., Dorsers, L. et al.:** Clinical significance of t(14;18)-positive cells in the circulation of patients with stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma during first remission. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, s. 1541-1546.
22. **Price, C., Meerabux, J., Murtagh, S. et al.:** The significance of circulating cells carrying t(14;18) in long remission from follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9, s. 1527-1532.
23. **Cheson, B., Horning, S., Coiffier, B. et al.:** Report of international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, s. 1244-1253.
24. **Gribben, J. G., Freedman, A. S., Woo, S. D. et al.:** All advanced stage Non-Hodgkin's lymphomas with a polymerase chain reaction amplifiable breakpoint of bcl-2 have residual cells containing the bcl-2 rearrangement at evaluation and after treatment. *Blood*, 1991, 78, s. 3275-3280.
25. **Gribben, J. G., Neuberger, D., Barber, M. et al.:** Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. *Blood*, 1994, 83, s. 3800-3807.
26. **van Dongen, J. M., Langerak, A. W., Bruggemann, M. et al.:** Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations. Report of the BIOMED-2 concerted action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*, 2003, 17, s. 2257-2317.
27. **Dolken, L., Schuler, F., Dolken, G.:** Quantitative detection of t(14;18)-positive cells by real-time quantitative PCR using fluorogenic probes. *Biotechniques* 1998, 25, s. 1058-1064.
28. **Chiu, R. W., Murphy, M. F., Fidler, C. et al.:** Determination of RhD zygosity: comparison of a double amplification refractory mutation system approach and a multiplex real-time quantitative PCR approach. *Clinical Chemistry*, 2001, 47, s. 667-672.
29. **Meijerink, J. P. P.:** t(14;18), a journey to eternity. *Leukemia* 1998, 11, s. 2175-87.
30. **Aster, J. C., Kobayashi, Y., Shiota, M. et al.:** Detection of the t(14, 18) at similar frequencies in hyperplastic lymphoid tissues from american and japanese patients. *Am. J. Pathol.*, 1992, 141, s. 291-299.
31. **Delage, R., Roy, J., Jacques, L. et al.:** Multiple bcl-2/Ig gene rearrangements in persistent polyclonal B-cell lymphocytosis. *Br. J. Haematol.*, 1997, 97, s. 589-595.
32. **Dölken, G., Illerhaus, G., Hirt, C. et al.:** BCL-2/*J_H* rearrangements in circulating B cells of healthy blood donors and patients with nonmalignant diseases. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, s. 1333-1344.
33. **Ladetto, M., Drandi, D., Compagno, M. et al.:** PCR-detectable nonneoplastic Bcl-2/IgH rearrangement are common in normal subjects and cancer patients at diagnosis but rare in subjects treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, s. 1398-1403.
34. **Tsimberidou, A. M., Jiang, Y., Ford, J. R. et al.:** Quantitative real-time polymerase chain reaction for detection of circulating cells with t(14;18) in volunteer blood donors and patients with follicular lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*, 2002, 43, s. 1589-1598.
35. **Godon, A., Moreau, A., Talmant, P. et al.:** Is t(14;18) (q32;q21) a constant finding in follicular lymphoma? In interphase FISH study on 63 patients. *Leukemia*, 2003, 17, s. 255-259.
36. **Yao-Shan, F., Rizkalla, K.:** Comprehensive cytogenetic analysis including multicolor spectral karyotyping and interphase fluorescence *in situ* hybridization in lymphoma diagnosis, s. a summary of 154 cases. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 2003, 27, s. 85-94.
37. **Bosga-Bouwer, A. G., van Imhoff, G. W., Boonstra, R. et al.:** Follicular lymphoma grade 3B includes 3 cytogenetically defined subgroups with primary t(14;18), 3q27, or other translocation: t(14;18) and 3q27 are mutually exclusive. *Blood*, 2003, 101, s. 1149-1154.
38. **Horsman, D. E., Okamoto, I., Ludkovski, O. et al.:** Follicular lymphoma lacking the t(14;18) (q32;q21): identification of two disease subtypes. *Br. J. Haematol.*, 2003, 120, s. 424-433.

39. **Jardin, F., Gaulard, P., Buchmnot, G. et al.:** Follicular lymphoma without t(14;18) and with bcl-6 rearrangement: a lymphoma subtype with distinct pathological, molecular and clinical characteristics. *Leukemia*, 2002, 16, s. 2309-2317.
40. **Pichert, G., Schmitz, S. F. H., Hess, U. et al.:** Weekly x 4 induction therapy with the anti-CD20 antibody rituximab: effect on circulating t(14;18)+ follicular lymphoma cells. *Clin. Lymphoma*, 2001, 1, s. 283-297.
41. **Obořilová, A., Dvořáková, D., Mayer, J.:** Translokace t(14;18) a její význam ve sledování minimální zbytkové nemoci u folikulárního lymfomu. *Trans. Hemat. dnes*, 2004, 2, s. 51-61.
42. **Horning, S. J., Rosenberg, S. A.:** The natural history of initial untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 1984, 311, s. 1471-1475.
43. **Rambaldi, A., Carlotti, E., Oldani, E. et al.:** Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH+ cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2005, 105, s. 3428-3433.
44. **Summers, K. E., Davise, A. J., Matthews, J. et al.:** The relative role of peripheral blood and bone marrow for monitoring molecular evidence of disease in follicular lymphoma by quantitative real-time polymerase chain reaction. *British Journal of Haematology*, 2002, 118, s. 563-566.
45. **Mrhalová, M., Krsková, L., Kalinová, M. et al.:** Folikulární lymfomy: molekulární diagnostika t(14;18)(q32;q21)-fluorescenční *in situ* hybridizace, kvalitativní a kvantitativní PCR. *Čes. slov. Patol.*, 2003, 39, s. 130-137.
46. **Schmitt, C., Grundt, A., Buchholtz, C. et al.:** One single dose of rituximab added to a standard regimen of CHOP in primary treatment of follicular lymphoma appears to result in a high clearance rate from circulating bcl-2/IgH positive cells: Is the end of molecular monitoring near? *Leuk. Res.*, 2006, 9, s. 1563-1568.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Janíková–Obořilová A. et al. „Praktické aspekty a reálný klinický význam sledování t(14;18) v periferní krvi pacientů s folikulárním lymfomem“

Molekulárně biologická remise u nemocných s folikulárním lymfomem – jaký je její význam?

Jedním ze základních předpokladů vyléčení nádorového onemocnění, nebo alespoň výrazného prodloužení přežití, je kvalitní léčebná odpověď, kterou hodnotíme jako dosažení kompletní remise. U leukémií znamenalo dosažení hematologické remise stav, kdy při hodnocení běžnými metodami (morfologie) bylo dosaženo vymizení leukemické populace z kostní dřeviny a normalizace krevního obrazu. Postupným zaváděním dalších metod, zejména cytogenetických, imunofenotypizačních a molekulárně biologických se ukázalo, že řada těchto metod je podstatně citlivějších, a tyto metody jsou schopny detekovat podstatně menší množství nádorových buněk. Typickým příkladem může být chronická myeloidní leukémie (CML) charakterizovaná translokací t(9;22) a přítomností fúzního genu bcr-abl. Postupnou aplikací zmíněných metod, jako je klasická cytogenetická analýza, FISH (fluorescent *in situ* hybridization) až po kvantitativní real-time PCR (RQ PCR), lze zvýšit citlivost záchytu až na 1 leukemickou buňku na 100 000 nenádorových buněk. Postupně byl studován význam dosažení jednotlivých stupňů odpovědi (hematologická odpověď, velká cytogenetická odpověď, kompletní cytogenetická odpověď, molekulárně biologická negativita) pro osud nemocných a byla prováděna standardizace jednotlivých metod a interpretace výsledků. Nemocní, kteří dosáhli cytogenetické odpovědi, mají lepší výsledky než nemocní bez ní, nemocní, kteří dosáhli cytogenetické odpovědi a zároveň molekulárně biologické negativity, mají lepší osud než nemocní sice v cytogenetické remisi, ale s průkazem přítomnosti leukemické populace na úrovni RQ PCR. Tyto znalosti vedly k vytvoření doporučení, jak monitorovat odpověď nemocných s CML a jak také na jednotlivé situace terapeuticky reagovat (1). Situace u CML je tedy zjednodušeně řečeno poměrně průzračná. Jednotlivými léčebnými metodami, kam řadíme i alogenní transplantaci a cílenou léčbu imatinibem, se snažíme dosáhnout co nejlepší odpovědi, tj. molekulárně biologické negativity a na případný nárůst leukemické populace již na úroveň molekulárně biologické detekce adekvátně terapeuticky reagovat. Leukémie je dvou kompartmentové onemocnění – postihuje kostní dřevinu a periferní krev. Naproti tomu situace u maligních lymfomů je podstatně složitější. Jedná se

doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.
I. interní hemato-onkologická klinika 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: trneny@cesnet.cz

v naprosto drtivém množství případů o onemocnění, které má navíc postižený i kompartment mízních uzlin nebo jiné tkáně. To znamená, že postižení lymfomem může být přítomno jen v některém z těchto kompartmentů (většinou uzliny a někdy kostní dřeň a periferní krev). Nejčastěji detekovanou translokací spojenou s některým typem lymfomu je t(14;18) zahrnující gen pro bcl-2, která se nalézá až v 90 % u folikulárního lymfomu (2). Folikulární lymfom je charakterizován jako onemocnění, které až v 50 % případů postihuje kostní dřeň (KD) (3) a lymfomové buňky lze také nalézt v periferní krvi (PK). Dlouhou dobu byl FL považován za onemocnění, jehož přirozený průběh prakticky nelze ovlivnit jednotlivými standardními léčebnými modalitami (4). Mělo se také za to, že je prakticky jedno, zda u nemocného bude dosaženo kompletní či jen parciální klinické remise. Zavádění nových metod, jako je vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk (ASCT), a v poslední době zejména monoklonálních protilátek vedlo ke zvýšení počtu nemocných, kteří dosahovali kompletní remise, a to u onemocnění, které je spojeno velmi často s přítomností lymfomových buněk v KD či PK. Analogickým způsobem k CML se začínala uplatňovat snaha definovat léčebnou odpověď dosaženou za pomoci těchto sofistikovaných prostředků také citlivějšími metodami, v tomto případě na úrovni molekulárně biologické detekce ať již pomocí jednostupňové, dvoustupňové PCR, nebo jak použili autoři Janíková-Obořilová et al. (5) RQ PCR. Existuje řada prací, které dokládají, že dosažení molekulárně biologické negativity v kostní dřeni nebo periferní krvi například po použití ASCT je spojeno se signifikantně lepším osudem těchto nemocných ve srovnání s nemocnými, u nichž se nezdařilo této negativitě dosáhnout (6, 7). V roce 1997 byla do léčby folikulárních lymfomů zavedena chimerická monoklonální protilátka rituximab, která umožnila dosáhnout léčebné odpovědi i u nemocných s onemocněním relabujícím po ASCT nebo onemocněním chemorezistentním (8). Rituximab v monoterapii vede u větší části nemocných k dosažení PCR negativity v periferní krvi a u části v kostní dřeni (9), efektivita je větší v kombinaci s chemoterapií (10). Dosažení molekulárně biologické negativity ať již v periferní krvi (PK), nebo kostní dřeni (KD) je spojováno s prodloužením doby do progresu, nebo snížením rizika relapsu i při dlouhodobém sledování (11, 12).

Přestože většina studií svědčí o tom, že dosažení molekulárně biologické negativity přítomnosti t(14;18) je jak při použití ASCT, tak rituximabu spojeno s lepším osudem nemocných, zůstává řada otázek otevřených.

Je možné, že i přes dosažení negativit v původně postižené kostní dřeni či periferní krvi zůstává přítomna lymfomová infiltrace v uzlinovém kompartmentu? Ve shodě s předchozími pozorováními (13) i autoři recentního sdělení (5) dospívají k závěru, že negativní molekulárně biologický nálezy v PK či KD nemusí být spojen s vymizením lymfomu v uzlinách. Vyšetření PK či KD má však proti odběru vzorků z uzlin nesrovnatelnou výhodu v jednoduchosti a také v interpretovatelnosti, obzvláště vzhledem k faktu, že zvětšených uzlin může být celá řada, a je známo, že postižení lymfomem nemusí být ve všech přítomno a také nemusí být technicky zachytitelné. Zdá se, že monitorace reziduální choroby v uzlinách pomocí PCR nebude příliš praktickou cestou. Užitečnou metodou ke sledování aktivity lymfomu v uzlinách však může být zobrazovací technika využívající celotělové pozitronové emisní tomografie (PET). U FL je pozitivní nálezy detekovány ve vysokém procentu případů (14) a PET je možné také využít ke sledování efektu léčby (15).

Další otázkou je, jak využít molekulárně biologických nálezů k individuální predikci osudu daného nemocného. Přestože u většiny studií je spojena molekulárně biologická negativita s lepším osudem nemocných, klinické relapsy jsou pozorovány i u těchto nemocných. Zdá se, a potvrzuje to i recentní sledování (5), že významnější je pozitivní prediktivní hodnota, což jinými slovy znamená, že nemocní, u nichž se nepodařilo dosáhnout molekulárně biologické negativit, byli ve vysokém riziku relapsu či progresu (12 ze 14 nemocných). Otázkou je, jak často byla molekulárně biologická pozitivita spojena i s přítomností dalších, snáze a praktičtěji zachytitelných známek přetrvávající aktivity onemocnění.

Poslední důležitou otázkou je, zda je možné využít molekulárně biologických nálezů k terapeutickému rozhodování. Zde je asi nutné jednoznačně říci, že v současné době nikoli. Podkladem pro terapeutické rozhodování by měly být standardně a reprodukovatelně užívané parametry hodnocení přítomnosti onemocnění a léčebné odpovědi.

Závěrem lze shrnout, že molekulárně biologické monitorování v PK a KD u nemocných s FL nesoucím translokací t(14;18) je stále velmi atraktivním přístupem, který by však měl být omezen pro sledování nemocných v klinických studiích a při testování nových léčebných přístupů.

PŮVODNÍ PRÁCE

Efekt chirurgické léčby fibrilace síní na dosažení a udržení sinusového rytmu u nemocných podstupujících sdružený kardiochirurgický výkon – krátkodobé výsledky

Kolek M., Brát R.

Kardiochirurgické centrum FN, Ostrava

ABSTRAKT

Východisko. Fibrilace síní je nejčastěji se vyskytující setrvalá arytmie. Její přítomnost je doprovázena vyšší morbiditou a mortalitou nemocných. V současné kardiochirurgické klinické praxi je zavedena nefarmakologická metoda terapie – kryoablace fibrilace síní.

Cílem práce bylo posouzení efektu chirurgické ablace fibrilace síní na dosažení a udržení sinusového rytmu u nemocných podstupujících kardiochirurgický výkon prováděný primárně z jiné indikace.

Metody a výsledky. Prospektivně sledovaný soubor tvořilo 94 po sobě jdoucích nemocných s fibrilací síní (paroxysmální, perzistující nebo permanentní), průměrného věku 67,8 let, žen bylo 39 (41,5 %). Čtyřicet dva pacientů (44,7 %) mělo před operací paroxysmální nebo perzistující a 52 (55,3 %) permanentní fibrilaci síní. U nemocných s permanentní fibrilací síní byla oproti skupině s paroxysmální a perzistující fibrilací síní přítomna signifikantně větší levá síň (51,2 vs. 46,6 mm) a významnější trikuspidální regurgitace (2,3/4 st. vs. 1,4/4 st.). U nemocných s permanentní fibrilací síní byla také statisticky významně častější chirurgie mitrální chlopně. Operace byla provedena v období 1/2005 až 7/2006 pomocí flexibilní kryosondy využívající argonový chladicí systém. Sinusový rytmus byl při dimisi, za 1, 3,5 a 6 měsíců od operace statisticky významně častější u nemocných s předoperačně přítomnou paroxysmální a perzistující fibrilací síní oproti permanentní (90,5–96,3 % vs. 50–65,9 %), po 12 měsících byl patrný trend ve prospěch paroxysmální a perzistující fibrilace síní (84,6 % vs. 63,3 %). Kaplanova–Meierova analýza ukázala 79,4 % „freedom from atrial fibrillation“ po 12 měsících od operace. Statisticky významnými negativními prediktory z pohledu udržení sinusového rytmu byly velikost levé síně a trvání fibrilace síní před operací. Implantace kardiostimulátoru v pooperačním období byla nutná u 4 (9,3 %) pacientů. Ischemická cévní mozková příhoda se vyskytla u 5 (5,3 %) nemocných. Tricetidenní mortalita je 12,8 % (12 úmrtí).

Závěry. Perioperační ablace fibrilace síní využívající kryoenergii je efektivní léčebná metoda umožňující u relativně vysokého procenta nemocných obnovit a udržet sinusový rytmus. Negativními predikčními faktory úspěchu procedury se jeví velikost levé síně a trvání fibrilace síní před operací. Tato nefarmakologická léčebná metoda by měla být rutinně užívána u pacientů s fibrilací síní indikovaných ke kardiochirurgickému zákroku.

Klíčová slova: fibrilace síní, maze procedura, kryoablace, chirurgická léčba arytmií.

ABSTRACT

Kolek M., Brát R.: Effect of Surgical Treatment of Atrial Fibrillation on the Attainment and Maintenance of Sinus Rhythm in Patients Undergoing Concomitant Cardiac Surgery – Short-term Results

Background. Atrial fibrillation is the most frequent sustained arrhythmia. It is associated with higher morbidity and mortality of patients. Cryoablation was introduced to the current practise in cardiac surgery as a non – pharmacological method of therapy of atrial fibrillation.

The aim of the study was to assess the effect of surgical ablation of atrial fibrillation on the attainment and maintenance of sinus rhythm in patients undergoing concomitant cardiac surgery.

Methods and Results. Ninety four consecutive patients with atrial fibrillation (paroxysmal, persistent or permanent) were followed up prospectively. The mean age was 67.8 years; there were 39 (41.5 %) women in the study group. Forty two patients (44.7 %) had paroxysmal or persistent atrial fibrillation and 52 (55.3 %) of them had permanent atrial fibrillation before surgery. Patients with permanent atrial fibrillation had significantly bigger preoperative left atrial diameter (51.2 versus 46.6 mm) and more severe tricuspid regurgitation (grade 2.3/4 versus grade 1.4/4) compared to the group with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Mitral valve surgery was significantly more frequent in patients with permanent atrial fibrillation too. Operations were performed between January 2005 and July 2006 using flexible argon-based cryoablative device. Sinus rhythm was achieved statistically significantly more frequently in patients with preoperative paroxysmal and persistent atrial fibrillation in comparison with patients with permanent atrial fibrillation – at discharge, 1, 3.5 and 6 months after operation (90.5–96.3 % versus 50–65.9 %). At 12 months it was only statistical trend (84.6 % versus 63.3 %). Kaplan–Meier

analysis demonstrated a 79.4 % freedom from atrial fibrillation at 12 months. Preoperative atrial size and duration of atrial fibrillation were the most significant negative predictors of maintenance of sinus rhythm. Four patients (9.3 %) required postoperative permanent pacemaker placement. Ischemic stroke occurred in 5 (5.3 %) patients. Thirty-day mortality was 12.9 % (12 patients).

Conclusions. Perioperative ablation of atrial fibrillation using cryoenergy is effective therapeutic method for restoring and maintenance of sinus rhythm in relatively high proportion of patients. The most significant predictors of late recurrence are preoperative atrial size and duration of atrial fibrillation. This non – pharmacological method should be routinely used in patients undergoing concomitant cardiac surgery.

Key words: atrial fibrillation, maze procedure, cryoablation, arrhythmia surgery.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 383–392.

Fibrilace síní (FS) je nejčastěji se vyskytující setrvalá arytmie (1, 2). Její prevalence v dospělé populaci stoupá, dříve se udávala 0,4 %, dnes spíše 0,95 % (3, 4). Fibrilace síní je běžnější u mužů než u žen (1,1 % vs. 0,8 %). Výskyt výrazně stoupá s věkem. U dospělých mladších 55 let ji zachytíme v 0,1 %, u osob nad 60 let je prevalence kolem 3,8 % a u jedinců starších než 80 let dosahuje 9 % (4, 5). Častější je u osob se srdečním selháním, resp. výskyt FS závisí na stupni srdečního selhání, narůstá přibližně od 5 % při NYHA I až téměř k 50 % při NYHA IV. Fibrilace síní je nejčastěji asociována s chlopenními vadami, především mitrálními, s ischemickou chorobou srdeční, výše uvedeným srdečním selháním a hypertenzí. Nemocní podstupující chirurgický výkon na mitrální chlopni mají FS až v 50 % (6–8).

Přítomnost fibrilace síní je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Zvýšená morbidita je dána tromboembolickými příhodami, oběhovými komplikacemi, vývojem tachyarytmické kardiomyopatie, ale také krvácivými komplikacemi v rámci antikoagulační léčby. Mortalita nemocných s FS je přibližně 1,9x vyšší ve srovnání s nemocnými se sinusovým rytmem (SR) (9). Hlavní příčinou jsou výše uvedené tromboembolické komplikace. Výskyt ischemických cévních mozkových příhod (CMP) u pacientů s FS je cca 5 % za rok, což je 2–7x více než u jedinců se SR (10, 11). Riziko iktu dále narůstá přítomností chlopenní vady u nemocného s FS. Zvýšené riziko tromboembolie u FS se vysvětluje ztrátou efektivních síňových kontrakcí a následnou stázou krve v levé síni a především v jejím oušku, s tvorbou trombů.

Fibrilace síní je spouštěna impulzy z ektopických ložisek. Ektopické ložisko může být jen jedno, nebo je jich více, aktivity ektopických center se může střídát. Ektopické fokusy se vyskytují nejčastěji v ústí plicních žil. Udržování FS zajišťuje několik reentry okruhů ve stěně levé síně. Síň se remodeluje pod vlivem ektopických impulzů, ale také v důsledku přítomnosti reentry okruhů. Nejprve, řádově v minutách, dochází k elektrické remodelaci. V průběhu dní až měsíců probíhá strukturální remodelace, jejíž součástí je fibróza stěny a dilatace síně. Uvedené změny jsou podporovány základním srdečním onemocněním. Čím je remodelace pokročilejší, tím menší je pravděpodobnost dosažení a udržení sinusového rytmu. Fibrilace síní tak přechází do chronicity. Ektopické fokusy v plicních žilách mají význam především pro spuštění paroxysmální FS. Reentry okruhy ve stěně síně se uplatňují při udržování perzistující a permanentní FS.

V rámci farmakoterapie FS se snažíme buď o kontrolu rytmu (obnovení a udržení SR), nebo o kontrolu komorové frekvence. Nezbytnou součástí léčby je prevence tromboembolických příhod. Kontrola rytmu a kontrola frekvence jsou

srovnatelné léčebné postupy. Oba přístupy byly porovnávány ve studiích PIAF (12), AFFIRM (13) a RACE (14), nebyl rozdíl v mortalitě, morbiditě nebo kvalitě života. Ve skupině s kontrolou rytmu byly častější hospitalizace a nežádoucí účinky léčby. Kontrola rytmu by tedy měla být indikována u symptomatických nemocných, s palpítacemi, projevy srdečního selhání, anginou pectoris atd. Ve zmíněné studii AFFIRM měli nemocní zařazení do ramene s kontrolou rytmu sinusový rytmus v 60 %.

Snaha o zvýšení efektivity léčby FS vedla k vývoji nefarmakologických metod, jako je katetrizační nebo perioperační (chirurgická) ablace, kterou se zabývá tato práce. Cílem chirurgické léčby tachyarytmií obecně je excidovat, izolovat nebo přerušit oblast myokardu, která je důležitá pro iniciaci, udržování nebo propagaci tachyarytmie, při zachování nebo dokonce zlepšení myokardiální funkce. Podstatou tzv. „maze procedury“ (maze – z angličtiny – bludiště) je vytvoření lineárních lézí v síních, dnes především v levé síni, s cílem elektricky izolovat plicní žíly od levé síně a přerušit reentry okruhy v levé síni. Takto je blokováno spuštění a udržení FS a je možná organizovaná elektrická depolarizace síní. Výsledkem je dosažení udržujícího se sinusového rytmu a obnovení transportní funkce síní a také snížení rizika tromboembolických komplikací (15).

Vůdčí osobností laboratorního výzkumu a následného vývoje chirurgické techniky maze procedury byl Cox, jehož úsilí vedlo postupně k vytvoření maze III varianty (16). Předchozí modifikace – maze I a II – měly podstatné nedostatky, a proto nejsou používány. V případě maze I procedury vzhledem k umístění malé atriomie před ústím horní duté žíly nebyli operovaní nemocní schopni normální chronotropní odpovědi na fyzickou nebo psychickou zátěž. Navíc bylo přerušeno nebo vážně narušeno interatriální vedení rychle vedoucím Bachmannovým svazkem, levá síň se aktivovala později než pravá, téměř současně s levou komorou, tedy v době uzávěru mitrální chlopně. U maze II procedury byla síňová septotomie prováděna uprostřed mediální části vyústění horní duté žíly, výkon byl technicky velmi obtížný. Proto byla modifikována. Vznikla maze III procedura, u které se síňová septotomie provádí za místem vyústění horní duté žíly. Tato modifikace se ve své době stala chirurgickou technikou volby pro léčbu na farmakoterapii refrakterní fibrilace a flutteru síní (17).

Většina dříve prováděných incizí stěny síní je dnes nahrazena lineárními lézemi pomocí různých instrumentárií, která využívají alternativní zdroje energie, jako je kryoenergie, radiofrekvenční energie, mikrovlny, fokusovaný ultrazvuk nebo laser. Snahou je vytvořit transmuralní léze, které se zhojí jizvou dobře ohraničenou od okolní tkáň. Byla vyvi-

nuta řada modifikací původní procedury. Ablací linie jsou prováděny převážně jen v levé síni, a to endokardiálně, epikardiálně nebo kombinovaně.

Chirurgická ablace FS je zpravidla součástí kardiokirurgického výkonu, který má primárně jinou indikaci (operace chlopenní vady, revaskularizace atd.). U nemocných s permanentní fibrilací síní je nutno o perioperační ablací FS uvažovat prakticky u všech nemocných. Její realizace znamená prodloužení výkonu o cca 20 minut, ale není spojena s významnějším zvýšením morbiditativy či mortality. Indikací je také symptomatická paroxysmální FS refrakterní na farmakoterapii. Pacienti s paroxysmální fibrilací síní jsou obvykle více symptomatictí než pacienti s chronickou formou arytmiie.

Neexistují absolutní kontraindikace perioperační ablace FS. U nemocných s předoperačně známým sick sinus syndromem je vyšší pravděpodobnost nutnosti implantace kardiostimulátoru po operaci. Relativní kontraindikací je výrazně zvýšené operační riziko u některých nemocných, u nichž se snažíme o co nejkratší kardiokirurgický výkon.

Úspěšnost perioperační ablace (dosažení a udržení SR) se u permanentní FS při chlopenní vadě pohybuje mezi 60–80 %, u paroxysmální FS přesahuje 90–95 % (8, 16, 18–20).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V Kardiokirurgickém centru FN v Ostravě jsme provedli prospektivní studii, jejímž cílem bylo posoudit efekt perioperační kryoablace levé síně na dosažení a udržení sinusového rytmu u nemocných s fibrilací síní (paroxysmální, perzistující nebo permanentní), a dále stanovit prediktory úspěchu nebo neúspěchu procedury, se snahou vyčlenit podskupinu nemocných s FS s malým profitem z uvedeného výkonu. Ablace byla vždy součástí kardiokirurgické operace prováděné primárně z jiné indikace.

V období od ledna 2005 do července 2006 podstoupilo kryoablaci levé síně 94 nemocných s fibrilací síní. Jejich věkový průměr byl 67,8 let (od 50 do 82 let). Nebyl rozdíl v průměrném věku mezi muži a ženami – 67,7 vs. 68 let. Početně mírně převažovali muži nad ženami (58,5 % mužů). Čtyřicet dva pacientů (44,7 %) mělo paroxysmální nebo perzistující FS a 52 (55,3 %) permanentní FS. Základní charakteristiky souboru s rozčleněním na podskupinu

paroxysmální + perzistující a permanentní FS uvádí tabulka 1. Trvání permanentní FS před operací ukazuje tabulka 2. U nemocných s permanentní FS byla oproti skupině s paroxysmální a perzi-

Tab. 2. Trvání permanentní FS před operací

1–5 let	21 (40,4 %)
5–10 let	10 (19,2 %)
>10 let	10 (19,2 %)
nelze určit	11 (21,2 %)
celkem	52 (100 %)

Tab. 3. Spektrum výkonů

Procedura	počet
plastika/náhrada Mi chlopně izolovaná	10
výkon na Mi chlopni + CABG	17
výkon na Mi chlopni + AVR	1
výkon na Mi chlopni + TVP	13
výkon na Mi chlopni + uzávěr ASD/PFO	2
výkon na Mi chlopni + Bentall	2
výkon na Mi chlopni + extirpace trombu LS	1
výkon na Mi chlopni + CABG + AVR	3
výkon na Mi chlopni + CABG + TVP	8
výkon na Mi chlopni + CABG + ASD/PFO	1
výkon na Mi chlopni + CABG + EACI	1
výkon na Mi chlopni + TVP + AVR	4
výkon na Mi chlopni + TVP + ASD/PFO	5
CABG izolovaný	14
CABG + AVR	2
CABG + ASD/PFO	1
CABG + Bentall	1
AVR	4
AVR + resekce subvalv. Ao stenozy + EACI	1
oper. sec. Bentall	1
TVP + ASD	1
extrakce komorové elektrody pro IE	1
celkem	94

Mi – mitrální, Ao – aortální, CABG – chirurgická revaskularizace, AVR – náhrada aortální chlopně, TVP – plastika trikuspidální chlopně, ASD – defekt septa síní, PFO – perzistující foramen ovale, Bentall – Bentallova operace, LS – levá síň, EACI – endarterektomie vnitřní karotidy, IE – infekční endokarditida

Tab. 1. Charakteristiky souboru

	FS celkem	paroxysmální + perzistující FS	permanentní FS	p
počet (n, %)	94 (100 %)	42 (44,7 %)	52 (55,3 %)	
ženy (%)	41,5	40,5	42,3	N.S.
věk (roky)	67,8 (50–82)	68,1 (50–82)	67,6 (52–82)	N.S.
velikost LS (mm)	49,1 (38–80)	46,6 (38–60)	51,2 (42–80)	0,0003
velikost LK enddiastola (mm)	54,0 (38–74)	54,1 (38–67)	54,0 (39–74)	N.S.
velikost LK endsystola (mm)	40,0 (21–62)	39,7 (21–58)	40,3 (25–62)	N.S.
ejekční frakce LK (%)	48,9 (22,5–78)	49,9 (25–78)	48,1 (22,5–70)	N.S.
Mi stenóza (n, %)	11 (11,7 %)	3 (7,1 %)	8 (15,4 %)	N.S.
Mi regurgitace (průměr. závažnost)	2,5/4	2,3/4	2,7/4	N.S.
Tri regurgitace (průměr. závažnost)	1,9/4	1,4/4	2,3/4	0,0001

LS – levá síň, LK – levá komora srdeční, Mi – mitrální, Tri – trikuspidální

Tab. 4. Spektrum výkonů – souhrn

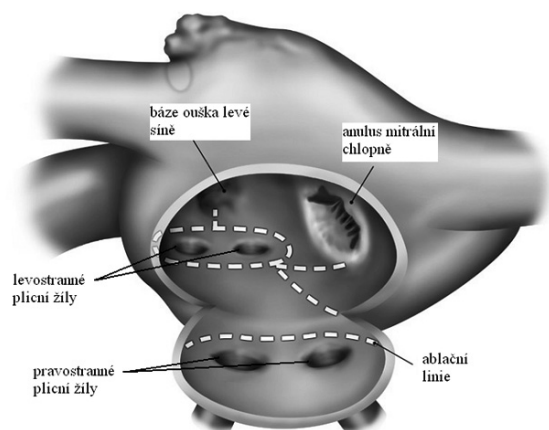
	FS celkem	paroxyzmální + perzistující FS	permanentní FS	p
výkon na Mi chlopni (celkem)	68 (72,3 %)	26 (61,9 %)	42 (80,8 %)	0,044
výkon na chlopni/chlopních izol.	45 (47,9 %)	20 (47,6 %)	25 (48,1 %)	N.S.
výkon na chlopni/chlopních + CABG	33 (35,1 %)	11 (26,2 %)	22 (42,3 %)	N.S.
CABG izol.	15 (16,0 %)	10 (23,8 %)	5 (9,6 %)	N.S.
ostatní izol.	1 (1,1 %)	1 (2,4 %)	0	N.S.

stující FS přítomna signifikantně větší levá síň (51,2 vs. 46,6 mm, $p=0,0003$) a významnější trikuspidální regurgitace (2,3/4 st. vs. 1,4/4 st., $p=0,0001$) a byl naznačen trend pro závažnější mitrální insuficienci (2,7/4 st. vs. 2,3/4 st.). Nevýznamně častější byla také mitrální stenóza. U 21 pacientů (40,4 %) měla permanentní FS trvání do 5 let, oproti tomu u 10 (19,2 %) nemocných byla FS dokumentována po dobu delší než 10 let. Sedm nemocných (7,5 %) mělo již v minulosti implantovaný kardiostimulátor.

Spektrum chirurgických výkonů prezentuje tabulka 3. Všichni nemocní podstoupili kryoablaci levé síně. Pokud jde o výkony na mitrální chlopni, plastika mitrální chlopně byla u 4 nemocných provedena samostatně, u 44 jako součást kombinovaného výkonu. Podobně izolovaná náhrada mitrální chlopně mechanickou nebo biologickou protézou byla realizována u 6 nemocných a u zbylých 14 pacientů pak v rámci sdruženého výkonu. U nemocných s permanentní FS byla oproti pacientům s paroxyzmální a perzistující FS statisticky významně častější chirurgie mitrální chlopně, nevýznamně častější byly kombinované výkony (chlopeč + revaskularizace + kryoablaci levé síně), naopak nesignifikantně méně častá izolovaná chirurgická revaskularizace (tab. 4).

Technika provádění kryoablaci levé síně

Na pracovišti je prováděna chirurgická ablaci levé síně pomocí flexibilní kryosondy (SurgiFrost, CryoCath/Endocare Inc) využívající argonový chladicí systém schopný dosáhnout teploty $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$. Léze jsou vytvářeny epikardiálně nebo endokavitálně. Pokud neotevíráme levou síň, provádíme kryoléze epikardiálně (s výjimkou linie od báze ouška levé síně po ústí levostranných plicních žil, kde dáváme přednost endokavitálnímu přístupu – po resekci ouška levé síně). Je-li otevírána levá síň (při výkonech na mitrální chlopni), preferujeme endokavitální provedení lézí. Pokud jde o lokalizaci lézí (obr. 1), nejprve vytvoříme cirkulární lézi kolem ústí levostranných plicních žil. Potom resekujeme ouško levé síně a endokavitálně provedeme kryoablaci od



Obr. 1. Schéma kryoablaci levé síně

báze ouška levé síně po ústí levostranných plicních žil a následně suturujeme bázi ouška. Dále je provedena léze cirkulárně kolem ústí pravostranných plicních žil (pokud otevíráme levou síň, je ventrální obvod této cirkulární léze tvořen incizí levé síně). Následuje vytvoření kryoléze na zadní stěně levé síně ve spojnici ústí levostranných a pravostranných plicních žil a nakonec kryoléze jdoucí od anulu mitrální chlopně k ústí levostranných plicních žil.

Pooperační péče

Všichni pacienti, u nichž byl proveden výkon na chlopni, jsou po operaci nastaveni na antikoagulační léčbu kumarinovými preparáty (warfarin). Antikoagulační terapie je též zavedena u nemocných po samostatné chirurgické revaskularizaci s předoperačně přítomnou permanentní FS, u nemocných po izolovaném CABG s perzistující FS trvající v okamžiku operace déle než 48 hodin nebo s FS pooperačně vzniklou a trvající déle než 48 hodin. Antikoagulaci ponecháváme do echokardiografického (ECHO) průkazu obnovení transportní funkce levé síně, kterou hodnotíme pulzně – dopplerovským vyšetřením transmitrálního průtoku. U pacientů se sinusovým rytmem odpovídá kontrakci levé síně přítomnost vlny A spektrální dopplerovské křivky (tj. vrcholová rychlost plnění levé komory při síňovém stahu). Za efektivní kontrakci levé síně je považována vlna A $> 25\text{ cm/s}$ (hodnota byla stanovena arbitrárně). Warfarin je tedy po operaci podáván minimálně 3 měsíce (první echokardiografická kontrola standardně po 3 měsících), předpokladem jeho vysazení je také sinusový rytmus bez dokumentované recidivy FS nebo jiné supraventrikulární tachydysrytmie v posledních 4 týdnech před termínem echokardiografické kontroly. Pacienti s mechanickou chlopní protézou jsou antikoagulováni trvale.

Amiodaron (nebo jiné antiarytmikum při jeho kontraindikaci nebo nežádoucích účincích) je podáván po operaci všem pacientům, u kterých byla provedena kryoablaci levé síně z indikace perzistující nebo permanentní fibrilace síní, a dále všem nemocným s pooperační recidivou fibrilace síní (nebo jiné supraventrikulární tachyarytmie). Při stabilním sinusovém rytmu ověřeném 24hodinovou ambulantní monitorací EKG je amiodaron vysazen po 6 měsících od operace. Holterovskou monitorací EKG opakujeme v půlročních intervalech. Jestliže dojde k recidivě FS, zpravidla je indikována elektrická kardioverze. Postup může být v individuálních případech modifikován dle aktuální klinické potřeby.

Klinické a echokardiografické kontroly jsou realizovány za 1 (zde bez ECHO kontroly), 3–4, 6 a 12 měsíců od operace. U malé části pacientů se nepodařilo zajistit plánovanou kontrolu přesně po 3 měsících od operace z důvodu probíhající lázeňské léčby, takže proběhla nejpozději do konce 4. měsíce. Průměrná doba pooperačního sledování činí 8,3 měsíce, medián doby sledování je 12 měsíců.

Statistická analýza

Pro statistickou analýzu dat byl použit párový (dvouvýběrový) t-test, χ^2 test a Fisherův exaktní test na hladině významnosti 5 %.

„Freedom from atrial fibrillation” – užita Kaplanova–Meierova analýza, pro srovnání dvou křivek Wilcoxonův (Breslowův) test na hladině významnosti 5 %. Výsledky byly zpracovány programem Stata v. 9.

VÝSLEDKY

V průběhu hospitalizace (od ukončení operace do okamžiku propuštění domů) mělo trvalý sinusový rytmus 33 (35,1 %) nemocných. Alespoň 1 recidiva fibrilace síní byla zachycena u 58 (61,7 %) nemocných, alespoň 1 epizodu flutteru síní nebo blokové síní tachykardie jsme detekovali u 3 (3,2 %) pacientů. Horší výsledky byly podle očekávání v podskupině permanentní FS, kde byl stabilní SR v průběhu pobytu v nemocnici jen u 23,1 % nemocných (ve srovnání s 50 % u podskupiny paroxysmální a perzistující FS).

Se sinusovým rytmem bylo dimitováno 71 (75,5 %) pacientů (tab. 5). Statisticky významně častější byl SR ve skupině paroxysmální a perzistující oproti permanentní FS – 90,5 % vs. 63,5 % ($p=0,003$). U 20 nemocných s fibrilací síní (nebo jinou supraventrikulární tachyarytmií) za hospitalizace (21,3 % z celého souboru) jsme dosáhli SR farmakologicky, 18 (19,2 %) podstoupilo úspěšnou elektrickou kardioverzi.

Po 1 měsíci od operace mělo sinusový rytmus 70,4 %, za 3,5 měsíce 77,9 %, za 6 měsíců 76,3 % a za 12 měsíců 69,8 % nemocných z celého souboru (tab. 5). S odstupem 1, 3,5 a 6 měsíců od operace byl sinusový rytmus opět statisticky významně častější u nemocných s předoperačně přítomnou paroxysmální a perzistující FS v porovnání s permanentní. Po 12 měsících byl patrný pouze trend ve prospěch paroxysmální a perzistující FS.

U pacientů, kteří měli při kontrole po 3,5 měsících stabilní SR, jsme Kaplanovou–Meierovou analýzou stanovili parametr „freedom from atrial fibrillation”. Bez recidivy FS (nebo jiné supraventrikulární tachyarytmie) bylo po 12 měsících od operace 79,4 % z těchto nemocných bez ohledu na typ FS před operací. To znamenalo 87 % „freedom from atrial fibrillation” u podskupiny paroxysmální a perzistující

FS, „free from atrial fibrillation” bylo také 72,2 % těch, kteří měli před operací permanentní FS a zároveň po 3,5 měsících od operace SR. Při srovnání křivek nebyl mezi oběma podskupinami statisticky signifikantní rozdíl.

Po 6 a 12 měsících od operace bylo nemocným provedeno 24hodinové ambulantní monitorování EKG s cílem zachytit asymptomatické paroxysmy fibrilace síní (nebo jiné supraventrikulární tachyarytmie). Compliance byla výborná, monitoraci podstoupilo 100 % pacientů. Výsledky uvádí tabulka 6. Trvalý SR bez paroxysmů supraventrikulárních tachyarytmií mělo s odstupem 6, resp. 12 měsíců od operace 44 (74,6 %), resp. 26 (60,5 %) nemocných. Dva (3,4 %), resp. 4 (9,3 %) pacienti se vyznačovali sinusovým rytmem s několikasekundovými až několikaminutovými opakovanými asymptomatickými paroxysmy supraventrikulárních tachydysrytmií. Tito nemocní mají mimo jiné zvýšené riziko tromboembolických komplikací.

Preferovali jsme aktivní přístup k profylaxi a řešení recidiv fibrilace síní (viz také soubor a metodika). Amiodaron jako antiarytmikum volby dostávalo v době dimise 81,9 % pacientů z celého souboru (tab. 7). Nebyl rozdíl mezi skupinami indikovanými k výkonu pro paroxysmální + perzistující nebo pro permanentní FS (81 % a 82,7 %). Pokud nebyl důvod k dřívějšímu vysazení nebo naopak k déleodobému ponechání, byl amiodaron po operaci podáván standardně po dobu 6 měsíců. Takže 12 měsíců po operaci ho bylo nutné ponechat u 39,5 % všech pacientů (23,1 % pacientů skupiny paroxysmální a perzistující FS a 46,7 % pacientů s původně permanentní FS). Důvodem byla v převážně většině případů proběhlá recidiva FS (eventuálně jiné supraventrikulární tachydysrytmie) s úspěšnou kardioverzí na udržující se SR.

Elektrická kardioverze (tab. 8) byla realizována v období od dimise do 1 měsíce od operace/dimise u 15 (18,5 %) nemocných z celého souboru a mezi 1. a 6. měsícem také u 15 (25,4 %) pacientů. Úspěšnost kardioverze byla 93,3 %. Převážně se jednalo o nemocné původně indikované k chirurgické ablaci pro permanentní FS – 13 z uvedených 15 v období dimise – 1 měsíc, 12 z 15 v intervalu 1.–6. měsíc. Efektivita kardioverze u nemocných s permanentní FS byla

Tab. 5. Výsledky – srdeční rytmus

Časový odstup od operace	rytmus	FS celkem	paroxysmální + perzistující FS	permanentní FS	p
dimise	SR	71 (75,5 %)	38 (90,5 %)	33 (63,5 %)	0,003
	FS (+ jiné SV tachyarytmie*)	23 (24,5 %)	4 (9,5 %)	19 (36,5 %)	
	celkem	94 (100 %)	42 (100 %)	52 (100 %)	
1 měsíc	SR	57 (70,4 %)	35 (94,6 %)	22 (50,0 %)	0,000
	FS (+ jiné SV tachyarytmie)	24 (29,6 %)	2 (5,4 %)	22 (50,0 %)	
	celkem	81 (100 %)	37 (100 %)	44 (100 %)	
3,5 měsíce	SR	53 (77,9 %)	26 (96,3 %)	27 (65,9 %)	0,003
	FS (+ jiné SV tachyarytmie)	15 (22,1 %)	1 (3,7 %)	14 (34,1 %)	
	celkem	68 (100 %)	27 (100 %)	41 (100 %)	
6 měsíců	SR	45 (76,3 %)	22 (91,7 %)	23 (65,7 %)	0,029
	FS (+ jiné SV tachyarytmie)	14 (23,7 %)	2 (8,3 %)	12 (34,3 %)	
	celkem	59 (100 %)	24 (100 %)	35 (100 %)	
12 měsíců	SR	30 (69,8 %)	11 (84,6 %)	19 (63,3 %)	N.S.
	FS (+ jiné SV tachyarytmie)	13 (30,2 %)	2 (15,4 %)	11 (36,7 %)	
	celkem	43 (100 %)	13 (100 %)	30 (100 %)	

* jiné supraventrikulární tachyarytmie = atypický flutter síní, síní tachykardie s blokem

Tab. 6. 24hodinové ambulantní monitorování EKG

Časový odstup od operace	trvale SR	trvale FS (nebo jiná SV tachyarytmie *)	SR s paroxysmy FS (nebo jiné SV tachyarytmie)	celkem
6 měsíců	44 (74,6 %)	13 (22,0 %)	2 (3,4 %)	59 (100 %)
12 měsíců	26 (60,5 %)	13 (30,2 %)	4 (9,3 %)	43 (100 %)

* jiné supraventrikulární tachyarytmie = atypický flutter síní, síňová tachykardie s blokem

Tab. 7. Antiarytmická medikace – FS souhrnně

Časový odstup od operace	bradykardizující *	propafenon	sotalol	amiodaron	sine
dimise	9 (9,6 %)	0	4 (4,3 %)	77 (81,9 %)	4 (4,3 %)
1 měsíc	7 (8,6 %)	0	5 (6,2 %)	69 (85,2 %)	4 (4,3 %)
6 měsíců	8 (13,6 %)	1 (1,7 %)	4 (6,8 %)	43 (72,9 %)	3 (5,1 %)
12 měsíců	19 (44,2 %)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	17 (39,5 %)	5 (11,6 %)

* bradykardizující (samostatně, bez kombinace s antiarytmiky) = beta-blokátor, kalciový blokátor (verapamil nebo diltiazem), digoxin

Tab. 8. Provedení elektrické kardioverze – FS souhrnně

Časový odstup od operace	elektrická kardioverze	dosažení SR	úspěšnost elektrické kardioverze (%)
dimise - 1 měsíc	15 (18,5 %)	14	93,3
1.-6. měsíc	15 (25,4 %)	14	93,3
6.-12. měsíc	2 (4,7 %)	2	100,0

nižší (92 %) ve srovnání s paroxysmální a perzistující FS (100 %). Po 6 měsících je patrný výrazný pokles četnosti provádění elektrických kardioverzí – jen 4,7 %. Katetrizační radiofrekvenční ablace levosíňového atypického flutteru byla provedena u 1 nemocného, s parciálním efektem.

Seďm nemocných (7,5 %) mělo už před operací implantovaný kardiostimulátor. Procento nově implantovaných stimulatorů bylo nízké – od 4,3 % při dimisi do 9,3 % po 12 měsících od operace. Všechny nově implantované pacemakery byly dvoudutinové. Celkově bylo nositelem kardiostimulátoru 11,8 % (dimise) až 18,6 % pacientů (12 měsíců). Jeden nemocný obdržel kardioverter – defibrilátor (ICD) před operací, u druhého proběhla implantace ICD s biventrikulární stimulací po operaci. Tento pacient zemřel za 2 měsíce po operaci v důsledku progresu srdečního selhání.

Snažili jsme se stanovit predikční faktory úspěchu, resp. neúspěchu kryoablace levé síně. Byl srovnáván vztah velikosti levé síně, velikosti levé komory v enddiastole a endsystole, ejekční frakce levé komory, přítomnosti mitrální stenózy před operací a závažnosti mitrální a trikuspidální insuficience před a po operaci – k srdečnímu rytmu za 1, 6 a 12 měsíců. Nejvýraznější rozdíl mezi skupinou se sinusovým rytmem a skupinou s fibrilací síní (nebo jinou supraventrikulární tachyarytmií) při uvedených kontrolách byl nalezen pro parametry předoperační velikost levé síně a předoperační závažnost trikuspidální regurgitace. Pokud jde o velikost levé síně, po 1 měsíci od operace byl rozdíl statis-

ticky významný ($p=0,007$) – nemocní s FS nebo supraventrikulární tachyarytmií měli významně větší levou síň oproti těm, kteří byli na stabilním sinusovém rytmu. Rozměr levé síně se jevil jako negativní prediktor z hlediska udržení SR. Po 6 a 12 měsících rozdíl mezi skupinami se SR a FS nebyl statisticky signifikantní, patrný byl jednoznačný trend ($p=0,07$). Podobně se choval parametr závažnost trikuspidální insuficience před operací. Rozdíl byl statisticky významný po 1 měsíci ($p=0,0006$) a po 6 měsících ($p=0,001$), po 12 měsících signifikantní nebyl ($p=0,07$). Za zmínku stojí ještě závažnost mitrální regurgitace před operací, pacienti se supraventrikulární tachyarytmií při první pooperační ambulantní kontrole (1 měsíc od operace) se vyznačovali významně větší mitrální regurgitací před operací ($p=0,008$). Ostatní výše uvedené parametry neměly vliv na srdeční rytmus v pooperačním období.

V rámci hodnocení pooperační morbidit jsme sledovali výskyt embolizačních komplikací. V průběhu hospitalizace v souvislosti s operací prodělali nefatální ischemickou CMP 2 nemocní. Jeden pacient zemřel v důsledku cévního ileu při akutním uzávěru arteria mesenterica superior. Všichni výše uvedení měli v době příhody fibrilaci síní. V období mezi 1. a 6. pooperačním měsícem se vyskytla nefatální ischemická CMP u 2 nemocných, mezi 6. a 12. měsícem u 1 pacienta. Pouze jeden z naposled jmenovaných měl v době CMP fibrilaci síní, jednalo se o recidivu CMP, nemocný prodělal svou první CMP v souvislosti s operací. U zbylých dvou nebyla nikdy v průběhu sledování zachycena symptomatická ani asymptomatická FS (opakované Holterovské monitorace EKG). Výskyt ischemické cévní mozkové příhody byl tedy sumárně 5,3 %.

Mezi časně pooperační chirurgické komplikace patřily: 7x revize pro pooperační krvácení, 2x revize pro hemoperikard se srdeční tamponádou, 4x perikardiocentéza pro velký perikardiální výpotek se srdeční tamponádou, 1x velký perikardiální výpotek s úpravou při konzervativní terapii, 1x akutní trombotický uzávěr arteria femoralis l. dx. po pokusu o zavedení intraaortální balonkové kontrapulzace a 1x časná reope-

race – náhrada mitrální chlopně mechanickou protézou u nemocného po plastice mitrální chlopně s významnou reziduální mitrální regurgitací.

Třicetidenní mortalita souboru je 12,8 % (12 úmrtí). Příčina smrti byla u 5 nemocných kardiální (4x kardiogenní šok nebo progresse srdečního selhání, 1x náhlá arytmiická smrt), 5 pacientů zemřelo v důsledku multiorgánového selhání, jeden na oboustrannou bronchopneumonii a u jednoho byl příčinou smrti zmíněný cévní ileus při akutním uzávěru arteria mesenterica superior. V dalším sledování zemřeli 4 nemocní, celková mortalita je 17 %. Příčiny smrti – 2x srdeční selhání, 1x hemoragická CMP, 1x chronická sepse při defektech dolních končetin v rámci těžkého Lerichova syndromu.

DISKUZE

Fibrilace síní je nejčastější setrvalá arytmie a z tohoto důvodu představuje závažný medicínský problém. Naše terapeutické úsilí je vedeno snahou o dosažení a dlouhodobé udržení sinusového rytmu, s představou o redukci s fibrilací síní spojené zvýšené morbiditě a mortality nemocných. Ne zcela uspokojivý efekt farmakologické léčby FS vedl k rozvoji nefarmakologických metod, mezi které se řadí i perioperační (chirurgická) ablace.

Výborných výsledků v chirurgické léčbě FS dosahoval Cox, který v roce 1987 uvedl do praxe „maze proceduru“ (21). V citované práci mělo dlouhodobě se udržující sinusový rytmus a transportní funkci síní 98 % operovaných. Postupným vývojem vznikla „maze III“ varianta, která se stala ve své době chirurgickou technikou volby pro léčbu na farmakoterapii refrakterní fibrilace a flutteru síní. Cox uvádí perioperační mortalitu (během 3 měsíců od operace) 2,9 %. Nezávislými determinantami úmrtí byly před operací přítomné kongestivní srdeční selhání, hypertenze a současná náhrada 2 chlopní. Nejčastější pooperační komplikací byly arytmie – fibrilace nebo flutter síní recidivovaly u 37 % nemocných. Výskyt CMP byl 0,1 %/rok. Výskyt CMP po maze proceduře v perioperačním období (do 3 měsíců od operace) byl nižší než po ostatních výkonech (CABG, chlopně chirurgie, kombinované výkony). Potřeba implantace kardiostimulátoru po maze proceduře dosáhla 15 % (17).

Lze konstatovat, že Coxovy výsledky se v podstatě nepodařilo zopakovat. Nevýhodou konvenční maze procedury byla její technická a časová náročnost a výskyt chirurgických komplikací. Proto byla vyvinuta řada modifikací původní procedury a k vytváření lézí v síních, resp. levé síni se dnes přednostně používají alternativní zdroje energie.

Khargi (18) srovnával výsledky chirurgické léčby FS při použití alternativních zdrojů energie (radiofrekvenční, kryoenergie, mikrovlny) – skupina I, a klasické Cox-maze III procedury (cut and sew) – skupina II. Analýza zahrnuje 3832 pacientů. SR byl přítomen ve skupině I a II v 78,3 a 84,9 % ($p=0,03$). Avšak klasická Cox-maze III procedura byla významně častější u mladších nemocných s paroxyzmální nebo lone FS. Naopak alternativní zdroje energie byly užívány dominantně v léčbě permanentní FS, jako součást kardi-chirurgické operace s primárně jinou indikací. Po korekci na tyto proměnné nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl v dosažení udržujícího se SR. K podobnému závěru došel Ryan et al. (22).

Na našem pracovišti je upřednostňováno provádění chirurgické ablace FS pomocí kryoenergie. Tato forma energie má ve srovnání s hypertermickými zdroji (radiofrekvenční energie, mikrovlny, fokusovaný ultrazvuk, laser) určité výhody – tvorba dobře ohraničených lézí od okolního myokardu, menší potenciál pro tvorbu trombů, menší pravděpodobnost poškození okolních tkání a orgánů (stenóza ramus circumflexus levé věnčité tepny, perforace jícnu). Poškození jícnu se popisuje při použití radiofrekvenční energie (23). Mezi nevýhody kryoenergie patří o něco delší trvání výkonu a snad nedostatečná transmuralita epikardiálních lézí vytvářených na bijícím srdci (v důsledku ohřívání proudící krve).

Doll et al. (24) provedl kryoablaci levé síně jako přidruženou proceduru pomocí instrumentaria založeného na argonovém chladícím systému (totéž jako na našem pracovišti) u 28 pacientů s FS. Po 6 měsících mělo SR 74 % nemocných. Stejně instrumentarium použil Mack (20). V jeho souboru bylo za 3 měsíce po operaci bez recidivy FS 54 z 63 nemocných, u této části souboru zjistil 88,5 % „freedom from atrial fibrillation“ po 12 měsících od operace.

Ve většině prací je při chirurgické ablaci FS s využitím různých zdrojů energie dosahováno udržujícího se SR u permanentní FS v 60–80 % (25–27) a u paroxyzmální FS ve více než 90–95 % (28, 29). Naše výsledky jsou srovnatelné. Podle předpokladu byl významně častější SR ve skupině nemocných, kteří byli indikováni k perioperační ablaci pro paroxyzmální nebo perzistující FS.

Významný přínos pro vedení antiarytmické a antikoagulační terapie má dle našich zkušeností opakované 24hodinové ambulantní monitorování EKG. Antiarytmickou medikaci jsme vysazovali při stabilním sinusovém rytmu ověřeném Holterovskou monitorací EKG po 6 měsících od operace. Léčbu warfarinem bylo možno přerušit u pacientů s prokázanou efektivní transportní funkcí levé síně, u nichž alespoň v posledních 4 týdnech (v praxi zpravidla podstatně déle) nebyla zachycena symptomatická nebo asymptomatická paroxyzmální fibrilace síní. Nález paroxyzmů FS (v Holterovském záznamu) trvajících řádově od desítek sekund po minuty nás vedl k opětovnému nasazení antiarytmika a anti-koagulační léčby.

Poměrně vysoké procento pacientů bylo s odstupem 12 měsíců od operace léčeno amiodaronem (39,5 %). U většiny z nich byl ponechán z důvodu recidivy FS, která byla v mezidobí úspěšně vertována na SR. V léčbě amiodaronem jsme pak pokračovali alespoň dalších 6 měsíců po kardioverzi. Ojediněle byl amiodaron součástí hybridní léčby maligních komorových arytmií. Jiná antiarytmika byla užívána při kontraindikaci nebo nežádoucích účincích amiodaronu. V rámci dvanáctiměsíční kontroly je patrný také nárůst procenta bradykardizující medikace. Tím je myšlena samostatná terapie beta-blokátory, kalciovými antagonisty typu verapamilu nebo diltiazemu a digoxinem, bez kombinace s antiarytmiky. Dojem častější léčby bradykardizujícími farmaky po 12 měsících od operace tedy vzniká vysazením antiarytmika u nemocného původně léčeného kombinací obou léků. Reálný nárůst podílu bradykardizující medikace nebyl významný. Bez léčby ovlivňující srdeční rytmus byli pacienti ponecháni jen výjimečně, jednalo se hlavně o nemocné s paroxyzmální FS před operací.

Recidivy fibrilace síní či jiné supraventrikulární tachyarytmie jsme obvykle řešili elektrickou kardioverzí (pokud spo-

radicky nedošlo k farmakologické verzi na sinusový rytmus po fortifikaci antiarytmické terapie). Rozhodnutí o indikaci kardioverze bylo individuální, především se zohledněním velikosti levé síně a typu a trvání FS před operací. Spíše jsme se v jednotlivých případech přikláněli k provedení kardioverze, s vědomím probíhajícího hojení (jizvení) kryolézí ve stěně levé síně v prvních týdnech a měsících po operaci, a tedy s teoreticky stále reálnou možností dosažení dlouhodobě udržujícího se SR. Výrazný pokles četnosti provádění elektrických kardioverzí v období mezi 6. a 12. měsícem od operace je způsoben pravděpodobně překonáním úvodního období arytmiické nestability podmíněného zmíněným hojením kryolézí. Pokles frekvence kardioverzí je ovlivněn také tím, že u několika pacientů již nebyla indikována další kardioverze při opakované recidivě FS.

Procento implantací kardiostimulátorů se v různých studiích poměrně výrazně liší, závisí mimo jiné na použité metodě chirurgické ablace. Vyšší byla potřeba trvalé kardiostimulace po klasické „cut and sew“ maze proceduře, zejména u variant Cox-maze I a II. Cox et al. (21) uvádějí u těchto modifikací přítomnost pacemakeru po operaci u 40 % nemocných (26 % pro sick sinus syndrom, 6 % pro iatrogení poškození sinusového uzlu, 8 % pacientů mělo stimulator implantovaný před operací). Se zavedením Cox-maze III procedury a při užívání alternativních zdrojů energie frekvence implantací kardiostimulátorů poklesla. V řadě prací se pohybuje v rozmezí 5–11 % (8, 26, 29–31), jiní referují potřebu trvalé kardiostimulace po operaci až kolem 20 % (20, 22, 25). V našem případě je procento nově implantovaných kardiostimulátorů relativně nízké – 4,3 % při dimisi, 9,3 % po 12 měsících od operace. Pokud přičteme nemocné s pacemakerem implantovaným před operací, činí tento podíl 11,8 % (dimise) a 18,6 % (12 měsíců).

Za negativní predikční faktory z hlediska úspěchu ablační procedury jsou považovány zejména velikost levé síně a trvání FS před operací (27, 32–34). Isobe et al. (34) provedli kryoablaci plicních žil (jako přidružený výkon) u 77 pacientů s permanentní fibrilací síní a následně je rozdělili do 2 skupin dle srdečního rytmu při dimisi (SR vs. FS). Všichni nemocní s trváním FS méně než 3 roky a velikostí levé síně méně než 45 mm byli ve skupině SR. Ti, u nichž FS trvala více než 10 let a levá síň měřila 65 mm a více, byli ve skupině FS. I v našem případě měla velikost levé síně charakter negativního předpovědního faktoru. Vztah trvání permanentní FS před operací a výsledku kryoablace levé síně jsme netestovali vzhledem k malým počtům nemocných spadajících do jednotlivých časových intervalů délky arytmie (tab. 2). Avšak nemocní s paroxysmální nebo perzistující FS před operací měli v porovnání s pacienty s permanentní FS signifikantně častěji SR při jednotlivých kontrolách, s výjimkou dvanáctiměsíční, ale i zde lze pravděpodobně očekávat statisticky signifikantní rozdíl po získání dat u ostatních zařazených nemocných.

Neléčená FS zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientů podstupujících výkon na mitrální chlopně. Samostatná korekce mitrální vady u většiny pacientů nevede k obnovení SR (6, 31, 35). Bando et al. (8) srovnával skupinu nemocných s kombinovaným výkonem (maze procedura pro FS + výkon na mitrální chlopně – plastika nebo náhrada) s pacienty s předoperační FS, u kterých byla provedena pouze samostatná náhrada mitrální chlopně. Nebyl rozdíl v přežívání po 5 letech. Statisticky vysoce signifikantní byl rozdíl ve výskytu SR, „free from

atrial fibrillation” po 5 letech bylo 78 % nemocných po maze proceduře a náhradě mitrální chlopně, 81 % pacientů po maze proceduře a plastice mitrální chlopně, ale jen 6 % nemocných po izolované náhradě mitrální chlopně ($p < 0,0001$). Provedení chirurgické ablace FS spolu s výkonem na mitrální chlopně tedy výrazně zvyšuje pravděpodobnost dosažení a udržení SR a eliminuje tak morbiditu spojenou s FS. Podobně FS přítomná před chirurgickou revaskularizací je spojena se snížením dlouhodobého přežívání po operaci (36), proto se doporučuje současná chirurgická ablace FS.

Důležitým přínosem maze procedury je redukce výskytu embolizačních komplikací, především pozdních ischemických cévních mozkových příhod. To lze vysvětlit přítomností pravidelného sinusového rytmu, obnovením transportní funkce levé síně a nepřítomností ouška levé síně, které je nejčastějším místem tvorby trombů (37). „Freedoms from stroke” po 5 letech ve zmíněné práci Banda (8) byly 97 % při kombinaci maze procedury a výkonu na mitrální chlopně versus 79 % u izolované mitrální náhrady ($p < 0,0001$). Nejzávažnějším rizikovým faktorem pozdní CMP bylo neprovedení maze procedury. K podobným výsledkům dospěl například i Handa et al. (6) u pacientů s fibrilací síní a plastikou mitrální chlopně, buď s realizací, nebo bez realizace současné maze procedury. U naposled jmenovaných byly signifikantně častější mozkové příhody nebo s antikoagulační terapií spojené krvácení.

V našem souboru jsme zaznamenali 2 ischemické CMP v průběhu hospitalizace (související s operací). Po propuštění v průběhu dvanáctiměsíčního sledování prodělali ischemickou CMP 3 nemocní, z nichž pouze jeden měl v době příhody FS a jednalo se o jeho druhou CMP od operace. Antikoagulační léčba v době všech mozkových příhod byla suficientní. Výskyt ischemických CMP v našem souboru odpovídá jejich udávané četnosti u pacientů s FS obecně, tj. 5 % za rok (10, 11).

Chirurgické komplikace spadají do běžného spektra komplikací po kardiouchirurgickém výkonu, případné navýšení jejich četnosti v důsledku provedení kryoablace nelze dokladovat pro heterogenitu provedených výkonů. O něco častější byl snad výskyt významného perikardiálního výpotku.

Třicetidenní mortalita našeho souboru byla vysoká – 12,8 %, zvláště když predikovaná operační mortalita dle EuroSCORE je 8 %. Soubor však obsahuje řadu nemocných, u nichž byly provedeny poměrně náročné kombinované výkony, což není při výpočtu predikce mortality dle EuroSCORE plně zohledněno. V literatuře se operační nebo 30denní mortalita pohybuje v řádu několika procent. Celková národní 30denní mortalita v roce 2005 pro kombinaci chlopeč + CABG + jiné byla 10,4 %, pro CABG + jiné 9 % a pro chlopeč + jiné 8,6 % (Národní kardiouchirurgický registr ÚZIS ČR).

ZÁVĚR

Perioperační ablace fibrilace síní je efektivní léčebná metoda umožňující u relativně vysokého procenta nemocných obnovit a udržet sinusový rytmus. Přetrvávání stabilního sinusového rytmu je spojeno s obnovením transportní funkce levé síně a s redukcí morbiditu spojené s fibrilací síní. V současné době jde již o rutinní výkon, který je nedílnou součástí operačního spektra kardiouchirurgie. Stanovení pre-

dikčních faktorů úspěchu chirurgické ablace fibrilace síní umožňuje selektovat podskupinu nemocných s malým benefitem v porovnání s navýšením rizika operace, jedná se především o pacienty s výrazně dilatovanou levou síní a velmi dlouhou anamnézou permanentní fibrilace síní.

Zkratky

ICD	– implantabilní kardioverter - defibrilátor
CABG	– coronary artery bypass graft
CMP	– cévní mozková příhoda
ECHO	– echokardiografie
EKG	– elektrokardiografie
FS	– fibrilace síní
NYHA	– New York Heart Association
SR	– sinusový rytmus
ÚZIS ČR	– Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky

LITERATURA

- Fuster, V., Ryden, L.E., Asinger, R.W. et al.:** ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 2001, 104, s. 2118-2150.
- Čihák, R., Heinc, P.:** Doporučení pro léčbu pacientů s fibrilací síní. *Cor Vasa*, 2004, 46, s. K67-K77.
- Domanski, M. J.:** The epidemiology of atrial fibrillation. *Coron Artery Dis.*, 1995, 6, s. 95-100.
- Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A. et al.:** Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285, s. 2370-2375.
- Ryder, K. M., Benjamin, E. J.:** Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 1999, 84, s. 131R-138R.
- Handa, N., Schaff, H. V., Morris, J. J. et al.:** Outcome of valve repair and the Cox maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1999, 118, s. 628-635.
- Cox, J. L.:** Intraoperative options for treating atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, 122, s. 212-215.
- Bando, K., Kobayashi, J., Kosakai, Y. et al.:** Impact of Cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2002, 124, s. 575-583.
- Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B. et al.:** Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.*, 1998, 98, s. 946-952.
- Dries, D. L., Exner, D. V., Gersh, J. B. et al.:** Atrial fibrillation is associated with an increased risk form mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 32, s. 695-703.
- Hamer, M. E., Blumenthal, J. A., McCarthy, E. A. et al.:** Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, 1994, 74, s. 826-829.
- Hohnloser, S. H., Kuck, K. H.:** Atrial fibrillation-maintaining sinus rhythm versus ventricular rate control: the PIAF trial. *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation. J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1998, 9, s. 5121-5126.
- The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *A. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1825-1833.
- Van Gelder, I. C., Hagens, V. E., Bosker, H. A. et al.:** A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1834-1840.
- Miller, J. M., Zipes, D. P.:** Therapy for Cardiac Arrhythmias. In: Zipes, D. P. (Ed.): *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed., Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, s. 753-755.
- Cox, J. L., Jaquiss, R. D., Schuessler, R. B. et al.:** Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure. *J. Thorac Cardiovasc Surg.*, 1995, 110, s. 485-495.
- Cox, J. L.:** Surgical Treatment of Supraventricular Tachyarrhythmias. In: Cohn, L.H., Edmunds, L. H. Jr.(Ed.): *Cardiac Surgery in the Adult*. 2nd ed., New York, McGraw-Hill, 2003, s. 1271-1286.
- Khargi, K., Hutten, B.A., Lemke, B. et al.:** Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2005, 27, s. 258-265.
- Nakajima, H., Kobayashi, J., Bando, K. et al.:** The effect of cryo-maze procedure on early and intermediate term outcome in mitral valve disease: case matched study. *Circulation.*, 2002, 106, s. 146-150.
- Mack, C. A., Milla, F., Ko, W. et al.:** Surgical treatment of atrial fibrillation using argon-based cryoablation during concomitant cardiac procedures. *Circulation*, 2005, 112 (Suppl. I), s. I1-I6.
- Cox, J. L., Boineau, J. P., Schuessler, R. B. et al.:** Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, 56, s. 814-824.
- Ryan, W. H., Prince, H. B., Wheatley, G. H. et al.:** Experience with various surgical options for the treatment of atrial fibrillation. *Heart Surg. Forum.*, 2004, 7, s. E333 – E336.
- Gillinov, A. M., Petterson, G., Rice, T. W.:** Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, 122, s. 1239-1240.
- Doll, N., Kiaii, B. B., Fabricius, A. M. et al.:** Intraoperative left atrial ablation (for atrial fibrillation) using a new argon cryocatheter: early clinical experience. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, 76, s. 1711-1715.
- Imai, K., Sueda, T., Orihashi, K. et al.:** Clinical analysis of results of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 71, s. 577-581.
- Sie, H. T., Beukema, W. P., Misier, A. R. et al.:** Radiofrequency modified maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, 122, s. 249-256.
- Tada, H., Ito, S., Naito, S. et al.:** Long-term results of cryoablation with a new cryoprobe to eliminate chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2005, 28 (Suppl. 1), s. S73-S77.

28. **Jessurun, E. R., van Hemel, N. M., Defauw, J. A. et al.:** Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 2000, 101, s. 1559-1567.
29. **Hemels, M. E., Gu, Y. L., Tuinenburg, A. E. et al.:** Favorable long-term outcome of Maze surgery in patients with lone atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 81, s. 1773-1779.
30. **Izumoto, H., Kawazoe, K., Eishi, K., Kamata, J.:** Medium-term results after the modified Cox/Maze procedure combined with other cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2000, 17, s. 25-29.
31. **Raanani, E., Albage, A., David, T. E. et al.:** The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2001, 19, s. 438-442.
32. **Chen, M. C., Chang, J. P., Chang, H. W.:** Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest*, 2004, 125, s. 2129-2134.
33. **Gaynor, S. L., Schuessler, R. B., Bailey, M. S. et al.:** Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005, 129, s. 104-111.
34. **Isobe, N., Taniguchi, K., Oshima, S. et al.:** Factors predicting success in cryoablation of the pulmonary veins in patients with chronic atrial fibrillation. *Circ. J.*, 2004, 68, s. 999-1003.
35. **Sueda, T., Nagata, H., Orihashi, K. et al.:** Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 63, s. 1070-1075.
36. **Quader, M. A., McCarthy, P. M., Gillinov, A. M. et al.:** Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, 77, s. 1514-1524.
37. **Cox, J. L., Ad, N., Palazzo, T.:** Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1999, 118, s. 833-840.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Kolek M. a Brát R. „Efekt chirurgické léčby fibrilace síní na dosažení a udržení sinusového rytmu u nemocných podstupující sdružený kardiochirurgický výkon-krátkodobé výsledky“

Autoři z Fakultní nemocnice Ostrava se věnují velmi zajímavému tématu, efektu chirurgické léčby fibrilace síní u nemocných podstupujících kardiochirurgický výkon, prováděný primárně z jiné indikace.

Přítomnost fibrilace síní je spojena se zvýšenou mortalitou i morbiditou, která je dána především tromboembolickými příhodami, oběhovými komplikacemi, vývojem tachyarytmické kardiomyopatie a krvácivými komplikacemi antikoagulační léčby. V důsledku fibrilace síní dochází v průběhu měsíců trvání ke strukturálním změnám a remodelaci síní, čímž je vysvětlována menší úspěšnost návratu a udržení sinusového rytmu v závislosti na délce trvání arytmie.

Chirurgická léčba doznala kvalitativně vyššího stupně na základě prací Cox, kdy varianta Cox maze III byla zavedena jako účinná a spolehlivá chirurgická technika léčby fibrilace a flutteru síní při kontraindikaci, či neúspěšnosti farmakologické léčby (1).

Další autoři se zaměřili na zjednodušení linií i kombinaci použité energie, jak je popisuje Tuinenburg et al., kdy vyloučili incise na septu a u prstenců chlopní provedli izolovanou kryolinii (2). Jiné chirurgické metody vycházejí z poslední modifikace maze III v lokalizaci izolačních linií, ale liší se v technice jejich provedení a použité energii, které výkon výrazně zjednodušují a urychlují, jak ukázal Sie et al. při kombinaci incisí a radiofrekvenční energie (3). Výzkum v oblasti elektrofyzologie síní ukázal na zásadní význam ústí plicních žil jako fokálního spouštěče arytmie, a tím i na chirurgické metody zaměřené na výkon v levé síni s izolací ústí plicních žil (4). Srovnání výkonů v levé síni s biatriálním, vykazuje stejnou efektivitu při použití radiofrekvenční ablace (5).

Pro posuzování výsledků je důležité nejen posouzení morbidoty, mortality a sinusového rytmu, ale také obnovení transportní funkce síní. Proto navrhl Melo et al. (6) jednoduchý bodovací systém, který hodnotí nejen přítomnost nebo nepřítomnost arytmie, ale také transportní funkci síní skóre Santa Cruz. Jeho všeobecné přijetí významně usnadňuje porovnání výsledků jednotlivých metod (7).

Chirurgická úspěšnost metod MAZE je variabilní a podílí se na ní celá řada okolností, pohybuje se od 60–80 % u permanentní FS a přesahuje 90 % u paroxysmální FS.

Práce pečlivě a přesně popisuje prospektivní sledování 94 nemocných, kteří podstoupili kryoablaci levé síně jako součást kombinovaného výkonu. U žádného nemocného nebyl proveden výkon v pravé síni, jak je doporučováno a provádí se u flutteru síní.

doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: lindner@seznam.cz

Autoři popisují techniku provedení kryoablace, která je standardní co do lokalizace linií. Práce však nepopisuje délku aplikace kryoenergie a cílové teploty, které se jeví jako problém při epikardiální aplikaci. K velmi cenným patří také TEE vyšetření na začátku operace zejména u nemocných neúčinně antikoagulovaných předoperačně a tam, kde nebylo provedeno v rámci předoperačního vyšetření, neboť nás může upozornit na přítomnost trombů a kalcifikací v síních. Kalcifikace v levé síni a infekční endokarditidu považujeme za kontraindikaci ke kryoablacii. Při nálezu trombu otevíráme nejprve levou síň, nebo resekujeme ouško a trombus odstraňujeme a teprve potom obcházíme plicní žíly.

Výsledky chirurgické léčby při dimisi ukazují významný rozdíl úspěšnosti u paroxysmální FS (90,5 %) a permanentní FS (63,5 %). Celkově se sinusovým rytmem bylo propuštěno 75,5 % pacientů. Aktivním přístupem k profylaxi a řešením recidiv bylo dosaženo velmi dobrých výsledků, bez fibrilace bylo po 12 měsících od operace u 79,4 % nemocných celkově, z toho u nemocných ve skupině s paroxysmální FS 87 % pacientů.

Práce ukazuje na důležitost monitorování a následné aktivní léčby k dosažení dobrých výsledků. Po 12 měsících bylo na amiodaronu relativně vysoké procento pacientů (39,5 %), ale u většiny byl ponechán po úspěšně provedené kardioverzi po dobu 6 měsíců.

Autoři pozorovali u 5 nemocných ischemickou CMP, u dvou v průběhu hospitalizace a u 3 v průběhu 12 měsíčního sledování, z nich pouze 1 měl FS. Tato četnost je velmi vysoká a odpovídá četnosti ischemických CMP při FS za rok, jak autor uvádí, čímž zaniká argument k indikaci MAZE, když výskyt CMP je stejný po operaci jako při FS. Vysoká je také třicetidenní mortalita 12,8 %, kde by bylo prospěšné a zajímavé pro posouzení rizikivosti nemocných posoudit komorbiditu, kombinované výkony a rizikové faktory neúspěšnosti jako je velikost levé síně a délka trvání FS, které jistě mortalitu zvyšují, a zjistit i úspěšnost kryoablace těchto vysoce rizikových nemocných. Tím bychom mohli predikovat nemocné s malým benefitem a vysokým rizikem.

Práci považují za velmi přínosnou, neboť ukazuje nejen profit pro významnou skupinu nemocných, ale současně ukazuje, že je nutné pečlivě zvažovat a individualizovat tuto indikaci u nejrizikovějších nemocných, a to nejen z hlediska komorbidit, ale i možnosti úspěchu této léčby.

Za velmi důležitou součást, která je podmínkou úspěchu, považují aktivní pooperační péči podle doporučeného algoritmu.

LITERATURA

1. Cox, J. L.: The surgical treatment of atrial fibrillation IV. Surgical technique. J. Thorac. Cardiovasc. Surg, 1991, 101, s. 584-592.
2. Tuinburg, A. E., van Geodet, I. C., Tieleman, R. G. et al.: Mini-maze suffices as adjunct to mitral valve surgery in patients with preoperative atrial fibrillation. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 2000, 11, s. 960-967.
3. Sie, H. T., Beukema, W. P., Ramdat Misier, A. R. et al.: The radiofrequency modified maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery. Eur. J. Cardio-Thor. Surg., 2001, 19, s. 443-447.
4. Sueda, T., Nagata, H., Orishashi, K. et al.: Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve disease. Ann. Thorac. Surg., 1997, 63, s. 1070-1075.
5. Deneke, T., Khargi, K., Grepe, P. H. et al.: Efficacy of an additional MAZE procedure using cooled-tip radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and mitral valve disease. A randomized, prospective trial. Eur. Heart J., 2002, 23, s. 558-566.
6. Melo, J. Q., Neves, J., Adragao, P. et al.: When and how to report results of surgery on atrial fibrillation. Eur. J. Cardio-thorac. Surg., 1997, 12, s. 739-745.
7. Kautzner, J., Pirk, J.: Chirurgická léčba fibrilace síní. Kardiologická revue, 2002, 2, s. 130-134.

Lázeňské sanatorium v Karlových Varech přijme do pracovního poměru lékaře

- atestace: interní lékařství I. stupně/chirurgie I. stupně/neurologie I. stupně, atestace FBLR vítána
 - znalost práce na PC
 - základní znalost 2 světových jazyků – německý, ruský, anglický výhodou
- předpokládá se bezúhonnost, zvýšená míra odpovědnosti, přesnosti, svědomitosti, spolehlivosti a asertivity při styku s hosty, schopnost rozhodování, vést a motivovat kolektiv pracovníků

Nabízíme:

- zajímavou práci v dynamicky rozvíjejícím se oboru fyzikální medicíny a rehabilitace
 - možnost ubytování
 - zajímavé platové podmínky
- další vzdělávání, odborný růst v oboru, možnost cestování v rámci prezentace společnosti

Kontakty:

telefonní čísla 352 511 100, 602 415 089
e-mail: director@bohemia-lazne.cz

KOMENTÁŘ

K práci autorů Kolek M., Brát R. „Efekt chirurgické léčby fibrilace síní na dosažení a udržení sinusového rytmu u nemocných podstupujících sdružený kardiochirurgický výkon – krátkodobé výsledky“

Snaha o kauzální řešení fibrilace síní jako nejčastěji se vyskytující supraventrikulární arytmie je jedním z hlavních úkolů současné intervenční elektrofyziologie. S ohledem na prevalenci této arytmie v populaci – 0–4 % u nemocných bez strukturálního poškození myokardu s jasnou závislostí na věku (více než 10 % u nemocných > 75 let) a více než 50 % u nemocných indikovaných k chirurgickému zákroku na mitrální chlopni, je to úkol velmi významný.

Neefektivnost antiarytmické léčby, velmi pomalé zavádění zcela nových antiarytmik, která působí selektivně na myokard síní a neposlední řadě kontroverzní výsledky velkých randomizovaných studií (RACE, AFFIRM, PIAF) (1–3) výrazně přispěly k velmi dynamickému rozvoji nefarmakologické léčby fibrilace síní (FiS) představované katetrizační ablací a chirurgickou léčbou.

Studium patofyziologie FiS přineslo první zajímavé poznatky již koncem 50. let minulého století, kdy Moe (4) popsal poprvé princip mnohočetných reentry okruhů, které se podílejí na udržení fibrilace síní. Z této teorie také vycházejí první chirurgické techniky, které se snaží eliminovat právě výše popsané reentry v pravé, resp. v levé síni (5, 6). Dalším zásadním poznatkem je teorie trigtrů vycházejících z plicních žil, popsané Haïssaguerrem v roce 1998 (7), která ovlivnila zejména vývoj katetrizačních ablací fibrilace síní. Nicméně je nutno si uvědomit, že patofyziologie FiS je velmi komplexní a dva výše uvedené principy jsou jen malou součástí mozaiky, ze které se ve skutečnosti skládá (disperze repolarizace myokardu síní, remodelační procesy, teorie rotorů a řada dalších). Právě proto je velmi obtížné najít „tzv. optimální strategii léčby“ této arytmie. Výsledky katetrizačních ablací jasně hovoří o vyšší účinnosti u paroxysmálních forem, i když dynamický rozvoj technologií a snaha o ovlivnění dalších patofyziologických mechanismů dávají do budoucnosti naději na výrazné zlepšení výsledků i u nemocných s perzistující a především permanentní formou FiS. U této podskupiny nemocných je v současné době stále nejúčinnějším způsobem jak dlouhodobě udržet sinusový rytmus právě chirurgická ablace.

Arytmická chirurgie byla v České republice poměrně dlouho opomíjenou oblastí. První výkony byly realizovány v roce 2001 (Pirk, J: IKEM Praha, Šetina, M: Kardiocentrum KN České Budějovice). V této době byla již ve světové literatuře popsána radiofrekvenční ablace FiS minimálně invazivním způsobem za použití robotické chirurgie – studie IRA1AF (8). Nicméně zprvu povzbudivé výsledky byly negovány závažnými komplikacemi – jednalo se o ezofagoatriální píštěle, kde byla popsána dvě úmrtí nemocných, kteří byli randomizováni k tomuto typu výkonu.

Právě proto je kromě efektivity nastolení a udržení sinusového rytmu jedním z hlavních kritérií bezpečnost výkonu. Použití kryoenergie, která realizována v práci ostravských autorů, má proti ostatním zdrojům velkou výhodu v minimalizaci rizika vzniku trombu, perforaci stěny a uzávěru cév. Otázkou je, jak dalece je při použití této energie léze skutečně transmuraní, a tedy i efektivní ve smyslu udržení sinusového rytmu.

Publikovaná práce ostravského kardiochirurgického pracoviště je velmi zdařilá, a to zejména proto, že se jedná o prospektivně sledovaný soubor 94 konsektivních pacientů s paroxysmální/perzistující/permanentní fibrilací síní. Sinusový rytmus byl při dimisi, za 1, 3, 5 a 6 měsíců od operace statisticky významně častější u nemocných s předoperačně přítomnou paroxysmální a perzistující fibrilací síní oproti permanentní (90,5–96,3% vs. 50–65,9%), po 12 měsících byl patrný trend ve prospěch paroxysmální a perzistující fibrilace síní (84,6 % vs. 63,3 %). Problémem je samozřejmě monitorování nemocných po provedeném kardiochirurgickém výkonu. Časná recidiva FiS do 3 měsíců po kryoablací není problémem a není také prediktorem dlouhodobé úspěšnosti (9). Řada nemocných má ale asymptomatické epizody FiS, které nemusí být při provedení jednoho ambulantního 24hodinového holterovského monitorování nutně zastiženy. To dokazuje také práce autorů z Lipského kardiocentra, kde výsledky dlouhodobého monitorování neprokázaly přesvědčivý efekt v tomto případě katetrizační ablace FiS (10). Možným řešením v relativně blízkém horizontu je použití subkutánních implantabilních monitorů, které budou více výpovědné ve smyslu efektivity jak katetrizačních, tak kardiochirurgických ablací fibrilace síní.

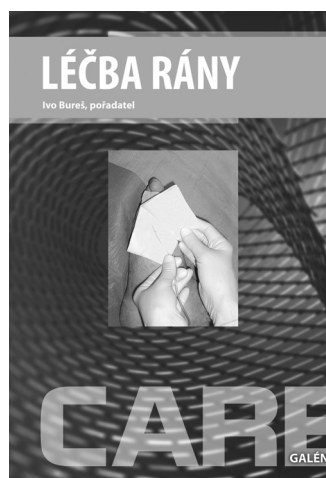
V roce 2005 bylo v České republice ve 12 centrech provedeno celkem 1748 komplexních kardiochirurgických výkonů, jejichž součástí byla MAZE procedura s použitím dominantně kryoablace a méně unipolární a bipolární radiofrekvenční energie a minimálně mikrovlnné energie (11).

doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC
MUDr. Petr Neužil, CSc., FESC
Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce
150 30 Praha 5, Roentgenova 2
e-mail: milos.taborsky@homolka.cz

V současné době je nemocný, který je indikován ke standardnímu kardiologickému výkonu a má dokumentovanou fibrilaci síní, současně indikován k provedení jedné z modifikací MAZE procedury. Tento výkon by také měl být součástí kardiologického indikačního protokolu. Strukturu výkonů, komplikace a dlouhodobé sledování nemocných po MAZE by měl řešit celostátní registr těchto výkonů, který by měl vzniknout za spolupráce kardiologické a kardiologické společnosti.

LITERATURA

1. **Van Gelder, I. C., Hagens, V. E., Bosker, H. A. et al.:** A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1834-1840.
2. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *A. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1825-1833.
3. **Hohnloser, S. H., Kuck, K. H.:** Atrial fibrillation-maintaining sinus rhythm versus ventricular rate control: the PIAF trial. *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation. J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1998, 9, s. 5121-5126.
4. **Moe, G. K. et al.:** Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am. Heart. J.*, 1959, 58, s. 59-70.
5. **Guiraudon, G. M. et al.:** Treatment of atrial fibrillation: preservation of sinoventricular impulse conduction: The Corridor operation. In: Olson, S. B., Allesie, M. A., Campbell, R. W. F.: *Atrial fibrillation*, Futura Publishing, Armonk, NY, 1994, s. 349-371.
6. **Cox, J. L. et al.:** Five-year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993, 56, s. 814-824.
7. **Haïssaguerre, M. et al.:** Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, s. 659-666.
8. **Kottkamp, H. et al.:** Specific linear left atrial lesions in atrial fibrillation: intraoperative radiofrequency ablation using minimally invasive surgical techniques. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, s. 475-480.
9. **Gaynor, S. L., Schuessler, R. B., Bailey, M. S. et al.:** Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005, 129, s. 104-111.
10. **Hindricks, G., Piorkowski, C., Tanner, H. et al.:** Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*, 2005, 112, s. 307-313.
11. **Neužil, P., Černý, Š., Pirk, J. et al.:** Operace MAZE: jaká je realita chirurgické léčby fibrilace síní v České republice? *Cor Vasa*, 2007, 49, s. 67-70.



LÉČBA RÁNY

Ivo Bureš, pořadatel

Publikace obsahuje články – příspěvky lékařů a sester – zabývající se novými poznatky v oboru léčby různých typů ran (např. rány po amputaci, dekubity, syndrom diabetické nohy, infekční komplikace chronických ran ap.). Vedle teoretických příspěvků jsou v příručce zařazeny i kazuistiky z ošetrovatelské praxe.

Vydal Galén v roce 2006, ISBN 80-7262-413-X, 78 s. formát 150 x 210 mm, brož., barev., 78 s., 60 Kč.

Edice CARE – příloha periodika Florence, číslo 5, ročník II, 2006

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

PŮVODNÍ PRÁCE

Užití trombelastografie při hodnocení koagulace u žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím těhotenstvím

¹Polák F., ¹Lipš M., ¹Bedřichová H., ¹Kříž P., ²Pařízek A.

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny I. LF UK a VFN, Praha

²Gynekologicko-porodnická klinika I. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. V průběhu těhotenství dochází ke změnám koagulačního stavu, málokdy jsou však v praxi pro těhotné ženy používány jiné normy než pro běžnou populaci. Patologicky probíhající těhotenství mohou být spojena s výraznějšími koagulopatiemi. Trombelastografie je stále častěji používána k hodnocení aktuálního koagulačního stavu těhotných žen. Cílem studie bylo porovnat trombelastografické koagulační parametry žen s fyziologicky a patologicky probíhajícím těhotenstvím a s normami pro běžnou populaci.

Metody a výsledky. Trombelastograficky bylo vyšetřeno 60 žen ve III. trimestru fyziologicky probíhajícího těhotenství (skupina ZDRAVÉ) a 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (ženy s preeklampsií nebo mrtvým plodem, skupina PATOL). Obě skupiny byly věkově srovnatelné. Průměrné hodnoty sledovaných parametrů ve skupině ZDRAVÉ se pohybovaly na „prokoagulační“ hranici norem pro běžnou populaci. Ve skupině PATOL byly průměrné hodnoty ještě více „prokoagulační“, ale rozdíly proti skupině ZDRAVÉ nebyly statisticky významné: čas r 4,7 (SD 1,7) vs. 4,4 (SD 2,0) $p=0,461$ (norma pro běžnou populaci 4–8 min), čas k 1,5 (0,5) vs. 1,3 (0,4) $p=0,030$ (norma 1–4 min), úhel alfa 69,6 (5,5) vs. 71,0 (7,7) $p=0,324$ (norma 47–74°), maximální amplituda 71,3 (4,5) vs. 73,1 (4,7) $p=0,079$ (norma 55–73 mm), koagulační index 2,7 (1,8) vs. 3,2 (1,8) $p=0,219$ (norma (–3)–(+3)). Ve skupině PATOL jsme pozorovali větší rozptýlení hodnot než ve skupině ZDRAVÉ. Pomocí výběrových percentilů jsme na základě výsledků ve skupině ZDRAVÉ vypracovali nové normy trombelastografických parametrů pro těhotné ženy.

Závěry. Koagulační stav těhotných žen se významně liší od koagulačního stavu běžné populace. Navrhujeme proto nové trombelastografické normy pro použití v těhotenství. Koagulační změny u žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím jsou hůře předvídatelné než u zdravých těhotných žen.

Klíčová slova: trombelastografie, těhotenství, koagulopatie, preeklampsie.

ABSTRACT

Polák F., Lipš M., Bedřichová H. et al.: The Use of Thrombelastography in Evaluation of Coagulation in Females with Physiological or Pathological Gravidity

Background. During gravidity changes in coagulation develop, however different norms for pregnant women and prevailing population are rarely used. Pathological gravidity can be accompanied with more significant coagulopathies. Thrombelastography is more and more frequently used for evaluation of coagulation parameters of pregnant women. The aim of the study was to compare thrombelastographic coagulation parameters in females with physiological or pathological gravidity and with norms for prevailing population.

Methods and Results. 60 women in the 3rd trimester of physiological gravidity (group ZDRAVÉ) and 50 women with pathological gravidity (women with preeclampsia or with a dead fetus, group PATOL) were examined. Both groups were of the comparable age. Average values of studied parameters in the group ZDRAVÉ were found at the level of “procoagulation” limits for prevailing population. In the group PATOL, average values were even more “procoagulative”, however, differences to the ZDRAVÉ group were not significant: time r 4.7 (SD 1.7) vs. 4.4 (SD 2.0) $p=0.461$ (norm for prevailing population 4–8 min), time to k 1.5 (0.5) vs. 1.3 (0.4) $p=0.030$ (norm 1–4 min), angle alpha 69.6 (5.5) vs. 71.0 (7.7) $p=0.324$ (norm 47–74°), maximal amplitude 71.3 (4.5) vs. 73.1 (4.7) $p=0.079$ (norm 55–73 mm), coagulation index 2.7 (1.8) vs. 3.2 (1.8) $p=0.219$ (norm (–3)–(+3)). In the group PATOL higher variability than in the group ZDRAVÉ was found. On the basis of the group ZDRAVÉ selection percentiles, new norms of thrombelastographic coagulation parameters for pregnant women were elaborated.

Conclusions. Coagulation during pregnancy differs significantly from that of prevailing population. That is why the new thrombelastographic norms for pregnant women are submitted. Coagulation changes in pathological pregnancies are more difficult to anticipate than in healthy gestations.

Key words: thrombelastography, pregnancy, coagulopathy, preeclampsia.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 396–400.

V průběhu těhotenství dochází k fyziologickému posunu koagulační rovnováhy ve smyslu hyperkoagulace (1–4). Ačkoliv je tato skutečnost obecně známa, není v klinické praxi vždy dostatečně brána na zřetel a pro těhotné ženy bývají mnohdy používány stejné normy koagulačních vyšetření jako pro běžnou populaci (5). Pro některé laboratorní koagulační parametry již byly vypracovány „těhotenské“ normy (6, 7). U většiny žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím je popisována dále vystupňovaná hyperkoagulace, existují ale i ženy s hypokoagulačním stavem (8). V posledních letech je k vyšetření aktuálního stavu koagulace stále častěji využívána, kromě běžných laboratorních testů, také trombelastografie (TEG[®]) (9–11). Tato metoda je rychlá, použitelná přímo u lůžka či na operačním/porodním sále jako tzv. „bed-side monitoring“, eventuálně může sloužit ke zjištění aktuálního stavu koagulace před provedením centrální nervové blokády (12, 13).

Koagulační změny v průběhu těhotenství jsou natolik významné, že pro těhotné ženy není možné používat stejná referenční rozmezí trombelastografického vyšetření jako pro běžnou populaci. Podle naší hypotézy je třeba pro těhotné ženy vypracovat speciální „těhotenské“ normy trombelastografických parametrů. Při použití takto upravených norem bude možné přesněji interpretovat výsledky koagulačních vyšetření a lépe tak identifikovat koagulačně „rizikové“ pacientky. U žen s preeklampsií a/nebo s mrtvým plodem jsou změny v koagulaci v porovnání se zdravými těhotnými výraznější a hůře předvídatelné.

Cíle studie: 1. porovnat trombelastografické koagulační parametry těhotných žen s referenčními hodnotami užívanými pro běžnou populaci a v případě zjištění významných rozdílů vypracovat na základě získaných výsledků nová referenční rozmezí pro uvedenou skupinu žen; 2. porovnat trombelastografické koagulační parametry žen s fyziologicky a s patologicky probíhajícím těhotenstvím.

Každá žena absolvovala před zařazením do studie informativní rozhovor s lékařem a poté vyjádřila písemně svůj souhlas se zařazením do studie. Etická komise VFN udělila souhlas s prováděnou studií.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Prospektivní observační studie probíhala na Gynekologicko–porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze od 1. 11. 2003 do 31. 10. 2006. Do souboru bylo zařazeno celkem 110 žen.

V první fázi studie bylo vyšetřeno 60 žen s fyziologicky probíhajícím těhotenstvím (skupina ZDRAVÉ). Tuto skupinu tvořilo náhodně vybraných 60 zdravých žen ve III. trimestru fyziologicky probíhajícího těhotenství, které se v období od 1. 11. 2003 do 31. 10. 2004 dostavily na uvedenou kliniku ke kontrole svého zdravotního stavu nebo k porodu. Z toho bylo 30 žen před začátkem porodu (prokazatelně bez děložní činnosti – pořízen kardiokografický záznam) porodu a 30 žen v 1. době porodní.

Ve druhé fázi studie bylo v období od 1. 4. 2005 do 31. 10. 2006 trombelastograficky vyšetřeno 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (skupina PATOL). Do této skupiny bylo zařazeno 41 žen s mírnou preeklampsií, 5 žen s těžkou preeklampsií a 4 ženy s mrtvým plodem. Definice preeklampsie byly následující:

mírná preeklampsie – arteriální hypertenze (systolický TK ≥ 140

mmHg či diastolický TK ≥ 90 mmHg po 20. týdnu těhotenství u předtím normotenzních žen) a dokumentovaná proteinurie $\geq 0,3$ g/24 hod.;

těžká preeklampsie – arteriální hypertenze (systolický TK ≥ 160 mmHg či diastolický TK ≥ 110 mmHg po 20. týdnu těhotenství u předtím normotenzních žen), dokumentovaná proteinurie (+++ či ≥ 5 g/24 hod.) a minimálně jeden z následujících symptomů: oligurie < 400 ml/24 hod., cerebrální či zrakové symptomy, plicní edém, cyanóza.

Do souboru nebyly zařazeny ženy, které splňovaly alespoň jedno z vylučovacích kritérií: 1. věk pod 15 nebo nad 45 let; 2. anamnéza hemokoagulační poruchy a/nebo tromboembolické nemoci; 3. anti-koagulační a/nebo antiagregační terapie během těhotenství (před zařazením do studie) a 4. nesouhlas ženy se zařazením do studie.

Po podepsání informovaného souhlasu, ale před eventuálním zahájením infuzní terapie, byl ženám odebrán vzorek žilní krve z periferní žilní kanyly o průměru 18–20 G metodou dvou injekčních stříkaček, přičemž na vyšetření byl použit vzorek ze druhé stříkačky po odtážení minimálně trojnásobku tzv. „mrtvého prostoru“ první stříkačkou. Z 1 ml celé krve aktivované kaolinem bylo trombelastograficky vyšetřeno 360 μ l vzorku (přesný postup viz doporučení výrobce – Haemoscope Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com). Samotná analýza přístrojem TEG[®] začala do 4 minut od náběru vzorku a probíhala při teplotě 37 °C. Při tělesné teplotě rodičky nižší 36 °C či vyšší 38 °C by byla teplota přístroje příslušně upravena. (V našem souboru ale nebyla žádná žena s uvedenou odchylkou tělesné teploty.) Zaznamenávány byly tyto parametry: čas r, čas k, úhel alfa, maximální amplituda (MA) a LY60 jako faktor fibrinolýzy. Z naměřených hodnot byl spočítán koagulační index (CI). Přístroj TEG[®] byl každodenně kalibrován a testován (viz doporučení Haemoscope Corp., Skokie, IL, USA, www.haemoscope.com).

Statistická analýza

Pomocí programů MedCals a Excel byl proveden výpočet základních statistických charakteristik, tj. průměru, směrodatné odchylky (SD) a mediánu pro spojité veličiny. Dále byly vypočteny výběrové percentily. Ke srovnání dvou skupin byl použit dvouběrový t-test. Rozdíly mezi skupinami byly hodnoceny jako statisticky významné při $p < 0,01$.

VÝSLEDKY

1. fáze: Ve skupině ZDRAVÉ se průměry pěti sledovaných trombelastografických parametrů sice nacházely v referenčním rozmezí pro běžnou populaci, ale vždy velmi blízko „prokoagulační“ hranici této „běžné“ normy: čas r 4,7 (SD 1,7), „běžná“ norma 4–8 min; čas k 1,5 (SD 0,5), „běžná“ norma 1–4 min; úhel alfa 69,6 (SD 5,5), „běžná“ norma 47–74°; maximální amplituda 71,3 (SD 4,5), „běžná“ norma 55–73 mm; koagulační index 2,7 (SD 1,8), „běžná“ norma (–3)–(+3). Nebyl zjištěn větší sklon k fibrinolýze (LY60 1,1 (SD 1,6), „běžná“ norma 0–8 %). Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi ženami před a po začátku děložní činnosti.

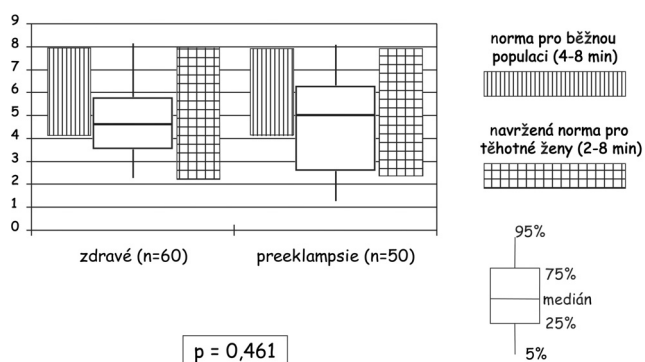
Na základě těchto výsledků zdravých žen jsme pomocí výběrových percentilů vypracovali nová referenční rozmezí (5.–95. percentil) pro použití trombelastografie v těhotenství. Tato doporučení jsou uvedena v tabulce 1.

2. fáze: Průměrný věk žen ve skupině PATOL se statisticky významně nelišil od skupiny ZDRAVÉ (28,7 vs. 28,8 let). Ve skupině PATOL byly zjištěny mírně prokoagulační hod-

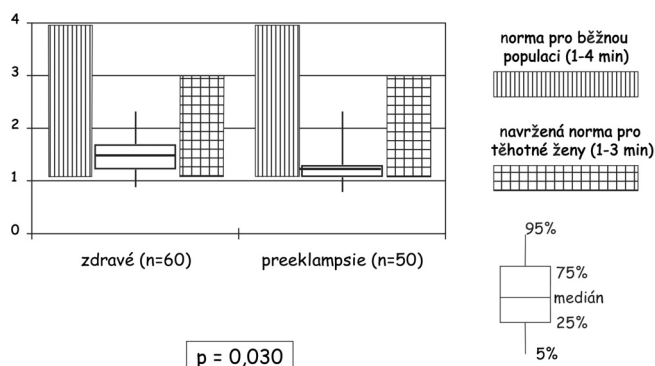
Tab. 1. Navrhované normy pro trombelastografii pro těhotné ženy

	Tromboelastografické parametry*				
	r (min)	k (min)	AA (°)	MA (mm)	CI
normy pro běžnou populaci	4–8	1–4	47–74	55–73	(–3)–(+3)
naše doporučení pro těhotné ženy	2–8	1–3	60–77	64–76	0–5

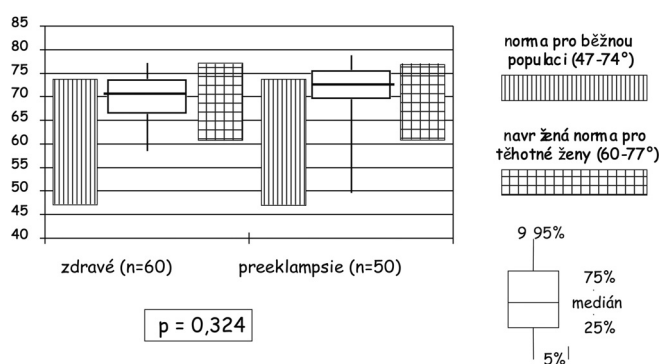
r – čas r (v minutách), k – čas k (v minutách), AA – úhel alfa (stupně), MA – maximální amplituda (v mm), CI – koagulační index, *vyšetření po aktivaci kaolinem



Graf 1. Čas r



Graf 2. Čas k

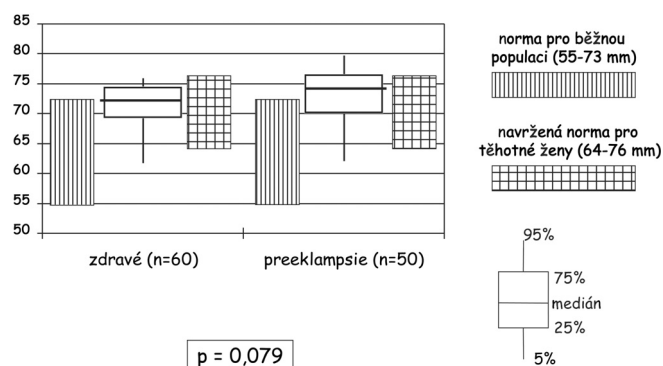


Graf 3. Úhel alfa

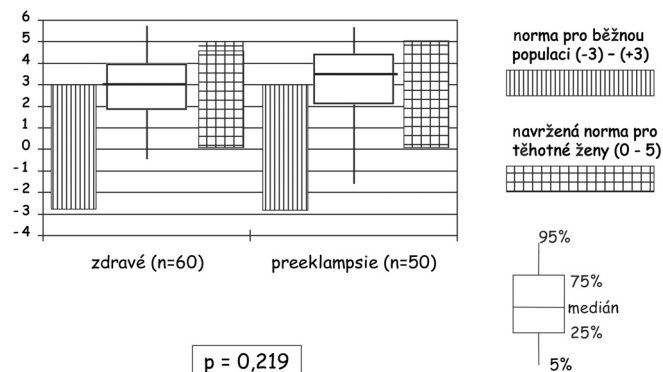
Tab. 2. Výsledky trombelastografie po aktivaci kaolinem

	ZDRAVÉ	PATOL	
počet	60	50	
věk (rok)	28,8	28,7	p=0,927
čas r (min.)	4,7 (1,7)	4,4 (2,0)	p=0,461
čas k (min.)	1,5 (0,5)	1,3 (0,4)	p=0,030
úhel alfa (°)	69,6 (5,5)	71,0 (7,7)	p=0,324
maximální amplituda (mm)	71,3 (4,5)	73,1 (4,7)	p=0,079
koagulační index	2,7 (1,8)	3,2 (1,8)	p=0,219

Uvedené hodnoty představují průměr (v závorce směrodatná odchylka).



Graf 4. Maximální amplituda



Graf 5. Koagulační index

noty naměřených parametrů ve srovnání se skupinou ZDRAVÉ, rozdíly ale nebyly statisticky významné. Průměrné hodnoty byly následující (PATOL vs. ZDRAVÉ): čas r 4,4 (SD 2,0) vs. 4,7 (SD 1,7) p=0,461, čas k 1,3 (0,4) vs. 1,5

(0,5) p=0,030, úhel alfa 71,0 (7,7) vs. 69,6 (5,5) p=0,324, maximální amplituda 73,1 (4,7) vs. 71,3 (4,5) p=0,079, koagulační index 3,2 (1,8) vs. 2,7 (1,8) p=0,219. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 a v grafech 1 až 5. Pro názornost jsou

v těchto grafech vyznačeny také normy pro běžnou populaci a námi doporučené normy pro těhotné ženy.

DISKUZE

K úspěšnému průběhu těhotenství a porodu je nutné zabránit nežádoucímu děložnímu krvácení. Také ale nesmí docházet k trombotizaci děložních a placentárních cév. Tyto dva zdánlivě protichůdné požadavky vedou během těhotenství k posunu koagulační rovnováhy (1–4). Ačkoliv nebylo podrobné vysvětlení těchto koagulačních změn dosud uspokojivě podáno, zdá se, že základním principem koagulační rovnováhy v těhotenství je na jedné straně aktivace koagulačního systému a na straně druhé aktivace fibrinolýzy (3, 14). Do šesti týdnů po porodu dochází potom k úpravě koagulačních poměrů a návratu k předtěhotenské rovnováze (15).

I během fyziologicky probíhajícího těhotenství je zvýšené riziko trombózy a tromboembolické nemoci (16, 17). U žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím (např. preeklampsie) dochází k ještě výraznější změně koagulační rovnováhy než u žen s fyziologicky probíhajícím těhotenstvím. Většinou se jedná o dále vystupňovanou hyperkoagulaci s následným zvýšeným rizikem komplikací včetně úmrtí plodu (18, 19). V některých případech (např. u těžkých preeklampií s trombocytopenií) však naopak hrozí i hypokoagulační stavy (20).

Při hodnocení určitého parametru u konkrétního jedince by měla být použita referenčních rozmezí, která byla získána vyšetřením přiměřeně velkého vzorku zdravé skupiny stejných či podobných jedinců (21). To platí samozřejmě i pro hodnocení koagulace u těhotných žen. Nabízí se otázka, zda koagulační stav u těhotných žen se natolik liší od běžné populace, že je potřeba vypracovat zvláštní normy pro těhotné, či zda je tento rozdíl zanedbatelný a můžeme i pro těhotné ženy používat „běžné“ normy. Za tímto účelem jsme trombelastograficky vyšetřili koagulační stav 60 zdravých těhotných žen v posledním trimestru těhotenství a porovnali jejich koagulační parametry s normami používanými rutinně pro běžnou populaci. V našem souboru jsme u většiny sledovaných zdravých těhotných žen prokázali prokoagulační stav, nepotvrdili jsme ale teorii o zvýšené aktivaci fibrinolýzy. Z výsledků, které jsme získali, je patrné, že použití „běžných“ norem by mohlo vést při posuzování koagulačního stavu v těhotenství k nepřesné interpretaci. Proto jsme na základě zjištěných výsledků vypracovali nová, speciální, referenční rozmezí pro těhotné ženy.

V druhé fázi studie jsme trombelastograficky vyšetřili 50 žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím. V této skupině žen byl sice v průměru zjištěn více prokoagulační stav než u zdravých žen, ale rozdíly překvapivě nebyly statisticky významné. Pozorovali jsme zde ale větší rozptyl v naměřených hodnotách, což odpovídá naší hypotéze o hůře předpověditelných koagulačních změnách u této skupiny žen. Domníváme se, že použití nových „těhotenských“ norem, vytvořených v první fázi studie, umožňuje lépe identifikovat ženy, u kterých v souvislosti s patologicky probíhajícím těhotenstvím dochází k patologickým koagulačním změnám, a to ve smyslu hyperkoagulace i hypokoagulace.

ZÁVĚR

Navrhovaná úprava referenčních rozmezí trombelastografických parametrů může přispět k přesnějšímu hodnocení koagulačního stavu u těhotných žen, a to u žen s fyziologicky i patologicky probíhajícím těhotenstvím. Koagulační změny u žen s patologicky probíhajícím těhotenstvím jsou hůře předvídatelné než u zdravých těhotných žen.

LITERATURA

1. **Maiello, M., Torella, M., Caserta, L. et al.:** Hypercoagulability during pregnancy: evidence for a thrombophilic state. *Minerva Ginecol.*, 2006, 58, s. 417-422.
2. **Borrelli, A. L., De Lucia, D., Bernacchi, M. et al.:** Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy. *Minerva Ginecol.*, 2006, 58, s. 315-322.
3. **Cernecka, F., Ricci, G., Simone, R. et al.:** Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Repris. Biol.*, 1997, 73, s. 31-36.
4. **Sharma, S. K., Philips, J., Wiley, J.:** Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth. Analg.*, 1997, 85, s. 94-98.
5. **Wong, C. A., Liu, S., Glassenberg, R.:** Comparison of thrombelastography with common coagulation tests in preeclamptic and healthy parturients. *Reg. Anesth.*, 1995, 20, s. 521-527.
6. **Wickstrom, K., Edelstam, G., Lowbeer, C. H. et al.:** Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third – trimester pregnancy. *Scand J. Clin. Lab. Invest.*, 2004, 64, s. 31-40.
7. **Shizuka, R., Amagai, H., Kojima, J. et al.:** A trial of setting of the reference interval of trombin antithrombin III complex and fibrin.fibrinogen degradation products in pregnant women. *Rinsho Byori.*, 1994, 42, s. 1194-1198.
8. **Orlikowski, C. E., Rocke D. A., Murray W. B. et al.:** Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br. J. Anaesth.*, 1996, 77, s. 157-161.
9. **Klein, S. M., Sloughter, T. F., Vail, P. T. et al.:** Thromboelastography as a Perioperative Measure of Anticoagulation Resulting from Low Molecular Weight Heparin: A Comparison with Anti-Xa Concentrations. *Anesth. Analg.*, 2000, 91, s. 1091-1095.
10. **Mallett, S. V., Cox, D. J. A.:** Trombelastography. *Brit. J. Anaesth.*, 1992, 69, s. 307-313.
11. **Gordon, H., Lyons, G.:** Is it time to invest in a thromboelastograph? *Int. J. Obstetric. Anesth.*, 1999, 8, s. 171-178.
12. **Frolich, M. A., Hobby, G., Mahla, M. E.:** Thrombelastography to assess coagulation in the thrombocytopenic parturient. *Can. J. Anaesth.*, 2003, 50, s. 853.
13. **Lowenwirt, I., Dadic, P., Krishnamurthy, V.:** Essential thrombocythemia and epidural analgesia in the parturient. Does thromboelastography help? *Reg. Anesth.*, 1996, 21, s. 525-528.
14. **Uchikova, E. H., Ledjev, I. I.:** Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Repris. Biol.*, 2005, 119, s. 185-188.

15. **Coolman, M., de Groot, C. J., Steegers, E. A. et al.:** Concentrations of plasminogen activators and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2006, 128, s. 22-28.
16. **Tan, J. Y.:** Thrombophilia in pregnancy. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2002, 31, s. 328-334.
17. **Martinelli, I.:** Thromboembolism in women. *Semin. Tromb. Hemost.*, 2006, 32, s. 709-715.
18. **Mizlo, F. M., Deol, P. S., Barnes, T. A. et al.:** Coagulation status and complications of pregnancy. *Tromb Res.*, 2005, 115, s. 461-467.
19. **Rai, R., Tuddenham, E., Backos, M. et al.:** Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *HUT. REPROD.*, 2003 18/12, s. 2540-2543.
20. **Sharma, S. K., Philips, J., Whitten, C. W. et al.:** Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology*, 1999, 90, s. 385-390.
21. **Hendl, J.:** Referenční hodnoty v klinické biochemii. Praha, Katedra klin. biochemie, ILF, 1987.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NR/8157-3.

KNIHY

Jedličková, A.: SYSTÉMOVÉ MYKÓZY

Praha, *Jessenius Maxdorf*, 2006, 130 s., první vydání, formát 110 mm, brož., čb., cena 195 Kč. ISBN 80-7345-000-X.

Až do poloviny 20. století patřila plísňová onemocnění k málo častým. A to ještě postihovala většinou nemocné s hrubě podlomenými obrannými silami, často diabetiky nebo nemocné v těžké malnutrici a mnohdy ve finálním stavu. Ale ani diagnostika mykóz nebyla na příslušné úrovni. A pokud jde o terapii – k dispozici byl jen jediný lék – kalium jodid, který lze jen těžko považovat za neúčinnější lék systémových a invazivních mykóz. Teprve na přelomu 20. století se začala objevovat účinná mykostatika: (Griseofungin byl objeven již dříve) nystatin, pimarinin/natamycin, amfotericin B, mikonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol. V posledních letech však obohatily antimykotickou terapii již

skupiny nových léčiv: echokandiny, nikkomyciny aj. Bylo to ovšem potřeba – v posledních letech se mykotická onemocnění stala nejen častější, ale ve formě systémových invazivních mykóz léčebně velmi obtížnými infekcemi.

Problematické léčby mykóz byly v naší literatuře věnovány dvě malé monografie, ale obě vyšly, bohužel, už před 10 lety: (A. Tomšíková, Karolinum 1992 aj.; Haber, Galén 1995). Aktualizovaný monografický přehled této problematiky byl tedy více jak žádoucí. Napsání se ujala MUDr. A. Jedličková, vedoucí Antibiotického centra Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. Ta je, především pro své zkušenosti uznávanou autoritou v oblasti antimikrobiální léčby.

Systémové mykózy jsou útlá brožurka kapesního formátu o rozsahu pouhých 130 stran. Vlastní text je rozdělen do 6 kapitol. Po Úvodu následují *Původci mykotických onemocnění* (5 s.), *Laboratorní diagnostika mykóz* (17 s.) *Antimykotika* (79 s.)

a *Terapie invazivních mykóz* (6 s.). Krátká kapitola o *Chybách a omylech* (2 s.) odbornou část uzavírá. Následují jen doporučená literatura, přehled použitých zkratk, medailon autorky a rejstřík Rozsahy souboru literatury i věcného rejstříku jsou přiměřené.

Text se dobře čte, je plně srozumitelný. Přehlednost zvýšilo zařazení několik přehledných tabulek (tak např. ve 4. kapitole *Antimykotika* je „protrahovaná“ tabulka dokonce na 35 stranách!). Téma bylo obsáhově vyčerpáno, informační úroveň je velmi dobrá.

Komu knihu doporučit? Měli by si ji přečíst všichni, kteří se se systémovými mykózami v praxi setkávají. A i když je knižnice Farmakoterapie cílena především pro praxi, určitě v ní najdou poučení i kliničtí lékaři.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

KAZUISTIKA

Paracetamol u dětí – nejen lék, ale i jed

Olosová A., Láryšová I., Zaoral T., Bakhtary A.

Oddělení pediatrické resuscitační a intenzivní péče FN, Ostrava

SOUHRN

Paracetamol je známá analgetická a antipyretická látka. V pediatrii je paracetamol nejčastěji užívaným analgetikem a antipyretikem. Při předávkování ohrožuje vysokou morbiditou a mortalitou. Článek podává přehled o použití paracetamolu u dětí, rizicích jeho podávání a možnostech léčby při intoxikaci. Autoři upozorňují na opomíjenou toxicitu paracetamolu a jeho časté podávání dětem při neznalosti potenciálních život ohrožujících rizik. Jako příklad je uvedena kazuistika dvouletého dítěte s těžkou otravou paracetamolem.

Klíčová slova: paracetamol, intoxikace paracetamolem, CVVH.

SUMMARY

Olosová A., Láryšová I., Zaoral T., Bakhtary A.: The Use of Paracetamol in Children –Benefits and Risks Acetaminophen is the most widely used analgesic drug in pediatrics. It is also the most frequently ingested drug in overdoses. The incidence of paracetamol poisoning has increased and it is accompanied with high morbidity and mortality. The use, abuse and ways of reducing paracetamol toxicity are reviewed. A case report of lethal acetaminophen intoxication in 2-year-old child is described. Authors draw attention to the health care providers – they should consider acetaminophen toxicity in all cases when the child has signs of acute hepatic dysfunction.

Key words: acetaminophen, toxicity acetaminophen, CVVH.

Ol.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 401–405.

HISTORICKÉ POZNÁMKY

Paracetamol (acetaminophen) byl objevený v Německu na konci 19. století, ale do poloviny 20. století nebyl v širším měřítku užíván k léčbě (1). První zmínky o jeho toxicitě při předávkování byly popsány v letech 1960 a 1970, přesto však byl paracetamol při dodržení doporučeného dávkování považován za bezpečný lék (2). Do popředí zájmu odborné veřejnosti se dostal pro výrazný vzestup jeho užívání. V letech 1978 až 1988 byl v severní Evropě tento nárůst pětinásobný (3, 4). V letech 1994 a 1995 byla v rozvinutých zemích zaznamenána spotřeba paracetamolu >20 g na osobu a rok (5). Ve Velké Británii byla v letech 1967 až 1968 spotřeba paracetamolu 1500 milionů tablet ročně, naproti tomu se v současnosti odhaduje jeho spotřeba na 3500 milionů 500 mg tablet za rok, to je 1750 tun (5).

JAK ČASTÉ JSOU OTRAVY PARACETAMOLEM?

Ve Velké Británii se zvýšil podíl pacientů s intoxikací paracetamolem na všech lékových intoxikacích z původních 14,3 % v roce 1976 na 42 % v roce 1990. V roce 1993 tvoři-

li pacienti intoxikovaní paracetamolem již 47, 8% z celkového počtu pacientů s různými lékovými intoxikacemi (3, 4). Podobné údaje přicházejí i z ostatních krajin západní Evropy a z Austrálie. Číselné údaje se ale týkají pouze evidovaných hospitalizací pacientů, kteří byli v závažném stavu s postižením jater, zatímco mírné formy lékových intoxikací paracetamolem zůstávají nepodchyceny. Z celkového počtu pacientů přijatých na specializovaná pracoviště s diagnózou akutního selhání jater po intoxikaci paracetamolem v letech 1987 až 1993 splňovalo 30 % klinická kritéria pro transplantaci jater (6). Předávkování paracetamolem bylo za tuto dobu příčinou úmrtí u 144 osob, ale v roce 1997 to bylo již 500 úmrtí ročně (5). V Čechách není intoxikace paracetamolem epidemiologicky podchycena.

ÚČINKY PARACETAMOLU

Paracetamol má silné analgetické a antipyretické účinky, srovnatelné s kyselinou acetylsalicylovou (5, 7). Nemá však protizánětlivý účinek, jeho inhibiční vliv na COX-1 i COX-2 je zanedbatelný (7, 8). Účinek paracetamolu se vysvětluje inhibicí specifické cyklooxygenázy lokalizované v centrálním nervovém systému. Při dodržení doporučeného dávko-

MUDr. Andrea Olosová, Ph.D.
708 52 Ostrava, 17. listopadu 1790
fax: +420 597 373 560, e-mail: andrea.olosova@fnspo.cz

vacího schématu je relativně netoxický (9, 10). Vazba na plazmatické bílkoviny je minimální, podávání léku neovlivňuje krevní srážlivost. Eliminuje se v játrech jednak konjugací se sulfátem a glukuronátem, ale také přeměnou na N-acetyl-p-benzochinonimin, který se v játrech také konjuguje s glutathionem a vylučuje se. **Při předávkování** dojde k nasycení glutathionu a volný metabolit se kovalentně váže na makromolekulární struktury jaterních buněk. To může vést až k nezvratnému selhání jater (10–12).

LÉKOVÉ FORMY A DÁVKOVÁNÍ PARACETAMOLU U DĚTÍ

Komerční nabídka přípravků k léčbě horečky při akutních febrilních onemocnění, zejména dýchacích cest, se neustále rozšiřuje (13, 14). Množství paracetamolu obsažené v jednotlivých přípravcích je rozdílné, například v Paralenu, Coldrexu a Panadolu (a dalších) se liší až pětinásobně. V pediatrii se dávkování paracetamolu řídí podle hmotnosti dítěte. Podává se perorálně, rektálně nebo intravenózně v dávce 10 až 15 mg/kg po 6 hodinách do celkové denní dávky 60 mg/kg. Vrchol účinku je dosažen za 1–2 hodiny po požití. U malých dětí se preferuje rektální podávání formou čípků. Toxická dávka u dětí je udávána nad 140 mg/kg/den, ale i dávky v pásmu mezi 60–140 mg/kg/den jsou při několikanásobném podávání rizikové (13–17).

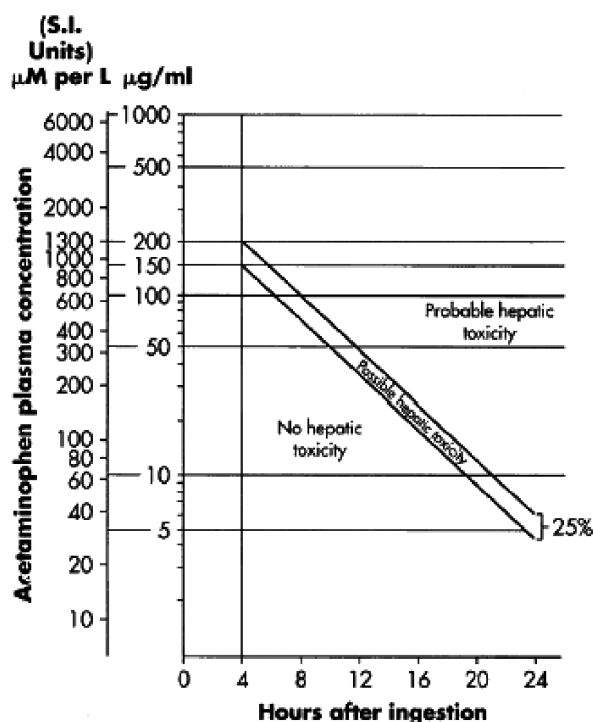
Novinkou na farmaceutickém trhu je intravenózní forma Paralenu – Perfalgan (ampule s obsahem 10 mg paracetamolu v 1ml). Dávkování je stejné jako při perorálním podávání.

PŘEDÁVKOVÁNÍ A INTOXIKACE PARACETAMOLEM

Paracetamol je nejčastěji užívané analgetikum/antipyretikum při léčbě horečky u dětí (13, 14). K předávkování u dětí dochází převážně v případech, kdy nepoučení rodiče podají dítěti najednou více přípravků obsahujících paracetamol. Malým dětem navíc hrozí jaterní poškození při opakovaném podávání terapeutických dávek paracetamolu v případech, kdy jsou dehydratované, dystrofické nebo při současném podávání jiných léků, které indukují systém cytochromu P 450 (14, 15, 18). Bilenko et al. zjišťovali dotazníkem u rodičů, jakou dávku paracetamolu by podali svým dětem (19). Prokázalo se, že u významné většiny dětí, hlavně kojenců, by došlo k předávkování, a to zejména paracetamolem ve formě čípků (10, 19). I další studie sledovaly u dětí pod 5 let věku příčinu intoxikace paracetamolem. Většina intoxikací byla způsobena nesprávným dávkováním léku dospělými, výrazně nižší bylo náhodné požití samotnými dětmi (19–21). Ve sledování intoxikací do 18 let u všech otrav ve věku od 2 měsíců do 13 let bylo příčinou chybné dávkování, zatímco úmyslně se paracetamolem intoxikovali jen adolescenti s převahou dívek (21).

Nejzávažnějším projevem intoxikace paracetamolem je **ireverzibilní jaterní selhání**. Akutní nebo fulminantní jaterní selhání (FHF) je definováno jako náhlé, těžké až fatální onemocnění s poškozením jaterních funkcí dosud intaktních jater. Z lékových intoxikací na prvním místě způsobuje FHF právě paracetamol (22–24, 30). Při podezření na intoxikaci je

nutné zjistit požitou dávku (chybějící množství tablet nebo množství sirupu). Pro další rozvahu jsou důležitá některá **farmakokinetická data**: vrcholu plazmatické hladiny dosáhne paracetamol za 1–2 hodiny po požití. Poločas eliminace se pohybuje v rozmezí 1–3,5 hodiny (u hepatopatií je poločas prodloužen), 80–90 % paracetamolu je vylučováno ve formě konjugátu močí. **Za toxickou je považována u dětí dávka 150 mg/kg**. U dospělých je jaterní poškození pravděpodobné u dávek vyšších než 15 g (5, 15–17, 24, 26). Pro určení závažnosti otravy je nevyhnutelné stanovení plazmatické koncentrace paracetamolu a jeho **vyhodnocení podle Rumackova nomogramu** (graf 1) (26, 27). Hranice pro



Graf 1. Rumackův nomogram k určení závažnosti poškození jater v závislosti na koncentraci paracetamolu v séru

konzervativní terapii je 200 µg/ml ve 4. hodině a 25 µg/ml v 16. hodině po požití. Při dosažení koncentrace vyšší než 300 µg/ml ve 4. hodině od ingesce je nutné počítat s rozvojem hepatální encefalopatie (16, 17, 26, 28).

KLINICKÝ OBRAZ INTOXIKACE

V prodromálním období se objevují celkové nespecifické příznaky (únava, slabost, nechutenství, váhový úbytek). Kromě těchto příznaků se mohou objevit projevy celkové hypersenzitivity (teplota, exantém, bolesti kloubů, raš, eozinofilie), které předcházejí ikteru. Alterace vědomí je rovněž příznakem rozvoje FHF. Při pomalejším průběhu jaterního selhání nastupuje změna mentálního stavu až 2 týdny před manifestací ikteru. Pacient je somnolentní nebo zmatený, opoždují se reakce na bolestivé stimuly (2, 10, 15–17, 26). U kojenců se FHF může zpočátku projevovat nespecificky – dítě chabě pije, je neklidné, má poruchy spánkového rytmu. Příznaky mozkového edému zahrnují změny svalového tonu

(zvýšení), arteriální hypertenzi, křeče, agitovanost a zpomalenou fotoreakci zornic. U dětí s FHF se během několika dnů prudce zhoršuje vědomí, pacienti upadají do kómatu s dekor-tikačním nebo decerebračním postavením končetin. Při těžké koagulopatii může dojít ke krvácení z gastrointestinálního traktu (12, 23, 26, 28). Obraz rozvinuté akutní toxické hepatopatie je často nerozeznatelný od hepatitidy virové etiologie. Rozsah jaterního poškození může být od lehké izolované elevace aminotransferáz až po těžké fulminantní jaterní selhání s rozvojem multiorgánové dysfunkce – MODS (14, 16, 26, 28–30).

Závažná intoxikace paracetamolem probíhá ve 4 fázích: 1. V prvních 24 hodinách nastupuje nechutenství, nauzea, zvracení; 2. Za dalších 24–48 hodin ustupují gastrointestinálních obtíže, objevuje se bolest v pravém podžebří, dochází k oligurii, stoupají jaterní transaminázy; 3. Během dalších 72–96 hodin klinický stav progreduje (ikterus, celková alterace, encefalopatie, krvácivé projevy), dále stoupají jaterní testy s projevy koagulopatie a hypoglykémie; 4. 7.–8. den u přeživších klesají jaterní testy a regeneruje jaterní tkán (14, 16, 17, 26).

Další **diagnostické metody** (ultrazvuk, CT vyšetření, ERCP) umožní získat představu o typu a závažnosti jaterního poškození a vyloučit ostatní příčiny jaterní léze. V nejasných případech je nezbytné provedení jaterní biopsie. Diagnostika subakutních nebo chronických lékových jaterních poškození je mnohdy obtížná a často je založená na vyloučení ostatních možných příčin (17, 23, 24, 28).

LÉČBA DĚTÍ INTOXIKOVANÝCH PARACETAMOLEM

Především je nutné okamžitě ukončit podávání paracetamolu a všech ostatních léků, které zatěžují jaterní funkce. Provede se výplach žaludku se závěrečnou aplikací medicínálního uhlí 1 g/kg tělesné hmotnosti, která se co 4 hodiny opakuje (11, 15, 16). Nejspolehlivějším vodítkem v dalším léčebném postupu je **stanovení koncentrace paracetamolu v krvi**, ale nejdříve po 4 hodinách od požití (odebrání vzorku krve dříve je zdrojem nespolehlivých výsledků, protože v časném intervalu od požití ještě probíhá resorpce látky a její distribuce v tělních kompartmentech). Před zahájením léčby je nutné stanovení **výchozích biochemických parametrů** (urea, kreatinin, bilirubin, natrium, kalium, glykémie, jaterní transaminázy, koagulační testy aPTT a Quick, močový sediment) (14, 17).

Intenzita léčby intoxikace paracetamolem závisí **na počítém množství**. Jestliže je jisté, že maximální požitá množství nižší než 150 mg/kg (u dospělých 7,5 g), není třeba zahajovat aktivní léčbu antidotem. Základem péče je dostatečná hydratace. V **případě požití neznámé dávky** nebo celkového množství **většího než 150 mg/kg paracetamolu** je nutná aktivní léčba.

U závažné intoxikace paracetamolem je indikované **okamžité podávání antidota, kterým je N-acetylcystein (NAC)** (5, 15–17, 24, 26). Aplikaci NAC je vhodné zahájit co nejdříve v průběhu prvních 16 hodin od požití, kdy je jeho ochranný účinek na vznik ireverzibilních parenchymových změn v játrech spolehlivě prokázán (16, 26). Při perorálním podání se preferuje dávkování 140 mg/kg

s následnými opakovanými dávkami 70 mg/kg po 4 hodinách podle dynamiky hodnot transamináz nejméně 24 hodin, celkem 17x za sebou. Jinou alternativou léčby je intravenózní podání 150 mg/kg (ve 200 ml 5% glukózy během 15 minut) NAC a dále během 4 hodin 50 mg/kg. Pokračuje se dalších 16 hodin kontinuální infuzí dávkou 100 mg/kg (16, 17, 26). N-acetylcystein je poměrně bezpečné antidotum, nežádoucí účinky jsou vzácné. Mírné projevy lze upravit snížením infuzní rychlosti a symptomatickou léčbou. Nejčastější komplikací léčby je vyvolání bronchospazmu, zejména u jedinců s alergickou anamnézou. Během léčby je nutná **pravidelná monitorace laboratorních parametrů**, nejméně jedenkrát za 24 hodin. Pokud jsou jaterní transaminázy po dobu 48 hodin od požití paracetamolu v normě, je jaterní poškození spolehlivě vyloučené. Mírné zvýšení transamináz s postupným poklesem je prognosticky příznivým obrazem mírné jaterní léze. Naopak rychlý a výrazný vzestup ALT a AST je zpravidla doprovázen rozvojem koagulopatie (DIC) a v prvních dvou dnech je indikátorem těžkého jaterního parenchymového poškození. Podávání hepatoprotektiv a ursodeoxycholové kyseliny může u cholestatické formy vést ke zmírnění progresu jaterního poškození a ke zlepšení reparačních pochodů (5, 15–17, 24, 26). Při těžkém jaterním poškození je možné v iniciálním stadiu zkoušet aplikaci kortikoidů. Efekt jejich podávání však není jistý (6, 12, 20). **Eliminace léku nebo jeho metabolitů** z organismu (forsírovaná diuréza, dialýza, plazmaferéza, hemoperfuze) je účinná pouze v některých případech (29, 31). Častěji jsou eliminační metody (kontinuální venovenózní hemofiltrace nebo „umělá játra“) součástí komplexní léčby jaterního a multiorgánového selhání (32, 33). Pokud se rozvine fulminantní jaterní selhání, je nutné včasné zvážení jaterní transplantace (25, 30).

KAZUISTIKA

Na Oddělení pediatrické resuscitační a intenzivní péče v Ostravě bylo na podzim roku 2004 přijato 22měsíční děvče pro **křeče a etiologicky nejasný obraz jaterního selhání s encefalopatií**. V rodinné a osobní anamnéze nebyli žádné závažné údaje. Příznaky onemocnění se objevily 18 hodin před přijetím na naše pracoviště. Cílené dotazy týkající se požití léků rodiče negovali. Po opakovaných dotazech ale přiznali u dítěte horečky kolem 38,5 °C a opakované podávání blíže nespecifikovaných antipyretik. Na druhý den v časných ranních hodinách našla matka dítě ležet v postýlce s poruchou vědomí, s chrčivým nepravidelným dýcháním, s tonicko–klonickými křečemi s deviací očních bulbů. Dítě nereagovalo, opakovaně zvracelo (celkem 4–5x), mělo chabý tonus. Při přijetí dominovala u dítěte těžká kvantitativně–kvalitativní porucha vědomí s GCS 4 body. Pro těžkou poruchu dýchání musela být zahájena umělá plicní ventilace. Hemodynamika byla zpočátku stabilní, s normálním TK vzhledem k věku (105/45 mmHg), akce srdeční 116/min, bez vazopresorické podpory, diuréza 0,8 ml/kg/hod. Břicho bylo měkké, játra +1cm pod žeberní oblouk. Ve vstupních laboratorních odběrech však byla zaznamenána enormní elevace jaterních testů (AST 292 μ kat/l, ALT 232 μ kat/l, LDH



Obr. 1. Komplexní léčba s kontinuální venovenózní hemofiltračí (CVVH) u dítěte s těžkou intoxikací paracetamolem

263 $\mu\text{kat/l}$, GMD 23150 ngat/l !), hypokoagulace. Hodnota amoniaku 150 $\mu\text{mol/l}$, bilirubin 33 $\mu\text{mol/l}$. Hladina GMD jako mitochondriálního enzymu jaterní buňky vypovídala o těžké nekróze jater. Hodnoty ALP i GMT byly zpočátku v normě, v dalším průběhu se zvyšovaly a svědčily pro blokádu žlučových cest. Stav odpovídal **fulminantnímu jaternímu selhání nejasné etiologie**, s projevy encefalopatie. Při sonografickém vyšetření jater byla vymizelá jaterní struktura a ascites, na CT skenech měla játra setřelou strukturu a kolikvací parenchymu. Osm hodin od začátku křečí byla toxikologicky stanovena hladina paracetamolu v krvi **50 $\mu\text{g/ml}$** , která podle křivky eliminace paracetamolu v organizmu odpovídala **iniciální koncentraci nad 1000 $\mu\text{g/ml}$** (norma do 40 $\mu\text{g/ml}$). Ihned bylo zahájeno podávání antidota N-acetylcysteinu v kontinuální infuzi. K vymizení paracetamolu z krve došlo za 3 dny. Hodnoty intrakraniálního tlaku měřené intraparenchymovým čidlem byly v normě. Během 2 dnů došlo u dítěte k rozvoji multiorgánového selhání (kromě selhání jater i k selhání ledvin, ARDS a DIC). Vzhledem k akutnímu renálnímu a jaternímu selhání byla zahájena kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVH) (obr. 1), na kterou navázaly opakované intermitentní hemodialýzy. Opakovaně byla vyloučena možná infekční příčina hepatitidy, opakovaně byly také vyloučeny metabolické vady a Wilsonova nemoc. Po 14 dnech bylo možné dítě extubovat. Neurologický status však odpovídal vegetativnímu stavu, tedy vigilnímu kómatu. Během dalších 14 dnů došlo k normalizaci hodnot AST, ALT a GMD a po 3 týdnech přes přechodnou elevaci enzymů GMT a ALP, vzestup celkového a přímého bilirubinu se postupně do 6 týdnů hodnoty upravily k normě. Biopsie jater ve 25. dni hospitalizace zachytila inkluze a změny na jaterním parenchymu, které odpovídají lékovému poškození. Po intenzivní rehabilitaci, aplikaci bazální stimulace a léčbě nootropiky se dítě postupně během 6 týdnů probírá k plnému vědomí. Při propuštění z našeho pracoviště je celkový klinický stav stabilizovaný. Dítě je na plném perorálním příjmu, kontaktní, bez ložiskového neurologického nálezu a vrací se zpět do rodiny. Na otázku, jak k intoxikaci došlo, jsme odpověď nedostali, informovali jsme příslušný sociální odbor.

ZÁVĚR

Spotřeba léků ze skupiny analgetik a antipyretik stoupá a často jsou v populaci nadužívány. Vzniká tím řada rizik, které souvisí s jejich vedlejšími účinky (34, 35). Nejčastěji užívaným antipyretikem u dětí je paracetamol (36). Je nutné zdůraznit jeho úzké terapeutické rozmezí, kdy již pětinašobné překročení terapeutické dávky může vést k závažnému jaternímu poškození a vysoké dávky ohrožují pacienta na životě. I z kazuistiky vyplývá, že na otravu paracetamolem je třeba myslet při každé diferenciatně diagnostické rozvaze při akutním jaterním poškození.

Zkratky

ALT	– alaninaminotransferáza
AP	– alkalická fosfatáza
APTT	– aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ARDS	– adult respiratory distress syndrome
AST	– aspartátaminotransferáza
COX 1	– cyklooxygenáza 1
COX 2	– cyklooxygenáza 2
CT	– počítačová tomografie
DIC	– disseminovaná intravaskulární koagulopatie
FHF	– fulminantní jaterní selhání (fulminant hepatic failure)
GCS	– Glasgow coma scale
GMD	– glutamátdehydrogenáza
GMT	– gamaglutamyltransferáza
LDH	– laktátdehydrogenáza
MODS	– multiorgánové selhání (multiorgan dysfunction syndrome)
NAC	– n-acetylcystein
TK	– tlak krevní

LITERATURA

1. Spooner, J. B., Harvey, J. G.: The history and usage of paracetamol. *J. Int. Med. Res.*, 1976, 4, s. 1-6.
2. Davidson, D. G. D., Eastham, W. N.: Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br. Med. J.*, 1966, 2, s. 497-499.
3. Gilbertson, R. J., Harris, E., Pandey, S. K. et al.: Paracetamol use, availability and knowledge of toxicity among British and American adolescents. *Arch. Dis. Child*, 1996, 75, s. 194-198.
4. Prince, M. I., Thomas S. H. L., James, O. F. W., Hudson, M.: Reduction in incidence of severe paracetamol poisoning. *Lancet*, 2000, 355, s. 2047-2048.
5. Sheen, C. L., Dillon, J. F., Bateman, D. N. et al.: Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *Q. J. M.*, 2002, 95, 9, s. 609-619.
6. Makin, A. J., Wendon, J., Williams, R.: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*, 1995, 109, s. 1907-1916.
7. McIntyre, J., Hull, D.: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch. Dis. Child*, 1996, 74, s. 164-167.
8. Walson, P. D., Galletta, G., Braden, N. J., Alexander, L.: Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989, 46, s. 9-17.
9. Moore, N., Van Ganse, E., Le Parc, J. M. et al.: The PAIN Study: Paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. *Clin. Drug. Incest.*, 1999, 18, s. 89-98.

10. **Beck, D. H., Schenk, M. R., Hagemann, K. et al.:** The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study. *Anesth. Analg.*, 2000, 90, s. 431-436.
11. **O'Malley, P.:** Too much of a good thing: paracetamol (acetaminophen) toxicity: update for the clinical nurse specialist. *Clin. Nurse Spec.*, 2005, 19, 1, s. 18-19.
12. **Nevoral, J.:** Onemocnění jater v dětském věku. Praha, Scientia Medica, 1994, 223 s.
13. **Gut, J., Hoza, J.:** Febrilie u dětí. Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3, 2002.
14. **Gut, J.:** Analgetika, antipyretika. *Pediatric pro praxi*, 2005, 2, s. 93-94.
15. **Novák, I.:** Intoxikace u dětí. *Pediatric pro praxi*, 2001, 6, s. 34-36.
16. **Fedor, M.:** Otravy, acetaminofen. In: Fedor, M. et al.: *Intenzivní péče v pediatrii*. Martin, Osveta, 2006, s. 147-150.
17. **Hladík, M., Olosová, A., Jourová, I. et al.:** Akutní poškození jater paracetamolem. *Pediatric pro praxi*, 2005, 4, s. 154-156.
18. **Bond, G. R.:** Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's liver. *J. Clin. Toxicol.*, 2004, 42, s. 145-148.
19. **Bilenko, N., Tessler, H., Okbe, R. et al.:** Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: a cross-sectional study. *Clin Ther.*, 2006, 28, s. 783-793.
20. **Goepf, J. G.:** Pediatric poisonings. *Clin. Chem.*, 1996, 42, s. 1356-1360.
21. **Alander, S.W., Dowd, M.D., Bratton, S.L., Kearns, G.L.:** Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediat Adolesc Med.*, 2000, 154, s. 346-350.
22. **Brodanová M.:** *Hepatologie v praxi*. 2.vydání. Praha, Galén, 2002, s. 213-228.
23. **Holomáň, J., Glasa, J.:** *Liver and drugs*. Toxic Liver Disease, 1999, s. 5-33.
24. **Hůlek, P., Hrubá, I.:** Poškození jater léky. Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3, 2002, ČLS JEP. www.cls.cz
25. **Trunečka, P., Ryska, M., Bělina, F.:** Transplantace jater u dětí. In: Pozler, O. et al.: *Trendy soudobé pediatrie*. Sv.1, Praha, Galén, 1999, s. 24-26.
26. **Novák, I.:** Otrava paracetamolem (acetaminofenom). In: Šašínska, M., Šagát, T. et al: *Pediatricia*. Sv.2, Košice, Satus, 1998, s. 1102-1103.
27. **Rumack, B. H., Matthew, H.:** Acetaminophen and toxicity. *Pediatrics*, 1975, 55, s. 871-876.
28. **Nevoral, J.:** *Gastroenterologie*. Praha, Galén, 2002, s. 105-124.
29. **Hladík, M.:** Volba eliminační metody v intenzivní péči. In: Fedor, M. et al.: *Intenzivní péče v pediatrii*. Martin, Osveta, 2006, s. 270-282.
30. **Prchlík, M., Poulová, P., Trunečka, P.:** Výsledky transplantací jater u dětí v IKEM. *Folia Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 3, s. 28-31.
31. **Doležel, Z., Nekvasil, R., Hanák, R. et al.:** Zkušenosti s hemofiltrací v podmínkách pediatrické intenzivní péče. *Čes.-slov. Pediat.*, 1996, 4, s. 213-218.
32. **Ellis, A. J., Hughes, R. D., Wendon, J. A. et al.:** Pilot-Controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology*, 1996, 6, s. 1557-1559.
33. **Hladík, M., Zaoral, T., Hrdlička, R.:** Kontinuální venovenózní hemodiafiltrace u dětí. *Čes.-slov. Pediat.*, 1998, 53, s. 459-464.
34. **Modaresi, J., Dianat, O., Mozayeni, M. A.:** The efficacy comparison of ibuprofen, acetaminophen-codeine, and placebo premedication therapy on the depth of anesthesia during treatment of inflamed teeth. *Oral Surg. Oral med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2006, 102, s. 399-403.
35. **McQuay, H. J., Moore, R. A.:** Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) in analgesic studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2006, 21, s. 235-237.
36. **Schiodt, F. V., Rochling, F. A., Casey, D. L., Lee, W. M.:** Acetaminophen toxicity in an urban country hospital. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, s. 1112-1117.

KOMENTÁŘ

Ke kazuistice autorů Olosová A., Láryšová I., Zaoral T., Bakhtary A. „Paracetamol u dětí nejen lék, ale i jed“

Článek se nepochybně zabývá velmi důležitým tématem. Vždyť léky obsahující paracetamol (acetaminofen) jsou ve volném prodeji a jsou nejen často ordinovány, anebo i bez lékařského předpisu podávány dětem. V poslední době sice získal mezi laiky, ale i lékaři, na popularitě jako antipyretikum ibuprofen, ale přesto paracetamol patří mezi nejčastěji dětem aplikované léky. Výhodou je pestré množství lékových forem od čípků, přes sirupy až po tablety. Ne vždy jsou si laici vědomi potenciální toxicity paracetamolu, a to když není respektován zřetel dávka/kg/24 hod. Přitom, jak vyplývá i tohoto článku, není interval mezi dávkou terapeutickou a toxickou příliš široký.

Pokud jde o historii je třeba zmínit i důvod, proč se paracetamol stal na dlouhou dobu u dětí, právě před nástupem ibuprofenu asi před deseti lety a dosud rozpačitém pronikáním nimesulidu do pediatrické farmakopei v Evropě, výhradním anti-

doc. MUDr. Ivan Novák, CSc.
Katedra pediatrie IPVZ, Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou
140 59 Praha 4, Vídeňská 800
e-mail: ivan.novak@ftn.cz

pyretikem pro dětský věk. Do té doby jednoznačně proferované léky obsahující kyselinu acetylosalicylovou byly pro děti mladší patnácti let zakázány (ve smyslu postupu non lege artis). Ukázala se totiž nepochybná souvislost mezi příjmem kyseliny acetylosalicylové a tzv. Reyovým syndromem. Reyeův syndrom byl poprvé posán v polovině 60. let minulého století. Některé děti při akutní virové infekci užívající acetylosalicylovou kyselinu upadly do bezvědomí a zemřely, anebo byly těžce neurologicky postiženy. Šlo o těžkou encefalopatii s mikrokapénkovou degenerací orgánů. Patofyziologicky šlo o generalizovanou poruchu funkce mitochondrií s významným postižením enzymů Krebsova–Henseleitova cyklu především ornitin-karbamylfosfát tranferázy a karbamylfosfát syntetázy. To mělo za následek selhání oxidační fosforylace v Krebsově cyklu. Průběh nemoci a patologické změny prakticky nelze rozeznat od postižení dětí s dědičnou poruchou metabolismu – hyperamoniemií. Mnozí autoři věří, že acetylosalicylová kyselina, při současné virové infekci, byla trigrem do té doby skryté dědičné poruchy metabolismu. Také jsme měli bohužel příležitost řadu dětí s tímto onemocněním léčit a přes resuscitační péči a snahu o zásahy do metabolické podstaty patofyziologického dění (podávání větvených aminokyselin a substrátů Krebsova–Henseleitova cyklu argininu a ornitinu) byly výsledky ne vždy uspokojující. Od počátku 80. let bylo podávání acetylosalicylové kyseliny a jejích derivátů u dětí zakázáno a je třeba říci, že od té doby již Reyeův syndrom nevidíme a podobné stavy jsou vždy vysvětleny přesně definovanou dědičnou poruchou metabolismu amoniaku. Léky obsahující acetylosalicylovou kyselinu jsou v současné době, pokud jde o léčbu u dětí, rezervovány jen pro pediatrické revmatology.

Pokud jde o účinky paracetamolu v organizmu, je třeba zdůraznit, že téměř nepůsobí na periferii (na rozdíl o ibuprofenu) a jeho účinek je omezen jen na centrální nervový systém, kde tlumí sekreci prostaglandinů. Nemá prakticky žádný protizánětlivý efekt. Nástup terapeutické hladiny je rychlý, jde o desítky minut po podání. Metabolizuje se v játrech, především vazbou konjugovaného metabolitu na glutathion a deplece glutathionu >70 % při předávkování paracetamolem je podstatou následné jaterní nekrózy, kdy reaguje jeho volný metabolit s jaterními makromolekulami. Podávání N-acetylcysteinu, prekurzoru syntézy glutathionu, je proto hlavním prostředkem při konzervativní léčbě paracetamolové intoxikace.

Jak již bylo uvedeno, terapeutické rozmezí je poměrně úzké. Léčebná dávka je 60 mg/kg/24 hod, rozdělena do 3–4 dílčích dávek. Intoxikace u dětí však byla posána již při dávce 90 mg/kg/24 hod. Ve snaze vyhnout se zvyšování dávek paracetamolu je doporučováno, neklesá-li horečka, střídání s terapeutickými dávkami ibuprofenu. Medicína/pediatricie opírající se o fakta však přesvědčivě ukázala, že tento postup k rychlejšímu poklesu horečky nepřispívá a v případě hrozící hyperpyrexie je doporučováno fyzikální chlazení organismu (od studených zábalů, sprch a otírání studenou houbou – „sponging“ – až po ledové infuze a laváže žaludku a peritonea ledovými roztoky). Rychlejší snížení horečky je dosaženo, jestliže první dávka paracetamolu je 20–30 mg/kg při nezbytném respektování celkové denní dávky <60 mg/kg/24 hodin.

K léčebným postupům bych snad dodal, že velmi příznivě lze eliminaci paracetamolu ze zažívacího traktu docílit orální aplikací aktivního uhlí (100 g ve formě husté kaše opakovaně), které lék velmi dobře váže. Doporučuje se také v primární péči zahájit léčbu podáním N-acetylcysteinu orálně ve formě 5% roztoku, čímž se lze vyhnout iritaci žaludku a zvracení. Při intravenózním podávání N-acetylcysteinu je nezastupitelným vodítkem, jak uvádějí autoři, Rumackův–Matthewův nomogram. B. H. Rumack popsal v roce 1978 v Pediatrics zkušenosti s léčbou 416 intoxikovaných dětí!

K popisu klinických příznaků není co dodat. Snad jen tolik, že jsme viděli velice odlišné klinické průběhy u dětí při identických, nesporně toxických dávkách a hladinách v řádu stovek mikrogramů/ml séra. Zřejmě zde hraje roli geneticky daná enzymatická aktivita, např. pokud jde o funkci cytochromu P 450, který hraje při metabolizování paracetamolu významnou roli.

Co se týče léčebného postupu při uvedené kazuistice, chtěl bych jen zdůraznit, že je dokladem vysoké úrovně české pediatrické neodkladné péče, která ve třinácti centrech v ničem nepokulhává za světovými pediatrickými pracovišti.

KAZUISTIKA

Indikace k uzávěru perzistujícího foramen ovale u nemocné s plicní hypertenzí a proběhlou paradoxní embolizací

¹Svobodová I., ²Bělohávek J., ¹Grünfeldová H., ²Linhart A.

¹Interní oddělení MN, Čáslav

²II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Perzistující foramen ovale (PFO), aneuryzma síňového septa a Chiariho síťka jsou rizikovými faktory cévní mozkové příhody. Kazuistika uvádí případ mladé ženy s plicní hypertenzí a PFO ošetřené implantací Amplatzerova okludéru po prodělané paradoxní embolizaci.

Klíčová slova: perzistující foramen ovale, aneuryzma síňového septa, Chiariho síťka, transezofageální echokardiografie, Amplatzerův okludér.

SUMMARY

Svobodová I., Bělohávek J., Grünfeldová H., Linhart A.: Indication to Occlusion of Patent Foramen Ovale in Patient with Pulmonary Hypertension after a Cardioembolic Stroke

Patent foramen ovale (PFO), atrial septal aneurysm and Chiari's network are known risk factors for cardioembolic stroke. We report a case of young woman with pulmonary hypertension and PFO treated by implantation of Amplatzer occluder after paradoxical embolism.

Key words: patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, Chiari's network, transoesophageal echocardiography, Amplatzer occluder. Sv

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 407–410.

KAZUISTIKA

Foramen ovale je přirozený interatriální kanál tvořený kaudálně tenkým septum primum a kraniálně silnějším septum secundum, který za fetálního života umožňuje pravo–levý zkrat placentární oxygenované krve. Po porodu dochází s vývojem plicní cirkulace ke zvýšení tlaku v levé síni, a tím k uzavření foramen ovale primárním septem. V prvních letech života pak dochází k anatomické fúzi mezi oběma septy křehkými fibrózními lamelami. U určitého procenta pacientů ale mezi septy ke srůstu nedochází, a je tak zachován tunelovitý otvor označovaný jako foramen ovale patens nebo perzistující foramen ovale (PFO) (1, 2). Chiariho síťka je pozůstatek pravé chlopně sinus venosus, která v embryonálním životě umožňuje preferenční tok krve z vena cava inferior k síňovému septu (1). Aneuryzmatem síňového septa se rozumí volné („floppy“) septum s exkurzemi většími než 10 mm do pravé nebo levé síně. Přítomnost všech těchto struktur a zejména jejich kombinace v dospělosti je spojena s rizikem paradoxní embolizace, a to zejména u stavů spojených se zvýšením tlaků v pravé síni.

Popis případu

Prezentujeme kazuistiku 39leté nemocné přijaté na oddělení na doporučení pneumologické ambulance pro asi 3 dny trvající dušnost, produktivní kašel a febrilie s obrazem dilatace srdečního stínu na skiagramu hrudníku.

Z anamnézy stojí za zmínku neléčené opakované respirační infekty v průběhu posledních 4 let, kuřáctví 15–20 cigaret za den, 2x sectio caesarea.

Objektivní nález při přijetí: TK 105/70, tachykardie 128/min, tachypnoe 32/min, SpO₂ 78%, dušnost při minimální námaze, cyanóza rtů, paličkovité prsty, zvýšená náplň krčních žil do 1/3 krku, na plicích oboustranně oslabené dýchání při bázích a lehce spastický poslechový nález ventrálně, na srdci 2 tiché ozvy, hepatomegalie + 4–5 cm v medioklavikulární čáře.

Na EKG: sinusová tachykardie 116/min, nízká voltáž v končetinových svodech, P pulmonale, repolarizace bez specifických změn.

V laboratorních nálezech zjištěna respirační acidóza a globální respirační insuficience (pH 7,353, pCO₂ 8,7, pO₂ 4,91, BE 7,5, SO₂ 0,673), jinak biochemická vyšetření v normě, v KO mírná leukocytóza s posunem doleva, základní koagulační vyšetření včetně D-dimerů v normě, ve sputu kultivačně *Haemophilus influenzae*, sérologie zejména se zaměřením na kardiotropní viry negativní.

Echokardiograficky byla nalezena hypertrofická (stěna 7 mm), lehce dilatovaná dysfunkční pravá komora dle TAPSE (15 mm), s dilatací pravé síně a regurgitací 3.–4. stupně na trikuspidálním ústí s gradientem 33–40 mmHg svědčícím při rozměrech VCI 16/9 mm (v inspiriu/expiriu) a tlaku v PS odhadovaném kolem 10 mmHg pro minimálně středně významnou plicní hypertenzi se systolickým tlakem v plicnici (PASP) kolem 50 mmHg, dále aneurymatický pohyb síňového septa se suspektním zkratovým prouděním. Levá komora nezvětšená, s normální systolickou funkcí a paradoxním pohybem septa, D-tvaru, cirkulární perikardiální výpotek 4–7 mm a suspektní pravostranný pleurální výpotek. Sonograficky popsán pravostranný pleurální výpotek, výrazný ascites a hepatomegalie se známkami portální hypertenze a dilatací dolní duté žíly, na nativním CT hrudníku byl potvrzen pravostranný pleurální výpotek, dále kompresivní atelaktáza pravé plicе a infiltrace v plicním parenchymu vpravo parakardiálně v.s. při bronchopneumonii, HRCT nebylo možno pro nespoupráci nemocné při vyšetření provést.

Další průběh

Během hospitalizace na oddělení došlo po inhalaci kyslíku nosními brýlemi přechodně k úpravě hypoxémie, při špatné spolupráci nemocné ale progredovala pravostranná kardiální insuficience s rozvojem otoků dolních končetin



Obr. 1. TEE obraz mezisíňového septa s PFO

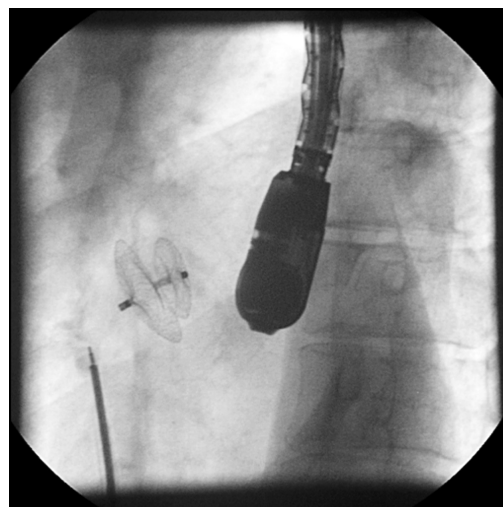
a progresí ascitu. Pacientka byla k další léčbě a dovyšetření etiologie plicní hypertenze přeložena na II. interní kliniku kardiologie a angiologie VFN. Zde byla scintigraficky vyloučena plicní embolizace, nalezeny pouze poruchy perfuze plic odpovídající chronickým plicním afekcím, další vyšetření nemocná odmítla. Stav byl uzavřen jako akutní exacerbace chronické obstrukční nemoci (CHOPN) a dekompenzace chronického cor pulmonale. Při konzerva-



Obr. 2. CT mozku s obrazem čerstvé ischemie vpravo frontoparietálně (zapůjčeno z RDG oddělení Oblastní nemocnice Kolín)

tivní terapii CHOPN a evakuační punkci cca 1000 ml pleurálního výpotku charakteru transsudátu se podařilo zlepšit celkový stav nemocné, následně byla přeložena zpět na naše pracoviště.

Po pozdějším souhlasu s navrhovanými vyšetřeními byla ambulantně provedena jícnová echokardiografie (TEE) s nálezem perzistujícího foramen ovale s hemodynamicky nevýznamným zkratem, tromby ani spontánní echoktrast nebyly prokázány, v pravé síni nalezena Chiariho síťka, dále aneurysma síňového septa s vyklenutím do levé síně, ostatní nález potvrdil výsledek transthorakálního vyšetření (obr. 1). Druhý den po TEE ale u pacientky dochází k rozvoji akutní cévní mozkové příhody s levostrannou hemiparézou a centrální lezí n. VII vlevo, na CT mozku s obrazem čerstvé ischemie vpravo frontoparietálně (obr. 2). Byla zahájena antikoagulační a vazodilatační terapie, při které došlo k plné úpravě neurologického nálezu. Pro progresi dušnosti při další exa-



Obr. 3. Odpojení zaváděcího instrumentária po implantaci Amplatzerova okludéru a vlastní uložení okludéru. Patrný konec jícnové echokardiografické sondy.



Obr. 4. Definitivní poloha rozvinutého okludéru na TEE

cerbaci CHOPN a atace kardiální dekompenzace byla přeložena zpět na koronární jednotku k intenzivní léčbě srdečního selhání včetně nutnosti přechodného zavedení neinvazivní plicní ventilace a další evakuační hrudní punkce.

Po stabilizaci stavu byla doplněna srdeční katetrizace s normálním nálezem na věnčitých tepnách, dále zjištěna lehká prekapilární plicní hypertenze, verifikován PFO, oxymetricky nebyl prokázán významnější zkrat na úrovni síní (katetrizační hodnoty v mmHg: RA 7/5/4, RV 33/2/7, PA 30/14/23, PCW 10/9/7, LA 15/13/7, TP gradient 13/15, PAR 2,6–3 Woodových jednotek). Nižší hodnoty pravostranných tlaků změřené invazivně přičítáme zlepšení celkové hemodynamiky po залéčení srdeční insuficience s ústupem zánětu na plicích.

Vzhledem k proběhlé CMP, jejímž jediným vysvětlením byla při negativním nálezu na levostranných srdečních oddílech a ascendentní aortě paradoxní embolizace, a předpokladu obtížné, či nemožné spolupráce s pacientkou byl indikován uzávěr PFO, který byl proveden během další hospitalizace Amplatzerovým PFO okludérem, a to již bez dalších komplikací (obr. 3, 4). Na plánované kontroly po zavedení okludéru pacientka přes opakovaná doporučení nedocházela, při rehospitalizaci na našem oddělení s odstupem 2 let od příhody z jiného důvodu byla při kontrolním echokardiografickém vyšetření správná poloha okludéru, dle kontrolního CT mozku nebyla prokázána recidiva CMP.

DISKUZE

Incidence PFO v populaci je udávána kolem 27 % bez rozdílu pohlaví (2), jedna studie popisuje i familiární výskyt (3). Jeho klinický význam tkví v tom, že umožňuje vznik pravo–levého zkratu u dospělých, zejména při zvýšeném tlaku v pravé síni (PS). K tomu dochází i u jinak zdravých při sportu, epistaxi, dekompresi v uchu (1), tlačení na stolicí, při pohlavním styku, při kašli, Valsalvově manévru, potápění a dokonce i hře na trubku (1, 4). Další příčinou zvýšení tlaku v pravé síni mohou být choroby vedoucí k plicní hypertenzi, jako jsou CHOPN, plicní embolizace, stenóza plicnice, plicní edém, plicní arteriální hypertenze,

onemocnění trikuspidální chlopně, infarkt pravé komory, kardiomyopatie, srdeční tamponáda, umělá plicní ventilace s pozitivním endexpiračním přetlakem (PEEP). K pravo–levému zkratu může ale docházet i za stavů s normálním tlakem v pravé síni a abnormálním tokem v PS, jako je postižení myokardu PS (1), přítomnost Chiariho sítky, dále po pneumonektomii nebo při změnách polohy u platypnoea–orthodeoxia syndromu, což je vzácný syndrom dušnosti vázané na polohu vsedě u starších osob, ustupující po ulehnutí (platypnoea) a cyanózy podobně vázané na polohu (orthodeoxia) (1, 5).

Výskyt Chiariho sítky bývá v pitevním materiálu mezi 1,3–4 %, u pacientů podstupujících TEE bývá popisována asi ve 2 % (6, 7). Její přítomnost může vést ke změně toku v PS, ale její výskyt může také podporovat perzistenci PFO, se kterým bývá asociována až v 83 % (7), dále bývá spojena s přítomností aneuryzmatu síňového septa, a to až ve 24 % (někteří autoři uvádějí až 40 %) (7).

Diagnostika

Metodou volby k diagnostice PFO je v současné době jícnová echokardiografie s použitím kontrastu a vyvolávajících manévrů, jako je kašel nebo Valsalvův manévr. Riziko paradoxní embolizace může záviset na potenciální velikosti pravo–levého zkratu, která se hodnotí podle počtu mikrobublin pronikajících do levé síně. Jako významný je považován nález 20 a více mikrobublin v levé síni. Transtorakální echokardiografie s podáním kontrastní látky má menší senzitivitu (8–11). Další možností k průkazu pravo–levého zkratu je transkraniální dopplerovské vyšetření mozkových cév po podání echoktrastu neprocházejícího plicní cirkulací. Po průkazu PFO je ještě nutný průkaz samotného zdroje embolizace se zaměřením na vyloučení hluboké žilní trombózy dolních končetin duplexní sonografií nebo flebografií, eventuálně zobrazení pánevních žil na CT či MRI (5, 9).

Terapeutické postupy

Léčba asymptomatického PFO se v současnosti nedoporučuje, léčba paradoxní embolizace je zaměřena na zabránění rekurence příhody. U vysoce rizikových pacientů zavádíme antiagregační nebo antikoagulační léčbu po dobu minimálně 6 měsíců od příhody. Nefarmakologická léčba je doporučována při selhání farmakoterapie, a to buď katetrizační, nebo chirurgický uzávěr defektu (12).

V případě naší nemocné se jednalo o nález PFO, aneuryzmatu síňového septa i Chiariho sítky v pravé síni v kombinaci s plicní hypertenzí na podkladě neléčené CHOPN se zvýšenými tlaky v PS při selhávající pravé komoře. K cévní mozkové příhodě u ní došlo do 24 hodin po provedení kontrastního TEE, které v srdečních oddílech neprokázalo žádné útvary, které by mohly být zdrojem embolizace z levého srdce či velkých tepen. Vzhledem k velmi špatné spolupráci ze strany pacientky ale nebylo možno provést komplexní vyšetření potřebná při diagnostice zdroje embolizace. Lze předpokládat, že k tromboembolické příhodě došlo díky aktivaci protrombotického stavu dlouhodobou hypoxémií, recidivujícími záněty, systémovou venostázou při pravostranném srdečním selhání, hypohydratací při diuretické terapii srdečního selhání v kombinaci s lačněním před TEE a následným transportem. Vzhledem k předpokládanému vysokému riziku dlouhodobé antikoagulační léčby i recidivy paradoxní

embolizace jsme pacientku indikovali přímo k uzávěru PFO.

Domníváme se, že u vysoce rizikových nespolupracujících pacientů s vysokým rizikem komplikací antikoagulační léčby a s vysoce pravděpodobnou proběhlou paradoxní embolizací, nebo s vysokým rizikem případné recidivy takové příhody při dlouhodobě zvýšených plicních tlacích pravé komory je i přes značné finanční náklady této léčby výhodnější razantnější terapeutický přístup s časnou indikací uzávěru defektu. A to i přesto, že dle současných doporučení by měl být uzávěr PFO proveden až při recidivě příhody (12).

Zkratky

CMP	– cévní mozková příhoda
CT	– počítačová tomografie
CHOPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
LA, LS	– levá síň
MRI	– nukleární magnetická rezonance
PA	– a. pulmonalis
PAR	– plicní arteriální rezistence
PASP	– systolický tlak v plicnici
PCW	– tlak v plicnici v zaklínění
PEEP	– pozitivní endexpirační přetlak
PFO	– perzistující foramen ovale
RA, PS	– pravá síň
RV, PK	– pravá komora
TAPSE	– amplituda exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion)
TEE	– transezofageální echokardiografie
TP	– transpulmonální gradient
TTE	– transthorakální echokardiografie
Wj	– Woodovy jednotky

LITERATURA

1. **Karttunen, V.:** Patent foramen ovale and cryptogenic brain infarction. Academic Dissertation, University of Oulu, 2002.
2. **Hasan, A., Parvez, A., Ajmal, M. R.:** Patent Foramen Ovale – Clinical Significance, *JACM*, 2004, 5, s. 339-344
3. **Arquizán, C., Coste, J., Toubol, P.-J. et al.:** Is patent foramen ovale a family trait? *Stroke*, 2001, 32, s. 1563-1566.
4. **Honěk, T. et al.:** Foramen ovale patens jako příčina paradoxní embolizace u sportovních potápěčů. *Cor et Vasa*, 2006, 48, s. 286-288.
5. **Popelová, J.:** Vrozené srdeční vady v dospělosti. Praha, Grada, 2003, s. 53-62.
6. **Rodriguez, C. J., Homma, S., Sacco, R. L. et al.:** Race-Ethnic Differences in Patent Foramen Ovale, Atrial Septal Aneurysm, and Right Atrial Anatomy Among Ischemic Stroke Patients. *Stroke*, 2003, 34, s. 2097-2102.
7. **Schneider, B., Hofmann, T., Justen, M. H., Meinertz, T.:** Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26, s. 203-210.
8. **Channon, K. M., Banning, A. P.:** Echocardiography in stroke and thromboembolism: transeosophageal imaging for all? *Q. J. Med.*, 1999, 92, s. 619-622.
9. **Aschermann, M. et al.:** Kardiologie. Praha, Galén 2004, s. 995-997.
10. **Linhart, A.:** Echokardiografie pro praxi. Audioscan, 2002, 185-187, s. 203-206.
11. **Niederle, P.:** Echokardiografie. Praha, Triton, 2002, s. 257-260.
12. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 2006, 37, s. 577-617.
13. **Hart, R. G., Palacio, S.:** Cardioembolic stroke, *emedicine*, 2005.

Prosím, věnujte pozornost tomuto sdělení!

Po dohodě redakce ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH s Nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP počínaje číslem 1/2005 zpoplatňujeme publikaci článku s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH, přičemž potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Důvodem k zavedení poplatku je mj. skutečnost, že ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH v posledních dvou letech zveřejňuje téměř 53 % prací z oblasti výzkumu podporovaných z veřejných zdrojů.

Přes finanční podporu, které se prezidiálnímu časopisu dostává cestou vedení ČLS JEP, je ekonomická situace časopisu obtížná a limitující. Uvedené opatření považujeme za legitimní a doufáme, že se setká s pochopením autorů prací.

S oznámením o doručení rukopisu vám redakce zašle formulář objednávky k publikaci vaší práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude vaše práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad vám bude zaslán po zveřejnění článku.

Věnujte, prosím, zvýšenou pozornost aktualizovaným pokynům pro autory. Bližší informace vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz.

*doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
vedoucí redaktor*

Arnold Pick – přednosta Německé psychiatrické kliniky v Praze

Hlaváčková L.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK

Shodou okolností na rok 2006 připadlo nejen 100. výročí publikování významného objevu prof. Arnolda Picka, ale i 120. výročí založení české a Německé psychiatrické kliniky na tehdejší Karlo–Ferdinandově pražské univerzitě. Arnold Pick stanul v roce 1886 v čele německé jako její první a nesporně nejvýznamnější přednosta.

Nejprve je třeba alespoň několika slovy se zmínit o tom, jak probíhala výuka psychiatrie na pražské lékařské fakultě před založením klinik.



Je všeobecně známo, že psychiatrie se v minulosti netěšila v rámci lékařských oborů příliš velké vážnosti. Nejen u nás, ale i v ostatních evropských zemích se začala konstituovat na fakultách jako samostatný obor až během 19. století. O psychických chorobách se měli medici dozvídat něco pouze v rámci výuky vnitřního lékařství.

Pro psychiatrii v rakouské monarchii byl nesporně významný dekret studijní dvorské komise z 22. února 1821, který nařizoval, že profesori vnitřního lékařství musí povinně vodit mediky do ústavů choromyslných ke klinické výuce psychiatrie. Ústavy pro choromyslné existovaly v monarchii jak známo od Josefských reforem na přelomu 80. a 90. let 18. století ve všech jejích hlavních městech.

Dalším významným mezníkem pro výuku psychiatrie v Praze byl rok 1841, kdy Josef Riedel jako soukromý docent – první v monarchii – (šestý z 27 fakult německé jazykové oblasti v Evropě) začal ohlašovat specializované – ovšem nepovinné přednášky z psychiatrie. J. Riedel je velmi významnou osobností v dějinách psychiatrie, v Praze působil jako ředitel ústavu do roku 1851, kdy byl povolán do Vídně. Nutno ovšem říci, že zájem o jeho přednášky byl nevelký z cca 250 posluchačů všech ročníků o ně projevovalo zájem okolo deseti – a to většinou již hotových lékařů.

Nepovinné přednášky z psychiatrie pokračovaly i po Riedlově odchodu do Vídně, ohlašovali je habilitovaní pracovníci

pražského ústavu (Jakob Fischel, Franz Koestl od roku 1864 první mimořádný profesor psychiatrie u nás).

Na konci 70. let 19. století se zapojili do přednášek dva mladší zájemci o tento obor Moritz Smoler a Arnold Pick. Pick, narozený 1851 ve Velkém Meziříčí, absolvoval vídeňskou fakultu v roce 1875. O psychiatrii se zajímal již od studijních let, ještě před promocí v letech 1872–1874 pracoval jako asistent neurologicko–psychiatrické kliniky ve Vídni, poté sbíral zkušenosti v tomto oboru v Berlíně a ve Wehnen. V roce 1877 nastoupil jako sekundář v pražském ústavu a zároveň si otevřel v Praze soukromou praxi. Již s rokem 1878 se v Praze habilitoval z psychiatrie a chorob nervových a zahájil přednášky z tohoto oboru. Konal je i v době svého působení ředitele ústavu choromyslných v Dobřanech od roku 1878. Od 1. října 1886 stál v čele nově založené německé psychiatrické kliniky až do odchodu na odpočinek v roce 1921, tj. celých 35 let.

Je až s podivem, že v Praze, která měla prvního docenta psychiatrie v monarchii a šestého v německy mluvící oblasti v Evropě, se začalo jednat o založení psychiatrické kliniky (respektive klinik) až v souvislosti s rozdělením pražské univerzity na českou a německou v letech 1882/1883.

V důsledku intenzivního tlaku stále sílící české veřejnosti vydal panovník v únoru 1882 zákon o rozdělení pražské univerzity na českou a německou. Zákon stanovil, že stávající přednostové se mohou svobodně rozhodnout, na které chtějí nadále působit – na tu pak převedli svá pracoviště s veškerým vybavením. Počátky české fakulty byly velmi těžké, jen tři klinici – internista B. Eiselt, gynekolog J. Streng a chirurg V. Weiss přešli na českou fakultu. Ostatní kliniky a všechny teoretické ústavy bylo nutno budovat za velmi těžkých podmínek. Proto také česká lékařská fakulta mohla zahájit výuku až v roce 1883, o rok později než právnická a filozofická.

Rozdělení fakulty si konečně vynutilo i zřízení psychiatrických klinik na obou fakultách. Jednání ovšem nebyla ani v tomto případě jednoduchá. Od roku 1883 se intenzivně jednalo mezi ministerstvem kultury a vyučování ve Vídni, Českým místodržitelstvím v Praze, Zemským výborem i rektoráty a děkanáty obou fakult. Bylo nutné vyřešit tři kardinální otázky: Kam kliniky umístit, jak vyřešit jejich vztah k ústavu a jak je personálně obsadit. S tím související složité otázky finanční a právní komplikoval i náš specifický problém národnostní. Na výstavbu samostatných objektů nebyl čas ani peníze. Hledalo se „provizorní

řešení“, které, jak to obvykle bývá, se protáhlo na desetiletí. Tímto řešením bylo přirozeně umístění klinik do ústavu choromyslných, který spadl do pravomoci Zemského výboru. Umístěn byl ve čtyřech objektech: v klášterní budově v Kateřinkách, v tzv. novém domě vybudovaném Riedlovou zásluhou v letech 1840–1844 v klášterní zahradě tohoto objektu, v bývalém klášteře servitů Na Slupí a od roku 1875 též v budově staré porodnice u Apolináře. Nejlepší, i když dávno již ne moderním požadavkům vyhovující, byl zmíněný nový dům. Je proto přirozené, že o něj měly největší zájem obě kliniky. Německá strana se snažila uplatnit pomyslný nárok, že ona si zvolí sídlo kliniky, česká oprávněně namítala, že v tomto případě nelze argumentovat zákonem o rozdělení fakulty, protože německá psychiatrická klinika v době jeho vydání neexistovala. Češi se nakonec ubránili snaze vytlačit českou kliniku do některého ze tří ještě méně vhodných objektů ústavu. Nový dům byl rozdělen – dlouho se diskutovalo, zda se má dělit horizontálně, či vertikálně – nakonec tak, že české klinice bylo přiděleno přízemí, německé druhé patro, v prvním pak bylo oddělení zuřivých pacientů pro obě kliniky a oddělení platicích.

Právní vztah klinik k ústavu nebyl definitivně vyřešen do konce Pickova působení v čele kliniky. Obtížně se hledal modus vivendi mezi přednosty klinik a ředitelem ústavu, mezi asistenty a sekundáři i dalším personálem. Zemský výbor stále poukazoval na to, že kliniky způsobují čím dále tím větší finanční problémy ústavu, protože příspěvky ze studijního fondu jsou nedostatečné, že jsou státem ve státek apod. Až v roce 1897 byl vydán tzv. regulativ, který se snažil upravovat vztah klinik a ústavu. Měl vstoupit do „provizorní účinnosti“, ale i toto provizorium se stalo trvalým. Spory mezi vedením ústavu a klinik byly takřka na denním pořádku.

Obsazení míst přednostů klinik bylo komplikované pouze v případě české kliniky, která neměla dostatek vhodných uchazečů. Oba první přednostové, suplující profesori Benjamin Čumpelík, (klinikou vedl do roku 1891) a Bohuslav Hellich (do roku 1895) se vzdali přednostství, protože více než dráha pedagogicko-vědecká je přitahovala funkce řídicích ústavních lékařů. Situace na české klinice se stabilizovala až jmenováním Karla Kuffnera, který ji pak vedl až do svého penzionování v roce 1929.

Zcela jednoznačné bylo obsazení přednostenského místa na německé klinice. Arnold Pick, byt tehdy pouze 35letý, byl již autorem 50 publikací v renomovaných německých časopisech se zkušenostmi z psychiatrických pracovišť klinických i ústavních. Vedení nově založené kliniky se ujal s velkou chutí a energií.

Ač byl výrazně vědeckým typem, velmi svědomitě plnil své povinnosti pedagogické a posluchačům ohromně imponoval obrovskou šíří svých vědomostí. Psychiatrie ovšem nadále zůstávala nepovinným předmětem. Až studijní řád z roku 1899 zařadil psychiatrii mezi zkušební předměty III. rigoróza v rámci tzv. speciálních oborů spolu s dětským lékařstvím a dermatovenerologií. Každý z těchto oborů se měl zkoušet samostatně teoreticky i prakticky. Studijní řád z roku 1903, který v podstatě platil až do zavření českých vysokých škol v roce 1939, zařadil psychiatrii již jako samostatný zkušební obor v rámci II. rigoróza. Zákonné přednáškové minimum stanovilo 5 hodin týdně v letním

semestru, někdy se přednášelo v zimním semestru. Pick nabízel posluchačům vedle povinných přednášek někdy i tři přednášky nepovinné.

Vedle povinností pedagogických se věnoval Pick intenzivně práci vědecké. Jeho publikační činnost byla impozantní – zřejmě neúplné bibliografie uvádějí okolo 300 prací v rakouských, německých, ale jiných zahraničních časopisech (9 v USA, 7 ve Francii, 5 ve Velké Británii). Bohužel nevíme, jaké měl technické podmínky ke své experimentální práci. Svoji kliniku označoval za centrum histologického výzkumu nervového systému a takřka každoročně žádal o zvýšení prostředků na výzkumnou práci a většinou mu bylo vyhověno. Úspěšný byl i v získávání asistentů míst pro svoji kliniku, což vynikne zvláště ve srovnání s klinikou českou. Obě kliniky začínaly s jedním asistentem. Druhého získal Pick v roce 1889, česká klinika až v roce 1896, třetího německá 1898, česká 1904, čtvrtého německá 1904, česká jen nehonoranového v roce 1909. Při tom je třeba si připomenout, že počty studentů byly na české fakultě vždy výrazně vyšší – v roce 1886 to bylo 905:516. Preferovány byly všechny německé fakulty až do vzniku ČSR v roce 1918 a Pick této situace zcela přirozeně využíval.

Ed. Grégr, asistent Purkyňův a známý český politik, v roce 1901 na zemském sněmu tuto situaci vystihl slovy: „Co německý profesor snadno dokáže a co u vlády dosáhne, k tomu jest potřeba ze strany české velmi dlouhé žebrání a naléhání, že se toho kolikrát ani dočkat nemůžeme.“ Tato slova platila v plné míře i pro českou psychiatrickou kliniku, což dosvědčuje vzpomínka jejího pracovníka Jana Janského: „Co stálo námahy, kolik papíru muselo se popsat, kolikrát i osobně intervenovat, než vyměněno bylo hmyzem zamořené lůžko, získána jedna židle, poskytnuto trochu teplé vody ke koupání, rozmnožen personál o jednu pomocnou sílu, přidělen druhý asistent.“

Pick ale neuspěl například v úsilí vybudovat speciální neurologická lůžka a ambulanci. Tady ovšem narazil především na odpor kolegů internistů, kteří se cítili ohroženi ve svých právech a pravomocích.

Závěrem několik slov o vztahu Picka k české psychiatrické klinice, s níž žil po celou dobu svého přednostství v nejtěsnější blízkosti ve společné budově. Nejprve několik poznámek k otázce jazykové. Pick pocházel z jazykově zřejmě německé židovské rodiny, ale prokazatelně uměl česky. Na německém gymnáziu v Jihlavě se učil i českému jazyku, v zemských ústavech, kde působil, musel s českými pacienty komunikovat česky. Nicméně v roli přednosty kliniky důsledně vyžadoval jednání pouze v němčině, zásadně odmítal přijímat české přípisy, například v roce 1911 rozvířil aféru okolo českého formuláře, který dostal na kliniku od okresního soudu na Vinohradech. To dokazuje jeho silné německé uvědomění. Jak vycházel s přednosty a kolegy z české kliniky, nevíme. Nejdéle byl jeho partnerem prof. Kuffner, výrazně český smýšlející. O jejich vztahu jsem bohužel nenašla nic bližšího. Kuffner byl jak známo nekonfliktní osobnost. Některé přípisy nadřízeným úřadům, v nichž upozorňovali na špatné prostorové podmínky klinik aj. nedostatky, podepisovali oba přednostové společně, ale iniciátorem byl takřka vždy velmi agilní A. Pick. O tom, že německy národnostně vyhraněný

a někdy i militantně vystupující Pick se patrně netěšil oblíbě u českých kolegů svědčí například okolnost, že o jeho úmrtí v roce 1924 nenalezneme zmínku ani v Časopise lékařů českých, ani v Praktickém lékaři, ačkoliv vzpomínky na některé jeho kolegy z Německé lékařské fakulty tam bývají.

Máme-li shrnout, jak se nám jeví osobnost A. Picka jakožto přednosty kliniky, je nutné říci, že ve všech třech rolích, v nichž je jeho působení nutné v této funkci posuzovat, tj. jako učitel, vědec i organizátor či dnešními slovy manažer, obstál vynikajícím způsobem.

Položíme-li si otázku, jak nesporně vynikající psychiatrie na Německé lékařské fakultě ovlivňovala psychiatrii českou, neumím lépe odpovědět, než slovy profesora V. Vondráčka, který zažil poměry na fakultě ještě i před rozpadem monar-

chie: „Nutno si položit otázku, jaký význam měla německá psychiatrická klinika pro vývoj české psychiatrie. Nutno bohužel odpovědět, že téměř stejný, jako kterákoliv jiná klinika cizojazyčná v kterémkoliv jiném státě. Působila jen svými pracemi, které si čeští lékaři přečetli. Styk vědecký byl nepatrný.“

LITERATURA

1. **Hlaváčková, L.:** Česká a německá psychiatrická klinika pražské lékařské fakulty do roku 1918. In: *Historia Medicina Cultura*, Sborník k dějinám medicíny, Černý K., Svobodný P. (ed.). Praha, 2006, s. 133-159.

Tucet eponymů (+1)

Lukáš K.

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

Často užíváme v běžné medicínské mluvě eponymní pojmenování, a obvykle nevíme KDO byl jeho původcem.

Pro osvěžení paměti citace: eponym, eponymos, m., 1. hist. ve starověkých Aténách první z devíti archontů (archón, m., hist. ve starém Řecku člen obecní správy městských států), podle něhož byl nazýván příslušný rok; 2. lingvistika, archeologie osoba, podle níž je nazváno nějaké místo (město, země) – např. Čechy podle bájného Čecha.

V medicíně: syndrom nebo symptom, pojmenovaný podle osoby, která jej objevila, nebo popsala.

Eponymy jsou v medicíně často kritizovány, protože nemusí reprezentovat osobu, která nemoc nebo syndrom jako první popsala. Ale! Eponymy jsou v medicíně často užívány bez ohledu na to, zda originální původní popis koresponduje se současným významem.

Vybrali jsme tucet jmen, se kterými medicínská pojmenování souvisejí.



I. Thomas ADDISON se narodil v roce 1795 v Long Benton v Northumberlandu a zemřel v roce 1860 ve Wellington Villas v Brightonu. Studoval na Univerzitě v Edinburhu v letech 1812–1815 a ukončil dizertací s názvem „*Dissertatio medica inauguralis quaedam de syphilide et hydrargyro*

complectens – Concerning Syphilis and Mercury“. Po promoci byl žákem Thomase Batemana (1778–18821) v jeho dispensáři. Zde se zajímal zejména o kožní onemocnění, což jej později přivedlo k prvnímu popisu pigmentací tak typických pro Addisonovu nemoc. Od roku 1817 působil v Guy's Hospital v Londýně. V Guy's Medical School Book je zaznamenán jeho vstup: („Dec. 13, 1817, from Edinburgh, T. Addison, M.D., paid pounds 22-1s to be a perpetual Physician's pupil.“). V roce 1837 pracoval jako lékař „na plný úvazek“. Členem Royal College of Physicians byl zvolen v roce 1838. V roce 1840 měl samostatné přednášky.

Se Samuelem Wilksem vydali v roce 1855 „*On the Constitutional and Local Effects of the Supra-renal Capsules*“. Za pět let (1860) ukončil svůj život sebevraždou pro deprese.

Addisonova nemoc (1849) = důsledek destrukce nadledvin s nedostatečnou sekrecí adrenokortikálních hormonů. Termín užil v roce 1930 William Hunter (1861–1937).

Addisonská (Addisonova) krize = akutní krize u Addisonovy nemoci.

Addisonova–Biermerova nemoc = perniciózní anémie z nedostatku vitamínu B12. Biermer Anton (1827–1892), internista, působil v Německu a ve Švýcarsku. Též anémie Hunterova-Addisonova. John Hunter, skotský anatom a chirurg (1728–1793).

Addisonův–Schilderův syndrom = metabolické onemocnění kombinující Addisonovu nemoc (bronzovou kůži) a mozkovou sklerózu (Schilderova nemoc). Paul F. Schilder (1886–1940) německý neurolog a psychiatr.

Addisonismus = symptomový komplex podobající se Addisonově nemoci, který není způsoben nemocí nadledviček.

II. William HEBERDEN se narodil v Londýně v roce 1710, zemřel 17. května 1801. Byl doktorem medicíny a fyziky. Ve 36 letech (roku 1746) se stal členem Royal College of Physicians. Od roku 1761 byl lékařem krále Jiřího III. a královny. V roce 1772 vydal „*Commentaries on the History and Cure of Diseases*“, kde je mnoho zajímavých pozorování, např. „dysentérie je častá v táborech“, „dna začíná bolestí v prvním kloubu palce nohy“, „u onemocnění jater je velmi časté hemoroidální krvácení“, „revmatismus je obecné pojmenování pro mnoho kloubních obtíží a bolestí“, „plicní tuberkulóza (the phthisis pulmonum) obvykle začíná suchým kašlem“, „...je-li měchýř prázdný, je onemocnění v ledvinách ...“. V tomto spise také hovoří o „pectoris dolor“ (= angina pectoris).



Z eponym známe nejspíše jen **Heberdenovy uzly** = tvrdé uzly nebo otok kostní rozvíjející se kolem distálních interfalangeálních kloubů.

Ale existují ještě: **Heberdenova artritida** = progredující artritida s deformitami na prstech. **Heberdenova nemoc** = klinický syndrom hrudní bolesti způsobený relativním nedostatkem kyslíku v srdečním svalu (pozn. tedy anginózní bolest).



III. Brazílský lékař Carlos Ribeiro Justiniano CHAGAS se narodil 9. června 1879 v Oliveira Minas Gerais a zemřel 8. listopadu 1934 v Rio de Janeiro. Ve 14 letech nastoupil do Školy pro důlní inženýry v Oro Prieto. Za 2 roky přežil záchvat beriberi, z něhož se pak zotavoval u svého strýce Carlose Riveiro di Castro, který byl nemocničním lékařem a jako první v Brazílii uplatňoval metody Josepha Listera. Pod vlivem svého strýce nastoupil na Lékařskou fakultu v Rio de Janeiro (jiný pramen hovoří o Sao Paulo). Zakočil doktorátem v roce 1902. V Brazílii je považován za „pionýra v užití insekticid v boji proti malárii“. Používal přírodní insekticid pyrethrum (z chryzantém). Pracoval v „Oswaldo Cruz Institute v Rio de Janeiro“ (Oswaldo Cruz (1872–1917) byl věhlasný brazilský bakteriolog). V roce 1909 Chagas identifikoval *Trypanosoma cruzi*, patřící mezi protozoa, původce americké trypanosomiázy. Nazval je tak na počest dle svého učitele a přítele Oswalda Cruze.

Chagasova práce je jedinečná v historii medicíny, protože jako osamělý výzkumník popsal infekci, její agens, její vektor, její manifestaci, její epidemiologii a hostitele.

Roku 1912 dostal prestižní Schaudinnovu cenu udělovanou za objev v protozoologii a tropické medicíně. Zemřel v 55 letech na infarkt myokardu.

Chagasova nemoc = hmyzem přenášené onemocnění, které je endemické v Jižní a Střední Americe – od Mexika po Argentinu – způsobené protozoem *Trypanosoma cruzi*. Nemoc je rozdělována na akutní (s horečkou), subakutní (s horečkou, lymfadenopatií a astenií) a chronickou (s myokarditidou, megaezofagem a megakolon).

Chagasia = rod moskytů.

Chagom = erytematózní uzel po vpichu moskytem.



IV. Hulusi BEHÇET, turecký dermatolog se narodil 20. února 1889 v Istanbulu, zemřel 8. března 1948. Jeho otec, Ahmet Behçet, byl známým obchodníkem a mezi jeho přátele patřil Mustafa Kemal Atatürk, zakladatel Turecké republiky. Hulusi Behçet graduoval ve věku 21 let (1910) v Gülhane Military Medical Academy v Istanbulu. Následně se specializoval na dermatologii a venerické nemoci.

V letech 1914–1918 sloužil ve vojenské nemocnici jako specialista pro dermatologii a venerická onemocnění a jako asistent velitele nemocnice. Po válce, v letech 1918–1919 navštívil Budapešť a později Berlín (Nemocnici Charité). V roce 1923 se stal přednostou Hasköy Venereal Diseases Hospital. A po 6 měsících přešel jako dermatolog do Nemocnice Guraba, která je nyní součástí Istanbulské Univerzity. V roce 1924 založil: „*Turkish Archives of Dermatology and Syphilology*“. Během univerzitní reformy v Turecku, se Hulusi Behçet stal profesorem klinické dermatologie a syfilologie. Byl první osobou v tureckém akademickém prostředí, která získala titul profesor.

Je o něm známo, že „trpěl insomnií, kolitidou a anginou pectoris“. Ve zralém věku se rozvedl a za sedm let zemřel zřejmě na infarkt myokardu.

Behçetův syndrom (Behçetova nemoc, Trisymptom Behçet) = rekurentní systémové onemocnění charakterizované hypopyonem, rekurentními ulceracemi na sliznicích úst a faryngu, ulceracemi na genitálu a střevním postižením typu Crohnovy nemoci nebo ulcerózní kolitidy. Název „Morbus Behçet“ použil poprvé prof. Mischner z Curyšské lékařské fakulty během Mezinárodního lékařského kongresu v Ženevě v roce 1947.



V. Thomas WILLIS považovaný za „jednoho z největších mužů medicíny 17. století se narodil 27. ledna 1621 v Great Bedwyn ve Wiltshire a zemřel 11. listopadu 1675 v Londýně. Vystudoval medicínu a doktorát získal v roce 1660 v Oxfordu. V roce 1667 přišel do Londýna na pozvání arcibiskupa z Canterbury, Gilberta Sheldona. Roku 1674 vydal

„*Pharmaceutice rationalis*“. Popsal myastenii gravis, epidemický tyfus, meningitidu, narkolepsii, paralýzu a další nemoci. Zemřel ve věku 54 let na pleuritidu.

Nejvíce populární z eponym je **Willisův okruh** = anastomózované arterie mozkové báze.

Méně známé jsou další eponymy: **Willisova nemoc I** = diabetes mellitus, **Willisova nemoc II** = astma bronchiální, a další objevy anatomické: **Willisův nerv** = oftalmická větev V. hlavového nervu, **Willisův pankreas** = processus uncinatus pankreatu a další.



VI. Baron Guillaume DUPUY-TREN se narodil 5. října 1777 v Pierre-Buffière, u Limoges a zemřel 8. února 1835 v Paříži. V roce 1793 navštěvoval „Chirurgickou školu“ St. Alexis Hospital v Limoges, pak přešel na Univerzitu do Paříže. Během studií strádal, prameny uvádějí, že byl tak chudý, že ke svícení používal do olejové lampy tuk z mrtvol. Od

roku 1794 pracoval jako prosektor v École de Santé. Doktorátu na Univerzitě v Paříži dosáhl roku 1803. Jeho učitelem byl Jean Nicolas Corvisart (1755–1821), lékař Napoleonův („Nevěřím medicíně! Věřím Corvisartovi!“).

V roce 1808 se stal šéfchirurgem Hôtel-Dieu. Byl prý nemilosrdný, obsesivní a absolutní perfekcionista. Měl ohromnou energii, úsilí a intelekt, byl ambiciózní a cynický. Hovořilo se o něm, že je „první mezi chirurgy a poslední mezi muži“, že je „Napoleonem chirurgie“ nebo „divokým zvířetem od Seiny“. Byl výborný diagnostik, operatér i učitel. Hodně pracoval, prováděl až 10 000 operací za rok, proto byl bohatý. Karlu X. nabídl půjčku ve výši 1 000 000 franků. Ludvíkem XVIII. byl povýšen do šlechtického stavu. Roku 1833 jej postihl iktus a za dva roky (1835), v 58 letech, zemřel. Odkázal lékařské fakultě 200 000 franků určených na založení katedry patologické anatomie.

Nejznámější z eponymů je **Dupuytrenova kontraktura** = kontraktura palmární fascie popsána v roce 1832.

Dupuytrenův absces = absces v pravé jámě kyčelní.

Dupuytrenova bandáž = kovová dlaha k fixaci zlomené kosti.

Dupuytrenova flegmóna = flegmóna v anterolaterální části krku a další.



VII. Léon Jean Baptiste CRUVEILHIER se narodil 9. února 1791 v Limoges a zemřel 10. března 1874 v Sussacu. Studoval v Limoges, pak v Paříži, jeho učitelem byl Dupuytren. Ale po první pitvě byl dysgustován a začal studovat v semináři u Sv. Sulpicia. Otec jej donutil dostudovat medicínu, pak se vrátil domů, do Limoges.

Ale jeho ambiciózní otec jej opět donutil vrátit se do Paříže. Změnil prostředí – pracoval v Montpellier a opět v Paříži. Ministr školství, kterým byl v té době biskup Frayssinon (se kterým studovali na St. Sulpice), jej jmenoval na univerzitní katedru popisné anatomie a později (1836) byl jmenován na katedru patologické anatomie, které odkázal na zbudování značnou částku Dupuytren.

Cruveilhierovo znamení = známka přetrvávající hypertenze a okluze portální vény.

Cruveilhierova–Baumgartenova nemoc = jaterní cirhóza bez ascitu.

Cruveilhierova nemoc = amytrófičká laterální skleróza (1853) (jen pro zajímavost – jiné prameny uvádí, že byla popsána Guillaumem Benjaminem Amandem Duchenne de Boulogne (1806–1875) v roce 1849 a François–Amilcarem Aranem (1817–1861) v roce 1850 a Jean–Martinem Charcotem (1825–1893) mezi léty 1862 a 1870).

VIII. Prosper MENIÉRE, francouzský otorinolaryngolog, se narodil 18. června 1799 v Angers, zemřel 7. února 1862 v Paříži. Studoval v přípravce na Univerzitě v Angers, později v Paříži (Hôtel Dieu) a studium ukončil se zlatou medailí. Pracoval od roku 1828 jako asistent v Hôtel-Dieu u Dupuytren.

Méniérová nemoc = epizodické vertigo, tinnitus a ztráta sluchu (1861).



IX. Paul-Georges DIEULAFOY se narodil v roce 1839 v Toulouse a zemřel roku 1911 v Paříži.

Jeho učitelem v Hôtel-Dieu byl Armand Trousseau (1801–1867) (Syndrom Trousseau = tromboflebitida u nemocných s viscerálním karcinomem).

Stal se šéflékařem Hôtel-Dieu. Byl „*bon vivant*“. V letech 1880–1884 napsal učebnici

„*Manuel de pathologie interne*“. V roce 1910 byl zvolen prezidentem Francouzské lékařské akademie.

Z eponymů známe zejména ty, které se týkají krvácení do trávicího traktu: **Dieulafoyova léze** = vaskulární léze způsobující gastrointestinální krvácení.

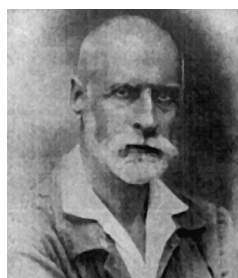
Dieulafoyova vaskulární malformace žaludku – defekt sliznice s prominující cévou.

Dieulafoyova eroze = slizniční eroze nebo vřed komplikující pneumonii – příčina GIT krvácení.

Ale jsou i další, které ukazují na šíři jeho působení: **Dieulafoyova pankreatická krize** = symptomy akutního břicha v začátku hemoragické pankreatitidy.

Dieulafoyova triáda = hypersenzitivita kůže + bolestivost + svalová kontrakce u akutní apendicitidy.

Dieulafoyův aparát = pumpa + trokár k evakuaci tekutiny z pleurální dutiny (a jaterní cesty).



X. Alexandre-Émile-John YERSIN, narozen 23. listopadu 1863 v Morges ve Švýcarsku a zemřel 1. března 1943 v Nha Trang v Anami v tehdejší Francouzské Indočíně. Byl bakteriologem a pracoval v Pasteurově institutu.

Eponymů je pozhnaně:

Yersinia = rod G-bakterií (z rodu *Enterobacteriaceae*).

Yersinózy = infekce způsobená yersiniemi.

Yersinia enterocolitica = velké kokobacily patogenní pro člověka.

Yersinia pestis = příčinný agens moru (izoloval ji v Hong-Kongu, ve stejný čas jako Shibasaburo Kitasato (1852–1931).

Yersinia pseudotuberculosis = G-organismus – příčina akutní mezenterální lymfadenitidy u lidí a pseudotuberkulózy u ptáků a rostlin.

Yersinovo sérum = antitoxické sérum proti moru.

Yersiniová arthritida = akutní mono- nebo oligoarthritis – způsobená *Y. enterocolitica* nebo *Y. pseudotuberculosis*.



XI. Moritz Kohn KAPOSI se narodil 23. října 1837 Kaposváru v Uhrách a zemřel 6. dubna 1902 ve Vídni v Rakousku–Uhersku.

Medicínu vystudoval ve Vídni. Byl žákem Ferdinanda von Hebra, se kterým pracoval v letech 1862–1867 a oženil se s jeho dcerou. Jejich vztahy byly výborné a protože von Hebra byl katolík, změnil Kohn příjmení dle rodiště Kaposváru na KAPOSI. V roce 1879, po Hebrově smrti, se stal ředitelem kožní kliniky ve Vídni.

Kaposi první popsal systémový lupus erythematoses včetně motýlovitého erytému a popsal také rhinophymu.

Eponymy jsou četné:

Kaposiho dermatóza = zvýšená senzitivita na slunce.

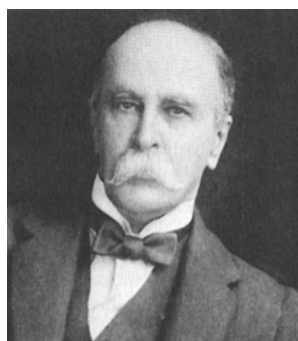
Kaposiho nemoc I = kožní onemocnění s tečkovitými papulemi a hnědavými makulami se vzhledem obojku.

Kaposiho nemoc III = lichen planus s bulami.

Kaposiho sarkom = multifokální vaskulární nádor.

Kaposiho variceliformní erupce = puchýřky připomínající neštovice.

Kaposiho–Irgangův syndrom = varieta systémového lupus erythematoses.



XII. William OSLER se narodil 12. června 1849 v Bond Head, Tecumseth, Canada West, zemřel 29. prosince 1919 v Oxfordu. Studoval medicínu na Toronto Medical School do roku 1868, pak na McGill University v Montrealu do roku 1872. Podnikl studijní cestu do Evropy v průběhu 1872 až 1874 a navštívil Londýn,

Berlín, Lipsko a Vídeň. V roce 1874 si otevřel všeobecnou praxi v Dundas v Ontariu. Roku 1875 nastoupil na Universitu McGill v Montrealu, kde do roku 1878 učil fyziologii, patologii a medicínu. A roku 1884 byl vyzván, aby nastoupil na katedru klinické medicíny University of Pennsylvania ve Filadelfii. A za 4 roky, v roce 1888 byl povolán jako první profesor medicíny na nové John's Hopkins University Medical School v Baltimore. V roce 1892 vydal „*The Principles and Practice of Medicine*“. Roku 1905 nastoupil jako profesor na Universitě

v Oxfordu. Zemřel v roce 1919 na bronchopneumonii a empyém.

Eponymů je mnoho, zde jsou některé z nich:

Rendlova–Oslerova–Weberova nemoc = mnohočetné telangiektázie kůže a sliznic

Oslerovy uzly = bolestivé indurované okrsky na chodidlech, špičkách prstů, thenaru a hypothenaru u bakteriální endokarditidy

Oslerova triáda = pneumonie + endokarditida + meningitida.

Oslerův manévr = měření tlaku sfygmomanometrem při kalcifikované cévní stěně.

Oslerův syndrom = rekurentní epizody kolikovitě bolesti, s typickým vyzařováním do zad, ze zimnicí a třesavkou, vznikající při průchodu většího kamene Vaterovou papilou v divertiklu.

Oslerovy filarie = parazitující červi.

Sphryanura osleri = červ nacházející se v zábrách čolka.

Strongylus canis bronchialis = přejmenována na *Filaria osleri* (Thomas Spencer Cobbold, 1879), a dokonce na *Oslerus osleri* (Maurice Hall, 1921).



+I.

Eduard ALBERT, narozen 20. ledna 1841, v Senftenbergu (Žamberku), zemřel 26. listopadu 1900 tamtéž. Medicínu vystudoval na Vídeňské univerzitě a studia uzavřel doktorátem v roce 1867. Pak pracoval jako asistent u prof. Dumreichera ve Vídni. Habilitován byl již v roce 1872. V dalším roce (1873) byl jmenován profesorem

na Chirurgické klinice v Innsbrucku. V roce 1875 vydal „*Lehrbuch der Chirurgie*“, což byla první chirurgická učebnice s principy Listerovy antiseptické léčby. V roce 1881 se stal přednostou 1. chirurgické kliniky ve Vídni, což způsobilo velkou, údajně celožitovní rivalitu s Theodorem Billrothem, který byl přednostou 2. chirurgické kliniky. Je mu připisována první provedená tyreoidektomie, jejunosomie, nefrektomie a výjimečné na svou dobu byly jeho kloubní operace. E. Albert je autorem řady překladů české poezie do němčiny. Za svého působení ve Vídni udržoval úzké kontakty s mnoha představiteli české politiky a kultury (např. s F. L. Riegerem, T. G. Masarykem, J. Vrchlickým).

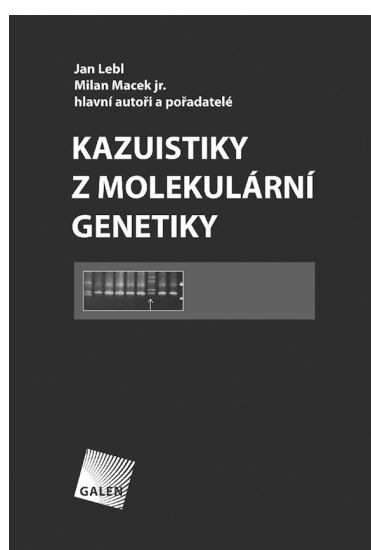
Eponymem je **Albertova nemoc** = bolestivý zánět bursy lokalizované pod Achilovou šlachou s obtížnou chůzí.

A pro nás je významná skutečnost, že v roce 1905 byla ulice v blízkosti budov lékařské fakulty tehdejší pražské české univerzity pojmenována **Albertov** a později dostal tento název celý areál, včetně (po roce 1918) přírodovědecké fakulty.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Slovník cizích slov. Praha, SPN, 1966, s. 116.
2. Všeobecná encyklopedie v osmi svazcích, 2 c/f, Encyklopedie Diderot, 1999, s. 379.

3. **Augusta, P., Zdeňková, M.:** Ilustrovaná encyklopedie osobností v názvech pražských ulic a náměstí. Praha, Milpo Media, 2006, s. 22.
4. **Dorland's Illustrated Medical Dictionary.** Philadelphia, Saunders, 2003.
5. **Herbella, F. A. M., Matone, J., Del Grande, J. C.:** Eponyms in esophageal surgery, part 2. Dis. Esoph., 2005, 18, s. 4-16.
6. **Lašfovka, M., Ledvinka, V. et al.:** Pražský uličník. Praha, Nakladatelství Libri, 1997, s. 42.
7. **Čarek, J., Hlavsa, V., Janáček, J., Lím, V.:** Ulicemi města Prahy. Praha, Orbis, 1958, s. 82.
8. **Lazovskis, I.:** Přehled klinických symptomů a syndromů. Praha, Avicenum, 1990.
9. **Páček, L.:** Anatomická eponyma. Praha, Galén, 2000.
10. **Sebastian, A.:** A Dictionary of the History of Medicině. New York, He Parthenón Publishing Group, 1999.
11. **The Cambridge Illustrated History Medicině.** Porter, R. (ed.). Cambridge University Press. Cambridge, 1996.



KAZUISTIKY Z MOLEKULÁRNÍ GENETIKY

Jan Lebl, Milan Macek jr., hlavní autoři a pořadatelé

Obsáhlý soubor 70 kazuistik dětských pacientů s monogenními onemocněními, na němž se podílel více než stočlenný autorský kolektiv odborníků z České republiky i ze zahraničí, obsahuje ty nejzajímavější případy z jejich klinické praxe. Autoři se soustředili jak na nejčastější choroby, tak i na onemocnění vzácná, ale z různých pohledů důležitá (buď z etnického hlediska, nebo z hlediska modelových patogenetických aspektů). Sborník je rozčleněn do 15 okruhů, týkajících se jednotlivých onemocnění (hyperglykémie, malý vzrůst, hemostáza, hypertenze, obezita, bolesti břicha, plicní onemocnění, poruchy sluchu, štítná žláza, nadledviny, lipidy, kriticky nemocný novorozenec, neurogenetická onemocnění, vývojové anomálie, srdeční vady), a doplněn bohatou fotodokumentací. Autoři kazuistik uvedené příběhy se svými pacienty osobně prožili; jsou mezi nimi příběhy smutné i příběhy se šťastným koncem, všechny

ale přispěly k poznání a poučení.

Vydal Galén v roce 2006, ISBN 80-7262-418-0, formát 155x225 mm, brož., 219 s., cena 190 Kč.

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

DOPISY ČTENÁŘŮ

Ohlédnutí za anatomií po více než 50 letech

George O. Křížek

SOUHRN

Autor, americký lékař českého původu, prezentuje dojmy z návštěvy Anatomického ústavu KU, kde sám pracoval jako demonstrátor před více než padesáti roky. Pokouší se diskutovat výuku anatomie dříve a nyní v České republice i jinde. Jsou uváděny i jiné souvislosti, například neoprávněná kritika výuky anatomie z pera neoborníků v současné době v nelékařském tisku.

Klíčová slova: výuka anatomie a její historie v Praze během posledních 50 let.

SUMMARY

Křížek G. O.: A Reminiscence Pertaining to the History of Medical Anatomy and Its Education in Prague within the Last 50 Years

An American physician of Czech origin is discussing the history and the development of the pedagogical aspects of the education of the Medical Anatomy at The Charles University in Prague, Czech Republic, within the past 50 years.

Key words: teaching anatomy, history of anatomy teaching in Prague within the past 50 years. *Kr:*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 418–420.

Jsem Čechoameričan, psychiatr, který v roce 1966 ilegálně emigroval do Rakouska, a v roce 1968 do USA. (V Časopisu lékařů českých nejsem úplným začátečníkem. V čísle 21 z roku 1969, s. 831, jsem opublikoval článek „Co je to zkouška ECFMG?“, jako pokus informovat potenciální emigranty o nesnadných zkouškách čekajících na neamerické lékaře v USA).

Osud tomu chtěl, že při návštěvě Prahy v červenci 2006 jsem, po mnoha desetiletích, ze zvědavosti a z piety navštívil Anatomický ústav Univerzity Karlovy. Zde jsem potkal svého vzácného přítele a vrstevníka profesora MUDr. Oldřicha Elišku, DrSc., se kterým jsme před 52 roky (1954) pracovali jako demonstrátoři při pitvách a vyučovali mladší ročníky mediků. Nyní, po více než půl století, jsme spolu při kávě vzpomínali na minulost dávnou a nedávnou týkající se medicíny v České republice, v USA i jinde ve světě. Profesor Eliška se právě v příštích dnech chystal zkoušet mediky – zubaře ze závěrečné zkoušky z anatomie. Byl tak laskav, že se mne otázel, nechci-li 10. července přihlížet zkoušení. Cítil jsem se velmi poctěn a rád jsem se onoho dne po dobu přibližně šesti hodin zúčastnil zkoušení jako absolutně němý přihlížející. Před mým duševním zrakem se přitom promítala moje vlastní zkouška z anatomie dne 2. června 1953, kdy mne zkoušel prof. MUDr. RNDr. Ladislav Borovanský, DrSc. (1897–1971). Dal mi jedničku. Od té doby uplynulo více než půl století, doba dlouhá i krátká. Vždyť od samého založení Univerzity Karlovy uplynula doba jen 12x tak dlouhá. Nyní si kandidáti otázky tahali a každý měl téměř neomezenou dobu na přípravu. (Profesor Borovanský otázky sám dával a bylo

nutno ihned odpovídat – blíže o tom pojednávám ve svých vzpomínkách „Emigrant lékař vypráví“, Sursum, 2003).

Bylo mi řečeno, že zkouška sestává z pitvy a písemné části a teprve po jejich úspěšném absolvování nastává zkouška ústní. Mezi kandidáty bylo několik cizinců (před 50 lety jsme měli v ročníku jen jednoho anglicky hovořícího studenta, Afričana). Musím dosvědčit, že angličtina profesora Elišky je absolutně po všech stránkách obdivuhodná a perfektní. Ve srovnání s minulostí jsem si povšiml poměrně menšího zastoupení klasické latinské deskriptivní terminologie. Toto je asi celosvětový fenomén. Anatomická terminologie v anglicky hovořících zemích je doslova zpotvořena do té míry, že lidé s citem pro latinu tím mohou být rozčileni. V Praze – nyní – jsem nepozoroval deformaci, spíše snad bohemizaci některých latinských termínů (sit venia verbo).

Situace, že pitvání skutečných kadaverů je stále součástí jak výuky, tak zkoušení anatomie na Karlově univerzitě – je, dle mého názoru „obdivuhodná samozřejmost“, i když vlastně – „nevědomky“ – figuruje co jedna z posledních bašt či jeden z posledních zákopů, kam až ustupuje současná výuka co důsledek nejrůznějších tlaků (viz níže) a snah výuku anatomie zredukovat, „odlidštit“ a převést na různou automatizovanou techniku. Různě ve světě již lze pozorovat snahu doplnit (což lze vítat), ne-li nahradit či částečně nahradit (což je svým způsobem zrádné) studium skutečného lidského organismu MODELÝ lidských těl. Banální rozdíl – krom odpadnutí olfaktorických signálů, je například to, že lupou můžeme odkrývat na skutečném těle pozoruhodné detaily, což nelze na modelu apod.



Obr. 1. Profesor lékařské anatomie na Karlově univerzitě v Praze Ladislav Borovanský (1897–1971)



Obr. 2. Středoškolský profesor Ludvík Borovanský, otec profesora anatomie Ladislava Borovanského – snímek z roku 1897

V USA jsem slyšel z úst urologa, který před snad 40 lety co student sám pitval, že je dnes moderní hovořit o „stresu a psychickém šoku“ u mediků, kteří by měli začít řezat do mrtvol.

V Čechách má historie pitev dlouhou tradici. Jaroslav Kopš před více lety napsal (šlo ale pouze o denní tisk), že již před povolením pitev papežem Clemensem VII., který byl v čele Svaté stolice v letech 1523–1534, byly v Čechách prováděny pitvy. Pražský lékař a profesor Jakub Kamenický pitval někdy před rokem 1550, a to tajně v okruhu několika důvěrných přátel, člověka zemřelého na „vodnatelnost“. V dopise svému příteli Petrovi Ondřeji Mathiolimu, autoru známého herbáře, zmiňuje, že z těla vyňal žlučové kaménky, které jsou podobny onomu kamenu, vyňatému z těla krále Jiříka z Poděbrad.

Slavnou a známou pitvu provedl v Praze Slovák Jan Jesenský (Jesenius, 1566–1621), osobní lékař císařů Rudolfa II. a Matyáše, roku 1600 na pražské univerzitě, jejímž se stal rektorem. Pitva se konala v Rejčkově koleji. Pitval Jesenského famulus a Jesenský jen komentoval jeho úkony. Šlo o tělo oběsence, dle práva náležejícího katu, s nímž se pak univerzita přela o kupní cenu mrtvol. To již byla legální pitva, na půdě Karlovy univerzity. Jesenský pak konal v roce 1605 ještě dvě pitvy, a sice ženy, jež byla pro vraždu svého novorozence odsouzena k smrti, a téhož roku mrtvolu dítěte. Aby dostal tělo ženy neporušené, dal ji katem ve vězení otrávit. Anatomické pitvy jsou zobrazovány i nejslavnějšími malíři. Rembrandt roku 1632 malbou zachycuje pitvu konanou holandským anatomem Mikulášem Tulpem. Důležitost pitev jak normálních, tak v rámci patologické anatomie považují lékaři za samozřejmost.

Utkvělo mi snad doslova v paměti, jakými slovy profesor patologické anatomie, MUDr. Blahoslav Bednář, nám v roce 1953 líčil důležitost znalosti všech druhů anatomie pro výkon lékařského povolání: „Přijde-li k lékaři pacient s tumorem na čele, lékař ví, oč se může jednat, a pošle ho na příslušné vyšetření a léčení. Naproti tomu „léčitel“ zděšeně konstatuje „Jé, von má na čele nákou bouli“. Pochopitelně, zanedbá-li léčitel nějakou nemoc, nakonec řekne „Co chce-

te, já léčím, ale Bůh uzdravuje. Když se vám to nezdá, máte jít k doktorovi.“

Čtenářskou obec tohoto časopisu může zajímat, jak vypadá kritika výuky anatomie V SOUČASNOSTI, a to z úst univerzitního profesora Karlovy univerzity, biologa Stanislava Komárka (Vesmír 6, 2004). „Už celý systém zsvěcování na lékařských fakultách je v mnoha aspektech vším jiným, než praktickou přípravou na budoucí povolání a má neobyčejně mnoho konzervativních a archaických rysů. (Stačí se podívat na úvodní pitevni kurzy – lze si představit působivější začátky zasvěcení než rozřezat se sobě podobnými několik lidských těl)? Řada zkoušek je velice obtížná a neobyčejně náročná na paměť, sahá daleko za hranice příští praktické použitelnosti ...“

Zůstává však pravdou v kterékoli době a zemi, že čeká-li pacient, ať již prostáček nebo univerzitní profesor, v předšálí operačního sálu na svého chirurga, mimo jiné mu vytane na mysl otázka, zdali operující dobře zná, co pacient má hlouběji pod kůží a nebude-li řezat chybně či špatně, aby ho snad omylem neusmrtil. Vždyť slyšel o případech, kdy pacient občas zůstane chirurgovi mrtev „pod nožem“.

Po 2. světové válce byl přednostou Anatomického ústavu v Praze již zmíněný profesor Ladislav Borovanský, kterému medicí i jeho asistenti říkali „Bóra“. Kromě poslucháren, muzeí, pracoven přednosta, asistentů a demonstrátorů (byl jsem jedním z demonstrátorů), se v přízemí Anatomického ústavu nacházely i toalety. Zde někteří medicí před zkouškami nejednou v hrůze vyhovovali křechům svého zažívacího traktu. Historicky a asi i umělecky byl nedoceněný pánský záchod, na jehož stěnách si spíše neúspěšní studenti otevírali svá srdce, a někteří i kulhající veršem se snažili zachytit tehdejší genius loci et temporis posledních okamžiků před zkouškou.

Jelikož jsem nepochybně jedním z mála, ne-li snad i jediným pamětníkem znění jedné ukázky této výzdoby, dovolím si zde uchránit věčného zapomnění jednu z nich. Omlouvám se čtenářkám a čtenářům za nesporně skatologický příděch, plynoucí ze strachem navozené psychické regrese básníka, spolu s jistým výrazem hostility a nesympatií vůči osobnosti examinátora. Nuže, na zdi kabiny mimo jiné stálo:

*Před rigem tu tedka s..u,
že znám h..o, na mou věru.
Hlava prázdná, je to k zlosti,
kež bych tam měl vědomosti,
nervy, žíly, svaly, kosti.
Převézt Bóru, prolézt tiše,
říct mu, že mám střeva v břiše,
mozek v hlavě, v žilách krev,
p.s.at Bóru jako lev.*

Tato báseň, která musela být napsána v pouhém krátkém mezidobí let 1945–1952 (předtím budova patřila pražské německé univerzitě), nenávratně vzala za své při rekonstrukci Anatomického ústavu – škoda a téměř kulturní zločin. Nepodařilo se mi nyní, dodatečně, zvědět cokoli o případné výzdobě dámských toalet. Kdybych mohl vzít těch padesát a něco let zpátky, převlékl bych se za ženu na způsob transvestita, a nenápadně tam vniknul.

Nicméně ukázka – anonymní – demonstruje úzkost a zoufalství jejího pisatele včetně náznaku jistého šibeničního humoru. Svým způsobem líčí i nesnáze a bídu studentské

společenské vrstvy, a trochu se zdá připomínat i satiru z konce XIV. století, jinak dobře známou báseň „Podkoní a žák“, kde dva příslušníci neprivilegovaných skupin se prou o to, kdo se má lépe či naopak, což vyústí v hospodskou rvačku.

V našem případě lze ještě dodat, že zkouška z anatomie, zejména tam, kde její složení bylo nad síly studenta, nejednou radikálně změnila životní běh neúspěšných kandidátů. I řada později známých a úspěšných básníků a spisovatelů se původně pokoušela studovat medicínu. Jeden z těch „pokrokových“ se ve svém díle pokoušel omlouvat pitvaným tělům veršem: „*smíme, dělníku, smíme??*“

ruce tvé v kloubech vylomíme“, apod.

A na konec připojuji jistě neočekávaný závěr: Jsou to dvě fotografie. Prvá je dobře známá, a lze ji vidět v Anatomickém ústavu. Je to profesor anatomie Ladislav Borovanský. Druhá je zcela určitě neznámá. Je to snímek otce profesora Borovanského, Ludvíka Borovanského, který byl středoškolským profesorem matematiky na Karlínské reálce, kde byl třídním profesorem otce mé matky, Viléma Stárky, v roce 1897.

Eli Moschowitz

Horák J.

I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

V čísle 2 Časopisu lékařů českých 2007, 146, s. 173 vyšel článek od J. Guta: Moschowitz nebo Moschowitzová? Kolega Gut ale není první, kdo upozornil, že Eli Moschowitz byl muž, nikoliv žena.

V naší literatuře na správný název syndromu, tedy syndrom Moschowitzův, upozornil již profesor Ladislav Chrobák v článku: „Na okraj názvu a historie trombotic-

ké trombocytopenické purpury (Syndrom Moschowitzův)“ v časopisu Transfuze Hematol. dnes, 2003, 9, s. 145, ve kterém je zdůrazněno, že Eli Moschowitz byl muž. V článku je uveden krevní obraz i sekční nález u 16leté dívky, kdy při sekci byly hlavním nálezem velmi četné hyalinní tromby postihující terminální arterioly a kapiláry.

Výjimečnost genetického testování a jeho nálezů – genetických informací a také trochu zpráva z jednání organizace PHGEN – Public Health Gen(eti/omi)cs Řím, 31. ledna – 2. února 2007

O podstatě a smyslu výjimečnosti genetických informací se vedou spory a vedly se též na konferenci pořádané PHGEN letos na rozhraní ledna a února v Římě. Z přednášky hlavního organizátora projektu a jedné z vůdčích osobností konference dr. P. Schroedra vyplynulo, že zastánců výjimečnosti (tzv. exceptionalists versus non-exceptionalists) je přibližně stejně. Tyto výsledky je ovšem velice nesnadné považovat za základ pro nějaké další úvahy, natož pro nějaká rozhodnutí. Kdybychom se pokusili o průzkum mezi pracovníky zdravotnických laboratoří v České republice, záleželo by na tom, kdo by byl osloven, a není pochyb o tom, že zastánců výjimečnosti by bylo mnohem méně. Už jenom proto, že „genetických laboratoří“ je něco kolem 40, kdežto například biochemických přes tisíce.

I odpůrci výjimečnosti genetických informací však většinou uznávají, že mezi genetickými a negenetickými zdravotnickými informacemi existují značné rozdíly.

Použijeme-li jako výchozí materiál přípravný text konference, můžeme si porovnat tam uvedené názory – které by jistě bylo možné doplnit o další argumenty.

Genetická informace

A. JE VÝJIMEČNÁ

1. Informace je nezměnitelná a má význam pro rodinu a příbuzenstvo včetně potomků.
2. Může mít použití i mimo oblast zdravotnictví.
3. Je důvěrná.
4. V budoucnosti může být zneužita pro rasovou, ekonomickou a sociální diskriminaci.
5. Její klinickou užitečnost je třeba posuzovat odlišně od ostatních testů.

B. POUZE ZVLÁŠTNÍ

1. Určuje do značné míry zdraví jednotlivce.
2. Zneužití může mít závažné dopady.
3. Je specifická.
4. Vztahuje se na určité nemoci, určitá hlediska.
5. Má rodinné rozměry.
6. Dává možnost předpovědi.

C. NENÍ VÝJIMEČNÁ

1. Nenabízí více informací než jakékoliv jiné testy.
2. Je stejná jako jakákoliv jiná zdravotnická informace.
3. Je srovnatelná s jinými daty – např. morfologickými.
4. Nemoc je výsledkem spíše interakce informace s vnějšími vlivy než pouze geneticky determinována.
5. Je jinak chápána veřejností.
6. Mnoho negenetických stavů může též ovlivňovat příbuzenstvo.

7. Podstatou je spíše způsob, jakým je informace získávána – vyšetřením fenotypu můžeme získat rovněž genetické informace – ultrazvukem identifikovaný nález na ledvinách prokazuje APKD stejně jako vyšetření genotypu.

Z uvedených výřků je jasné, že některé vlastnosti genetických informací mohou být zařazeny buď pod A, nebo pod C, neboť se navzájem vylučují. Jestliže genetická informace je neměnná a trvalá a důležitá i pro ostatní členy rodiny, potomstvo a vlastně i populaci, neomezuje se na zdravotní péči, ale je použitelná i v jiných oborech, pak rozhodně je její dosah mnohem širší než u ostatních zdravotnických informací. Není proto ani srovnatelná s jinými vyšetřeními, např. morfologickými. Je sice pravda, že někdy lze odhadovat genotyp z výsledku vyšetření fenotypu, jako např. u antigenů krevních skupin, ale zde jde spíše o výjimku potvrzující pravidlo, a příklad uvedený pod bodem 7, není příliš vhodný.

Měli bychom si uvědomit, že kromě monogenních chorob existuje celá řada dalších, kde genetický podklad a způsob, jakým se choroba rozvíjí, teprve hledáme. Pravděpodobně budeme také muset pozměnit naše představy o genetické podmíněnosti zvláště u tzv. komplexních chorob a pravděpodobně dospějeme k závěru, že „stejný“ nebo spíš podobný fenotyp lze vytvořit na základě různých skupin genů a jejich interakcí. Až se nám podaří vyznat se ve spleti mezigenových vztahů, především na úrovni příčin a následků, nezměníme klasifikaci komplexních chorob?

Zmíněná konference prokázala, že obor, kterému se u nás věnuje Státní zdravotní ústav – veřejné zdraví – zařadil genetiku, či spíše genomiku, mezi disciplíny, bez kterých se nemůže obejít. Z diskuzí, kterým byla věnována značná část programu také vyplynulo, jak nesnadné je dosáhnout sjednoceného názoru, je-li to vůbec možné a žádoucí. Bývá to nesnadné v rámci jednoho oboru, natož v situaci, kdy se jednání účastní zástupci různých oborů – genetici, praktičtí lékaři, právníci, sociologové, ekonomové atd. Je také zřejmé, že názory souvisejí úzce s historií místa, kdy vznikaly a vznikají. Trochu odlišné názory mají odborníci ze zemí, kde nikdy nevládl lisenkismus, než ze zemí, kde se genetika vyvíjela svobodně a přirozeným způsobem. V takových případech je obtížné i vzájemné porozumění. Pokusy o definování různých pojmů zpochybnily názor, že má smysl prosazovat jen jedno hledisko. Tříbení názorů bude proto hlavním programem projektu v následujícím období.

*prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
120 08 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: +420 221 977 371, e-mail: rbrdicka@uhkt.cz*

ZPRÁVY

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

pořádá v květnu a v červnu 2007**pravidelné přednáškové večery s diskuzí.****Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.****DNE 7. KVĚTNA 2007**Přednáškový večer Endokrinologického ústavu
ředitel: doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.**50 let Endokrinologického ústavu**

Koordínátor: doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

1. V. Hainer: Úvod (5 min)
 2. L. Stárka: Půlstoletá historie Endokrinologického ústavu v Praze (10 min)
 3. V. Zamrazil: Padesátiletá tradice Endokrinologického ústavu v řešení jodového deficitu (10 min)
 4. V. Hainer, M. Kunešová: Lze predikovat hmotnostní pokles a jeho udržení? (10 min)
 5. R. Hampl: Neuro – a imunomodulační steroidy (10 min)
 6. I. Šterzl: Imunoendokrinologie Endokrinologického ústavu (10 min)
 7. B. Bendová: Pokroky v molekulární genetice endokrinopatií (10 min)
- Diskuze

DNE 14. KVĚTNA 2007Přednáškový večer Anatomického ústavu 1. LF UK v Praze
přednosta: prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.**Purkyňův večer****Významná výročí pražských anatomů**

Koordínátor: prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.

1. M. Grim: Úvod (5 min)
 2. M. Grim: Výročí čtyř přednostů pražského anatomického ústavu (J. Janošík, K. Weigner, L. Borovanský, P. Petrovický) (10 min)
 3. J. Brabec, D. Hořínek, J. Krásenský, M. Vaněčková, Z. Seidl, P. Petrovický: Volumetrie striata, pallida a amygdaly (12 min)
 4. D. Sedmera: Funkční a vývojový pohled na systém Purkyňových vláken (12 min)
 5. E. Krejčí, M. Grim: Charakterizace a diferenciacie kmenových buněk neurální lišty izolovaných z lidských vlasových folikulů (12 min)
 6. L. Lacina, B. Dvořánková, Z. Čada, M. Chovanec, J. Plzák, K. Smetana jr.: Nový pohled na funkci nádorového stromatu (12 min)
- Diskuze

DNE 21. KVĚTNA 2007Přednáškový večer Chirurgické kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
přednosta: doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc., spolu s
Ortopedicko–traumatologickou klinikou 3. LF UK a FN Královské Vinohrady,
Klinikou plastické chirurgie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady,
Klinikou popáleninové medicíny 3. LF UK a FN Královské Vinohrady,
Urologickou klinikou 3. LF UK a FN Královské Vinohrady,
Ústavem anatomie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady**Polákův večer****Traumatologické centrum FN KV v Praze**

Koordínátor: doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc.

1. Fanta, F. Vyhnánek: Úvod (5 min)
2. V. Džupa, J. Skála-Rosenbaum, P. Douša: Přehled pacientů se zlomeninou pánve léčených v Traumatocentru FN KV v letech 2000–2006 (10 min)

3. P. Skála, J. Štingl, F. Vyhnánek, A. Doubková: Biomechanické vlastnosti pankreatu ve vztahu k jeho poranění (10 min)
 4. M. Tvrdek, A. Nejedlý, J. Kletenský, S. Svoboda, A. Sukop: Replance a interdisciplinární spolupráce při řešení komplikovaných poranění bérce (10 min)
 5. I. Pařčuga, L. Klein, R. Zajíček, P. Douša, L. Brož, H. Šuca: Sdružená termická a mechanická poranění (10 min)
 6. R. Grill, V. Džupa, V. Báča, M. Urban, M. Otčenášek: Poranění pánve v andrologii (10 min)
- Diskuze

DNE 28. KVĚTNA 2007Přednáškový večer IV. Interní kliniky 1.LF UK a VFN v Praze
přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.**Prusíkův večer****Vybrané kazuistiky z intenzivní péče ve vnitřním lékařství**

Koordínátor: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

1. A. Žák: Úvod (5 min)
 2. M. Beňová, F. Novák, R. Onderková, M. Šerfelová: Syndrom z ponámahového přehřátí organismu (10 min)
 3. E. Meisnerová, F. Novák, M. Beňová: Postradiační enteritida a její komplikace (10 min)
 4. R. Onderková, F. Novák, M. Beňová, M. Šerfelová: Neobvyklá příčina dušnosti v graviditě (10 min)
 5. M. Zahin, M. Kocík, K. Goričan, T. Veiser: Stresem indukovaná kardiomyopatie (10 min)
 6. K. Goričan, M. Kocík, M. Zahin, T. Veiser: Paradoxní embolie do karotické tepny (10 min)
- Diskuze

DNE 4. ČERVNA 2007**Přednáškový večer Spolku slovenských lékařů Bratislava**
předseda: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc.**9. večer slovenských lékařů Bratislava****Detcké kardiocentrum SR Bratislava**

Koordínátor: doc. MUDr. Pavol Kunovský, CSc.

1. P. Kunovský: Úvod (5 min)
 2. M. Kaldařarová, E. Kollárová, E. Balážová, M. Lakomý, V. Hraška, M. Nosál, J. Mašura: Neskoré komplikácie po operácii D-traspozície veľkých ciev - anatomická versus fyziologická korekcia (10 min)
 3. M. Nosál, M. Šagát, I. Ch. Omeje, R. Poruban, A. S. Nagi, P. Valentík, L. Kováčiková: Výsledky chirurgickej liečby hypoplastického ľavokomorového syndrómu na Slovensku (10 min)
 4. M. Nosál, A. S. Nagi, I. Ch. Omeje, M. Šagát, V. Soják, M. Krajčí: Funkčné výsledky Rossovej operácie u detí (10 min)
 5. L. Kováčiková, M. Záhorec, K. Dakkak, P. Škrak, L. Bordáčová: Syndróm hypoplázie ľavého srdca – vplyv predoperačných faktorov na pooperačné výsledky u pacientov s Norwoodovou operáciou (10 min)
 6. J. Mašura, P. Tittel: Dlhoročné skúsenosti s Amplatzerovými oklúzormi (10 min)
- Diskuze

UPOZORNĚNÍ:**Dne 11. června 2007 v 15 hodin se ve Velké aule Karolina koná oslava 145. výročí založení Spolku lékařů českých. Jste srdečně zváni.**prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
vědecký sekretářprof. MUDr. František Kölbl, DrSc.
předseda

Spolek českých lékařů v Praze je držitelem akreditace České lékařské komory čj. 003/16/2001 ke školení v systému celoživotního vzdělávání lékařů. Účast na večeru je hodnocena 2 kredity, pro přednášejícího dle platných směrnic ČLK. Potvrzení o účasti vydá na žádost sekretář spolku

OSOBNÍ ZPRÁVY

K OSMDESÁTINÁM PROF. MUDr. LADISLAVA CHROBÁKA, CSc.

Při vyslovení jména prof. Ladislava Chrobáka si dnes každý internista a vlastně každý absolvent medicíny v České republice vybaví oblíbenou učebnici propedeutiky, která od roku 1976 jasně a názorně uvádí adepty medicíny do tajů vyšetřování ve vnitřním lékařství. Podobné proslulosti jako prof. Chrobák se může těšit jen málo lékařů. Jeho skripta a posléze učebnice propedeutiky byly přijaty jako základní učební text na všech lékařských fakultách v České republice. O její oblibě svědčí, že během 30 let dosáhla 12 vydání v češtině a 2 v anglické verzi. Propedeutiku pro zahraniční studenty prof. Chrobák na LF UK v Hradci Králové dosud sám přednáší a zkouší.

Každý hematolog nejen v České republice, ale i v zahraničí, zná prof. Chrobáka jako komplexního odborníka s hlubokými znalostmi morfologie, koagulační problematiky, laboratorních vyšetřovacích metod i klinické hematologie a autora řady prioritních vědeckých publikací.

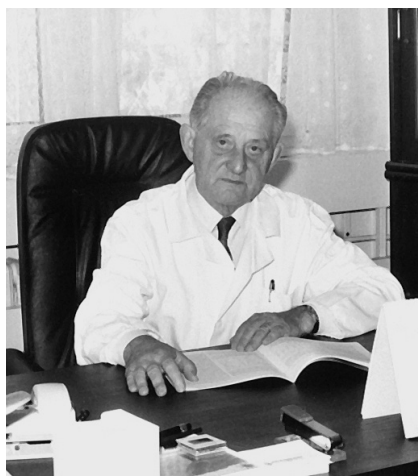
Před 10 lety jsem napsal příspěvek k sedmdesátinám pana profesora a obdivoval jsem jeho energii a životní elán. Nyní musím říci, že se u něj snad čas zcela zastavil, a ačkoliv se tento významný český hematolog a internista, zakladatel hradecké a jeden ze zakladatelů české hematologické školy dožívá v dubnu osmdesátí let, není to na něm, na jeho elánu a na jeho tvůrčí aktivitě téměř znát.

Prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc. se narodil 11. dubna 1927 v Hrabyni u Opavy.

V roce 1946 maturoval na reálném gymnáziu v Novém Jičíně. Zde již v oktávě projevil mimořádnou píli a přednášecské schopnosti, díky kterým byl pověřen, aby jako „nehonorovaný suplent“ zastupoval chybějícího profesora přírodopisu a přednášel v přítomnosti ředitele gymnázia somatologii.

Po ukončení gymnázia byl přijat ke studiu na LF UK v Praze, kde promoval v roce 1951.

Jako medik dva roky „fiškusoval“ u vynikajícího kardiologa prof. Jonáše. Ke kardiologii tíhl celou svou bytostí a plnou podporu našel i u prof. Bobka, přednosta Interní kliniky v Plzni, na které dělal své první lékařské krůčky. Osudové se mu ale stalo povolání na základní vojenskou službu do Hradce Králové a aktuální personální situace na tamní Vojenské lékařské akademii. Z politických důvodů ji byl nucen



opustit prof. Lukl a s ním odešlo i několik jeho nejbližších spolupracovníků. Nástupcem prof. Lukla se stal doc. Libánský. Ten si na jedno z uvolněných míst na klinice vybral právě dr. Chrobáka, který sice toužil po návratu do Plzně, ale aby se vyhnul „paragrafu“ umožňujícímu prodloužit službu brance na pět roků, přijal nabízené místo v Hradci Králové. V letech 1953–1956 pracoval na interní klinice jako sekundární lékař a současně působil až do roku 1958 i na Vojenské lékařské akademii. Přednosta interní kliniky, doc. Libánský, zaměřením hematolog, rozhodl, že se dr. Chrobák bude věnovat hematologii, kterou po odchodu asistenta Josefa Procházky do Olomouce v Hradci Králové nikdo nepěstoval. Po roce vystřídal doc. Libánského prof. Řehoř, který toto klinické zaměření dr. Chrobáka potvrdil. Osudovou shodou okolností tak hematologie získala do svých řad mimořádnou osobnost. Významným stimulem pro mladého doktora Chrobáka bylo rčení prof. Řehoře, že asistent, kterému svěří odpovědnost za určitý obor, musí za 3 roky znát více než profesor. Tento podnět padl na úrodnou půdu. Vedle lásky ke klinice to byla nesmírná píle, obětavost, ctížádostivost a svědomitost, které dr. Chrobákovi spolu se znalostí cizích jazyků pomohly rychle získat široké odborné znalosti. V letech 1956–1965 byl odborným asistentem kliniky. V roce 1962 obhájil svou kandidátskou dizertační práci na téma Paroxyzmální noční hemoglobinurie a získal vědeckou hodnost CSc. Součástí této práce byla řada prioritních a i v zahraničí vysoce ceněných a citovaných poznatků o diagnostice a léčbě paroxyzmální noční hemoglobinurie.

Již za 3 roky po obhájení kandidatury, v roce 1965, se dr. Chrobák stal docentem vnitřního lékařství. Svou habilitační práci věnoval problematice koagulace při mimo-

tělním oběhu. Sledování koagulace při operaci v mimotělním oběhu bylo v té době v plenkách a na mnohé otázky nebyla známa odpověď. Počet vykrvácení z koagulační příčiny činil 2–3%! Dr. Chrobák se při studiu této problematiky zasloužil o odhalení tzv. heparin rebound fenoménu, který byl způsoben uvolněním antidota z vazby na heparin. Jeho dalším prioritním zjištěním bylo, že k aktivaci fibrinolýzy dochází u některých nemocných již v průběhu perfuze a poznatek, že této situaci je možno zabránit preventivním podáváním antifibrinolytik. V oponentském posudku habilitační práce dr. Chrobáka prof. Procházka v roce 1965 napsal: „To, že jsme u našich téměř 200 nemocných, operovaných v mimotělním oběhu pro závažné srdeční vady či choroby, nemuseli na rozdíl od převážné většiny světových pracovišť revidovat operační pole pro krvácení způsobené koagulační poruchou, je nepochybně zásluhou autora habilitační práce. Je to důsledek toho, že vyčerpal všechny dnes známé vyšetřovací a terapeutické možnosti, aby nejen zvládl, ale i objasnil koagulační poruchy vznikající v souvislosti s těmito operacemi.“

Roku 1967 byl doc. Chrobák pozván jako hostující profesor na dva měsíce do Ústavu hematologie do Štrasburgu a hned následující rok byl na žádost ministerstva školství delegován jako konzultant ministerstva zdravotnictví do Kuvajtu. V Kuvajtu působil v letech 1968–1971. Během té doby zde založil jako konzultant MZ hematologickou laboratoř v nemocnici Al Sabah a s využitím svých zkušeností zavedl laboratorní vyšetření nezbytná pro zahájení operací v mimotělním oběhu. Připravil tým půdu pro prof. Procházku, aby mohl tento operační program v Kuvajtu bezpečně zavést. V Kuvajtu diagnostikoval jako první hemofilii A a zachránil tak život pátému chlapci z beduínské rodiny, když předschozí čtyři novorozenci zemřeli na vykrvácení po rituální obřizce. Substituční léčbou umožnil dodržet rituál a provést bezpečnou obřizku. Podruhé působil doc. Chrobák v Kuvajtu 2 měsíce v roce 1981 jako konzultant ministerstva zdravotnictví. Při tomto pobytu připravoval v nově budované fakultní nemocnici Mubarak Al Kabir zřízení OKH (oddělení klinické hematologie), které realizoval v dalších letech, během svého třetího pobytu v Kuvajtu. V letech 1982–1984 působil v Kuvajtu jako řádný profesor a byl prvním přednášejícím hematologie a konzultantem ministerstva zdravotnictví pro postgraduální výchovu v laboratorních oborech. V této funkci

zavedl hematologické semináře pro hematology z ostatních nemocnic a uspořádal v Kuvajtu mezinárodní sympozium o hluboké žilní trombóze a plicní embolizaci za účasti předních pracovníků oboru. Na mezinárodní konferenci o transplantaci orgánů předsedal jedné ze sekcí spolu prof. E. Donnall Thomasem, pozdějším nositelem Nobelovy ceny za transplantace kostní dřeně. Byl také jedním z týmu pracovníků odpovídajících za laboratorní výsledky během první úspěšné transplantace kostní dřeně, kterou v Kuvajtu provedli pracovníci ze Seattlu. Za svůj přínos k organizaci transfuzní služby v Kuvajtu, během bombového útoku na jaře 1984, byl prof. Chrobák oceněn plakétou a v děkovném dopisu náměstka ministerstva zdravotnictví Dr. Nouri Zaid Al Kazemi k ukončení jeho působení v Kuvajtu se můžeme dočíst, že příspěvek prof. Chrobáka k rozvoji postgraduálního vzdělávání, jeho horlivost a zásluhy jsou hodnoceny jako mimořádný příklad výjimečné dokonalosti a oddanosti.

Stejně je možno hodnotit celou práci a život prof. Chrobáka. Důvody jiné než odborné byly příčinou toho, že takový odborník a vynikající vysokoškolský učitel mezinárodního významu, jakým profesor Chrobák nesporně je, získal profesorské jmenování ve své vlasti až po revoluci v roce 1991, téměř deset let poté, co se mu této cti dostalo v zahraničí. V témže roce byl zvolen proděkanem pro zahraniční styky a členem vědecké rady LF UK v Hradci Králové. Po odchodu do důchodu se stal jejím čestným členem. V letech 1991–1997 pracoval jako profesor na LF UK v Hradci Králové a od roku 1997 je emeritním profesorem Univerzity Karlovy. V roce 1971 vybudoval ve FN v Hradci Králové Oddělení klinické hematologie a byl jeho prvním přednostou až do roku 1997. Laboratorní hematologická diagnostika zde byla zpočátku limitována především prostorovými možnostmi a přístrojovým vybavením, ale i tak ve spolupráci s lůžkovým interním oddělením vzniklo pod vedením prof. Chrobáka ve FN v Hradci Králové uznávané hematologické léčebné centrum. Po revoluci Prof. Chrobák společně s prof. Paličkou přesvědčili vedení FN i LF UK v Hradci Králové o nezbytnosti vybudování moderního laboratorního komplexu s diagnostickým a ambulantním vyšetřovacím a léčebným hematologickým centrem. Po jeho dostavbě stál prof. Chrobák u zrodu myšlenky vybudovat ve FN i moderní hematologické a onkologické lůžkové oddělení.

Obliba historie a snaha zachovat informace o dějinách medicíny pro další generace vedly prof. Chrobáka v pozici proděkana LF UK v Hradci Králové ke snaze

zřídit zde Kabinet dějin lékařství LF. Jeho snaha vyústila v roce 1996 v založení tohoto kabinetu na LF. Nedávně 10. výročí založení Kabinetu dějin lékařství potvrdilo oprávněnost jeho založení a ukázalo množství práce, které zde bylo za 10 roků uděláno.

Obdivuhodně rozsáhlá publikační a přednášková činnost prof. Chrobáka a její témata ukazují, že se v jeho osobě nejedná jen o odborníka s hlubokými znalostmi klinické a laboratorní hematologie – morfologií počínaje a koagulací konče, ale i o jednoho z komplexních odborníků vnitřního lékařství s téměř encyklopedickými znalostmi. Většinu svého internistického vědecko-výzkumného zájmu věnoval především propojení hematologie s kardiologií a nefrologií. Diplomatie, slušné, přátelské, ale při tom přímé jednání, hluboké odborné znalosti literatury, schopnost analyzovat i syntetizovat nové souvislosti a nacházet nová řešení mu spolu s vedením hematologické laboratoře ve velké FN poskytovaly ideální podmínky pro mezioborovou spolupráci. Jejím výsledkem byly publikace o kardiologických operacích v mimotělním oběhu, o schistocytóze jako časném projevu rejekce ledvinového štěpu a řada dalších. Do konce roku 2006 prof. Chrobák publikoval 355 odborných prací, 4 monografie, 9 kapitol v monografiích, 5 učebnic, 2 kapitoly v učebnicích, 13 skript (10 jako první autor) a 7 kapitol ve skriptech a přednesl 555 odborných přednášek, téměř pětinu z nich v zahraničí. Řada přednášek byly tzv. vyzvané přednášky. Počty přednášek samy o sobě málo vypovídají o tom, jak oblíbeným a vyhledávaným přednášečem mezi mediky, v lékařských i laboratorních postgraduálních kurzech a na odborných sjezdech doma i v zahraničí prof. Chrobák je. V prosinci 2006 vyšla učebnice Hematologie pro internisty, jejímž je prof. Chrobák spoluautorem a recenzentem. K nejvýznamnějším výsledkům jeho vědecko-výzkumné činnosti patří prioritní publikace o diagnostice a léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie a práce o koagulačních a morfologických vlastnostech lidské lymfy, které jsou citovány v základních světových monografiích z té doby. K významným pracím patří i diagnostika a úspěšná léčba rodiny s kongenitální dyserytopoetickou anémií typu II – HEMPAS, jedny z prvních popisů tzv. vlasatobuněčné leukémie u nás a moderních přístupů k její léčbě. Je autorem prvního popisu neutrofilní leukémie, angioimunoblastické lymfadenopatie, výskytu cirkulujících antikoagulans heparinového typu u Wegenerovy granulomatózy a prvního popisu krvácivého stavu způsobeného fibrinolýzou u karcinomu prostaty u nás, souboru prací o hemofilii ve Východočes-

kém kraji a celé řady dalších. Za publikování i přednáškovou činnost obdržel 2 ceny České hematologické společnosti (ČHS) a 6 cen za nejlepší přednášku.

Při výčtu zásluh prof. Chrobáka nelze opominout jeho organizační schopnosti. Jako krajský odborník bývalého Východočeského kraje pro obor hematologie pravidelně pořádal oblíbené a hojně navštěvované krajské a později regionální semináře. V roce 1987 byl hlavním organizátorem 9. kongresu Československé společnosti pro hematologii a krevní transfuzi v Hradci Králové a v roce 1989 byl předsedou trilaterálního sympozia (ČSSR – NDR – Polsko) v Trinci.

Obsáhlá a tvůrčí byla i činnost prof. Chrobáka v České hematologické společnosti ČLS JEP. Jejím členem se stal v roce 1953, tedy již 2 roky po jejím založení a 2 roky po své promoci. Již v letech 1961–1997 pracoval ve výboru ČHS, v letech 1983–1992 byl jejím místopředsedou a v letech 1992–1994 předsedou. Výborná znalost jazyků, které patřily ke koníčkům prof. Chrobáka od dob studia na střední škole, mu později otevírala dveře v zahraničí. Roku 1961 byl členem 1. české delegace na mezinárodním kongresu Evropské hematologické společnosti ve Vídni, na kterém byl zvolen členem této společnosti. Na XIII. kongresu ISH v Mnichově v roce 1970 se společně s prof. Donnerem zasloužil o získání pořadatelsví 2. sjezdu Evropsko-Africké divize ISH v Praze v roce 1973. V roce 1975 byl vedoucím delegace na Third Meeting of European and African Division of International Society of Hematology v Londýně, kde představil výukové materiály hematologie AHS prof. McArthurů přeložené do češtiny a při recepci pořádané vládou Jeho veličenstva královny Anglie a Severního Irsku byl osloven Sirem Dacie, který s ním diskutoval jeho práce o paroxysmální noční hemoglobinurii. V letech 1981–1986 byl Counselorem ISH za ČSSR, v letech 1990–1998 za ČR. Na jednáních výboru ISH si získal důležitou pozici i díky tomu, že zde fungoval jako překladatel z ruštiny do angličtiny a z francouzštiny do angličtiny. Těsné osobní přátelství jej spojovalo i s významným členem výboru ISH prof. MacDonaltem, se kterým spolupracoval již v Kuvajtu a který jej osobně navštívil i v Hradci Králové. Díky svému vlivu v ISH se prof. Chrobák zasloužil o získání záštity ISH nad sympoziem o lymfoproliferativních stavech v roce 1985, které se konalo v Praze a jehož prezidentem byl prof. P. Klener. Zajistil také bezplatné členství v ISH na řadu let několika předním československým hematologům. To dovede plně ocenit jen ten, kdo v té době v „socialistickém“ Českosloven-

sku žil. Prof. Chrobák patří k zakládajícím členům (1980) Danubian League Against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders, byl členem celé řady dalších českých i zahraničních odborných společností, členem dvou redakčních rad zahraničních odborných časopisů a dodnes je emeritním členem International Society of Hematology a International Society on Hemostasis and Thrombosis. V roce 1977 a v roce 1983 byl dvě funkční období expertem Světové zdravotnické organizace pro hematologii. Za svou odbornou činnost získal prof. Chrobák celou řadu ocenění – je čestným členem: Československé hematologické společnosti, Maďarské hematologické společnosti, Polské hematologické a transfuziologické společnosti, Slovenské hematologické a transfuziologické společnosti, České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Byl oceněn sadami pamětních medailí včetně zlatých na LF UK v Hradci Králové a UK, čestnou medailí České lékařské společnosti J. E. Purkyně, plaketou za zásluhy o transfúzní službu v Kuvaj-

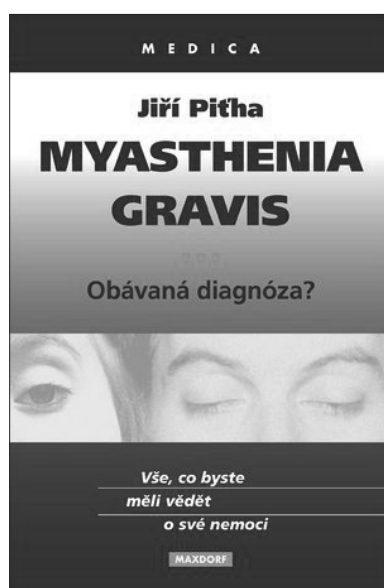
tu, zlatou medailí Slovenské lékařské společnosti za zásluhy o Slovenskou lékařskou společnost, pamětní medailí akademika J. Bedrny a pamětní medailí u příležitosti 650. výročí založení UK.

Obsáhnout rozsáhlou celoživotní práci prof. Chrobáka a jeho zásluhy by snad umožnilo jen sepsání životopisné knihy. Proto mi závěrem dovoluji alespoň několik osobních postřehů.

Prof. Chrobáka znám více než 30 roků. Jeho přednášky pro mě vždy byly příkladem vrcholné didaktiky. V roce 1986 stál u zrodu Wiedermannova hematologického dne, který se i s jeho pomocí stal základem dnešních Olomouckých hematologických dnů. Ty přerostly v největší každoroční českou hematologickou akci. Během více než 30 let jsem ho poznal jako nesmírně čestného člověka vysokých odborných a morálních kvalit, jako vynikajícího lékaře, pilného a úspěšného vědce, výborného učitele, jemného a pečivého manžela, pozorného otce rodiny, dobrého a spolehlivého přítele a zapálené-

ho hematologa, který i nejsložitější jednání zvládá s taktem sobě vlastním. S hrdoostí jsem opakovaně pozoroval, s jakým nefalšovaným přátelstvím i odborným respektem prof. Chrobáka přijímají významní zahraniční vědci, z nichž si dovoluji jmenovat alespoň nositele Nobelovy ceny prof. D. E. Thomase, jehož setkání s prof. Chrobákem jsem byl svědkem počátkem 90. let na sympoziu ISH v Mexiku. Domnívám se, že prof. MUDr. L. Chrobák, CSc. patří k nejvýraznějším žijícím lékařským osobnostem v České republice a za jeho mimořádnou celoživotní činnost a přínos pro naše zdravotnictví a za to, že jej mohu považovat za svého přítele, mu chci vyjádřit dík a do dalších let mu chci popřát hodně zdraví, štěstí, elánu a životní svěžesti.

*prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.
přednosta Hematoonkologické kliniky FN
Olomouc a místopředseda České
hematologické společnosti ČLS JEP*



MYASTHENIA GRAVIS – OBÁVANÁ DIAGNÓZA?

Vše, co byste měli vědět o své nemoci.

Jiří Piřha

Myasthenia gravis (myastenie) je nervosvalové onemocnění, v jehož důsledku dochází k nadměrné svalové slabosti a unavitelnosti. Onemocnění není příliš časté, není však zcela vzácné. Již před více než 40 lety zjistili odborníci, že onemocnění způsobují patologické protilátky, které zhoršují funkci receptorů na svalové membráně. Tyto receptory prostřednictvím chemické látky acetylcholinu mohou umožnit svalový stah. Onemocnění patří do skupiny nervových chorob, kterým říkáme autoimunitní. Imunitní systém místo toho, aby se zaměřil na likvidaci choroboplodných zárodků a cizorodých látek nedokáže rozpoznat, že acetylcholinové receptory jsou organizmu vlastní a ničí je. Autor vychází ze svých bohatých zkušeností lékaře, který se za dobu své praxe setkal s více než 1000 nemocných a pacientky, která zažila různé fáze onemocnění „na vlastní kůži“. Lékař je konfrontován při stanovení diagnózy i v průběhu léčby s celou řadou problémů, o kterých je vhodné nemocného informovat. Publikace se

snází formou otázek a odpovědí objasnit vznik a průběh choroby, způsob stanovení diagnózy, možnosti léčby a další problémy spojené s životosprávou, sociálně právními aspekty apod. Součástí publikace jsou též přílohy, které se věnují rizikovým lékům, dietám, doporučením při plánovaných operacích a vedení porodu. Jsou k dispozici důležité webové adresy, informace pro lékaře při cestách do zahraničí apod. Kniha by měla co možná nejvíce vyčerpávajícím způsobem informovat pacienty, rodinné příslušníky a ošetřující lékaře o podstatě onemocnění tak, aby se těsnější spoluprací nemocného a lékaře podařilo optimalizovat diagnostický a léčebný režim.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Medica, formát 130x200 mm, brož., ISBN 80-7345-027-5, 66 s., cena 145 Kč.

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

KNIHY

Křížová, E.:
PROMĚNA LÉKAŘSKÉ PROFESE
Z PŮHELEDU SOCIOLOGIE

Praha, Sociologické nakladatelství, 2006, 142 s.

Čtivě napsaná publikace renomované socioložky medicíny se zabývá velmi aktuálními problémy soudobé medicíny, a to z pozice nikoli zdravotnického aktéra (zdravotníka, pacienta, plátce, ekonomu či organizátora), nýbrž vnějšího pozorovatele. Zájem autorky se soustředí na motivace, vztahy a pocity aktérů, především lékařů, které uvádí do souvislosti s vývojem jak medicíny, tak společnosti. „Sociolog je (medicínu a zdravotnictví) vnímá jako předivo sociálních vztahů a procesů, pro něž platí v zásadě obecná sociální pravidla. Tak jako ostatní sféry jsou i medicína a zdravotnictví světem společných akcí vyžadujících souhru jedinců za účelem dosahování zamýšlených cílů.“ Teoretické postuláty jsou dokumentovány výzkumným materiálem i autentickými výpověďmi konkrétních lékařů. Práce odhaluje mýty a přežitá klíše, detabuizuje a zpochybňuje vžitá dogmata a nastiňuje zajímavé rozpory – např. mezi poklesem satisfakce lékařů a rostoucí kritikou dehumanizace medicíny na straně jedné a unikátním společenským kreditem lékařské profese na straně druhé. Připomíná, že i když pacient často nerealisticky vnímá ve zdravotnickém dění pouze stavovskou (profesní) identitu svých lékařů, jde zákonitě o lidi „z masa a kostí“ determinované množinou identit a lidských motivací.

Za podstatné považují, že dr. Křížová nezaujímá pozici rádooby objektivního výzkumníka pitvajícího objekt svého „nestranného“ zájmu. Přiznává svůj subjektivismus jako tvůrčí metodu, když pátrá, zda a jak se v českém prostředí objevují a projikují sociologické teorie (např. změny Parsonsova pojetí lékařské role), jevy a tendence. Autorka neprovádí rozsáhlou komplexní analýzu reprezentativního souboru lékařského stavu, nýbrž jeho sondáž a kontaktáž (řečeno slovy Kunderových). Činí tak bez předsudků i animozity k lékařům. Po přečte-

ní knihy jsem si proto nepřipadal ani jako „odpitvaná laboratorní myš“, ani jako „odhalený pokrytec“ vytvářející mylný dojem a proviňující se proti etice a zásadám lege artis. Připadal jsem si jako oslovený kolega vtažený do diskuze. Autorka nedehonestuje, nestrhává z piedestalu, neotevřívá 13. komnaty, ale demýtizuje a klade otázky. Na mnoha místech jako by říkala, „hele, o vás lékařích se říká to a to, i na vás se vztahuje to či ono, víš, že tví kolegové mají takové a takové pocity a problémy, co ty na to, jak se s tímto vyrovnáváš, jak si ono vysvětluješ, co si o tomhle myslíš?“

Knihla nabízí hloubavým „nelékařům“ včetně pacientů objektivní pohledy na lékaře (respektive zobecňujícím způsobem na lékařskou profesi), na jejich motivace, rozhodování, a tím i východiska k orientaci, k emancipované komunikaci a ke konstruktivnější, znalější pozici v labyrintu zdravotnických vztahů a postupů, k tomu, aby se z objektů bájeslovných šamanů či nadlidských altruistů stávali partnerskými subjekty v mnohdy nejednoduchých vztazích se svými spoluobčany v pozici lékařů. Jak autorka připomíná v úvodu: Svět zdravotnických služeb je „neznámé prostředí, které se řídí vlastními pravidly, zákony, normami a kam my, nemocní, vstupujeme jako cizinci ... Má nám sloužit (tento svět), ale my mu nerozumíme ani se v něm dobře bez pomoci druhých neorientujeme, což snižuje naši akceschopnost i kontrolu nad tím, co se s námi děje ... K operace se opírá více o důvěru než o transparentní prověření kompetence a motivace zdravotnického pracovníka v konkrétním čase a prostoru.“

Přesto bych však řekl, že dominantně nejde o knihu „o lékařích“, nýbrž „pro lékaře“. I když nabízí „informace o nás“, vede autorka především „dialog s námi“, nabízí nám pohled do zrcadla, námět k zamyšlení, mnohdy úlevné vysvětlení nepříjemných pocitů a vztahových problémů a především olbřímí námět pro akademickou obec a školskou medicínu: jak rozvíjet výchovu nových lékařských (a obecně zdravotnických) generací v kontextu nejen bouřlivého rozvoje biologických věd a cválajícího technického pokroku, ale také společenského vývoje se

změnami norem, rolí a priorit? Mění se paradigma medicíny? Mění se paradigma medicínských vztahů? Dochází opravdu k proměně lékařské profese, jak předkládá doktorka Křížová? Pokud ano, české lékařské fakulty na to zásadním způsobem nereagují a zdá se, že je to ani příliš nezajímá, čímž vrhají další a další ročníky svých absolventů do labyrintu vztahů, v němž se obtížně orientují, v němž se trápí (úzkostí, vinou, ztrátou satisfakce) a v němž chybují na úkor svých pacientů i účelnosti poskytovaných služeb. Knihu doktorky Křížové by si měli zvláště pozorně přečíst akademičtí funkcionáři a pedagogové.

A poznámka na závěr: „Proměny lékařské profese“ jsou jedním z počínů dlouhodobého úsilí prolnout „svět lékařů“ se „světem pacientským“. Neboť, jak napsal v roce 1919 v předmluvě ke svému „Úvodu do drobné praxe lékařské“ jeden ze zakladatelů české novodobé medicíny Josef Thomayer: „Když jsem před nějakými třiceti roky počal vnitřním lékařstvím se obírat ... shledal jsem zejména v praxi ambulanční, že nazírání nemocného od nazírání lékaře velice podstatně se liší a že tento rozdíl mínění poznání lékařovo nejednou dosti značně znesnadňuje.“ Od 1. vydání Thomayerova spisku v roce 1886 uplynulo do vydání „Proměn lékařské profese“ 120 let. Čím by se obíral a o čem by psal Thomayer dnes? V čem a jak se změnila jeho profese, jak se k sobě dnes mají nazírání lékaře a pacientovo? Čím složitější je medicína a medicínské rozhodování, tím lépe si musíme rozumět – v rámci týmů i s pacienty a jejich rodinami. A pokud se opravdu mění zdravotnické profese či pacientské role, musíme se tím zabývat neméně než změnami chorob a diagnostických či léčebných možností.

Soudím, že J. Thomayer, stejně jako J. Charvát a další koryfeje české medicínské historie by publikaci Evy Křížové se zájmem nejen přečetli, ale také glosovali a jinak reflektovali.

Zdeněk Kalvach
 128 00 Praha 2, U Nemocnice 2

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

ILJA ILJIČ MEČNIKOV

(1845–1916)

Mečnikovův otec byl carským důstojníkem. Oženil se sestrou přítele, který též sloužil v armádě. Manželský pár brzy vplul do společnosti sant-petersburské aristokracie. Když rodině došly finanční prostředky, uchýlila se, tehdy již se třemi dětmi, na rodinné panství Panassovka nedaleko Charkova. Tam 16. května 1845 se narodil Ilja Iljič. Tvrdí se, že byl kapriciózní, hyperaktivní dítě. Proto se mu v okolí říkalo „rtut“. Maminka si vždy uvědomovala jeho neustálou labilitu, sestra ho častovala přezdívkou „malá bestie“. Devítiletého „rtuťovitého“ chlapce si oblíbil domácí učitel, najatý pro výuku invalidního sourozence. Velmi se Iljovi věnoval a zasvěcoval ho do botaniky. Chápavý jinoch rád o svých pozorováních „přednášel“ dětem z okolí otcova panství. Vždy býval velmi potěšen aplauzem „auditoria“. V jedenácti letech vstoupil do lycea v Charkově. Velmi brzy se prohlásil za ateistu, ukázale zanedbával humanitní předměty a náruživě se věnoval botanice a geologii. Vkrádal se tajně na charkovskou univerzitu, vyhledával profesory a žádal je o instrukce pro hlubší odborné vzdělávání. Lyceum absolvoval se zlatou medailí. Byl rozhodnut studovat medicínu a zapsal se na charkovskou univerzitu. Do jeho osudu však zasáhla maminka, která tušila, že její neustálý syn by v povolání lékaře těžce snášel blízký pohled na lidské utrpení. Z Ilji se stal přírodovědec.

Jako osmnáctiletý student uveřejnil (1863) prvou vědeckou práci o vorticellách. Studium přírodních věd rozvržené podle osnov na čtyři roky úspěšně ukončil ve druhém roce. Badatelská vášeň přírodovědce ho nejprve vedla na Helgoland, kde sbíral mořskou faunu. V Giessenu ho do laboratoře přijal zoolog Karl Leuckart. Ve spolupráci s ruským badatelem Alexandrem Kovalenským, s nímž se seznámil v Neapoli, přispěl k vybudování základů srovnávací embryologie bezobratlých. V roce 1867 se vrátil do Ruska, aby v Sankt-Petersburgu obhájil doktorát a následně na univerzitě v Oděse byl ustanoven docentem. Jeho neklidný vědecký život se dále rozvíjel v Neapoli a krátce v Sankt-Petersburgu.

Vědou zaujatý romantik zanedbával svůj zevnějšek a pohlrdal stravovacími návyky. V této době bouřlivého vztaku poznal třidvacetiletou chorou slečnu Ludmilu Fedorovičovou. Ze vzájemné „ošetrovatelské“ péče se vyvinul vztah, který přerostl v manželství. Mečnikov si předsevzal upevňovat zdravý křehké Ludmily. Manželský pár proto odcestoval na jaře 1869 do Itálie. Mečnikov, v té době již profesor na univerzitě v Oděse, podnikal za manželkou namáhavé cesty a snažil se stát jí při zdravotních potížích neustále po boku. Ludmila, oddaná

ilustrátorka manželových embryologických studií, zemřela v roce 1873. Poslední chvíle trávila v překrásné krajině ostrova Madeiry. Zoufalý manžel se pokusil ukončit život. Požil velkou dávku morfia, které zbylo po tísni bolesti jeho ženy. Bylo štěstím pro vědu, že přehnaně vysokou dávkou drogy z velké části vyzvracel. Po procitnutí z kómatu se rozhodl nést dál svůj životní úděl. Velmi se mu zhoršil zrak a nemohl proto pokračovat v embryologických studiích. S novou vášní se vrhl do studia antropologie. V domě, v němž v Oděse bydlel, žila rodina obdařená osmi dětmi ve věku od jednoho do šestnácti let. Nejstarší, dcera Olga, se zajímala o dějiny přírodních věd. Později vyznala, že ji upoutaly Mečnikovovy zářivé oči a ušlechtilá tvář připomínající Krista. Vztah domácího učitele zoologie a chápavé žákyně byl posléze završen manželstvím. Olga byla socialistka, darwinisticky uvažující manžel obhajoval uskutečňování společenských změn progresivní evolucí.

Dusné prostředí na oděské univerzitě se stále zhoršovalo, vládní orgány tvrdě potlačovaly jakékoliv liberální snahy. Mečnikova opět přepadaly sebevražedné úmysly. Vstříkl si proto do žíly původce návratné horečky, *Borrelia recurrentis*. Byl veden i vědeckým zájmem. Chtěl prokázat, zda onemocnění lze přenést krví. Pokus měl kladný výsledek, Mečnikov však onemocněl těžkou žloutenkou. Srdeční slabost pacienta pronásledovala i po rekonvalescenci. Sebevražedný pokus byl vedle snah potlačovat škodlivý hmyz houbovými parazity prvním Mečnikovým vstupem do oblasti studia infekčních nemocí. Dědictví přiznané Olze po smrti rodičů manželům zajistilo slušné jmění. Mečnikov proto mohl v roce 1882 opustit univerzitu a odcestovat se ženou a jejími pěti sourozenci do Messiny, kde doufal nasbírat dost materiálu pro výzkum. Messina se tak stala místem, kde byla objevena fagocytární teorie. Vznikla jako „invenční metafora“, která neměla nic společného s medicínou. Mečnikov později zaznamenal: „V malé zahrádce našeho domu jsem ulomil několik trnů růže a vpravil je pod kůži několika nádherných larev mořských hvězdic průhledných jako voda. Trny velmi brzy obklopily pohyblivé buňky. Rázem mne napadlo, že podobné buňky ochraňují organismus před škodlivými vetřelci. Můj jednoduchý pokus se stal základem fagocytární teorie, již jsem zasvětil příštích dvacet pět let života“. Již za rok (1883) na sjezdu ruských přírodovědců v Oděse Mečnikov promluvil o „léčebných silách organismu“ a vyjádřil přesvědčení, že „převedeme-li léčebné síly organismu na procesy nitrobuněčného trávení, budeme možná časem schopni vysvětlit úplnější jevy, které dosud poznáváme čistě empiricky“. Virchow Mečnikova vybízel, aby svou teorii namodeloval. Mečnikov jako model pro průkaz nové teorie zvolil onemocnění dafnií

napadených kvasinkami (1884). Byl to model geniální, ve smyslu „rodný“. Studii bylo možné uzavřít tvrzením, že zánět, obranný mechanismus proti infekci, lze považovat za speciální případ trávení. „Je to v podstatě výraz velmi primitivních výživových schopností, známých u jednobuněčných organismů a nižších metazoí. Též lze usuzovat, že horečka je nástroj pro stupňování aktivity fagocytů.“

Ve své vlastní musel Mečnikov stále překonávat řadu obtíží. Lékařská obec neuměla docenit jeho velký přínos medicíně. Kritikům, nejen ruským, vadilo, že objevitel fagocytózy není lékař. Roztrpčený Mečnikov proto podnikl průzkumnou cestu po výzkumných laboratořích v Německu a ve Francii. S nelíbenou srdečností byl přijat skupinou vědců v Pasteurově ústavu, i samotným Pasteurem. Rozhodl se opustit Rusko a začal svobodně bádát v Paříži jako nový „Pastorien“. Většinu úsilí věnoval prohlubování fagocytární teorie a její obraně. Kritiků byla celá řada. Při studiu cholery vyslovil domněnku, že příčinou různé virulence hostitele k infekci jsou rozdíly v různém osídlení střeva bakteriální flórou. Z této myšlenky vycházely jeho snahy bojovat proti stárnutí vhodnou dietou. Tvrdil, že člověk je plynule „autointoxikován“ produkty střevních bakterií. Smrt je tedy důsledkem otravy. Pro své tvrzení nalézal doklad u kvasinek, které usmrcuje nadměrná tvorba alkoholu.

Svár obhájců imunity zprostředkované protilátkami se zastánci fagocytární teorie nalezl ohlas i v kulturní oblasti. Imunologové se pyšili, že sporu využil i G. B. Shaw ve hře Lékař v rozpacích (1906). Společné udělení Nobelovy ceny v roce 1908 I. I. Mečnikovi a Paulu Ehrlichovi, nejvýraznějšímu představiteli imunochemie té doby, svědčilo o rozvaze a předvídatosti výboru, který o ceně rozhodoval. Vzepjaté soupeření obou imunologických koncepcí trvalo i nadále.

Za války, kdy Pasteurov ústav zaměřil činnost na aplikovanou bakteriologii a výrobu sér a očkovacích látek, oslavovali v květnu 1915 jeho pracovníci Mečnikovovy sedmdesáté narozeniny. Roux tehdy řekl v jubilejní zdravici: „Vaše laboratoř je nejživější místo v celém ústavu. Všechny nás přitahuje nejen vaše věda, ale i vaše laskavost“. Mečnikovovo srdečné postupně sláblo. V červnu 1916 ho v ústavu přestěhovali do pietně udržovaného Pasteurova bytu. Zde 16. července zemřel. Stále zdůrazňoval, že jeho vysoký věk je umožněn důslednou „mléčnou“ dietou. Ve smrti prý měl výraz proroka. S určitou vstřícnou licenci je možné přijmout nadhledové srovnání: Mečnikov byl pro mikrobiologii a imunologii tím, kým byl pro literaturu Dostojevskij a pro chemii Mendělejev.

prof. MUDr. Ctirad John, Dr.Sc.
120 00 Praha 2, Trojanova 3

MEČNIKOVSKÉ INSPIRACE

Ilja Iljič Mečnikov (Elie Metchnikoff) je v povědomí lékařů spojen s fagocytózou, mechanismem, kterým se organismus zbavuje nepatřičného, nežádoucího materiálu, ať již zcela cizorodého, pocházejícího ze zevního prostředí (mikroorganismy), či odcizené součásti vlastní (stárnoucí i jinak poškozené buňky). Za tento děj jsou odpovědné buňky, které Mečnikov označil jako „fagocyty“, rozeznáváje „makrofágy“ (dnes mononukleární fagocyty) a „mikrofágy“ (neutrofilní granulocyty). Tyto termíny zůstávají v medicínském slovníku i dnes.

Počátek imunologie jako vědecké disciplíny je datován do osmdesátých let 19. století a spojován s L. Pasteurem, s jeho úspěšnou vakcinací cíleně atenuovanými mikroorganismy. Podstata protiinfekční imunity, schopnosti organismu odolávat opakovanému střetu s infekčními agens, však v té době vysvětlena nebyla. Imunita byla považována za fenomén pasivní – Pasteur se domníval, že při imunizující infekci dojde k vyčerpání živin nezbytných pro pomnožení se virulentních mikrobů. Mečnikov však, na základě svého objevu fagocytózy, formuloval teorii imunity, vysvětlující odolnost organismu k mikrobům, jako aktivní fenomén, jako schopnost hostitele reagovat na parazita speciální buněčnou reakcí. Jeho teorie fagocytózy však hranice antiinfekční imunity přesahuje. Ostatně ani její vznik nelze spojovat primárně s analýzou podstaty obrany při infekčních procesech. Vyrostla ze studia zánětu, na bázi srovnávací fyziologie. Úlohu fagocytů ve vztahu mezi mikrobem a hostitelem viděl Mečnikov jako jednu z mnoha jejich funkcí, snad dokonce až jako druhořadou, zdůrazňuje podíl fagocytů na odstraňování starých, maligně konvertovaných, poškozených buněk, na reparačních pochodech v tkáních, při embryogenezi. Jak napsal v roce 1883: „... bloudivé mezodermální buňky pohlcují jak zbytečné části samotného těla živočichů, tak cizí tělesa, která pronikla zvenku nebo, je-li to nemožné, aspoň je obklopují a zadržují“. Imunita je v pojetí Mečnikova speciální součástí buněčné fyziologie.

Mečnikov byl prvním, který poznal velký význam fagocytů při zánětu. Zánět však pro něj nebyl pouze vyjádřením mezidruhového konfliktu, ale způsobem a zárukou udržování identity a integrity organismu; tento proces nazýval „fyziologickým zánětem“. Byl přesvědčen, že základní funkcí imunity je zajištění identity organismu a že jsou to fagocyty, které tuto identitu definují a určují, co bude destruováno, eliminováno, bez ohledu zda je to vlastní nebo cizí.

Stalo se až okřídleným rčením, že imunitní systém zajišťuje stálost vnitřního prostředí organismu, homeostázu. S koncepcí homeostázy přišel Claude Bernard, který vycházel z kvantitativně a kvalitativně ideálního fyziologického stavu organismu, k němuž homeostatické mechanismy směřují. Na rozdíl od něj Mečnikov takový výchozí stav nepředpokládal, naopak, jeho koncepce vychází z toho, že organismus je „disharmonickou entitou“ a musí se snažit dosáhnout stavu „harmonie“, jejímž výrazem je zdraví. Harmonizujícím procesem je již zmíněný fyziologický zánět, výkony buňkami jsou fagocyty. Dnes biologové hovoří o schopnosti „sebeudržování“ jako předpokladu zachování existence jedince, zachování druhu, zachování kontinuity života. Imunitní systém obecně, zánětlivá reaktivita speciálně a fagocyty zcela konkrétně přitom hrají, i když ne sólovou, tak velmi významnou roli.

Mečnikov byl přesvědčen, že vrozená schopnost fagocytů eliminovat cizorodé struktury vysvětlí úplně i podstatu obrany hostitele proti infekčním agens. Patrně to z větší části platí u bezobratlých. Situace u obratlovců je podstatně komplikovanější, nicméně fagocyty i u nich představují bezesporu nejdůležitější bariéru, kterou musí mikroorganismy zdolat, nebo ji obejít, aby mohly být parazity úspěšnými. Při posuzování činnosti fagocytů u vrozené antiinfekční imunity vyslovil Mečnikov názor, že k tomu, „aby fagocyty plnily svou ochrannou úlohu, není nijak nutné, aby byli původci infekce zasaženi baktericidními látkami, rozpuštěnými v krevních tekutinách, nebo fixátory a antitoxiny. Fagocytóza je řízena citlivostí fagocytů, uskučňována pohyblivostí jejich živé protoplazmy a dokončena chemickým působením nitrobuňkových trávicích fermentů na pohlcené mikroby“. Na druhé straně připouštěl, že při imunitě získané sérové faktory fagocytózu podporovat mohou. Extrémní pohledy na relativní význam celulární a humorální teorii imunity, které zpopularizoval G. B. Shaw v divadelní hře „Lékař v rozpacích“, se postupně sbližovaly, což bylo vyjádřeno i udělením společné Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu 1908 oběma protagonistům těchto směrů imunologie, Iljovi Iljičovi Mečnikovovi a Paulu Ehrlichovi, jako „uznání jejich práce o imunitě“.

Mečnikovův odkaz je z pohledu lékařské imunologie nejzřetelnější v oblasti vrozené imunity. V posledním desetiletí prožíváme renesanci této problematiky. Už neplatí, že fagocyty jsou jako malé děti – snědí, na co přijdou. K mimořádným novým poznatkům patří objev receptorů profesionálních fagocytů i jiných

buněk imunitního systému, zejména prezentujících antigeny např. dendritických, lymfocytů T i B, ale také mastocytů, eozinofilů, buněk endotelových a epitelových. Mezi tyto „vrozené imunoreceptory“ patří především TLR (toll-like receptory). Některé z nich jsou lokalizovány v povrchové buněčné membráně (TLR 1, 2, 4, 5, 6), jiné jsou přítomny intracelulárně (TLR 3, 7, 8, 9). Vedle TLR byly také objeveny NLR (nod-like receptory; nod = nucleotide-binding oligomerization domain), které jsou lokalizovány intracelulárně. Uvedené receptory (TLR, NLR) jsou schopny poznávat nejen mikroby, ale i endogenní škodlivé struktury. Byly navrženy termíny PRR (pattern recognition receptor) a PAMP (pathogen-associated molecular pattern). Vzhledem k tomu, že poznávané struktury nejsou pouze původu mikrobiálního a navíc nejsou vázány pouze na patogeny, že vrozené receptory detegují také endogenní ligandy, např. fibronektin, fibrinogen, hyaluronovou kyselinu, heparan, proteiny teplotního šoku a konečně že většinou není poznávána molekulární signatura (pattern) jako taková, nýbrž její jednotlivé molekuly, bylo by vhodné zvolit termín přílehlavější. Ve snaze vyjádřit vývojovou konzervovanost a invarianci těchto ligandů pro vrozené imunoreceptory navrhuji termín „archetop“. Reakce těchto „archetopů“ s „vrozenými imunoreceptory“ aktivuje signalizační dráhy v buňkách, jejichž důsledkem je nástup obranných mechanismů a především rozvoj zánětlivé reakce. Důkazy hovoří o tom, že dochází k ovlivnění nejen vrozené, ale i získané imunitní reaktivity. TLR i NLR participují na rozvoji některých autoimunitních (SLE, diabetes, Crohnova choroba) i alergických chorob (asthma bronchiale), souvislost je prokazována s aterosklerózou. Diagnosticky i terapeuticky významné bude posouzení úlohy TLR a NLR při systémové zánětlivé reakci, resp. sepsi.

Mečnikov předpovídal i zcela praktické využití poznatků o fagocytóze: „Vše, co posiluje fagocyty, pomáhá i organismu v boji proti mikrobům. Lze věřit, že v budoucnosti bude zavedena v lékařství profylaxe a terapie vybudovaná na základech fagocytózy.“ Současná medicína již tyto možnosti má: Ovlivňujeme tvorbu fagocytů (např. GM-CSF), jejich aktivaci (např. interferony) i jejich sekreční činnost (např. monoklonálními protilátkami proti TNF α).

prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.
Ústav klinické imunologie
a alergologie LF MU
Pekařská 53, 656 91 Brno



*Život je otevřený, protože nic není hotového.
Je radostno, že můžeš vše v něm vytvořit sám.*

BEDŘICH VÁCLAVEK