

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 150
2011, č. 1, s. 1–88
CLC EAL 150 (1)
1–88 (2011)

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

ROČNÍK 150/2011, č. 1

VEDOUcí REDAKTOR

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

HOSTUJÍCÍ EDITOR

MUDr. Pavel Trunečka, CSc., přednosta
Transplantcentrum IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4

REDAKČNÍ RADA

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

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

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
ČLS JEP
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

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

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

Doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91/7, 181 02 Praha–Bohnice

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

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

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

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

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

Prof. PhDr. Milada Říhová, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

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

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

Prof. MUDr. Jan Holčík, DrSc.
Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví LF
MU
Kamenice 5, 625 00 Brno – Bohunice

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

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. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologické fyziologie LF UK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika

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

Doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
I. interní klinika FN
trída SNP 83/11, 040 11 Košice, Slovenská republika

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Úvodník			
<i>Malý J.</i> IKEM – Institut klinické a experimentální medicíny – na prahu páté dekády úspěšné existence	3	<i>Dovolilová E, Čihalová E, Bobek V.</i> Léčba diabetu transplantací izolovaných Langerhansových ostrůvků	49
<i>Bartoš V.</i> IKEM – odborné, politické a další souvislosti vzniku a dosavadního vývoje	5	<i>Viklický O, Slatinská J, Bürgelová M, Vitko Š, Urbanová M, Lažanská R, Hanzal V, Bandúr Š, Teplan V, Matl I, Janoušek L, Honsová E, Drastichová M, Malý J.</i> Transplantace ledviny v IKEM	56
Přehledové články		<i>Trunečka P, Adamec M, Špičák J, Honsová E, Kieslichová E, Lánská V, Peregrin J, Kučera M, Janoušek L, Oliverius M, Drastich P, Ročeň M, Danč R, Gottfriedová H, Šperl J, Pokorná E, Vitko Š, Malý J.</i> Výsledky dlouhodobého sledování prvních 500 pacientů po transplantaci jater provedených v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze	60
<i>Jirsa M.</i> Molekulární diagnostika dědičných forem intrahepatální cholestázy a familiálních hyperbilirubinemií	7	<i>Hájek M, Dezortová M, Wagnerová D, Voska L, Hejlová I, Trunečka P.</i> Stanovení obsahu jaterního tuku metodou 1H MR spektroskopie	68
<i>Peichl P, Čihák R, Wichterle D, Kautzner J.</i> Katetrizační ablace fibrilace síní	14	<i>Janoušek L, Adamec M, Oliverius M, Trunečka P, Kučera M.</i> Transplantace jater u pacientů s trombozou portální žíly	72
<i>Kotulák T, Říha H, Haluzík M.</i> Hyperglykémie a její kontrola u dospělých pacientů v intenzivní péči	20	<i>Rokošný S, Baláz P, Wohlfahrt P, Janoušek L, Adamec M.</i> Vliv chirurgických komplikací na funkci transplantované ledviny	75
<i>Kieslichová E, Ročeň M, Fraňková S, Trunečka P.</i> Akutní selhání jater: současná doporučení	24	Sjezdy	
<i>Hyánková O, Ročeň M, Kieslichová E, Mixa V, Prchlik M, Kotalová R, Špičák J, Adamec M, Trunečka P.</i> Specifika perioperační péče o pediatrické pacienty podstupující transplantaci jater	31	<i>Brdička R.</i> Molecular Diagnostic Europe (Hannover, 4. až 7. října 2010)	79
<i>Pokorná E.</i> Zemřelí dárci orgánů k transplantacím	34	<i>Králíková E.</i> Konference Tabák a zdraví po jedenácté v Lékařském domě (Praha, 5. listopadu 2010)	81
Původní práce		Osobní zprávy	82
<i>Honsová E, Lodererová A, Fraňková S, Oliverius M, Trunečka P.</i> Glypican-3 immunostaining significantly improves histological diagnosis of hepatocellular carcinoma	37	Zprávy	30, 83
<i>Janoušek L, Marada T, Chlupáč J, Lipár K, Baláz P, Rokošný S, Matia I, Adamec M.</i> Everzní endarterektomie arterie carotis interna: hodnocení výsledků po změně operační techniky	41	Knihy	484
<i>Netuka I, Malý J, Říha H, Szarszoi O, Dorazilová Z, Skalsky I, Turek D, Urban M, Kettner J, Pirk J.</i> Přínos dlouhodobé pulzatilní mechanické srdeční podpory u multiorgánové selhávajících pacientů v terminálním srdečním selhání	44	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	85
<i>Saudek F, Girman P, Kříž J, Berková Z, Zacharovová K, Koblas T, Pektorová L, Vávrová E, Habart D, Peregrin J, Lipár K, Oliverius M.</i>		Laureáti Nobelovy ceny	
		<i>Čech P.</i> Charles Brenton Huggins	87

CONTENTS

(No. 1, 20rd Januar 2011) Journal of Czech Physicians

Editorial		<i>Viklický O, Slatinská J, Bürgelová M, Vitko Š, Urbanová M, Lažanská R, Hanzal V, Bandúr Š, Teplan V, Matl I, Janoušek L, Honsová E, Drastichová M, Malý J.</i> Kidney transplantation at the Institute of Clinical and Experimental Medicine	56
<i>Malý J.</i> IKEM – Institute of Clinical and Experimental Medicine – at the door of the fifth decade of its successful existence	3	<i>Trunečka P, Adamec M, Špičák J, Honsová E, Kieslichová E, Lánská V, Peregrin J, Kučera M, Janoušek L, Oliverius M, Drastich P, Ročeň M, Danč R, Gottfriedová H, Šperl J, Pokorná E, Vitko Š, Malý J.</i> Long-term follow-up of the first 500 liver transplant recipients transplanted at the Institute of Clinical and Experimental Medicine in Prague	60
<i>Bartoš V.</i> IKEM – professional, political and other circumstances of its founding and present development	5	<i>Hájek M, Dezortová M, Wagnerová D, Voska L, Hejlová I, Trunečka P.</i> Determination of liver triglycerides by 1H MR spectroscopy	68
Review Article		<i>Janoušek L, Adamec M, Oliverius M, Trunečka P, Kučera M.</i> Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis	72
<i>Jirsa M.</i> Molecular diagnosis of hereditary canalicular cholestasis and familial hyperbilirubinemias	7	<i>Rokošný S, Baláz P, Wohlfahrt P, Janoušek L, Adamec M.</i> The influence of surgical complications on renal graft function	75
<i>Peichl P, Čihák R, Wichterle D, Kautzner J.</i> Catheter ablation in atrial fibrillation	14	Congresses	
<i>Kotulák T, Říha H, Haluzík M.</i> Hyperglycemia and its control in the critically ill patient	20	<i>Brdička R.</i> Molecular Diagnostic Europe (Hannover, October 4-7, 2010)	79
<i>Kieslichová E, Ročeň M, Fraňková S, Trunečka P.</i> Acute liver failure: Present recommendations	24	<i>Králíková E.</i> Conference Tobacco and Health eleventh time in the Medical House (Prague, November 2, 2010)	81
<i>Hyánková O, Ročeň M, Kieslichová E, Mixa V, Prchlik M, Kotalová R, Špičák J, Adamec M, Trunečka P.</i> Specific program for perioperative care in paediatric liver transplantation	31	Personal News	82
<i>Pokorná E.</i> Cadaver organ donor in transplantology	34	News	30, 83
Original Article		Books	84
<i>Honsová E, Lodererová A, Fraňková S, Oliverius M, Trunečka P.</i> Glypican-3 immunostaining significantly improves histological diagnosis of hepatocellular carcinoma	37	Instructions to the of Authors	86
<i>Janoušek L, Marada T, Chlupáč J, Lipár K, Baláz P, Rokošný S, Matia I, Adamec M.</i> Eversion carotid endarterectomy: evaluation of results after changing the operation technique	41	Nobel Prize Laureates	
<i>Netuka I, Malý J, Říha H, Szarszoi O, Dorazilová Z, Skalsky I, Turek D, Urban M, Kettner J, Pirk J.</i> Benefit of paracorporeal pulsatile assist device in multiorgan failing patients in terminal stage of heart failure	44	<i>Čech P.</i> Charles Brenton Huggins	87
<i>Saudek F, Girman P, Kříž J, Berková Z, Zacharovová K, Koblas T, Pektorová L, Vávrová E, Habart D, Peregrin J, Lipár K, Oliverius M, Dovolilová E, Čihalová E, Bobek V.</i> Islet transplantation for treatment of type-1 diabetes mellitus	49		

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Glezgová, e-mail: helena.glezgova@seznam.cz

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles Publisher 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 ČR: 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, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 12x ročně. Předplatné: na rok pro ČR je 1224 Kč, SR 59,40 €, jednotlivé číslo 102 Kč, SR 4,95 €.

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 – J. Spalova, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP,

tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E77.

Rukopisy zasílejte na adresu: Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz

Rukopis byl předán do výroby 16. 1. 2011. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho 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 za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem,

at již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází

na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Úvodník

IKEM – Institut klinické a experimentální medicíny – na prahu páté dekády úspěšné existence

Uplyne již 40 let ode dne, kdy se nedílnou součástí české lékařské vědy, klinické medicíny i výuky medicínů a lékařů stal Institut klinické a experimentální medicíny, jehož zkratku IKEM – často i v podobě „pražský“ IKEM – zná odborná i laická veřejnost nejen v České republice, ale i v zahraničí. Jeho posláním je vysoce specializovaná preventivní, diagnostická a léčebná činnost v oblasti kardiovaskulárních chorob, transplantací životně důležitých orgánů, diabetologie a dalších metabolických poruch, spolu s vědecko-výzkumnou a výukovou činností téhož zaměření.

díl entuziasmus z nových možností poválečného světa i z postupně sílící záplavy nových léků a medicínských poznatků a technologií.

To vše připravilo optimální atmosféru pro koncipování a budování pracovišť zcela nového typu, v nichž by bylo možné zkoumat a řešit široce založené projekty specializovanými metodami a v harmonické součinnosti laboratoře, experimentu a kliniky. Konkrétní medicínské podněty přicházely tehdy především z USA a ze Švédska, kde se rychle rozvíjely nové diagnostické a léčebné postupy jako katetrizace srdce, cévní rekonstrukce, chirurgie srdečních vad, léčba se-



IKEM před oněmi čtyřmi desetiletími nevznikl náhodně či živelně. Jeho založení zcela organicky vyplynulo z tradice získávání, rozvíjení a tvůrčí implementace nejnovějších poznatků světové lékařské vědy o závažných chorobách ohrožující lidské zdraví v úzkém sepětí výzkumu a klinické praxe.

Jestliže IKEM vznikl v roce 1971, jeho historie sahá hlouběji do minulosti, konkrétně až ke vzniku šesti samostatných ústavů v lokalitě krčského areálu.

V poválečných letech byl dřívější léčebný pragmatismus nahrazován novými patofyziologickými přístupy, terapeutický nihilismus v mnoha oblastech nahra-

lhání ledvin dialýzou a transplantací, nové pohledy na hypertenzi či diabetes mellitus atd.

Velkou výhodou bylo, že zakladatelé krčských výzkumných ústavů, jejichž spojením později vznikl IKEM, se mohli s novými metodami a myšlenkami seznámit při svých poválečných pobytech na západě v přímém kontaktu se svými zahraničními kolegy. Právě odtud tehdy vzešel podnět k zakládání výzkumných ústavů. Už v padesátých letech 20. století, tedy o 20 let dříve, než byl ustanoven IKEM, tak vznikly první rezortní ústavy Ministerstva zdravotnictví ČR.

I při dnešním pohledu s odstupem více než půl století je třeba konstatovat, že v uvedených výzkumných ústavech byly na vrcholu jejich aktivity koncem šedesátých let 20. století k dispozici moderní diagnostické a léčebné postupy, velmi dobře vybavené laboratoře a především sešlrané kolektivy předních odborníků jednotlivých oborů, s promyšlenou koncepcí koordinované klinické a vědecké aktivity. Byly zde i zkušenosti s výzkumnou činností, doložené bohatou publikační a přednáškovou činností. A bylo zde vědomí nezbytnosti účelného spojování experimentu a klinické praxe i multioborového přístupu k řešení složitých a komplexních medicínských problémů, tedy spontánní integrační tendence.

Do organického pozitivního vývoje krčských výzkumných ústavů – stejně jako do vývoje celé naší společnosti – zasáhl po nadějích Pražského jara roku 1968 srpnový šok z okupace země armádami Varšavské smlouvy. A protože mnozí čelní představitelé krčských výzkumných ústavů se v demokratizačním procesu roku 1968 výrazně angažovali (prof. J. Brod a prof. F. Šmahel patřili dokonce k iniciátorům výzvy 2000 slov), celá řada z nich po srpnu 1968 volila emigraci, jiným byla práce znemožněna. Objevila se proto obava, že totalitní moc situace využije a ústavy zruší pod záminkou, že v nich není dostatek odborníků.

Vznik IKEM lze tedy chápat nejen jako vyvrcholení a organizační završení přirozeně probíhajícího integračního procesu multidisciplinárních týmů tvořených příslušníky jednotlivých ústavů, ale též jako obranu proti politické zvlí. Tuto představu podporuje i skutečnost, že v IKEM našli postupně útočiště mnozí odborníci, kteří z politických důvodů nesměli pracovat na vysokých školách či v Akademii věd ČR.

Myšlenku integrace do té doby samostatných výzkumných ústavů v krčském areálu do jednotného celku Institutu klinické a experimentální medicíny prosazoval především jeho první ředitel a průkopník transplantací orgánů u nás – akademik Prokop Málek. Jeho zásluhou a zásluhou jeho nejbližších spolupracovníků byla také již na samém počátku za vůdčí a nosné programy Institutu zvolena témata důležitá ze zdravotnického i socioekonomického hlediska:

- kardiovaskulární choroby, které postihují mimořádně velkou část populace a přes všechny pokroky v prevenci, diagnostice a léčbě mají stále ještě na svědomí kolem 50 % všech úmrtí;

- transplantace životně důležitých orgánů, zachraňující život nemocným, pro něž moderní medicína žádnou jinou šanci na záchranu nemá;

- diabetologie, která se zabývá onemocněním s incidencí a prevalencí rostoucí tak, že se stává celosvětovou pandemií.

Předvídavost a správnost volby těchto témat nejlépe potvrzuje skutečnost, že i v současné době jsou stále vysoce aktuální.

Na začátku páté dekády své existence už IKEM nemusí nikoho přesvědčovat o tom, že je nedílnou součástí české a evropské (a v některých případech i světové) lékařské vědy a klinické medicíny. Díky vysoké kvalitě i počtům svých výkonů má své pevné místo v rodině největších a nejlepších našich i evropských center v oblasti kardiovaskulární medicíny, diabetologie a transplantologie. V roce 2005 k tomu získal i zcela nové, moderní budovy, umožňující provádět nejnáročnější výzkumné práce i vyšetřovací a terapeutické zákroky v prostorách hodných medicíny na prahu 21. století.

Uznáním pro IKEM byl jistě i fakt, že po roce 1990 bylo Kardiocentrum IKEM pověřováno péčí o všechny americké prezidenty a viceprezidenty, kteří navštívili Českou republiku. Také v roce 2009 i 2010 byl IKEM pověřen v případě nutnosti akutní léčby péčí o amerického prezidenta Baracka Obamu a jeho doprovod.

IKEM však ukazuje cestu nejen v odborných oblastech, ale i v neméně důležité sféře ekonomické, neboť dlouhou řadu let, a zejména pak v posledních třech letech, dosahuje pozitivních hospodářských výsledků.

Lze předpokládat, že i v následující, již páté dekádě své existence bude IKEM pokračovat v duchu úspěšných tradic a dále je rozvíjet. Podrobněji se historii Institutu klinické a experimentální medicíny zabývá v dalším sdělení prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc., doyen IKEM.

doc. MUDr. Jan Malý, CSc.
ředitel IKEM

Úvodník

IKEM – odborné, politické a další souvislosti vzniku a dosavadního vývoje

U kolébky Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) stály dva letopočty – pro většinu lidí v naší zemi chmurné, pro lékařskou vědu paradoxně nadějně – 1951 a 1971. Před šedesáti lety byly zakládány v Praze - Krči vědecko-výzkumné ústavy. Jak bylo poplatné té době, muselo se říkat, že za svůj vznik vděčí sovětskému vzoru, a tato falešná představa se mnohdy traduje dosud. Kořeny vzniku těchto ústavů však byly jiné. V poválečné době se otevřely styky se světovou lékařskou vědou, která viděla pokrok v orientaci na patofyziologické základy chorob a jejich léčby, jinými slovy přibližovala experiment klinice a kliniku experimentu. Podněty přicházely zejména ze zemí málo narušených válkou, jako byly Švédsko a Spojené státy americké.

Nové poznatky získávané ze západní lékařské literatury, ale nezřídka i z pobytů vědecky myslících lékařů v zahraničí, vyvolávaly požadavek na vytvoření pracovišť, kde by se mohl komplexně a integrovaně provádět výzkum klinický i experimentální. V té době tento požadavek nemohly plnit lékařské fakulty, které měly převážně sloužit výchově lékařů pro praxi.

Na tyto iniciativy, reprezentované několika vědci pražské lékařské fakulty, reagoval dr. František Kriegel, tehdejší náměstek ministra zdravotnictví, který vznik výzkumných ústavů v Praze - Krči administrativně zaštitil. Jejich přehled spolu s datem založení a vedoucími pracovníky ukazuje tabulka 1.

Krčské výzkumné ústavy si postupně vydobily i mezinárodní prestiž, založenou na vysoké vědecké a odborné úrovni, srovnatelné se špičkovými evropskými ústavami a laboratořemi. Je pochopitelné, že by to nebylo možné bez svobody vědeckého myšlení, což pak už mělo jen krok k atmosféře svobody názorové. Tak se zde celkem zákonitě koncem šedesátých let 20. století vytvářelo prostředí opozice proti totalitnímu režimu. Mělo dvě roviny — literární a vědeckou. Jejich hlavními reprezentanty byli Otakar Šmahel svými stálými kontakty se spisovateli na Dobříši i na jeho klinice a Jan Brod, který patřil k iniciátorům manifestu 2000 slov. Zmiňuje se o tom ve svých vzpomínkách autor manifestu Ludvík Vaculík: „Po telefonickém ohlášení za mnou přišli Jan Brod, Otakar Poupa a Otto Wichterle a požádali mě, abych manifest napsal.“ Mnozí z nás se pamatují na televizní besedy krčských lékařů s ostrými požadavky na demokratizaci režimu. Strávil jsem na jaře 1968 několik týdnů v USA s prof. Prokopem Málkem a vím, že budoucí ředitel IKEM se se svobodomyšlnými názory ztotožňoval.

Přišel však srpen 1968, který znamenal silnou emigraci vědeckých pracovníků na západ. Z Ústavu chorob oběhu krevního emigrovalo čtrnáct lékařů, z Ústavu klinické a experimentální chirurgie pět a z dalších dvou výzkumných ústavů osm lékařů. Nastalo období pracovní a existenční nejistoty. Byla obava, že totalitní moc po srpnu využije odchodu předních vědeckých

pracovníků do zahraničí a politické angažovanosti řady dalších a výzkumné ústavy v Krči zruší. V archívech jsem k tomu našel doklad: „Ústavy ztratily politickou důvěru, protože jejich stranické organizace dělaly pravicově oportunistickou politiku a emigrovala spousta lidí a hrozí jejich likvidace.“

Vznik IKEM ke dni 1. ledna 1971, který spojil dřívější výzkumné ústavy v jeden celek, tak lze chápat také jako obranu proti této politické hrozbě. Zřízení IKEM mělo i své logické programové důvody, byť nebylo všemi pracovníky vítáno a některými i odmítáno. Hlavní klinické a výzkumné programy – kardiiovaskulární onemocnění a transplantace orgánů – se řešily už před integrací v menší či větší míře ve všech ústavech, takže pro vlastní činnost neznamenalo spojení nijak zásadní změnu, neboť mladý IKEM nepochybně těžil z odkazu jednotlivých výzkumných ústavů.

Vývoj a další osudy IKEM určovaly vedle zevních okolností do značné míry i osobnosti jeho ředitelů (tab. 2).

Prvním z nich byl Prokop Málek, laskavý člověk s širokým kulturním rozhledem, spisovatelskými schopnostmi, filozof vědy a propagátor biologického a klinického experimentu. S tímto přístupem se zasloužil o vznik a rozvoj transplantací v naší zemi. Jeho vášní byla „věda o vědě“, v jejímž duchu formuloval koncepci činnosti IKEM včetně struktury Center výzkumu. Těžiště viděl v široké odborné vzdělanosti, podporoval rozvoj lékařské knihovny a informačního střediska, pro něž vznikla za jeho podpory nová budova. Od té doby je informatika v IKEM vysoce oceňována a podporována. Bylo také především jeho zásluhou, že v IKEM našli existenci mnozí odborníci, kteří z politických důvodů nesměli pracovat na vysokých školách či v Akademii věd ČR. Z častých přátelských styků s ním vím, jak vytrvale, i když bolestně odolával politickým tlakům.

Druhým ředitelem se stal výkonný kardiochirurg a transplantční chirurg Vladimír Kočandrle. Byl mužem činu, energickým organizátorem a konkrétním realizátorem často jen nesměle formulovaných koncepcí a programů. Za jeho vedení došlo ke kvalitativnímu i kvantitativnímu rozmachu kardiochirurgie a byl prosazen a zahájen program transplantací pankreatu a srdce. Jeho rozhodnost a záštita umožnila realizovat v té době nejisté projekty, jako byla transplantace pankreatu, které další vývoj potvrdil jako správné a prospěšné.

Listopad 1989 přinesl IKEM vedle uvolnění a radosti i přechodné období nejistoty charakterizované revolučním heslem „všechno musí být jinak“. Objevily se odštědivé tendence, kdy někteří pracovníci IKEM buď z nostalgického vzpomínání na úspěšná léta bývalých samostatných výzkumných ústavů, nebo z mocenských ambic chtěli IKEM přebudovat nebo i zavřít. Možná z konkurenčních důvodů nacházely tyto ten-

Tab. 1. Výzkumné ústavy v Krči

Rok založení	Ústav	Vedoucí pracovníci
1951	Ústav klinické a experimentální chirurgie	Bohumil Špaček; Prokop Málek
	Ústav chorob oběhu krevního	Klement Weber; Jan Brod
	Ústav pro výzkum výživy lidu	Josef Mašek; Otakar Poupa
1960	Výzkumný ústav experimentální terapie	Otakar Šmahel
1965	Výzkumný ústav elektroniky a modelování v lékařství	Bohuslav Peleška
	Výzkumný ústav pro využití radioizotopů v lékařství	Bohuslav Vavrejn

Pozn.: V určitém období vývoje bylo konstituováno rovněž samostatné Experimentální pracoviště.

dence podporu i mimo IKEM. V této převratové době byl pověřen řízením IKEM přední kardiolog Vladimír Staněk, před nímž stála velmi těžká úloha odolat různým tlakům, spolehnout se na nezastupitelné úspěšné diagnostické a léčebné metody, které jiná pracoviště v zemi nemohla nahradit, a udržet IKEM v chodu. Připisuji mu zásluhu stabilizátora poměrů v IKEM.

Z konkurzního řízení na ředitele IKEM v roce 1991 vyšel vítězně Karel Filip, vědecký pracovník a lékař v oboru hepatologie a umělé výživy. Pochopil, že v nové době musí ředitel velkého zdravotnického zařízení vedle medicínských kvalit disponovat i manažerskými a ekonomickými znalostmi a neváhal věnovat čas a námahu usilovnému sebevzdělávání v těchto oblastech. V čele IKEM tak stanul ředitel dobře připravený na transformaci zdravotnictví, na řešení jak ekonomických, tak odborných, vědeckých a provozních problémů výzkumného ústavu. Jako koncepční organizátor a současně koncepční lékař se zasloužil o vybudování novostavby IKEM a o technickou modernizaci v mnoha směrech. Za jeho vedení byl zahájen úspěšný program transplantací jater, na kterém má osobní zásluhu, došlo k nebývalému rozmachu kardiologie, kardiologie, transplantací ledvin, srdce a pankreatu a bylo oficiálně zřízeno Centrum diabetologie s vysokou klinickou i vědeckou aktivitou.

Po dlouholetém, zejména ekonomicky velmi úspěšném Filipově ředitelském působení došlo k několika krátkodobým změnám ve vedení IKEM. V roce 2002 se novým ředitelem stal Rudolf Poledne, odborník v patofyziologii arteriosklerózy, známý veřejnosti svými články a přednáškami preventivního zaměření. Vedl skupinu mladých experimentálních pracovníků, ale byl stále ve spojení i s klinickými kardiology, a pak jako ředitel i s nefrology a diabetology.

Asi po roce odstoupil a ředitelem byl jmenován Štefan Vítka, CSc., energický nefrolog a přednosta Transplantacentra. Patří mu zásluha za zintenzivnění transplantčního programu – především transplantací ledvin, ale také za iniciativu v přípravě a realizaci transplantace jater. Za jeho ředitelování také úspěšně probíhaly transplantace srdce zásluhou klinik kardiologie a kardiologie, posílen byl i transplantač-

Tab. 2. Ředitelé Institutu klinické a experimentální medicíny 1971–2010 (IKEM byl zřízen ke dni 1. ledna 1971 výnosem Ministerstva zdravotnictví ČSR ze dne 28. 10. 1970)

Rok	Ředitel
1971	Prokop Málek
1983	Vladimír Kočandrla
1990	Vladimír Staněk
1991	Karel Filip
2004	Rudolf Poledne
2006	Štefan Vítka
2007	Jan Malý

ní program u diabetiků (transplantace pankreatu) zásluhou kliniky diabetologie.

Vítka zanedlouho, zřejmě z osobních důvodů, z ředitelské funkce odstoupil a novým ředitelem byl jmenován Jan Malý, s nímž se již dříve počítalo. Pro ředitelskou funkci měl řadu předpokladů klinických i organizačních. Jako odborný asistent působil na subkatedře nefrologie v ILF a jako nefrolog pracoval po boku profesora Otto Schücka. S diabetologií přicházel do styku na Klinice diabetologie, kde také jednu dobu šéfoval. Právě s jeho podporou se podařilo zásadním způsobem zintenzivnit program transplantace ledviny u diabetiků. Hlavní organizační zkušenosti získal ve funkci zástupce ředitele IKEM za Filipova ředitelování. Stojí v čele IKEM dodnes a lze spravedlivě konstatovat, že jeho zásluhou je IKEM stabilizován a byl dále zmodernizován nejnovější technikou typu CT, hybridního sálu, modernizací přístrojové techniky Pracoviště experimentální medicíny a komplexní přestavbou pavilonu S2 Pracoviště preventivní kardiologie.

V současné době se rozvíjí výzkumná činnost v rámci grantů Ministerstva zdravotnictví ČR, výzkumného záměru IKEM i Akademie věd ČR. IKEM má potenciál pro ještě náročnější vědecké úkoly. Nadcházející čtyřicetileté jubileum může IKEM oslavit s hrdoostí.

prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc.
IKEM
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4

Molekulární diagnostika dědičných forem intrahepatální cholestázy a familiárních hyperbilirubinemií

Milan Jirsa

Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Laboratoř experimentální hepatologie,
Pracoviště experimentální medicíny

SOUHRN

Práce je věnována diagnostice, molekulární diagnostice a diferencální diagnostice nejčastějších geneticky podmíněných cholestáz kanalikulárního typu a převážně konjugovaných hyperbilirubinemií, jejichž společným rysem je nízká prevalence a autozomálně recesivní dědičnost. V úvodu je podána klasifikace těchto nemocí. Následuje popis klinických projevů jednotlivých chorob, laboratorních a histologických nálezů a výsledků mutační analýzy příslušného genu, pokud je znám. Nakonec jsou prezentovány publikované i dosud nepublikované výsledky vyšetření českých a zahraničních nemocných provedených v laboratoři experimentální hepatologie IKEM od jejího založení v roce 2002 až do současnosti.

Klíčová slova: progresivní familiární intrahepatální cholestáza, rekurentní familiární intrahepatální cholestáza, těhotenská intrahepatální cholestáza, Dubin-Johnsonův syndrom, Rotorův syndrom.

SUMMARY

Jirsa M. Molecular diagnosis of hereditary canalicular cholestasis and familial hyperbilirubinemias

Molecular and differential diagnosis of hereditary canalicular cholestasis and predominantly conjugated jaundice, both characterised by autosomal recessive pattern of inheritance and low prevalence, is described. Classification of the disorders is presented in the introduction. Detailed description of clinical, laboratory and histology findings and typical results of mutation analysis follows. Published and yet unpublished results obtained in the Laboratory of Experimental Hepatology, IKEM, since 2002, are presented at the end.

Key words: progressive familial intrahepatic cholestasis, recurrent familial intrahepatic cholestasis, intrahepatic cholestasis of pregnancy, Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome.

Čas Lék čes 2011; 150: 7–13

ÚVOD

Cholestáza je definována jako porucha sekrece nebo odtoku žluče v důsledku strukturních nebo biochemických abnormalit jaterních buněk či žlučovýchodů (1). Prvotní příčina intrahepatální cholestázy tkíví buď v hepatocytech (kanalikulární typ cholestázy), nebo v drobných nitrojaterních žlučovodech (duktální typ cholestázy). Dědičné choroby, jejichž dominujícím projevem je kanalikulární cholestáza, zahrnují progresivní familiární cholestázu 1. až 3. typu, benigní rekurentní intrahepatální cholestázu 1. a 2. typu, syndrom familiární cholelitiázy z nedostatku biliární sekrece fosfolipidů, některé formy těhotenské intrahepatální cholestázy, dědičné poruchy syntézy a konjugace žlučových kyselin a několik dalších vzácných onemocnění (2). Dědičná predispozice hraje úlohu i u polékové intrahepatální cholestázy včetně cholestázy indukované hormonálními kontraceptivy.

Familiární nehemolytické žloutenky jsou izolované hyper-

bilirubinémie bez cholestázy. Podle poměru nekonjugovaného a konjugovaného bilirubinu se dělí na převážně nekonjugované hyperbilirubinémie (Crigler-Najjarův syndrom I. a II. typu a benigní hyperbilirubinémii Gilbertova typu) a převážně konjugované hyperbilirubinémie (Dubin-Johnsonův a Rotorův syndrom) (3).

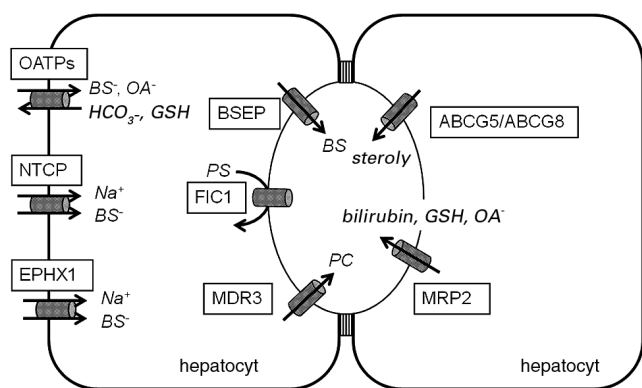
Předkládaná práce podložená vlastní desetiletou zkušeností je věnována diagnostice, molekulární diagnostice a diferencální diagnostice nejčastějších dědičných cholestáz kanalikulárního typu a familiárních převážně konjugovaných hyperbilirubinemií.

PROGRESIVNÍ FAMILIÁRNÍ INTRAHEPATÁLNÍ CHOLESTÁZA

Progresivní familiární intrahepatální cholestáza (PFIC) je souhrnný název pro geneticky heterogenní skupinu autozomálně recesivně dědičných nemocí dětského věku podmíněných mutacemi v genech kódujících kanalikulární proteiny odpovědné za transport žlučových kyselin a fosfolipidů z hepatocytů do žluči (4, 5) (obr. 1). Klinicky se PFIC obvykle manifestuje v 1. roce života žloutenkou, těžkým pruritem, hepatosplenomegalií, steatoreou, anorexií, retardací růstu a psychického vývoje. Dále bývají přítomny symptomy deficitu vitamínů rozpustných v tucích: koagulopatie, osteopenie a neuromuskulární poruchy (6). Bez adekvátní léčby choro-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc.
Laboratoř experimentální hepatologie,
Pracoviště experimentální medicíny IKEM
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4
fax: +420 241 721 666, e-mail: milan.jirsa@ikem.cz



Obr. 1. Bazolaterální transportéry solí žlučových kyselin a kanalikulární transportéry žlučových lipidů a pigmentů.

OATPs – organic anion transporting polypeptides, NTCP – Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide, EPHX1 – microsomal epoxide hydrolase, BSEP – bile salt export pump, FIC1 – familial intrahepatic cholestasis 1, MDR3 – multidrug resistance protein 3, ABCG5/ABCG8 – ATP-binding cassette protein, subfamily G, member 5/member 8, MRP2 – multidrug resistance-associated protein 2, BS – bile salts, OA – organické aniony, GSH – glutation, PS – fosfatidylserin

ba progreduje do jaterní fibrózy až cirhózy a končí obvykle smrtí v důsledku jaterního selhání v první či vzácněji ve druhé dekádě. Konzervativní léčba zahrnuje podávání kyseliny ursodeoxycholové, simvastatinu, cholestyraminu a rifampicinu a bývá obvykle bez většího efektu. Chirurgická léčba – ileální bypass či nověji parciální drenáž žluči cholecystostomií (7), jejímž cílem je efektivně redukovat pool žlučových kyselin a zabránit tvorbě toxických hydrofobních sekundárních žlučových kyselin, může oddálit potřebu transplantace jater, která je v současné době jedinou účinnou léčebnou metodou.

Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 1. typu (PFIC1)

PFIC1 (OMIM#211600), nazývaná původně Bylerova nemoc (8), je podmíněna defektem v genu *ATP8B1* kódujícím ATPázu ATP8B1/FIC1 (Familial Intrahepatic Cholestasis 1) lokalizovaném na dlouhém raménku 18. chromosomu (18q21) (9). Gen *ATP8B1* je z fylogenetického hlediska řazen do čtvrté třídy ATPáz typu P (<http://www.patbase.kvl.dk/>), sestává z 27 protein kódujících exonů a z dosud neznámého počtu exonů v 5'-nepřekládané oblasti. Umístění regulačních oblastí genu ani mechanismy regulace jeho exprese nejsou známy. Stejně tak není znám počet, přesná délka a relativní zastoupení jednotlivých transkriptů.

Protein ATP8B1 je nejvíce exprimován v apikální membráně enterocytů s maximem v ileu, v kanalikulární membráně hepatocytů, v apikální membráně acinárních buněk pankreatu, v menší míře pak v mnoha dalších tkáních (10). ATP8B1 působí jako flipáza translokující aminofosfolipidy z vnějšího do vnitřního listu apikální membrány polarizovaných epitelů, ve kterých je exprimována (11, 12). V hepatocytech se ATP8B1 podílí na sekreci žlučových kyselin z hepatocytů do žluči, přesný molekulární mechanismus není objasněn.

Mezi klinické projevy PFIC1 patří kromě výše popsaných příznaků PFIC i symptomy extrahepatální – vodnatý průjem, poruchy sluchu a/nebo pankreatitida. Tyto symptomy přetrvávají i po transplantaci jater. Laboratorně je přítomna cholestáza s nízkou sérovou koncentrací γ GT. Hladina cholesterolu je normální. Sérová koncentrace primárních žlučových kyselin je zvýšena. Hodnoty jaterních aminotransferáz jsou zpočátku v referenčním rozmezí, s progresí choroby postupně stoupají až na desetinásobek normálních hodnot (13). Histologický náález – různě těžký stupeň jaterní fibrózy až cirhózy a intrahepatální cholestáza – závisí na pokročilosti onemocnění. V elektronové mikroskopii je typický náález „Bylerovy“ hrubě granulární žluči ve žlučových kanalikulech, jejíž vznik se vysvětluje zvýšenou koncentrací aminofosfolipidů ve žluči (12).

Diagnostický význam má imunohistochemický průkaz absence proteinu ATP8B1 v kanalikulární membráně. Vzhledem k tomu, že neexistuje protilátka proti ATP8B1 vhodná pro použití v parafinových řezech, je imunohistochemická diagnostika použitelná jen velmi omezeně. Molekulární diagnóza se opírá o náález mutace (mutací) v obou alelách genu *ATP8B1*.

V našem souboru nemocných bylo podezření na Bylerovu chorobu vysloveno u dvou českých a jednoho řeckého nemocného. Diagnóza byla potvrzena pouze v jedné rodině českého původu – šestiletý proband se ukázal být složeným heterozygotem pro dříve popsanou mutaci c.2097+2T>C, jejímž předpokládaným důsledkem je abnormální sestřih kódované mRNA (9), a novou missense mutaci c.2677G>C, jejímž předpokládaným důsledkem je aminokyselinová záměna p.Asp893His v konzervované sekvenci III. ATPase signature domény. U řecké rodiny byla molekulárním vyšetřením stanovena diagnóza PFIC2, ve druhé české rodině nebyly nalezeny mutace v žádném z genů *ATP8B1* a *ABCB11*.

Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 2. typu (PFIC2)

PFIC2 (OMIM#601847) je způsobena defektem v genu *ABCB11* kódujícím ATP-dependentní pumpu žlučových kyselin konjugovaných s taurinem či s glycinem nazývanou BSEP (bile salt export pump) (14). Gen *ABCB11* se nachází na dlouhém raménku 2. chromosomu (2q24), sestává z 28 exonů a zaujímá 109 kb. První exon není překládan. Fylogeneticky náleží *ABCB11* do podrodiny B rodiny ABC transportérů (<http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm>). Transkript o délce 4776 bp (GenBank Acc. No. AF_091582) kóduje membránový protein o relativní molekulové hmotnosti 160 kDa. Protein BSEP je exprimován výlučně v kanalikulární membráně hepatocytů (15, 16). Regulace exprese BSEP byla detailně studována (17). Rozhodující oblastí pro regulaci a tkáňovou specifitu exprese je proximální promotor v rozsahu cca 1200 bp před začátkem transkripce. Významnou úlohu v regulaci transkripce genu *ABCB11* hraje nukleární transkripční faktor farnesoid X-aktivovaný receptor (FXR), který je zároveň důležitým regulátorem homeostázy cholesterolu (18). FXR po navázání žlučové kyseliny jakožto nízkomolekulárního ligandu vytváří heterodimer s retinoid X-receptorem (RXR) vázajícím kyselinu retinovou. Takto vzniklý transkripční komplex aktivuje transkripci genu *ABCB11*. K aktivaci dochází při zvýšené koncentraci žlučových kyselin v cytoplasmě hepatocytů, a to buď vychytávaných z portální krve, nebo syntetizovaných *de novo*. Zpětnovazebná regulace transkripce zprostředkovaná FXR/RXR představuje významný ochranný mechanismus hepatocytů proti toxicitě žlučových kyselin při cholestáze.

Klinický průběh i laboratorní náález PFIC2 je podobný PFIC1, extrahepatální příznaky však nejsou přítomny. Oproti PFIC1 dochází u nemocných s PFIC2 ke vzniku žlučových koncrementů a k časné elevaci sérové aktivity aminotransferáz. Histologicky je typický obraz obrovskobuněčné hepatitidy. Elektronmikroskopicky je kanalikulární žluč amorfni nebo filamentózní. Spolehlivé odlišení PFIC1 a PFIC2 je možné pouze imunohistologickým a/nebo molekulárně genetickým vyšetřením. Imunohistologicky je BSEP u PFIC2 zpravidla nedetekovatelný. Imunohistologický průkaz deficitu BSEP je možné provést v parafinových formaldehydem fixovaných řezech, avšak pouze pomocí komerčně nedostupných protilátek. Neléčená PFIC2 obvykle vykazuje rychlejší progresi jaterní fibrózy. Po transplantaci jater dochází k ústupu všech příznaků onemocnění. Možnou komplikací PFIC2 je vznik hepatobiliárních malignit, které u PFIC1 nebyly nikdy pozorovány (19, 20).

V našem souboru jsme diagnózu PFIC2 potvrdili u čtyř z osmi indikovaných českých kandidátů a u šesti ze šesti indikovaných zahraničních kandidátů. Dále byla diagnóza PFIC2 stanovena u řeckého probanda indikovaného jako PFIC1. Zachycené mutace jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky českých nemocných z let 2002–2007 byly zahrnuty do studie Straut-

Tab. 1. Mutace v genu *ABCB11* nalezené u nemocných s PFIC

Proband	Země původu	Mutace 1	Mutace 2
65	Česká republika	c.937C>A (p.Arg313Ser) (21)	c.1445A>G (p.Asp482Gly) (14)
68	Česká republika	c.851T>C (p.Val284Ala) (69)	c.1468A>G (p.Asn490Asp) (21)
194	Ukrajina	c.1445A>G (p.Asp482Gly) (14)	c.3458G>T (p.Arg1153Leu)
199	Thajsko	c.90_93delGAAA (p.Lys30AsnfsX31) (70)	c.249_250insT (p.Gly84TrpfsX9) (70)
209	Česká republika	c.1445A>G (p.Asp482Gly) (14)	c.1757C>T (p.Thr586Ile) (69)
215	Řecko	c.1409G>A (p.Arg470Gln) (21)	c.1677_1679delinsAAA (p.Met559_Ser560delinsIleAsn)
231	Nový Zéland	g.13171G>A	c.2343+1G>T (20)
239	Řecko	c.1381A>G (p.Lys461Glu) (14)	c.3148C>T (p.Arg1050Cys) (32)
253	Austrálie	c.179G>A (p.Trp60X)	c.179G>A (p.Trp60X)
261	Řecko	c.673A>C (p.Thr225Pro)	c.677C>T (p.Ser226Leu)
273	Česká republika	c.731delT (p.Ile245LeufsX17)	c.1445A>G (p.Asp482Gly) (14)

Publikované a dosud nepublikované mutace, které byly poprvé zachyceny na našem pracovišti, jsou vyznačeny tučně.

nieks et al. (21), která ukázala, že pacienti s PFIC2 a zejména nosiči nulových mutací jsou predisponováni ke vzniku hepatocelulárního karcinomu v dětském věku.

Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 3. typu (PFIC3)

PFIC3 (OMIM #602347) je podmíněna mutacemi v genu *ABCB4/MDR3* (multidrug resistance protein 3) (22) kódujícím fosfolipidový transportér MDR3 exprimovaný na žlučovém pólu hepatocytů. MDR3 náleží do stejné podrodiny ABC transportérů jako BSEP. Gen zaujímá více než 70 kb na chromosomu 7 (7q21) a sestává z 27 protein kódujících a nejméně jednoho nekódujícího exonu v 5'-nepřekládané oblasti. Přesný začátek transkripce *ABCB4* není znám.

Protein MDR3 odpovídá za sekreci lecitinu z hepatocytů. MDR3 je homologní s proteinem MDR1 fungujícím jako exportní pumpa řady nepolárních xenobiotik. Zvýšená exprese MDR1 v nádorových buněčných liniích vysvětluje jejich rezistenci k níže polárním cytostatikům (tzv. multidrug resistance). Úloha proteinu MDR3 a jeho myšího ortologu *Mdr2* v sekreci žlučových fosfolipidů byla objasněna pomocí animálních modelů. Vyřazení genu *Mdr2* mělo za následek ztrátu schopnosti secernovat do žluči fosfolipidy (23), postupný rozvoj nehnisavé cholangitidy, vznik preneoplastických lézí a multilokulárních hepatocelulárních karcinomů (24). Specifická exprese lidského MDR3 v hepatocytech *Mdr2*^{-/-} myši kontrolovaná albuminovým promotorem vedla k obnovení sekrece fosfolipidů do žluči a zabránění rozvoje hepatobiliární léze popsané u *Mdr2*^{-/-} myši. Smith et al. (25) tak podali přímý důkaz, že lidský MDR3 je funkčním ortologem myšího *Mdr2*. U pacientů s deficitem MDR3 byla stejně jako u *Mdr2*^{-/-} myši pozorována absence fosfolipidů ve žluči. Důsledkem chybění žlučových fosfolipidů je porucha tvorby smíšených micel a poškození jaterního parenchymu vyvolané působením volných žlučových kyselin, jejichž sekrece není narušena a jejichž detergentní účinek není tvorbou micel neutralizován (26). Absence fosfolipidů ve žluči má za následek i to, že cholestáza u *Mdr2*^{-/-} myši není provázena přítomností lipoproteinu X (LpX) v séru (27). LpX je atypický lipoprotein, který se v séru objevuje pouze u cholestázy či obstrukce žlučových cest, je tvořen dvojvrstvou fosfolipidů s převahou lecitinu a s vysokým obsahem neesterifikovaného cholesterolu. Centrální část LpX neobsahuje lipidy, nýbrž vodnou fázi. LpX neobsahuje žádný specifický apoprotein. Mechanismus vzniku LpX u cholestázy není jasný. Nejpravděpodobnější je únik žluči obsahující smíšené micely do krevní plazmy, ve které se díky poklesu koncentrace žlučových kyselin pod kritickou micelární koncentrací vytvoří vesikuly LpX.

Klinický průběh i laboratorní nález PFIC3 je podobný předchozím dvěma formám, extrahepatální příznaky s výjimkou

cholelitiázy a jejích případných komplikací nejsou přítomny. Laboratorně je u PFIC3, na rozdíl od PFIC1 a PFIC2, zvýšená sérová aktivita γ GT, což umožňuje odlišení PFIC 3. typu od ostatních typů PFIC (22). U PFIC3 dále nedochází k vzestupu sérového cholesterolu, což zřejmě souvisí s neschopností tvořit LpX (28). V jaterní histologii dominuje těžká fibróza až cirhóza s portální zánětlivou infiltrací a duktulární proliferace (22, 29). Imunohistologicky lze obvykle prokázat nepřítomnost proteinu MDR3 v játrech, vyšetření je možné provést i v parafinových řezech.

V našem souboru byla diagnóza PFIC3 potvrzena na molekulární úrovni u dvou nepříbuzných sourozeneckých párů z Austrálie a u jednoho nemocného původem z Itálie. Italský nemocný byl na zahraničním pracovišti nejprve veden pod diagnózou autoimunitní hepatitida. V České republice byli indikováni dva kandidáti, avšak u žádného z nich jsme diagnózu PFIC3 nepotvrdili.

BENIGNÍ REKURENTNÍ INTRAHEPATÁLNÍ CHOLESTÁZA

Benigní rekurentní intrahepatální cholestáza (BRIC), nazývaná též syndrom Summerskill-Walsheův, je geneticky heterogenní autozomálně recesivně dědičné onemocnění projevující se intermitentními atakami cholestázy (30). Genetickým podkladem nemoci jsou mutace v genech *ATP8B1* a *ABCB11* a velmi pravděpodobně i ve třetím dosud neidentifikovaném genu (31). Analogicky ke klasifikaci PFIC můžeme i BRIC rozdělit na BRIC1 (OMIM#3243300) a BRIC2 (OMIM#605479). Zatímco mutace nalezené u PFIC1 a PFIC2 jsou obvykle lokalizovány v oblastech kódujících konzervované funkční domény a závažně narušují normální funkci těchto proteinů, u BRIC se zpravidla jedná o mutace v méně konzervovaných oblastech s částečným dopadem na funkci či expresi proteinu (32).

Choroba se typicky manifestuje před 2. dekadou, věk první manifestace je ale velmi variabilní. Rovněž variabilní je i doba trvání cholestatické epizody (několik dní až několik měsíců) a její intenzita. Spouštěcím faktorem ataky může být interkurentní infekce či těhotenství. V klinickém obrazu dominuje ikterus, pruritus, únava, anorexie a steatorea. V době trvání ataky nacházíme laboratorně elevaci bilirubinu a žlučových kyselin v séru, aktivita γ GT a sérová koncentrace cholesterolu je normální. Aktivita aminotransferáz je normální nebo jen lehce zvýšená. V mezidobí se všechny biochemické parametry vracejí do normálního rozmezí. V jaterní biopsii provedené v průběhu cholestatické ataky dominuje obraz

Tab. 2. Mutace v genech *ATP8B1* a *ABCB11* u nemocných s BRIC

Proband	Země původu	<i>ATP8B1</i>		<i>ABCB11</i>		BRIC typu
		Mutace 1	Mutace 2	Mutace 1	Mutace 2	
2	Česká republika	c.1982T>C (9) (p.Ile661Thr)	c.3122del5/ins20	gen nevyšetřen		1
24	Česká republika	–	–	c.403G>A (p.Glu135Lys)	c.1757C>T (69) (p. Thr586Ile)	2
53	Česká republika	–	–	c.2316T>A (p.Tyr772X)	c.3589CT>GG (p.Leu1197Gly)	2
101	Česká republika	–	–	c.667C>T (p.Arg223Cys)	–	2?
109	Polsko	gen nevyšetřen	–	c.23G>C (p.Arg8Pro)	IVS24 -3C>G	2
110	Polsko	c.208G>A (10) (p.Asp70Asn)	–	–	–	1?
111	Polsko	c.134A>C (49) (p.Asn45Thr)	c.1805G>A (p.Arg602Gln)	gen nevyšetřen		1
112	Polsko	c.134A>C (49) (p.Asn45Thr)	–	c.851T>C (69) (p.Val284Ala)	c.1445A>G (14) (p.Asp482Gly)	1 + 2?
119	Česká republika	c.1982C>T (9) (p.Ile661Thr)	c.1982C>T (9) (p.Ile661Thr)	–	–	1
145	Velká Británie	c.1982C>T (9) (p.Ile661Thr)	c.279G>A (71) (p.Ala93Ala)*	gen nevyšetřen		1

Publikované a dosud nepublikované mutace, které byly poprvé zachyceny na našem pracovišti, jsou vyznačeny tučně.

* Bodová záměna c.279G>A sice nevede k záměně aminokyseliny, avšak analýza vlivu záměny na sestřih programem GeneSplicer (www.tigr.org/tdb/GeneSplicer/gene_spl.html) predikuje zánik donor splice site na konci druhého protein kódujícího exonu.

BRIC – benigní rekurentní intrahepatální cholestáza

kanalikulární cholestázy bez zánětlivých změn, přičemž struktura jaterního parenchymu je normální. V asymptomatickém období je histologický obraz zcela normální. Expresce proteinů FIC1 a BSEP v kanalikulární membráně hepatocytů je imunohistologicky prokazatelná. Diagnóza se opírá o průkaz mutací v obou alelách genu *ABCB11* nebo *ATP8B1*. Průběh BRIC je typicky benigní, zhoršuje ale kvalitu života, invalidizuje pacienta a intenzivní pruritus může vést v extrémních případech až k suicidálním pokusům. Terapie statiny, cholestyraminem a ursodeoxycholovou kyselinou je zpravidla málo účinná stejně jako podávání kortikoidů či rifampicinu. Rovněž vliv medikamentózní terapie na prevenci vzniku další ataky je sporný (30). Nejúčinnějším způsobem přerušování cholestatické ataky s konzervativně nezvládnutelným pruritem je zavedení dočasné nazobiliární drenáže (33).

Byly publikovány případy pacientů, u nichž se původně rekurentně probíhající zdánlivě benigní choroba změnila po letech v progredující formu s postupným rozvojem jaterní cirhózy (30). Proto jsou v současné době BRIC a PFIC chápány jako dva extrémy kontinuálního spektra fenotypů jedné nemoci (2, 13). Místo BRIC byl proto navržen nový název rekurentní familiární intrahepatální cholestáza (Thompson R. London, UK: Liver Institute, King's College Hospital, osobní sdělení).

Genetické vyšetření pro BRIC bylo na našem pracovišti indikováno u šesti českých, šesti polských, dvou britských a jednoho řeckého kandidáta. Ve čtyřech případech (dva Češi, jeden Polák, jeden Brit) byly nalezeny mutace v obou alelách genu *ATP8B1* a diagnostikována BRIC1. V dalších třech případech (opět dva Češi a jeden Polák) byla potvrzena diagnóza BRIC2. U jedné probandky polského původu jsme prokázali současnou přítomnost mutací v obou vyšetřovaných genech. Další dva probandi byli heterozygoty pro jednu mutaci, a to v *ATP8B1* (Polák) nebo v *ABCB11* (Češka, u které byla ataka cholestázy vyprovokována podáním kontraceptiva). U zbývajících pěti kandidátů jsme v genech *ATP8B1* a *ABCB11* žádné mutace nenalezli, což však nevylučuje přítomnost defektů v běžně neanalyzovaných intronech a (v případě genu *ATP8B1* dosud neznámých) regulačních oblastech. Přehled nalezených mutací je uveden v tabulce 2.

DALŠÍ FENOTYPY DEFICITU BILIÁRNÍ SEKRECE FOSFOLIPIDŮ

Mutace, které vedou ke snížení avšak nikoliv k úplné ztrátě schopnosti vylučovat do žluči fosfolipidy, mohou kromě těhotenské intrahepatální cholestázy vyvolat i různě rychle progredující **chronické jaterní onemocnění s mírnou trvalou či intermitentní cholestázou** (29). Variabilita fenotypu se může projevit i v rámci postižení jedné rodiny či osoby (34). Patogeneze onemocnění spojených s mutacemi v *ABCB4* není zcela objasněna. Snížený obsah fosfolipidů ve žluči vede ke zvýšení toxicity žluči, což se u *Mdr2* ^{-/-} myši projevuje jako jaterní léze kombinovaná s aseptickou cholangitidou připomínající primární sklerózující cholangitidu (24, 26). Pacienti s oběma mutovanými alelami genu *ABCB4* mají obvykle závažnější fenotyp než nosiči pouze jedné mutované alely, u kterých byly popsány spíše mírné nebo podmíněné fenotypy (např. těhotenská či hormonálně indukovaná cholestáza). Část symptomatických heterozygotů tvořili příbuzní nemocných se závažným fenotypem. Histologicky bývá na počátku onemocnění přítomna portální fibróza s minimální zánětlivou celulizací, která může progredovat až do obrazu jaterní cirhózy. Protein MDR3 je v kanalikulární membráně hepatocytů imunohistologicky detekovatelný.

Významným projevem částečného deficitu *ABCB4* je **familiární cholesterolová cholelitiáza** z nedostatku žlučových fosfolipidů označovaná jako *Gallbladder disease 1* (OMIM #600803) nebo též *Low Phospholipid Associated Cholelithiasis (LPAC)* (35, 36). Vznik cholelitiázy je výsledkem nedostatečné transportní kapacity žluči pro cholesterol.

Závažným podmíněným fenotypem je **hormonálně indukovaná intrahepatální cholestáza** vyvolaná těhotenstvím (viz dále) nebo kontraceptivy (37).

Na našem pracovišti jsme přítomnost mutací alespoň v jedné alele genu *ABCB4* našli u pěti českých žen, u kterých se jejich onemocnění manifestovalo jako kontraceptivy indukovaná cholestáza a které splňovaly klinická diagnostická kritéria LPAC publikovaná Rosmorducem a Pouponem (38).

INTRAHEPATÁLNÍ TĚHOTENSKÁ CHOLESTÁZA

Intrahepatální těhotenská cholestáza (ICP – intrahepatic cholestasis of pregnancy, OMIM #147480) postihující v Evropě kolem 1 % gravidit je charakterizována vznikem cholestázy obvykle ve 3. trimestru gravidity bez známek jaterní nemoci v předchorobí. Typickým příznakem je pruritus, který se s pokračující graviditou stupňuje. Laboratorním diagnostickým kritériem je zvýšená hladina sérových žlučových kyselin nad 40 $\mu\text{mol/l}$. Současně bývá zvýšena aktivita jaterních aminotransferáz. V těžších případech dochází i k elevaci bilirubinu a cca u 10–15 % postižených žen i k vzestupu aktivity γGT . ICP způsobuje fetální distres, předčasný porod nezralého plodu či dokonce intrauterinní odumření plodu (39). Léčba kyselinou ursodeoxycholovou vede ke snížení pruritu, zlepšení laboratorního nálezu a dokonce i ke snížení rizika předčasného porodu a úmrtí plodu (40–44). Jaterní testy se spontánně normalizují bezprostředně po porodu (39). U některých žen s ICP byly nalezeny heterozygotní mutace v genu *ABCB4* (34, 45–47). Předpokládá se, že 50% exprese proteinu MDR3 za normálních okolností stačí k zajištění biliární sekrece a teprve při extrémní hormonální zátěži dojde k manifestaci preexistující poruchy. Byla popsána i asociace ICP s mutacemi v *ATP8B1* (48, 49).

FAMILIÁRNÍ HYPERBILIRUBINÉMIE

Bilirubin je konečným produktem degradace hemu. Hlavními zdroji hemu jsou erytrocyty a buňky erythropoetické řady. Hlavními producenty bilirubinu jsou makrofágy ve slezině a v křetvorné kostní dřeni. Nekonjugovaný ve vodě prakticky nerozpustný bilirubin se váže na albumin, ze kterého je v játrech vychytáván hepatocyty. Po disociaci vazby na albumin je bilirubin importován do hepatocytů. V jejich cytosolu se váže na proteiny ze skupiny glutathion-S-transferáz označované souhrnným názvem ligandin. Následuje konjugace se dvěma molekulami kyseliny glukuronové, která se odehrává v lumen endoplazmatického retikula za katalýzy uridindifosfátglukosiduronát bilirubin glukuronosyltransferázou UGT1A1 (EC 2.4.1.17).

Gen *UGT1A1* lokalizovaný v komplexním genovém lokusu *UGT1A* kóduje jediný pro bilirubin specifický konjugacíni enzym UGT1A1. Konjugovaný ve vodě rozpustný bilirubin je zatím neznámým mechanismem exportován z lumen endoplazmatického retikula zpět do cytosolu, odkud migruje ke žlučovému pólu hepatocytu. Ze žlučového pólu je konjugovaný bilirubin aktivně secernován do žluči působením kanikulárního ABC transportéru *ABCC2/MRP2* fungujícího jako exportní pumpa multivalentních organických aniontů. Ve střevě je konjugovaný bilirubin dekonjugován, zčásti resorbován a zčásti dále degradován působením bakteriální střevní flóry.

Na základě biochemického vyšetření je možné rozlišovat převážně nekonjugované žloutenky vyvolané buď nadprodukcí bilirubinu při hemolýze, nebo sníženou rychlostí jaterní konjugace a převážně konjugované žloutenky, jejichž vyvolávající příčinou je onemocnění jaterního parenchymu, intrahepatální cholestáza nebo obstrukce žlučových cest. Dědičné převážně nekonjugované hyperbilirubinémie jsou vyvolány mutacemi v genu pro UGT1A1 a zahrnují Crigler-Najjarův syndrom I. a II. typu a benigní hyperbilirubinémii Gilbertova typu. Dědičné převážně konjugované hyperbilirubinémie zahrnují Dubin-Johnsonův a Rotorův syndrom. Jejich význam je především diferenciatně diagnostický.

Dubin-Johnsonův syndrom (DJS)

Dubin-Johnsonův syndrom (DJS, OMIM #237500) je vzácná benigní autozomálně recesivní konjugovaná hyperbilirubinémie. Genetickou příčinou DJS jsou mutace v genu *ABCC2/MRP2* (50). Gen *ABCC2* je lokalizován na dlouhém raménku 10. chromosomu (10q24), zaujímá 45 kb a sestává

z 32 protein kódujících exonů. Protein *ABCC2/MRP2* patří do podrodiny C rodiny ABC transportérů. Exprese genu je řízena proximálním promotorem v délce cca 1500 bp (51).

Pro klinický obraz DJS je charakteristický kolísavý ikterus sklér a někdy i kůže bez dalších příznaků. Hladina celkového bilirubinu se pohybuje kolem 100 $\mu\text{mol/l}$ přičemž více než 50 % připadá na přímý bilirubin (52, 53). Ostatní laboratorní nálezy včetně odpadu celkových porfyrinů jsou normální, avšak izomer I koproporfyriu představuje více než 50 % vylučovaného koproporfyriu (54). Vylučování bromsulfoftaleinu do žluči po i.v. podání je zpomaleno a v 45. minutě po podání dochází k opětovnému vzestupu jeho koncentrace (55). Obdobnou kinetiku jako bromsulfoftalein mají indocyaninová zeleň a další organické anionty včetně radiofarmak používaných k cholelscintigrafii, takže vizualizace jater i plnění žlučnicku jsou opožděny (56–58). Jaterní histologie je normální s výjimkou akumulace tmavého melanin-like pigmentu s výraznou autofluorescencí v hepatocytech. Pigment, jehož chemické složení není známo, dává pozitivní PAS reakci a redukuje amoniakální roztok stříbra (Masson-Fontanova reakce), avšak na rozdíl od melaninu neredukuje neutrální roztok stříbra. Byly dokumentovány i případy DJS bez pigmentace jater (59, 60). Imunohistologicky lze ve většině případů prokázat absenci proteinu *ABCC2* v kanikulární membráně hepatocytů (61). Výjimečně může být mutovaný nefunkční protein *ABCC2* normálně exprimován (62).

Rotorův syndrom (RS)

Rotorův syndrom (RS, OMIM #237540) je velmi vzácná autozomálně recesivně dědičná forma převážně konjugované žloutenky, která je klinickým a základním laboratorním vyšetřením neodlišitelná od DJS. Stejně jako u DJS je převážujícím vylučovaným koproporfyriinem izomer I. Na rozdíl od DJS je odpad celkových porfyrinů v moči zvýšen a poměr izomeru I koproporfyriu k izomeru III bývá nižší než u DJS (63). Vylučování aniontových barviv játry je pomalejší než u DJS a nedochází k opětovnému vzestupu jejich koncentrace (64). Při cholelscintigrafii se nezobrazí ani játra ani žlučnick a zobrazení žlučnicku bylo pozorováno teprve po řadě hodin (56, 65, 66). Jaterní histologie je zcela normální. Příčina RS není známa. Výsledky studie Hřebíčka et al. (67) ukázaly normální strukturu genu *ABCC2* i normální expresi proteinu *MRP2*.

Na našem pracovišti bylo pro izolovanou převážně konjugovanou (13 kandidátů) či smíšenou (dva kandidáti) hyperbilirubinémii vyšetřeno celkem 15 nositelů této metabolické odchylky. U jednoho českého a jednoho řeckého postiženého jsme na molekulární úrovni potvrdili diagnózu DJS. U dvou jedinců původem z České republiky a USA se smíšenou převážně nekonjugovanou žloutenkou, kdy sérové koncentrace přímého bilirubinu dosahovaly pouze 20 až 50 % koncentrace celkového bilirubinu, byla zjištěna současná přítomnost mutací typických pro DJS a Gilbertův syndrom. Pro tento typ smíšené žloutenky odlišný od DJS a RS jsme navrhli název duální hereditární žloutenka (68). U zbývajících jedenácti kandidátů původem z České republiky (2×), Slovenské republiky (1×), Ukrajiny (1×), Filipín (1×) a Saúdské Arábie (šest probandů ze tří rodin) nebyly v genu *ABCC2* detekovány žádné mutace a v kontextu s dalšími klinickými a laboratorními nálezy byla stanovena konečná diagnóza RS. Objasnění molekulární podstaty tohoto posledního klasického syndromu v hepatologii, jehož příčina je dosud neznámá, je předmětem naší právě dokončované mapovací studie.

Zkratky

ABCBn	– ATP-binding cassette protein třídy B, typ n
ABCC2	– ATP-binding cassette protein třídy C, typ 2
ATP8B1	– ATPáza I. třídy, typ 8B, člen 1
BRIC	– benigní rekurentní intrahepatální cholestáza
BSEP	– bile salt export pump
DJS	– Dubin-Johnsonův syndrom

FIC1	– familial intrahepatic cholestasis 1 protein
FXR	– farnesoid X-activated receptor
γ GT	– gamma-glutamyltransferáza
ICP	– idiopathic cholestasis of pregnancy
LPAC	– low phospholipid associated cholelithiasis
LpX	– lipoprotein X
<i>Mdr2</i>	– myší ortholog lidského MDR3
MDR3	– multidrug resistance protein 3
MRP2	– multidrug resistance-associated protein 2
PFIC	– progresivní intrahepatální familiární cholestáza
RS	– Rotorův syndrom
RXR	– retinoid X-receptor
UGT1A1	– uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1

LITERATURA

- van Mil SW, Houwen RH, Klomp LW. Genetics of familial intrahepatic cholestasis syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 449–463.
- Carlton VE, Pawlikowska L, Bull LN. Molecular basis of intrahepatic cholestasis. *Ann Med* 2004; 36: 606–617.
- Chowdhury JR, Wolkoff AW, Chowdhury NR, Arias IM. Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8 ed. New York: McGraw Hill 2001; 3063–3101.
- Elferink RP, Groen AK. The mechanism of biliary lipid secretion and its defects. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 59–74, vi.
- Jansen PL, Muller M. Genetic cholestasis: lessons from the molecular physiology of bile formation. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 233–238.
- Thompson R, Strautnieks S. BSEP: function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 545–550.
- Kalicinski PJ, Ismail H, Jankowska I, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 307–311.
- Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease. Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117: 112–124.
- Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998; 18: 219–224.
- Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40: 27–38.
- Ujhazy P, Ortiz D, Misra S, et al. Familial intrahepatic cholestasis 1: studies of localization and function. *Hepatology* 2001; 34: 768–775.
- Paulusma CC, Groen A, Kunne C, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology* 2006; 44: 195–204.
- van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, Houwen RH. FIC1 disease: a spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 535–544.
- Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998; 20: 233–238.
- Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, et al. The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem* 1998; 273: 10046–10050.
- Jansen PL, Muller M. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. *Gut* 2000; 47: 1–5.
- Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Suchy FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem* 2001; 276: 28857–28865.
- Davis RA, Miyake JH, Hui TY, Spann NJ. Regulation of cholesterol-7 α -hydroxylase: BAREly missing a SHP. *J Lipid Res* 2002; 43: 533–543.
- Knisely AS, Strautnieks S, Meier Y, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years old with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006; 44: 478–486.
- Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS, Byrne JA, Thompson RJ, Finegold MJ. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr* 2007; 150: 556–559.
- Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008; 134: 1203–1214.
- de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 282–287.
- Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP, et al. Homozygous disruption of the murine *mdr2* P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell* 1993; 75: 451–462.
- Mauad TH, van Nieuwkerk CM, Dingemans KP, et al. Mice with homozygous disruption of the *mdr2* P-glycoprotein gene. A novel animal model for studies of nonsuppurative inflammatory cholangitis and hepatocarcinogenesis. *Am J Pathol* 1994; 145: 1237–1245.
- Smith AJ, de Vree JM, Ottenhoff R, Oude Elferink RP, Schinkel AH, Borst P. Hepatocyte-specific expression of the human MDR3 P-glycoprotein gene restores the biliary phosphatidylcholine excretion absent in *Mdr2* (-/-) mice. *Hepatology* 1998; 28: 530–536.
- Fickert P, Fuchsbichler A, Wagner M, et al. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in *Mdr2* (*Abcb4*) knockout mice. *Gastroenterology* 2004; 127: 261–274.
- Elferink RP, Ottenhoff R, van Marle J, Frijters CM, Smith AJ, Groen AK. Class III P-glycoproteins mediate the formation of lipoprotein X in the mouse. *J Clin Invest* 1998; 102: 1749–1757.
- Oude Elferink RP, Paulusma CC. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflugers Arch* 2007; 453: 601–610.
- Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120: 1448–1458.
- van Ooteghem NA, Klomp LW, van Berge-Henegouwen GP, Houwen RH. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol* 2002; 36: 439–443.
- Floreani A, Molaro M, Mottes M, et al. Autosomal dominant benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) unlinked to 18q21 and 2q24. *Am J Med Genet* 2000; 95: 450–453.
- van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004; 127: 379–384.
- Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006; 43: 51–53.
- Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1037–1042.
- Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. *Mdr3* gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1459–1467.
- Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003; 125: 452–459.
- Ganne-Carrie N, Baussan C, Grando V, Gaudelus J, Cresteil D, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 revealed by oral contraceptive pills. *J Hepatol* 2003; 38: 693–694.
- Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 29.
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012–1021.
- Berkane N, Cocheton JJ, Brehier D, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective study of 19 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 941–946.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399–1405.

42. **Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L.** Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894–901.
43. **Zapata R, Sandoval L, Palma J, et al.** Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25: 548–554.
44. **Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L.** Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006; 34: 383–391.
45. **Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, et al.** Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1209–1217.
46. **Gendrot C, Bacq Y, Brechot MC, Lansac J, Andres C.** A second heterozygous MDR3 nonsense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40: e32.
47. **Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1649–1653.
48. **Mullenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, et al.** ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40: e70.
49. **Painter JN, Savander M, Ropponen A, et al.** Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 435–439.
50. **Paulusma CC, Oude Elferink RP.** The canalicular multispecific organic anion transporter and conjugated hyperbilirubinemia in rat and man. *J Mol Med* 1997; 75: 420–428.
51. **Stockel B, Konig J, Nies AT, Cui Y, Brom M, Keppler D.** Characterization of the 5'-flanking region of the human multidrug resistance protein 2 (MRP2) gene and its regulation in comparison with the multidrug resistance protein 3 (MRP3) gene. *Eur J Biochem* 2000; 267: 1347–1358.
52. **Dubin IN.** Chronic idiopathic jaundice; a review of fifty cases. *Am J Med* 1958; 24: 268–292.
53. **Shani M, Seligsohn U, Gilon E, Sheba C, Adam A.** Dubin-Johnson syndrome in Israel. I. Clinical, laboratory, and genetic aspects of 101 cases. *Q J Med* 1970; 39: 549–567.
54. **Wolkoff AW, Cohen LE, Arias IM.** Inheritance of the Dubin-Johnson syndrome. *N Engl J Med* 1973; 288: 113–117.
55. **Erlinger S, Dhumeaux D, Desjeux JF, Benhamou JP.** Hepatic handling of unconjugated dyes in the Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 1973; 64: 106–110.
56. **Bar-Meir S, Baron J, Seligson U, Gottesfeld F, Levy R, Gilat T.** ^{99m}Tc-HIDA cholescintigraphy in Dubin-Johnson and Rotor syndromes. *Radiology* 1982; 142: 743–746.
57. **Bujanover Y, Bar-Meir S, Hayman I, Baron J.** ^{99m}Tc-HIDA cholescintigraphy in children with Dubin-Johnson syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2: 311–312.
58. **Artiko V, Obradovic VV, Kostic K, Petrovic N, Markovic S, Popovic O.** Cholescintigraphy in Dubin-Johnson syndrome. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 1999; 2: 83–84.
59. **Arias IM.** Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells. *Am J Med* 1961; 31: 510–518.
60. **Shieh CC, Chang MH, Chen CL.** Dubin-Johnson syndrome presenting with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child* 1990; 65: 898–899.
61. **Kartenbeck J, Leuschner U, Mayer R, Keppler D.** Absence of the canalicular isoform of the MRP gene-encoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. *Hepatology* 1996; 23: 1061–1066.
62. **Mor-Cohen R, Zivelin A, Rosenberg N, Shani M, Muallem S, Seligsohn U.** Identification and functional analysis of two novel mutations in the multidrug resistance protein 2 gene in Israeli patients with Dubin-Johnson syndrome. *J Biol Chem* 2001; 276: 36923–36930.
63. **Wolkoff AW, Wolpert E, Pascasio FN, Arias IM.** Rotor's syndrome. A distinct inheritable pathophysiologic entity. *Am J Med* 1976; 60: 173–179.
64. **Wolpert E, Pascasio FM, Wolkoff AW, Arias IM.** Abnormal sulfobromophthalein metabolism in Rotor's syndrome and obligate heterozygotes. *N Engl J Med* 1977; 296: 1099–1101.
65. **Fretzayas AM, Garoufi AI, Moutsouris CX, Karpathios TE.** Cholescintigraphy in the diagnosis of Rotor syndrome. *J Nucl Med* 1994; 35: 1048–1050.
66. **Fretzayas AM, Stavriniadis CS, Koukoutsakis PM, Sinaniotis CA.** Diagnostic approach of Rotor syndrome with cholescintigraphy. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 635–636.
67. **Hrebicek M, Jirasek T, Hartmannova H, et al.** Rotor-type hyperbilirubinaemia has no defect in the canalicular bilirubin export pump. *Liver Int* 2007; 27: 485–491.
68. **Cebecauerova D, Jirasek T, Budisova L, et al.** Dual hereditary jaundice: simultaneous occurrence of mutations causing Gilbert's and Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 2005; 129: 315–320.
69. **Byrne JA, Strautnieks SS, Ihrke G, et al.** Missense mutations and single nucleotide polymorphisms in ABCB11 impair bile salt export pump processing and function or disrupt pre-messenger RNA splicing. *Hepatology* 2009; 49: 553–567.
70. **Treepongkaruna S, Gaensan A, Pienvichit P, et al.** Novel ABCB11 mutations in a Thai infant with progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4339–4342.
71. **Lang C, Meier Y, Stieger B, et al.** Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 47–60.

Katetrizační ablace fibrilace síní

Petr Peichl, Robert Čihák, Dan Wichterle, Josef Kautzner

Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika kardiologie

SOUHRN

Katetrizační ablace se během posledních let stala metodou volby pro pacienty s paroxysmální či perzistující fibrilací síní, která vede k výrazným obtížím a je rezistentní na medikamentózní léčbu. Základním cílem výkonu je elektrická izolace plicních žil od svaloviny levé síně, protože fibrilace síní je u většiny nemocných spouštěna z arytmogenních ložisek umístěných právě ve svalovině plicních žil. U pacientů s perzistující či chronickou formou arytmie bývá izolace doplněna o modifikaci arytmogenního substrátu v síňové svalovině – většinou ve formě přídavných linárních lézí. Účinnost výkonu v odstranění fibrilací síní se pohybuje v rozmezí 70–90 % v závislosti na studované populaci, použité technice a metodě sledování po zákroku. I přes výrazný pokrok se jedná o komplexní výkon, který je spojen s rizikem závažných komplikací, a proto by mělo být jeho provádění vyhrazeno pro specializovaná pracoviště.

Klíčová slova: fibrilace síní, katetrizační ablace.

SUMMARY

Peichl P., Čihák R., Wichterle D., Kautzner J. Catheter ablation in atrial fibrillation

During the last years catheter ablation has become the treatment of choice for patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation that is symptomatic and resistant to pharmacologic therapy. The cornerstone of the procedure is complete electrical isolation of pulmonary veins that is achieved by creation of series of lesions in the pulmonary vein adjacent atrial tissue. In patients with persistent or permanent atrial fibrillation the isolation is accompanied by more extensive modification of arrhythmogenic substrate within the atria. The success rate in prevention of recurrences of atrial fibrillation ranges between 70–90%. Despite the significant progress catheter ablation of atrial fibrillation remains a complex procedure that is associated with the risk of severe complications.

Key words: atrial fibrillation, catheter ablation.

Pe.

Čas Lék čes 2011; 150: 14–19

ÚVOD

Fibrilace síní (FS) je nejčastější tachyarytmie, která postihuje 1–2 % celkové populace. V současnosti touto arytmií trpí více než 6 milionů obyvatel Evropy. Podle odhadů by měl výskyt FS v následujících 50 letech stoupnout na dvojnásobek, a to zejména v důsledku stárnutí populace (1). Pacienti s paroxysmální nebo perzistující formou FS mají obvykle výrazně sníženou kvalitu života. Mezi hlavní příznaky patří palpitace, námahová dušnost, únava. Vedle symptomatologie jsou pacienti s FS ohroženi tromboembolickými komplikacemi a je u nich vyšší riziko vzniku srdečního selhání a úmrtí (2).

Základními pilíři terapie FS jsou léčba základního onemocnění, prevence tromboembolických příhod, kontrola srdeční frekvence a kontrola rytmu. U části pacientů s FS postačuje antitrombotická léčba a kontrola srdeční frekvence. Kontrola frekvence však není vždy uspokojivá, někteří nemocní zůstávají symptomatictí i při FS s vyrovnanou odpovědí komor, nebo preferují udržení sinusového rytmu. Současná antiarytmika mají však omezenou úspěšnost a jejich podávání je spojeno s rizikem nežádoucích účinků. Nejlépe to dokumentují studie porovnávací kontrolu rytmu a kontrolu frekvence u FS. Ze zpětné analýzy studie AFFIRM se ukázalo, že přítomnost sinusového rytmu je spojena s nižší mortalitou (o 53 %), zatímco podávání antiarytmik mortalitu zvyšuje

(o 49 %). Nežádoucí vliv antiarytmik tedy neutralizuje příznivý efekt udržení sinusového rytmu (3). Hledají se proto nové způsoby léčby, ať již medikamentózní nebo nemedikamentózní. Nejrozšířenější a neúčinnější metodou nemedikamentózní léčby FS je v současnosti katetrizační ablace. Tento přehled shrnuje současný pohled na postavení katetrizační ablace v léčbě FS a je doplněn o vlastní výsledky.

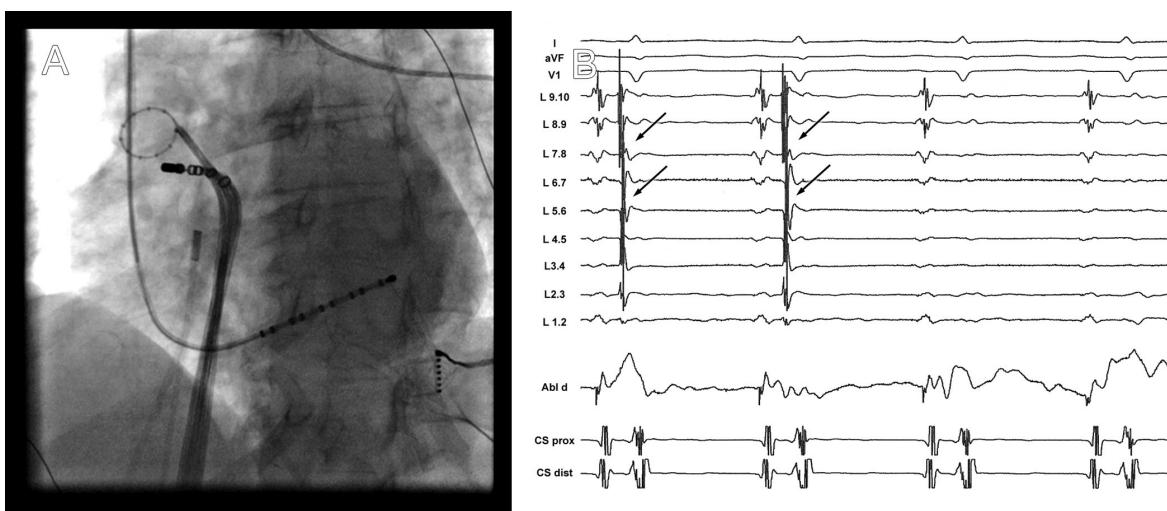
PRINCIP KATETRIZAČNÍ ABLACE FIBRILACE SÍNÍ

V minulosti bylo jedinou možností katetrizační léčby u pacientů s FS provedení neselektivní ablace AV uzlu a implantace kardiostimulátoru. I když lze takto odstranit symptomy a regulovat srdeční frekvenci, řada nemocných byla následně dependentní na kardiostimulaci. Ta může vést u nemocných s porušenou systolickou funkcí levé komory k dalšímu zhoršování, a to v souvislosti s elektromechanickou dyssynchronií navozenou stimulací pravé komory. Přetváření arytmie v síních znamená přetváření rizika tromboembolismu a určité zhoršení hemodynamiky v důsledku chybění síňového příspěvku k diastolickému plnění komor.

Proto se soustředila velká pozornost na rozvoj techniky, která by účinně zasáhla do patofyziologických mechanismů FS a vedla k dlouhodobému udržení sinusového rytmu. Revolučním krokem v tomto smyslu byla operace MAZE („bludiště“) amerického kardiochirurga Jamese Coxeho, která byla navržena počátkem devadesátých let 20. století. Jejím principem bylo vytvoření série incizí ve svalovině síní tak, aby bránily kroužení mnohočetných reentry okruhů a současně dovolily průchod elektrického vzruchu ze sinusového k síňokomorové

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Petr Peichl, Ph.D.
Klinika kardiologie IKEM
Víteňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: pepi@medicon.cz



Obr. 1. A. Rentgenogram zachycující cirkulární katétr (Lasso) v pravé horní plicní žíle a ablační katétr u jejího ostia. V dolní části obrázku je multipolární katétr zavedený v koronárním sinu. B. Elektrogramy v okamžiku dosažení elektrické izolace plicní žíly. V záznamech z cirkulárního katétru umístěného v plicní žíle je v prvních dvou stazích přítomna elektrická aktivita (šipka), která následně po izolaci vymizí.

vému uzlu (tj. jediná správná cesta jako v bludišti). Úspěšnost výkonu v udržení sinusového rytmu byla velmi dobrá a dosahovala 90 %. Nicméně vzhledem ke složitosti a možným závažným komplikacím nedoznal tento zákrok v navrhované podobě většího rozšíření. Nastartoval však snahy o nalezení nových metod nemedikamentózní léčby FS.

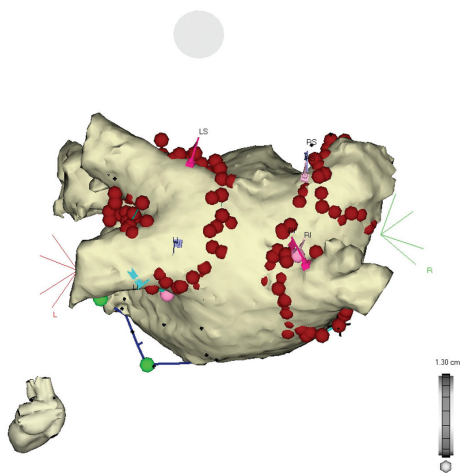
První katetrizační výkony prováděné selektivně pro FS v polovině devadesátých let 20. století se snažily napodobit schéma chirurgických lézí při proceduře MAZE. S použitím tehdejších katétrů to bylo velmi obtížné a první výkony byly provázeny četnými komplikacemi. Skupina z Bordeaux v čele s Michele Haissaguerre si však jako první při těchto výkonech povšimla, že FS bývá spouštěna z fokálního zdroje (tj. jediného ložiska, které vydává rychlé elektrické vzruchy a dokáže „rozfibrilovat“ obě srdeční síně) (4). Tito autoři později prokázali, že tato ektopická ložiska se nacházejí nejčastěji v myokardu, který obklopuje plicní žíly. Současně demonstrovali, že katetrizační ablace těchto ložisek může zcela odstranit paroxysmy FS. Tato fokální ablace se začala zpočátku provádět jen u vybraných nemocných, kteří měli dokumentován počátek FS ve vazbě na supraventrikulární extrasystoly. Brzy se ukázalo, že tento přístup má celou řadu nevýhod – jednak se ektopické ložisko v průběhu výkonu nemusí projevit, jednak aplikace radiofrekvenční energie uvnitř plicních žil je spojena s rizikem vzniku stenózy plicní žíly. Proto byla navržena technika tzv. **segmentární izolace plicních žil**. Při ní se do plicní žíly zavádí cirkulární katétr s malými elektrodami (pro podobu s lasem používá firma Biosense Webster chráněnou značku Lasso), který snímá elektrické potenciály z jejího obvodu (obr. 1). Série bodových ablací v ústí plicní žíly má za cíl úplné přerušení vedení elektrických impulzů mezi žílou a levou srdeční síní. Takto zůstanou spouštěcí ektopická ložiska izolována a nemohou již dále uchvátit svalovinu síně. Paralelně se rozvíjela technika **obkružující ablace ústí plicních žil**, která byla navržena v Itálii Carlem Papponem (5). Jejím principem bylo použití elektroanatomického mapovacího systému k trojrozměrné rekonstrukci levé síně a ústí plicních žil s následným anatomickým obkroužením ostií všech plicních žil sérií ablačních lézí. Použití trojrozměrných map zjednodušilo výkon a dovolilo jeho rozšíření do řady dalších center. Také účinnost této metody (6) byla vyšší, protože výsledkem ablace je vedle eliminace spouštěcích ložisek v ústí plicních žil i modifikace substrátu pro udržení FS. Postupně byly vypracovány různé varianty této metody, z nichž nejčastější je kombinace s použitím cirkulárního katétru k průkazu skutečné elektrické izolace plicních žil. V sou-

časné době je tedy u pacientů s paroxysmální FS nejčastěji používanou technikou obkružující ablace plicních žil s dosažením jejich elektrické izolace.

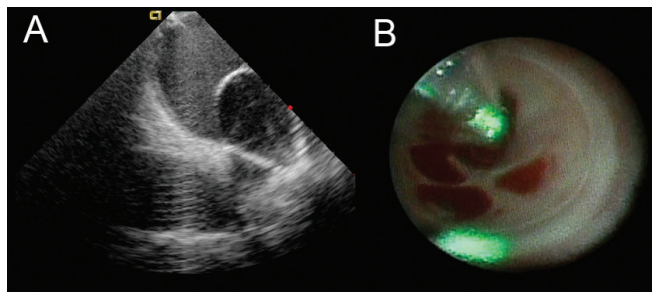
Postupně se ukázalo, že u nemocných s perzistující formou FS sama obkružující izolace plicních žil nestačí. Při dlouhodobém přetrvávání FS totiž dochází k elektrické a morfologické remodelaci, která dále přispívá k jejímu udržení („fibrilace síní plodí fibrilaci“). Je známo, že čím déle arytmie trvá, tím obtížněji ji lze přerušit pomocí kardioverze. Morfologické změny ve svalovině síní zvyšují anizotropii elektrického vedení a vytvářejí substrát pro udržení FS. Proto nestačí provést prostou izolaci plicních žil, ale je nezbytné doplnit výkon o modifikaci tohoto „arytmogenního substrátu“. To znamená vytvoření série dalších lineárních lézí (tedy jistá obdoba operace MAZE) nebo ložiskové ablace v místech s vysoce frakcionovanými elektrogramy v průběhu FS (narušení okruhů reentry). Cílem těchto ablací je nastolení sinusového rytmu či „organizace“ FS, kdy se velmi rychlá a chaotická aktivace v síních zpomalí a uspořádá do pravidelné síně tachykardie. V takovém případě lze pomocí moderních trojrozměrných systémů přesně zmapovat okruh reentry, který zodpovídá za šíření arytmie, a ablací zasáhnout v kritickém místě. Čím déle FS trvá, tím obtížnější je její odstranění a často je k tomu zapotřebí několika opakovaných výkonů. Katetrizační ablace pro dlouhodobě perzistující FS proto patří v současné době mezi nejobtížnější výkony.

POUŽITÍ NOVÝCH TECHNOLOGIÍ

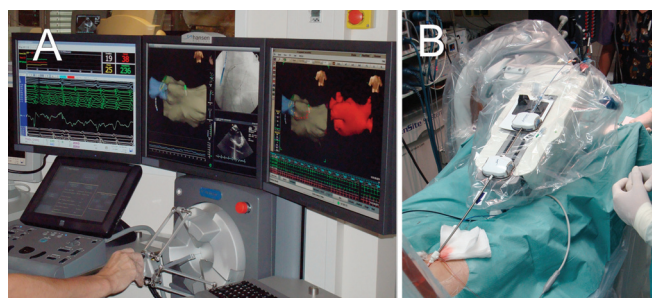
Vzhledem k technické náročnosti výše uvedených výkonů se neustále rozvíjejí nové techniky, které mají za cíl zjednodušení a zvýšení bezpečnosti. Velkým přínosem je používání zobrazovacích metod, jako je intrakardiální echokardiografie nebo implementace anatomických obrazů levé síně a plicních žil, získaných pomocí CT angiografie nebo magnetické rezonance (obr. 2). Ty dovolují zobrazení individuální anatomie plicních žil a vedou ke zlepšení účinnosti a bezpečnosti výkonu. Nové ablační katétrů s hrotem proplachovaným fyziologickým roztokem umožnily aplikaci většího množství radiofrekvenčního proudu, a tak provedení větších lézí bez rizika nasedající trombózy. K rychlejšímu vytvoření obkružujících ablačních lézí byly vyvinuty speciální balonkové katétrů, které se zaklíní v ústí plicní žíly a dovolí aplikaci určité energie po celém obvodu žíly. Zkouší se použití mrazení (kryobalónek), fokusovaného ultrazvuku nebo laseru. Některé současné systémy dovolují dokonce zavedení endoskopu do levé sr-



Obr. 2. CT angiogram levé srdeční síně a plicních žil, který je integrován s trojrozměrnou elektroanatomickou mapou levé srdeční síně získanou pomocí mapovacího systému (CARTO, Biosense Webster). To umožňuje provádět katetrizační ablaci okolo ostií plicních žil s přesnou znalostí jejich anatomie. Místa aplikace radiofrekvenční energie jsou označena tmavě červenými body.



Obr. 3. Ukázka balonkového katétru, který umožňuje aplikace laserové energie do antra plicní žíly
A. Zobrazení balonkového katétru umístěného v levostranných plicních žilách pomocí intrakardiální echokardiografie během ablace.
B. Obrázek z endoskopu umístěného uvnitř balonku, který ukazuje vnitřek ostia plicních žil s odstupy žilních větví. Zelenou barvou je označeno místo ablace.



Obr. 4. Systém pro robotickou ablaci (Hansen-Medical)
A. Ovládací panel robotického systému, který je umístěn mimo katetrizační sál.
B. Rameno robotického systému, které řídí pomocí zavaděčů pohyb ablačního katétru uvnitř srdce pacienta.

deční síně a provádění katetrizační ablace pod zrakovou kontrolou (obr. 3). Jinou možností je použití cirkulárního katétru, který dovoluje aplikaci radiofrekvenční energie z elektrod umístěných na svém obvodu. Dosavadní zkušenosti prozatím jednoznačně neukazují, že by tyto nové systémy byly jednoznačně účinnější nebo levnější. Kromě toho lze použít pouze u pacientů s paroxysmální formou FS, u kterých lze předpokládat dominantní roli spouštěcích ložisek v plicních žilách.

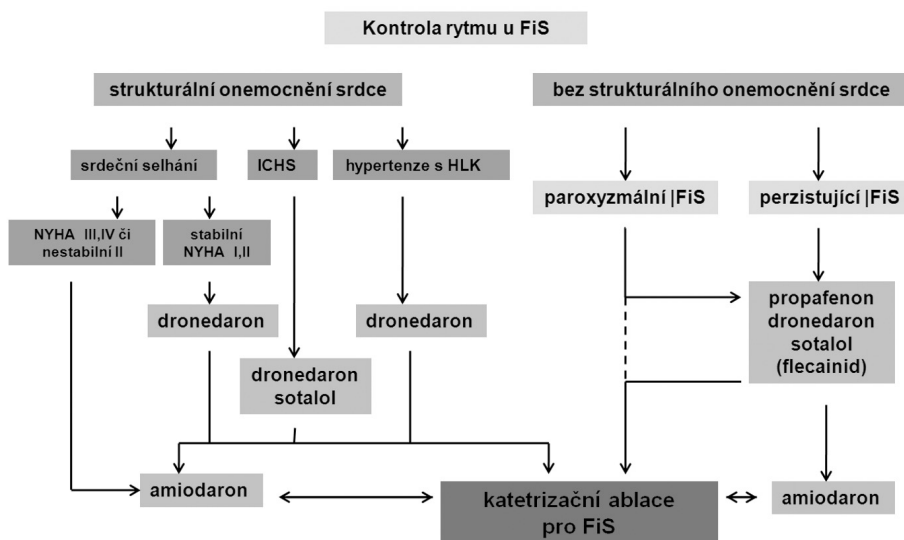
Další možností je zpřesnění a zjednodušení manipulace ablačního katétru pomocí robotické navigace. V současné době jsou k dispozici dva odlišné systémy. V prvním případě (systém Sensei, Hansen Medical) je konvenční katétr řízen pomocí dvou metalických ohebných zavaděčů, jejichž pohyb je ovládán s vysokou přesností pomocí „joysticku“ umístěného na pracovní stanici ve vedlejší místnosti katetrizačního sálu. Vlastní manipulaci katétru zajišťuje speciální manipulační jednotka umístěná na katetrizačním stole (obr. 4). U druhého systému (Niobe II, Stereotaxis) je používán velmi měkký katétr s malým magnetem na konci, jehož pohyb je řízen změnami magnetického pole, které je generováno okolo hrudníku pacienta ze dvou velkých magnetů. Pohyb magnetů (a tím pohyb katétru) je ovládán opět pomocí joysticku v ovládací místnosti.

ÚSPĚŠNOST KATETRIZAČNÍ ABLACE A INDIKAČNÍ KRITÉRIA

V současné době jsou dostupné výsledky nejméně čtyř randomizovaných studií, které prokázaly, že u pacientů s paroxysmální či krátkodobě perzistující FS, u kterých selhala léčba jedním antiarytmikem, je katetrizační ablace účinnější než léčba jiným lékem (7–10). Obecně lze konstatovat, že úspěšnost katetrizační ablace v dlouhodobém nastolení sinusového rytmu se pohybuje v rozmezí 70–90 % v závislosti na výběru pacientů, technice prováděného výkonu a délce a typu sledování pacientů po výkonu (11). Mnohem méně údajů existuje o úspěšnosti katetrizační ablace u dlouhodobě perzistující FS. Zcela chybí data o tom, zda je dlouhodobě udržení sinusového rytmu provázeno nižším výskytem komplikací, jako jsou mozkové příhody nebo srdeční selhávání. Podobně zatím neexistují údaje o příznivém vlivu katetrizační léčby na mortalitu.

Současné postavení katetrizačních ablací v léčbě FS odráží nedávno zveřejněná nová verze doporučení Evropské kardiologické společnosti (1) pro léčbu FS (obr. 5). U paroxysmální FS existuje poměrně dobrá evidence účinnosti katetrizační ablace, a proto je doporučeno ve třídě IIa s úrovní důkazů ve třídě A (tj. podpořeno randomizovanými studiemi). K ablaci jsou indikováni primárně pacienti se **symptomy**, u kterých není antiarytmická léčba účinná nebo žádoucí. Zatím není jednoznačně zodpovězena otázka, zda má být katetrizační ablace prováděna jako metoda první volby bez předchozí antiarytmické léčby. V tomto smyslu byla doposud publikována pouze jediná randomizovaná studie, i když její výsledky vyzněly pro ablaci příznivě (12). Dále prozatím nejsou důkazy o účinnosti katetrizační ablace u asymptomatických pacientů. Provedení ablace lze zvážit v případech, kdy se jedná o mladého pacienta a je podezření na tachykardickou kardiomyopatii. V případě srdečního selhání, dysfunkce levé komory srdeční a nekontrolovatelné odpovědi komor totiž dochází po katetrizační ablaci a úpravě srdečního rytmu ke zlepšení ejekční frakce levé komory (13). V klinické praxi je katetrizační ablace někdy vyhledávána pacienty, kteří jsou asymptomatictí a nechtějí dlouhodobě užívat antikoagulační léčbu. Dosud však chybí data o účinnosti katetrizační ablace v prevenci tromboembolických příhod. Proto by pacientovo přání vysadit antikoagulační léčbu *nemělo* být bráno v potaz jako indikační kritérium.

Mezi parametry, které významně ovlivňují úspěšnost výkonu, patří především rozměr levé síně. Výrazná dilatace levé síně (obvykle nad 50–55 mm) je obvykle spojena s elektrickou a mechanickou remodelací, která snižuje šanci na dlouhodobé udržení sinusového rytmu (14). Také anamnéza dlouhodobě se udržující **perzistující** FS zvyšuje riziko neúspěchu ablace (obvykle při trvání FS více než 2 roky). Naopak u pacientů s **paroxysmální** FS, u kterých se střídá arytmie se sinusovým rytmem, doba trvání obtíží úspěšnost výkonu neovlivňuje. Ve skupině starších pacientů (nad 70 let) uvádí různí



Obr. 5. Doporučené postupy pro léčbu fibrilace síní (upraveno dle 1)

autoři obdobnou účinnost katetrizační ablace a ani riziko periprocedurálních komplikací není uváděno významně vyšší (15).

Při zvažování indikace k ablaci bychom proto měli vzít v úvahu: 1. symptomy, 2. stadium onemocnění síní (typ FS, četnost a trvání FS, velikost síní), 3. přítomnost a závažnost základního srdečního onemocnění, 4. dosavadní způsob léčby a 5. volbu pacienta. Přínos ablace musí převážit nad možnými riziky komplikací. Protože úspěšnost a riziko komplikací úzce souvisí se zkušeností operátora a počtem prováděných výkonů, nová doporučení zdůrazňují, že ablace by měly být prováděny téměř výhradně ve specializovaných centrech.

POTENCIÁLNÍ KOMPLIKACE VÝKONU

Ablace pro FS patří k jednomu z nekomplexnějších výkonů v intervenční elektrofyziologii, a proto je četnost komplikací vyšší než u konvenčních výkonů. Riziko významnějších komplikací katetrizační ablace FS lze odhadovat na 6 % (16). Naštěstí jen malá část z nich zanechává trvalé následky (embolizační mozková příhoda, stenóza plicních žil, diafragmatická paréza). Ačkoliv jsou závažné komplikace v dnešní době méně časté, stále se jejich frekvence ve velkých registrech pohybuje okolo 4 % (17). Riziko úmrtí v příčinné souvislosti s výkonem (zpravidla při nerozpoznaném masivním krvácení, při pozdní tamponádě nebo po vzniku atrioezofageální fistule) je pravděpodobně kolem 0,1 %. Komplikace katetrizační ablace FS a možnosti jejich prevence byly recentně shrnuty v přehledu (18). Je nutné zdůraznit, že naprostá většina komplikací je rozpoznána a léčena bezprostředně při vlastním výkonu nebo během observace při navazující hospitalizaci. Pozdních komplikací se závažným průběhem po propuštění je minimum, ale tím více je třeba pomýšlet na příčinnou souvislost mezi jakýmkoliv akutními změnami zdravotního stavu a provedenou katetrizační ablací a včas konzultovat příslušné kardiocentrum. Platí to i pro nespecifické příznaky, jako jsou subfebrilie nebo horečky, schvácenost, kašel, atypické bolesti na hrudi nebo dysfagické potíže.

Specifickou komplikací ablace FS je vznik **pravidelných síniových tachykardií** po výkonu. Tyto arytmie se objevují u 3–50 % pacientů a jejich výskyt je častější, jestliže je součástí ablační strategie tvorba lineárních lézí (např. linie na stropě levé síně, od levostranných plicních žil k mitrálnímu anu-

lu) (19–21). Mechanismem těchto tachykardií je reentry (nejčastěji perimitrální reentry, reentry okolo ipsilaterálních plicních žil) se zónou pomalejšího vedení v oblasti nekompletní linie. Pravidelné síniové tachykardie vedou obvykle k rychlejší komorové odpovědi než FS a bývají proto hůře tolerovány a jsou rezistentní k medikamentózní léčbě. Nejvíce se objevují časně po výkonu a až v 50 % ustoupí do několika týdnů po zhojení lézí. Pokud přetrvávají déle, měla by být indikována reablace.

SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO VÝKONU

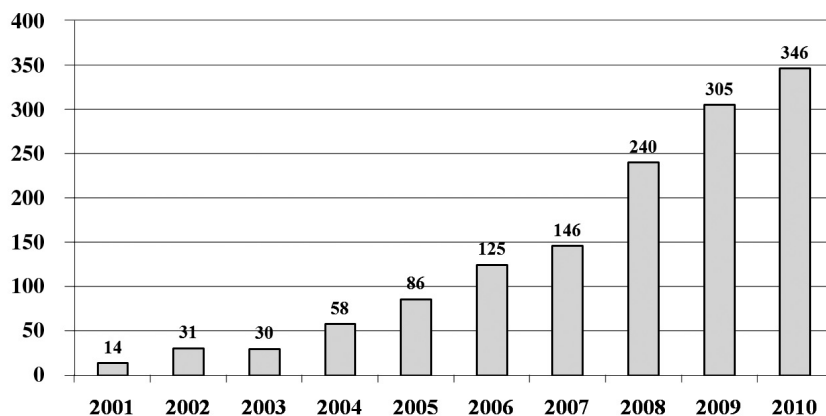
Selhání výkonu je v současné době definováno jako recidiva jakéhokoliv paroxysmu FS delšího než 30 sekund dokumentovaná v odstupu více než 2 měsíce po katetrizační ablací. Časně po výkonu (< 2 měsíce) dochází totiž k recidivě FS až u 45 % pacientů. Ačkoli je časná recidiva nezávislým prediktorem dlouhodobého neúspěchu, není indikací k časně reablací, protože až u 60 % těchto pacientů k dalším recidivám během dlouhodobého sledování nedochází.

Protože část epizod FS po předchozí ablací nemusí být spojena se symptomy, bývá klinický efekt ablace podstatně lepší než data získaná opakovaným monitorováním EKG. Proto je doporučováno (11), aby pacienti po ablací FS byli sledováni v tříměsíčních intervalech po dobu prvního roku a v šestiměsíčních intervalech po dobu druhého roku. Při všech ambulancních návštěvách má být získáno standardní EKG a pacienti by během prvního roku měli navíc absolvovat několikadenní kontinuální monitorování EKG (formou několika samostatných 24hodinových nebo 1–2 vícedenních „holterů“) nebo několikátýdenní monitorování pomocí epizodního záznamníku EKG.

Výše uvedené monitorování rekurencí arytmie je významné zejména tehdy, pokud sledujeme pacienta s hraničním tromboembolickým rizikem (CHADS₂ (22) nebo CHA₂DS₂-VASc skóre (23)) a uvažujeme o vysazení antikoagulační léčby. Vzhledem k chybějícím datům by rozhodování o dlouhodobé antikoagulační léčbě mělo být zatím založeno spíše na tromboembolickém profilu než na výsledku ablace FS. Jinými slovy, pacienti s vyšším rizikem tromboembolismu by měli být léčeni antikogulancii navzdory dokumentovanému přetrvávání sinusového rytmu. Není totiž možné vyloučit velmi pozdní recidivy FS i při příznivém vývoji během standardního 1–2letého intenzivního sledování po ablací (24). Ukončení antikoagulační léčby musí být individuálně zváženo s přihlédnutím k absolutní absenci arytmie, k reverzní remodelaci levé síně a eventuálně i k ověřené dostatečné vyprazdňovací funkci ouška levé síně.

ZKUŠENOSTI KLINIKY KARDIOLOGIE IKEM

První ablace fokálního zdroje spouštějícího FS byla na našem pracovišti provedena již v roce 1999. V roce 2001 jsme provedli jako první pracoviště v České republice katetrizační izolaci plicních žil. V průběhu let došlo k nárůstu počtu výkonů (obr. 6) a do konce roku 2010 to bylo celkem 1381 zákroků. V posledních 5 letech se stala katetrizační ablace FS jednoznačně nejčastějším ablačním výkonem pro srdeční arytmie. V roce 2003 jsme jako první pracoviště



Obř. 6. Přehled počtu katetrizačních ablací pro fibrilaci síní na Klinice kardiologie IKEM v Praze

Tab. 1. Přehled komplikací katetrizační ablace fibrilace síní od 3/2006 do 8/2010. (V tomto období bylo provedeno 1057 výkonů u 857 pacientů.)

Závažné komplikace	Četnost (%)
úmrť	0
atriozofageální píšťel	0
hemoperikard nebo tamponáda	0,3
pneumotorax	0,1
hemotorax	0,2
embolická mozková příhoda	0,2
AVB (implantace PM)	0,1
Méně závažné komplikace	
transitorní ischemická ataka	0,3
systémová infekce (léčba ATB)	0,2
AV píšťel v třísle	0,2
pseudoaneuryzma femorální tepny	0,5
perikarditida	0,1
jiné	0,2
celkem	3,3

v České republice použili k vedení výkonu intrakardiální echokardiografii, která dle našich zkušeností umožňuje minimalizovat riziko závažných komplikací. To dokumentuje souhrn komplikací z našeho pracoviště za poslední 4 roky (tab. 1). Naše pracoviště také jako první začalo rutinně provádět katetrizační ablaci FS pomocí robotického systému (Sensei, Hansen Medical). Účinnost tohoto systému lze demonstrovat na souboru 100 pacientů s paroxysmální FS, kteří podstoupili výkon v posledních 2 letech. Průměrná délka zákroku byla 225 ± 57 min a skiaskopický čas $12,9 \pm 6,8$ min. Při sledování 10 ± 5 měsíců bylo 86 % pacientů bez recidivy jakékoliv epizody FS delší než 30 sekund. Přibližně u pětiny pacientů však bylo nutné výkon zopakovat.

ZÁVĚR

Katetrizační ablace se během posledních let stala metodou volby pro pacienty s paroxysmální nebo perzistující FS, která vede k výrazným obtížím a je rezistentní na medika-

mentózní léčbu. Základním cílem výkonu je úplná elektrická izolace plicních žil od svaloviny levé síně, které je dosaženo vytvořením série lézí v proximálním segmentu plicních žil. U pacientů s perzistující nebo chronickou formou arytmie bývá izolace doplněna o další léze s cílem rozsáhlejší modifikace arytmogenního substrátu. Účinnost výkonu v odstranění FS se pohybuje v rozmezí 70–90 % v závislosti na studované populaci, typu FS, použité technice a metodě sledování po zákroku. I přes výrazný pokrok se stále jedná o komplexní výkon, který je spojen s rizikem závažných komplikací. Proto by mělo být jeho provádění vyhrazeno pro vysoce specializovaná pracoviště, která používají moderní technologie a provádějí velký objem těchto výkonů.

Zkratky

ATB – antibiotika
 AVB – AV blokáda
 FS – fibrilace síní
 PM – kardiostimulátor

LITERATURA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369–2429.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 114(7): e257–e354.
3. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109(12): 1509–1513.
4. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10): 659–666.
5. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102(21): 2619–2628.
6. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003; 108(19): 2355–2360.
7. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118(24): 2498–2505.
8. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 934–941.
9. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(11): 2340–2347.
10. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De SA, Zoppo F, Donnici G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27(2): 216–221.

11. **Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al.** HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Europace* 2007; 9(6): 335–379.
12. **Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al.** Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293(21): 2634–2640.
13. **Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al.** Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351(23): 2373–2383.
14. **Arya A, Piorkowski C, Sommer P, Bollmann A, Hindricks G.** Ablation of atrial fibrillation: patient selection, techniques, and the results. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2008; 19(2): 68–72.
15. **Traub D, Daubert JP, McNitt S, Zareba W, Hall B.** Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly: where do we stand? *Cardiol J* 2009; 16(2): 113–120.
16. **Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al.** Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111(9): 1100–1105.
17. **Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al.** Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3(1): 32–38.
18. **Peichl P, Mlčochova H, Čihák R, Kautzner J.** Selektivní katetrizační ablace fibrilace síní: potenciální komplikace výkonu a možnosti jejich prevence. *Interv Akut Kardiol* 2008; 7: 226–229.
19. **Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A.** Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: how to prevent and treat it? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(3): 298–301.
20. **Mesas CE, Pappone C, Lang CC, Gugliotta F, Tomita T, Vicedomini G, et al.** Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(5): 1071–1079.
21. **Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al.** C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104(24): 2886–2891.
22. **Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ.** Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864–2870.
23. **Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ.** Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2): 263–272.
24. **Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK.** Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 104(3): 366–372.

VÝZVA REDAKCE

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

Redakční rada Časopisu lékařů českých

Přehledový článek

Hyperglykémie a její kontrola u dospělých pacientů v intenzivní péči

¹Tomáš Kotulák, ¹Hynek Říha, ²Martin Haluzík

¹Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum
²III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Hyperglykémie u pacientů v kritickém stavu byla považována za odpověď organismu na stresovou reakci. Stresová hyperglykémie je důsledkem zvýšených hladin kortizolu, cytokinů, růstového hormonu, katecholaminů a glukagonu vedoucí k stimulaci endogenní produkce glukózy prostřednictvím glykogenolýzy a glukoneogeneze a dalšími mechanismy včetně centrální i periferní inzulínové rezistence. Hyperglykémie mimo jiné ovlivňuje zánět a funkci myokardu, ledvin, centrálního nervového systému, imunitního systému. Na protektivní vliv intenzivní inzulínové terapie (glykémie 4,4–6,1 mmol/l) u kriticky nemocných poukázala Leuvenská studie s rychlým zavedením tohoto postupu do široké praxe. Pozdější studie její výsledky nepodpořily a upozornily na možný výskyt těžké hypoglykémie. Rozsáhlá multicentrická studie NICE-SUGAR prokázala na souboru 6022 pacientů 90denní mortalitu vyšší ve skupině těsné kontroly glykémie. Na základě této studie byla přepracována doporučení pro kontrolu glykémie kriticky nemocných. Doporučuje se kontrolovat glykémii pod 10 mmol/l. Cílem tohoto přehledu je shrnutí dostupných fakt o kontrole glykémie u kriticky nemocných.

Klíčová slova: inzulínová rezistence, hyperglykémie, kriticky nemocný pacient, těsná kontrola glykémie.

SUMMARY

Kotulák T, Říha H, Haluzík M. Hyperglycemia and its control in the critically ill patient

In the critically ill patient, hyperglycemia was believed to be a response by the body to a stressful situation. Stress-induced hyperglycemia is the consequence of increased levels of cortisol, cytokines, growth hormones, catecholamines, and glucagon resulting in the stimulation of endogenous glucose production through glycogenolysis and gluconeogenesis as well as other mechanisms including central and peripheral insulin resistance. Among other things, hyperglycemia has an effect on inflammation and function of the myocardium, kidney, central nervous system, and the immune system. The protective role of intensified insulin therapy (glycemia of 4.4–6.1 mmol/l) in the critically ill patient, as suggested by the Leuven trial, resulted in the quick and widespread adoption of this approach in practice. However, later studies did not support the Leuven trial results while pointing to the possibility of developing severe hyperglycemia. The large multicenter NICE-SUGAR study in 6,022 patients showed higher 90-day mortality in the group with tight glycaemic control. The results of NICE-SUGAR led to revision of the guidelines for glycaemic control in the critically, recommending to control glycaemia below 10 mmol/l. The aim of this overview is to summarize available data on glycaemic control in the critically ill patient.

Key words: insulin resistance, hyperglycemia, critically ill patients, tight glycaemic control.

Ko.

Čas Lék čes 2011; 150: 20–23

ÚVOD

Hyperglykémie u pacientů v kritickém stavu byla považována za adaptivní metabolickou odpověď organismu, který se ocitl ve stresové situaci. Hyperglykémii u hemoragického šoku popisuje již ve druhé polovině 19. století významný francouzský fyziolog Claude Bernard. Někdy bývá také nazývána "stresovým diabetem". Jedná se o kombinaci zvýšené endogenní produkce glukózy a inzulínové rezistence. V poslední dekádě problematika prodělala výrazný vývoj od dřívější představy o protektivním vlivu hyperglykémie v kritickém stavu přes nutnost těsné kontroly glykémie (spojenou s nebezpečím epizod těžké hypoglykémie) po pohled na terapii hyperglykémie ve světle posledních velkých klinických studií.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Tomáš Kotulák
 Klinika anesteziologie a resuscitace IKEM
 Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4
 fax: +420 261 362 799, e-mail: tomas.kotulak@ikem.cz

PATOFYZIOLOGIE

Stresová hyperglykémie je důsledkem zvýšených koncentrací kortizolu, cytokinů, růstového hormonu, katecholaminů a glukagonu vedoucích k stimulaci endogenní produkce glukózy prostřednictvím glykogenolýzy a glukoneogeneze (1–3). Dále zde hraje roli změna renální exkrece a tubulární resorpce. Zároveň dochází k inzulínové rezistenci, která je vyjádřena centrálně nedostatečnou supresí jaterní produkce glukózy a periferně nedostatečným vstupem glukózy do buněk a její následnou utilizací v tukové a svalové tkáni, dochází k inhibici syntézy glykogenu ve svalectech. Zvýšení lipolýzy v tukové tkáni vede k vzestupu koncentrací cirkulujících volných mastných kyselin (FFA), které mohou potencovat inzulínovou rezistenci přerušením inzulínové signalizace na úrovni koncových orgánů (4). Je redukován inzulín dependentní vstup glukózy do buněk snížením produkce glukózového transportéru-4 (GLUT-4) a defektem post-receptorové signalizace (5). Zároveň je zvýšen non-inzulín dependentní transport glukózy do buněk prostřednictvím glukózového transportéru-1 (GLUT-1). Hyperglykémie vede ke zvýšení koncentrací cirkulujících prozánětlivých cytokinů v čele s tumor nekrotizujícími

cím faktorem alfa (TNF- α) spolu s interleukinem-1 β (IL-1 β) a interleukinem-8 (IL-8). Koncentrace těchto cytokinů rostly se stoupající glykemií a klesly po podání inzulínu (6). Naopak hyperglykémii může působit periferní inzulínová rezistence navozená prozánětlivými cytokiny.

VLIV HYPERGLYKÉMIE NA ORGANISMUS

Myokard

U ischemického myokardu hyperglykémie spolu se zvýšenou koncentrací FFA vede k většímu ischemicko-reperfučnímu poškození a zvětšení nekrózy (7), dále zhoršuje kolaterální průtok koronárním řečištěm a blokuje protektivní vliv isofluranu: ochranu před nekrosou myokardu (8). Vysoká koncentrace glukózy v krvi může vést k destabilizaci aterosklerotického plátu a rozvoji akutní koronární insuficience.

Imunitní systém a záněť

Hyperglykémie zvyšuje koncentrace cirkulujících prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-6, IL-8 (6, 9). Dochází k imunosupresi a poruše funkce neutrofilů a monocytů, která je spojena s poruchou chemotaxe, adherence, fagocytózy (10). Hyperglykémie má vliv na zhoršení funkce leukocytů, která je naopak zlepšena inzulínem, a to nezávisle na glykémii (11). Hyperglykémie ovlivňuje schopnost vazodilatace při poruše tvorby oxidu dusnatého (NO), a zhoršuje tak mikrocirkulaci, vede k produkci kyslíkových radikálů v endotelu a prohloubení oxidačního stresu s následným poškozením buněk a tkání (12). U traumatických, chirurgických a interních pacientů je hyperglykémie spojena se zvýšeným počtem infekčních komplikací (13–15).

Ledviny

Těsná kontrola glykémie má protektivní vliv na funkci ledvin u kriticky nemocných (16). Dle klasifikace RIFLE je s hyperglykemií spojen signifikantně vyšší výskyt jednotlivých stupňů renální dysfunkce včetně nutnosti použití eliminační techniky.

Centrální nervový systém

Hyperglykémie přítomná při akutní ischemické mozkové příhodě vede k horšímu výsledku terapie. Pacienti s hyperglykemií bez předchozí známé diagnózy diabetes mellitus (DM) mají horší prognózu než pacienti s hyperglykemií a DM před inzultem (17). Traumatické poškození mozku může být příčinou hyperglykémie, která je nezávislým prediktorem zvýšené morbidity a mortality (18). Vedle zhoršení mikrocirkulace a sekundárního poškození mozku je dalším možným mechanismem rozvoj laktátové acidózy při anaerobní glykolýze.

STRESOVÁ HYPERGLYKÉMIE – DIAGNÓZA

Pojem stresové hyperglykémie není v současné době jasně definován. Je vhodné rozdělit pacienty s hyperglykemií v souvislosti s kritickým stavem na ty, kteří již DM měli, a ty, kteří mají nově vzniklou hyperglykémii. V souvislosti s kritickým stavem mohou dle American Diabetes Association (ADA) existovat tři skupiny pacientů: 1. se známou diagnózou DM a hyperglykemií, 2. nově diagnostikovaný DM a hyperglykémie, 3. stresová hyperglykémie (hospitalizační) bez diagnózy DM. Toto rozdělení vyžaduje sledování po hospitalizaci (zda hyperglykémie přetrvává) pro odlišení posledních dvou skupin. Proto jsou navrženy dvě diagnostická kritéria stresové hyperglykémie: 1. stresová hyperglykémie: dle ADA glykémie nalačno > 6,9 mmol/l a/nebo náhodná glykémie > 11,1 mmol bez předchozí diagnózy DM, 2. stresová glykémie s preexistujícím DM s dobře kontrolovanou glykemií před admisí: hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) < 7 % a hyperglykémie

konzistentně vyšší než práh u první skupiny (19). V tomto navrhovaném rozdělení se zcela ztrácí skupina pacientů, kteří mají špatně kontrolovaný diabetes s vysokou hodnotou HbA_{1c} a v intenzivní péči mají stresovou hyperglykémii. Nabízí se tedy rozdělení, kdy by byla u pacienta při přijetí standardně nabrána hodnota HbA_{1c}, a pokud by byla vyšší bez předchozí diagnózy DM, mohl by být takový pacient zařazen do skupiny stresové hyperglykémie s nově diagnostikovaným diabetelem. Znalost faktu, zda má kriticky nemocný stresovou hyperglykémii bez předchozí přítomnosti DM nebo s ním, je důležitá pro potřeby hodnocení klinických studií, protože se v řadě případů tyto skupiny pacientů liší.

STRESOVÁ HYPERGLYKÉMIE A JEJÍ KONTROLA U KRITICKY NEMOCNÝCH

V roce 2001 byla publikována první Leuvenská studie (13), která srovnává intenzivní inzulínovou terapii (IIT) (4,4–6,6 mmol/l) s konvenční kontrolou glykémie (10 až 12,1 mmol/l) u chirurgických pacientů (2/3 byli kardiochirurgičtí pacienti). Prokazuje redukci mortality na jednotce intenzivní péče (JIP) v IIT skupině 4,6 % oproti 8,0 % ve skupině konvenční terapie, podobný poměr je u hospitalizační mortality 7,2 % vs. 10,9 % u konvenčně léčené skupiny. Dále studie prokazuje snížení mortality z 20,2 % na 10,6 % u pacientů s IIT a pobytem na JIP > 5 dní, pokles morbidit u skupiny léčené IIT: redukce počtu systémových infekcí, akutního selhání ledvin, anémie, jaterního selhání, polyneuropatie kritických stavů a zkrácení pobytu na JIP. Následně byla provedena další studie se stejnou metodikou u nechirurgických pacientů na JIP (15), která neprokázala rozdíl v mortalitě mezi oběma skupinami pacientů. U pacientů, kteří byli na JIP déle než 3 dny, prokázala příznivý efekt na mortalitu a morbiditu ve skupině s těsnou kontrolou glykémie. IIT byla již po první Leuvenské studii široce přijata a praktikována u kriticky nemocných. Inzulín disponuje celou řadou pozitivních metabolických efektů: protizánětlivý, antiapoptotický, antitrombotický, antioxidantní. Vznikla tak otázka, co stojí za příznivým efektem IIT – normoglykémie nebo protektivní vliv inzulínu? Podle zpětné analýzy stojí za redukcí morbidit a mortality normoglykémie (20). Vedle řady studií na téma IIT (prováděných většinou v jednom centru) a metaanalýz studií byly provedeny tři multicentrické randomizované studie, které redukovaly optimismus spojený s IIT po první Leuvenské studii a zároveň upozornily na riziko IIT, a tím je těžká hypoglykémie.

VISEP study (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Sepsis) je multicentrická studie (17 center v Německu), která porovnává objemovou resuscitací (hydroxyethyl škrob vs. ringer laktát) a kontrolou glykémie (IIT vs. konvenční) ve čtyřech studijních ramenech (21). Studie byla předčasně ukončena z bezpečnostních důvodů pro častý výskyt těžkých hypoglykemií < 2,2 mmol/l ve skupině IIT (17 % vs. 4,1 %, $p = 0,0001$). Zároveň se neprokázal rozdíl mezi 28- a 90denní mortalitou mezi IIT skupinou (24,7 % a 39,7 %) a skupinou konvenční terapie (26 % a 35,4 %). Průměrná ranní glykémie se signifikantně lišila v IIT vs. konvenční skupině (6,2 vs. 8,4 mmol/l, $p = 0,0001$), a to ukazuje, že v průměru nedosáhli plánovanou hodnotu normoglykémie v IIT skupině. Studie měla komplikovaný design a její výsledek mohl být zkreslen interakcemi i nedostatečným zvládnutím protokolu IIT v jednotlivých centrech. Studie GLUCONTROL proběhla v sedmi zemích na 21 JIP s cílovým počtem 3500 pacientů (22), srovnávala IIT s konvenční terapií a byla předčasně ukončena (počet pacientů 1078) pro vysoké riziko těžké hypoglykémie a nesplnění stanoveného cíle (snížení JIP mortality o 4 %). Opět byla průměrná glykémie mimo cílovou hodnotu a neprokázala se nižší mortalita ve skupině IIT. Skupina pacientů byla značně heterogenní a byly vysloveny pochybnosti o do-

statečném zvládnutí protokolu po jeho pouze dvoutýdenní implementaci.

V roce 2009 byly publikovány výsledky australsko-novoze-landsko-kanadské studie NICE-SUGAR (23), kde byla u souboru 6022 pacientů 90denní mortalita vyšší ve skupině IIT (glykémie 4,5–6 mmol/l) než u skupiny konvenční (glykémie < 10 mmol/l) (27,6 % vs. 24,9 %, $p = 0,02$). Těžká hypoglykémie < 2,2 mmol/l byla referována u 6,8 % v IIT skupině vs. 0,5 % v konvenční ($p < 0,001$). Efekt léčby se nelišil mezi chirurgickými a nechirurgickými pacienty zařazenými do studie. Vedle 90denní mortality a frekvence těžké hypoglykémie nebyl rozdíl mezi oběma skupinami.

Potencionálně škodlivé epizody hypoglykémie mohou u pacientů v intenzivní péči často zůstat nerozpoznány, nejsou přítomny varovné ani jiné klinické příznaky, a u pacientů v analgosedaci nemusí být hypoglykémie vůbec zaznamenána. Mezi predisponující faktory pro rozvoj hypoglykémie u kriticky nemocných dle Vriesendorpa et. al. patří: snížení nutriční podpory bez adekvátního snížení dávky inzulínu, DM, infuze inotropik nebo vazopresorů, infuze inzulínu, sepse, kontinuální veno-venózní hemofiltrace s bikarbonátovým roztokem (24). Vliv hypoglykémie na mortalitu popisuje práce ze stejného pracoviště na retrospektivní analýze dat celkem 5961 pacientů JIP a nachází incidenci úmrtí u pacientů vystavených hypoglykémii 40/1000 JIP dnů oproti 17/1000 JIP dnů u pacientů, kteří hypoglykémii nebyli vystaveni (25). Déletrvajících těžká hypoglykémie může vést k nevratnému poškození mozku, které může být částečně způsobeno rychlou infuzí glukózy ve snaze o rychlou verzi hypoglykémie, kdy dochází k poškození, respektive smrti neuronu při reperfuzi glukózou. Tento mechanismus zahrnuje mimo jiné aktivaci nikotinamid adenin dinukleotid fosfát (NADPH) oxidázy a uvolnění extracelulárního zinku (26). Také celková variabilita glykémie se ukazuje jako nezávislý prediktor mortality u pacientů na JIP, jak popisuje multicentrická retrospektivní studie u 7049 kriticky nemocných pacientů (27). Retrospektivní analýza 5728 pacientů JIP prokazuje asociaci vysoké variability glykémie s rizikem úmrtí jak na JIP, tak během hospitalizace, a ještě je zhoršená, pokud je spojená s vysokými průměrnými hodnotami glykémie. Nízká variabilita glykémie se jeví protektivně (28). Pro monitoraci glykémie a její korekci pomocí intravenózního inzulínu je vhodné používat protokol. Existuje možnost použití "ad hoc protokolu", jehož základem je rozhodnutí lékaře nebo sestry u lůžka na základě zkušeností nebo intuice. Jeho efektivita je nízká. Použití protokolu ve formátu tabulky nebo nomogramu efektivitu zlepšuje. Nejmodernější je použití elektronického protokolu s vyhodnocením více faktorů. Ve studii srovnávající tři různé protokoly IIT (dva tabulkové a jeden elektronický) prokázal elektronický protokol nejlepší kontrolu glykémie bez zvýšení rizika epizod těžké hypoglykémie a zároveň vyžadoval nejmenší počet měření glykémie (30).

SOUČASNÁ DOPORUČENÍ PRO KONTROLU GLYKÉMIE V INTENZIVNÍ PÉČI

Studie NICE-SUGAR (23) ukazuje nový standard kontroly glykémie v intenzivní péči. Na základě této studie mění řada odborných společností svá doporučení.

V září 2010 vydává mezinárodní doporučení pro kontrolu glykémie u nediabetických dospělých pacientů v intenzivní péči Societė de Reanimation de Langue Française (SRLF) spolu se Societė Française d'Anesthésiė-Rėanimation (SFAR) (31). Jedná se o doporučení expertního panelu, která byla publikována v roce 2008 a následně přepracována v květnu 2009 po zveřejnění studie NICE-SUGAR. Autoři důrazně doporučují vyloučení hyperglykémie > 10 mmol/l u dospělých pacientů na JIP, doporučují vyloučit těsnou kontrolu glykémie v emergentních situacích. Důrazně doporučují vyloučení velkého kolísání glykémie.

Ke kontrole glykémie nedoporučují jiné léky, pouze intra-venózní inzulín. Navrhují hodnotu glykémie < 2,2 mmol/l jako limit těžké hypoglykémie na JIP a doporučují její korekci i bez klinických symptomů, které se na JIP nemusí projevit. Implementace těsné kontroly glykémie vede k expozici pacientů častější a déletrvajících těžké hypoglykémii. V případě strategie těsné kontroly glykémie doporučují přesný monitoring glykémie k časně detekci těžké hypoglykémie. Autoři doporučují pro monitoring glykémie používat venózní nebo arteriální krev. V kapilární krvi může být hodnota glykémie nadhodnocena (to může vést k nerozpoznání epizody těžké hypoglykémie).

Je vhodná restrikce přívodu glukózy k redukcii hyperglykémie. Doporučují ukončit podávání intravenózního inzulínu, pokud pacient začne normálně jíst, a pokračovat v monitoringu glykémie podobu alespoň tří preprandiálních měření.

Měření glykémie doporučují v centrální laboratoři nebo pomocí přístroje pro analýzu krevních plynů jako zlatý standard. Algoritmus a protokol kontroly glykémie: doporučují implementaci standardního protokolu na pracovišti, který obsahuje doporučení pro použití intravenózní infuze rychle účinkujícího inzulínu pomocí perfuzoru a doporučení pro monitoring a korekci hypoglykémie. Je doporučeno použití takového protokolu, který neupravuje dávku inzulínu pouze na základě poslední hodnoty glykémie. Pro určení dávky inzulínu je důrazně doporučeno brát v úvahu dodávku cukrů, nejlépe elektronický protokol. Doporučuje se dostatečný čas pro trénink personálu a implementaci protokolu.

SHRNUTÍ

V současné době žádná studie jasně nedefinuje míru korekce glykémie, ani nspecifikuje populaci pacientů profitujících z těsnější IIT. Existuje řada dat podporujících fakt, že bychom se měli vyvarovat hypoglykémie, hyperglykémie a variability glykémie. Také není jasně stanovena klasifikace pacientů s hyperglykémii v intenzivní péči na základě rozdělení dle přítomnosti DM v anamnéze. Mortalita i morbidita se často liší a zdá se horší pro skupinu pacientů se stresovou hyperglykémii bez DM (19, 29). Také se zde nabízí otázka dalšího osudu kriticky nemocných, kteří měli stresovou hyperglykémii a byli propuštěni z JIP. Nemají být nadále dispenzarizováni diabetologem? Zvláště ti, kteří měli vyšší hladiny HbA_{1c} při příjmu na JIP a stresovou hyperglykémii. Dalším prostorem pro výzkum stresové hyperglykémie je studium tukové tkáně jako endokrinně aktivní tkáně a jejího vlivu na zánět a metabolismus glukózy u kriticky nemocných.

Je třeba zdůraznit nutnost implementace protokolu pro kontrolu glykémie, který splňuje nároky a logistické možnosti specifické pro každé pracoviště.

Výsledky studie NICE-SUGAR nás vedou ke kontrole glykémie < 10 mmol/l. Přestože vývoj poslední dekády poněkud změnil pohled na první Leuvenkou studii (13), je nutné zdůraznit její přínos k celkovému pochopení důležitosti kontroly glykémie u kriticky nemocných a rozvoji bezpečných postupů kontroly glykémie v intenzivní péči. Inzulínová terapie a kontrola stresové hyperglykémie u kriticky nemocných se stala standardem intenzivní péče.

Zkratky

ADA	– American Diabetes Association
DM	– diabetes mellitus
FFA	– volné mastné kyseliny
GLUT-1	– glukózový transportér-1
GLUT-4	– glukózový transportér-4
HbA _{1c}	– glykovaný hemoglobin
IIT	– intenzivní inzulínová terapie
IL-1 β	– interleukin-1 β
IL-6	– interleukin-6
IL-8	– interleukin-8
JIP	– jednotka intenzivní péče

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid fosfát
 NO – oxid dusnatý
 SFAR – Societé Française d' Anesthésié-Réanimation
 SRLF – Societé de Reanimation de Langue Française
 TNF- α – tumor nekrotizující faktor alfa

LITERATURA

1. **McCowan KC, Malhotra A, Bistrrian BR.** Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107–124.
2. **Gustavson SM, Chu CA, Nishizawa M.** Interaction of glucagon and epinephrine in the control of hepatic glucose production in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 695–707.
3. **Watt MJ, Howlett KF, Febraio MA.** Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001; 534: 269–278.
4. **Dresner A, Laurent D, Marcucci M.** Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999; 103: 253–259.
5. **Lang CH, Dobrescu C, Mészáros K.** Insulin mediated glucose uptake by individual tissues during sepsis. *Metabolism* 1990; 39: 1096–1107.
6. **Esposito K, Nappo F, Marfella R.** Inflammatory cytokine concentrations are increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067–2072.
7. **Verma S, Maitland A, Weisel RD.** Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1120–1124.
8. **Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B.** Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 2002; 96: 183–188.
9. **Krogh-Madsen R, Moller K, Dela F.** Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: 766–772.
10. **Rassias AJ, Givan AL, Marrin CA.** Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 94(5): 1113–1119.
11. **Elger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I.** Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006; 55: 1096–1105.
12. **Marfella R, Quagliaro L, Nappo F.** Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001; 108: 635–636.
13. **Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F.** Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
14. **Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C.** Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005, 25: 963–976.
15. **Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G.** Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354(5): 449–461.
16. **Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ.** Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 571–578.
17. **Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF.** Hyperglycemia as an independent predictor of worse outcome in nondiabetic patients presenting with acute ischemic stroke. *Neurocritic Care* 2009; 10(2): 181–186.
18. **Rovlias A, Kotsou S.** The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000; 46: 335–342.
19. **Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC.** Stress hyperglycemia. *Lancet* 2009; 373: 1798–1807.
20. **Van Den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R.** Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359–366.
21. **Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F.** Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–139.
22. **Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S.** A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738–1748.
23. **NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY.** Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–1297.
24. **Vriesendorp TM, Van Santen S, Devries JH.** Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 96–101.
25. **Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM.** Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010; 38: 1430–1434.
26. **Suh SW, Gum ET, Hamby AM.** Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 2007, 117: 910–918.
27. **Egi M, Bellomo R, Stachowski E.** Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105: 244–252.
28. **Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ.** Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010; 38: 838–842.
29. **Egi M, Bellomo R, Stachowski E.** Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36: 2249–2255.
30. **Blaha J, Kopecky P, Matias M.** Comparison of three protocols for tight glycemic control in cardiac surgery patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 757–761.
31. **Ichai C, Preiser JC, Sfar SF.** International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14(5): R166.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620814.

Akutní selhání jater: současná doporučení

¹Eva Kieslichová, ¹Milan Ročeň, ²Soňa Fraňková, ³Pavel Trunečka

¹Institut klinické a experimentální medicíny v Praze, Transplantcentrum, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče

²Institut klinické a experimentální medicíny v Praze, Transplantcentrum, Klinika hepatogastroenterologie

³Institut klinické a experimentální medicíny v Praze, Transplantcentrum

SOUHRN

Akutní selhání jater je život ohrožující onemocnění zatížené vysokou mortalitou. Zásadní význam pro přežití pacienta má včasná diagnostika onemocnění, nasazení specifické a podpůrné terapie a provedení indikační rozvahy k transplantaci jater. Při prvních známkách progresu onemocnění je nutné kontaktovat transplantační centrum a pacienta přeložit na jednotku intenzivní péče pracoviště, kde je možné transplantaci provést. Transplantace jater je limitována dostupností orgánů. Dobu potřebnou pro spontánní regeneraci jater nebo pro provedení transplantace je možné prodloužit užitím podpůrné přístrojové terapie. Terapie akutního selhání jater je multidisciplinární záležitostí a měla by být prováděna ve specializovaných centrech.

Klíčová slova: akutní selhání jater, nitrolební hypertenze, transplantace jater.

SUMMARY

Kieslichová E, Ročeň M, Fraňková S, Trunečka P. Acute liver failure: Present recommendations

Acute liver failure is a life threatening illness whose mortality rate remains high. For the survival an early diagnosis is crucial as well as the use of specific and supportive therapy and the determination of patient's need for urgent liver transplantation. At the first signs of the disease progression it is necessary to contact a transplantation centre. The patient with acute liver failure should be admitted to intensive care unit of a hospital capable to perform liver transplantation. Liver transplantation is limited by the availability of organs. It is possible to expand the time required for spontaneous liver regeneration or transplantation by using liver supporting systems. The therapy of the acute liver failure is multidisciplinary and should be performed in specialized centers.

Key words: acute liver failure, intracranial hypertension, liver transplantation.

Kí.

Čas Lék čes 2011; 150: 24–30

AKUTNÍ SELHÁNÍ JATER – CHARAKTERISTIKA A DEFINICE

Akutní selhání jater (ASJ) je život ohrožující onemocnění charakterizované náhlým nástupem závažné jaterní dysfunkce u jedince bez předchozího onemocnění jater, rozvojem ikteru, encefalopatie a koagulopatie. Onemocnění vzniká náhle, rychle progreduje a o přežití pacienta nerozhodují dny, ale hodiny; zásadní význam pro prognózu pacienta má včasné stanovení diagnózy a zahájení terapie včetně zvažení indikace k ortotopické transplantaci jater (OLT). Vzhledem k vysoké regenerační schopnosti jater je onemocnění potenciálně reverzibilní, ale přes pokroky v intenzivní medicíně je ASJ spojeno s vysokou mortalitou, která dosahuje 50–90 %, není-li provedena OLT. K úmrtí dochází v časných stadiích v souvislosti s rozvojem nitrolební hypertenze, v dalším průběhu v důsledku sepse a multiorgánového selhání, přičemž sepsa a syndrom multiorgánové dysfunkce (MODS) je

Tab. 1. Klasifikace akutního selhání jater (O'Grady)

ASJ	Interval ikterus – encefalopatie	Prognóza – míra přežití	Edém mozku
hyperakutní	0–7 dní	36 %	69 %
akutní	8–28 dní	7 %	56 %
subakutní	5–12 týdnů	14 %	14 %

ASJ – akutní selhání jater

v posledních letech hlavní příčinou smrti pacientů s ASJ (1).

Podle O'Gradyho klasifikace jsou rozlišovány tři kategorie ASJ podle intervalu mezi ikterem a nástupem encefalopatie: hyperakutní, akutní a subakutní. Ačkoliv hyperakutní selhání je běžně spojováno s rozvojem edému mozku, jeho prognóza je lepší než u akutního a subakutního typu (tab. 1) (2, 3).

AKUTNÍ SELHÁNÍ JATER NA CHRONICKÉM PODKLADĚ

Akutní selhání jater na chronickém podkladě (acute on chronic liver failure – AoCLF) je charakterizováno náhlým zhoršením jaterních funkcí u pacienta s dosud stabilizovaným ja-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Eva Kieslichová, Ph.D.
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče
Transplantcentrum IKEM
Václavská 1958/9, 142 00 Praha 4
e-mail: evki@ikem.cz

terním onemocněním v důsledku působení nového hepatotoxického inzultu. Nejedná se tedy o přirozenou progresi chronického onemocnění jater, přičemž přesná definice syndromu je důležitá vzhledem k dopadům na transplantační program. Asijsko-Pacifická společnost pro studium jater (APASL) i Evropská společnost pro studium jater (EASL) zveřejnila stanovisko k této problematice, přesto zůstává tento syndrom stále předmětem diskuzí (4, 5).

ETIOLOGIE AKUTNÍHO SELHÁNÍ JATER

Celosvětově jsou nejčastější příčinou ASJ virové hepatitidy. Další častou příčinou jsou toxická a poléková poškození (tab. 2) (6). Etiologie onemocnění má vliv na jeho přirozený průběh a prognózu. Ne vždy se jí však podaří odhalit, u dospělých není známa u cca 14 % pacientů, u dětí až v 60 % případů (Acute Liver Failure Study Group database) (7). Jsou dokumentovány geografické rozdíly v etiologii ASJ. Zatímco intoxikace paracetamolem je hlavní příčinou ASJ ve Velké Británii (v roce 2009 60 % případů), v jiných evropských centrech je podíl této etiologie nižší (34 % případů) (Acute Liver Failure Studies in Europe) (8).

PATOFYZIOLOGIE AKUTNÍHO SELHÁNÍ JATER

Pro ASJ je typická značná systémová a splachnická vazodilatace, hyperkinetická cirkulace s vysokým srdečním výdejem a nízkou systémovou vaskulární rezistencí, nízká arteriovenózní diference obsahu kyslíku (9). Tkáňová hypoxie,

gulace průtoku krve mozkem. Průtok krve mozkem je redukován u většiny pacientů s III. a IV. stupněm encefalopatie, produkce laktátu v mozku je obvykle zvýšena, protože dávka kyslíku nepokrývá metabolické požadavky mozku. Edém mozku, který se rozvíjí u 80 % pacientů s encefalopatií IV. stupně, je kombinací edému vazogenního a cytotoxického (12). Experimentální i klinické důkazy dávají hyperamonémii do spojitosti s patogenezí edému mozku. Arteriální hyperamonémie pacientů s ASJ nad 150 $\mu\text{mol/l}$, měřená během 24 hodin po dosažení III. stupně encefalopatie, je asociována s vyšší pravděpodobností vývoje mozkového edému, hyperamonémie nad 200 $\mu\text{mol/l}$ je prediktorem herniace mozku (13). U pacientů s ASJ bývá zachycena subklinická epileptoformní aktivita, prokazatelná kontinuálním EEG.

S progresí encefalopatie souvisí i vývoj respirační dysfunkce, zvyšuje se riziko aspirace, může být přítomna hypoventilace i hyperventilace s dopady na acidobázickou rovnováhu. ARDS se vyskytuje cca u 30 % pacientů, narůstající hyperkapnie vede k elevaci ICP (intracranial pressure – nitrolební tlak). Akutní poškození a selhání ledvin se vyskytuje až u 70 % pacientů s ASJ, příčiny jsou prerenální i renální, a to relativní hypovolémie při vazodilataci, porucha mikrocirkulace i přímý toxický vliv některých agens (paracetamol, amanitiny), dochází k rozvoji akutní tubulární nekrózy (14).

Pro ASJ je typická porucha metabolismu glykogenu, snížení úrovně glukoneogeneze a zvýšené odbourávání svalové i tukové tkáně. V játrech klesá syntéza insulin-like růstového faktoru 1, který odpovídá za zvýšení syntézy proteinů a snížení jejich degradace v kosterních svalech. Hypoglykémie je výsledkem poruchy metabolismu glykogenu, snížení úrovně glukoneogeneze a zvýšené hladiny cirkulujícího inzulinu při jeho neadekvátní clearanci v poškozených jaterních buňkách, jedná se o prognosticky nepříznivý příznak selhání jater.

Tab. 2. Příčiny akutního selhání jater

Viry	virové hepatitidy A, B, C, D, E, herpes simplex virus, virus Epsteina-Barrové, CMV, paramyxovirus, influenza virus B
Léky	acetaminofen (paracetamol), halotan, izoniazid, valproát, rifampicin, phenytoin, amiodaron, 3,4 metylenedioxyamfetamin, acylpyrin
Toxiny	amanita phalloides, organická rozpouštědla, bakteriální toxiny, aflatoxin
Kardiovaskulární příčiny	srdeční tamponáda, pravostranné srdeční selhání, venookluzivní nemoc, Buddův-Chiariho syndrom, šok
Metabolické příčiny	Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsinu, hereditární tyrosinémie
ASJ v souvislosti s těhotenstvím	akutní steatóza jater, HELLP syndrom
Jiné příčiny	autoimunitní hepatitida, hypertermie, primární afunkce štěpu po transplantaci jater, lymfom
Kryptogenní	

CMV – cytomegalovirus, HELLP – hemolýza, elevace jaterních enzymů, nízký počet trombocytů

kteřá se může vyvinout navzdory vysokému srdečnímu výdeji a arteriální oxygenaci, přispívá k rozvoji multiorgánové dysfunkce. V patogenezi mikrocirkulační poruchy se uplatňují vasoaktivní látky uvolněné z nekrotických jater, cytokiny, produkované makrofágy, v reakci na systémovou endotoxínemii a poškození endotelu volnými kyslíkovými radikály. Kromě toho dochází k uzavírání kapilár mikrotromby, které vznikají v důsledku aktivace a konzumpce krevních destiček a zvýšené endoteliální adheze leukocytů. Některé léky a toxiny mohou mít i přímé toxické účinky na jiné orgány (srdce, ledviny, pankreas). Zánět a edém jater vedou k rozvoji akutní portální hypertenze a následné zvýšené translokaci střevních bakterií. Je rovněž prokázána adrenální dysfunkce (10).

Encefalopatie a nitrolební hypertenze při ASJ souvisí s alterací hematoencefalické bariéry, akumulací neurotoxických substancí v mozku, poruchou syntézy a metabolismu neurotransmiterů a poruchou energetického obratu v mozku (11). U pacientů s ASJ je poškozena nebo zcela vyražena autore-

Běžně je zaznamenávána hypofosfatémie, hypomagnezémie a metabolická acidóza.

Koagulopatie při ASJ je dána sníženou syntézou koagulačních a antikoagulačních faktorů v játrech (faktory II, V, VII, IX, X, inhibitory koagulace, antitrombin III, protein C a S, fibrinogen, plazminogen a inhibitor plazminogenu), častým nálezem je aktivovaná fibrinolýza (15). Počet trombocytů klesá pro porušenou jaterní syntézu faktorů, nezbytných pro jejich dozrávání a uvolňování (trombopoetin), a také díky jejich konzumpci. Jsou prokázovány i morfologické anomálie destiček (16).

Je narušena fagocytární aktivita neutrofilů a Kupfferových buněk, snížena hladina komplementu. Charakteristická je vyšší vnímavost k infekcím včetně mykotických (17). Leukocytóza a febrilie nemusejí být přítomny. Hodnoty prokalcitoninu mohou být zvýšeny i bez jasného průkazu ložiska infekce nebo jednoznačného záchytu bakteriálního původce, což může souviset s reakcí na translokaci střevních bakterií. Význam-

Tab. 3. Encefalopatie při akutním selhání jater (Sanyal AJ, Starvitz RT. Hepatology 2003)

Encefalopatie	Mentální stav	Změny EEG
stupeň I	alterace nálady, zpomalené reakce, porucha koncentrace, slabý tremor	obvykle chybí
stupeň II	netečnost, ospalost, nepřiměřené chování, třes, inkontinence	abnormální
stupeň III	sopor, spavost, dezorientace, agitovanost, agresivita, třes	vždy abnormální
stupeň IV	kóma	delta aktivita

EEG – elektroencefalogram

nou pomoc při diagnostice infekce představují metody molekulární biologie.

Závažnost a trvání klinických projevů ASJ u jednotlivých pacientů závisí na stupni poškození syntetické, biotransformační a antiendotoxinové aktivity jater, vyplývajícího ze ztráty jejich funkční tkáně, na systémových účincích toxinů, uvolňovaných z nekrotických jater a na rozsahu a rychlosti regenerace jaterního parenchymu. Příčina selhání jater má vliv na rychlost progresu klinického obrazu a histologický typ jaterního poškození.

DIAGNOSTIKA AKUTNÍHO SELHÁNÍ JATER

K diagnóze ASJ by měl vést náhle vzniklý ikterus s rozvojem encefalopatie (tab. 3) bez předchozího onemocnění jater. Další příznaky jsou často nespecifické a mohou se lišit v souvislosti s etiologií onemocnění, bývá přítomna únava, nauzea, zvracení, bolesti břicha a průjmy. Krevní tlak v časných stadiích může být normální, později progreduje hypotenze, charakteristická je hyperventilace, rozvoj oligoanurie. Objevují se známky koagulopatie, může dojít ke krvácení z gastrointestinálního traktu.

Je třeba pomýšlet vždy na možnost intoxikace a provést toxikologické vyšetření, v sezoně pátrat po požití hub (amanita, toxické houby), zajímat se o možnosti virových nákaz (pobyt v rizikových oblastech), užívání drog (extáze). Důsledkem náročného sportovního výkonu může být hypertermie a rhabdomyolýza. Důležité jsou údaje o průběhu gravidity. Především u mladých žen je nutné zvažovat diagnózu Wilsonovy choroby, která je potvrzena na základě obsahu mědi v sušině z jaterní biopsie a odpadu mědi v 24hodinovém sběru moče. Keyserův-Fleischerův prstenec není často prokazován, v pokročilém stadiu jaterního selhání je navíc vyšetření štěrbinovou lampou nemožné. Laboratorní obraz polycytémie může vést k diagnostice Buddova-Chiariho syndromu. Je nutné vyloučit venookluzivní nemoc pomocí zobrazovacích metod. Diagnostika virových hepatitid je založena na kompletním virologickém vyšetření, autoimunitní hepatitida na vyšetření imunologickým.

Pro otravu muchomůrkou zelenou (*amanita phalloides*) je typický průběh ve čtyřech stadiích: asymptomatická fáze, gastrointestinální příznaky, odeznění symptomatologie a stadium ASJ. Toxické houby mohou po požití vyvolat profuzní průjmy vedoucí k těžké dehydrataci a k ischemii splachniku.

Laboratorně kromě hyperbilirubinémie jsou obecně přítomny vyšší hodnoty aminotransferáz, snížená aktivita cholinesterázy, prodloužený protrombinový čas a snížené hodnoty koagulačních faktorů II, V, VII, IX, X, aktivovaná fibrinolýza, snížená hodnota antitrombinu III a fibrinogenu. Dochází ke zvýšení hodnot urey a kreatininu, snížení glomerulární filtrace, charakteristické jsou vyšší hodnoty laktátu v arteriální krvi, hypoglykémie, hypo- nebo hyperkalémie, hyponatrémie, hyperamonémie, hypoalbuminémie. Častá je leukocytóza a trombocytopenie. K anemizaci dochází v rámci krevních ztrát při koagulační poruše, v důsledku hemolýzy (Wilsonova choroba) nebo i iatrogenně.

Při vyšetřování pacienta s ASJ mají důležitou roli zobra-

zovací techniky (ultrazvuk s Dopplerem, CT, MRI). V případě pochybností o etiologii onemocnění by měla být po úpravě koagulopatie provedena biopsie jater, a to preferenčně transjugulární cestou.

Oční vyšetření papily při diagnostice nitrolební hypertenze nemá význam, protože edém papily je až pozdním příznakem. CT vyšetření nemusí vzhledem k proměnlivosti stavu edém mozku prokázat, má ale význam v identifikaci jiné nitrolební patologie (hematom, tumor).

TERAPIE AKUTNÍHO SELHÁNÍ JATER

Podpurnou terapii ASJ je třeba zahájit co nejdříve u všech pacientů. V některých případech je možná cílená specifická terapie.

SPECIFICKÁ TERAPIE AKUTNÍHO SELHÁNÍ JATER

Při otravě paracetamolem je hlavním opatřením redukce vstřebávání paracetamolu (aktivní uhlí) a intravenózní podání antidota, kterým je N-acetylcystein (NAC). Jeho hlavním účinkem je zvýšení produkce glutationu v játrech, kdy NAC slouží jako zdroj cysteinu. Nejúčinnější je při podání do 8 hodin po intoxikaci. Jsou k dispozici různá dávkovací schémata, nejčastěji se doporučuje zahajovací dávka 150 mg/kg během 15–30 minut, poté 50 mg/kg během 4 hodin a následně 100 mg/kg v průběhu 16 hodin (celkově 300 mg/kg během 20 hodin). U pacientů přijímaných 10–24 hodin po ingesci je užíván 48hodinový režim s úvodní dávkou 140 mg/kg (1 hodina), se sérií 12 udržovacích dávek 70 mg/kg po 4 hodinách. V léčbě NAC je třeba pokračovat, dokud neklesne INR pod 2 (18, 19).

Při otravě muchomůrkou zelenou je třeba zamezit dalšímu vstřebávání amanitinu, podpořit vylučování močí a blokovat jeho enterohepatální cirkulaci (výplachy žaludku, opakovaně aktivní uhlí v dávce 1 g/kg, opakovaná vysoká klyzmata, hydratace). Do tří dnů po požití je při intoxikaci amanitou indikována plazmaferéza. Antidotem volby je silibinin, který zabraňuje vychytávání amanitinu játry a průniku do hepatocytů; podává se v dávce 20–50 mg/kg/den ve čtyřech dvouhodinových infuzích, doporučená doba podávání je 3–5 dní. Silibinin se kombinuje s NAC (bolus 150 mg/kg, dále 300 mg/kg/den). Podávání silibininu je na základě multicentrické studie asociováno s lepším přežíváním pacientů než dříve doporučované vysoké dávky krystalického penicilinu (20).

U pacientů s Buddovým-Chiariho syndromem je základem léčby obnovení průtoku krve z jater vytvořením portokavální spojky (transjugulární intrahepatální portosystémová spojka).

ASJ z kardiovaskulárních příčin vyžaduje léčbu srdeční dysfunkce a normalizaci parametrů hemodynamiky, při ASJ v graviditě je nezbytné ukončení těhotenství.

U virových infekcí je indikována antivirová terapie. Při akutní hepatitidě typu B je indikován lamivudin (100 mg/den), vhodnější variantou je entecavir (0,5 mg/den), který má vyšší

protivirovou účinnost (21, 22). Při herpetické hepatitidě je indikováno podání acykloviru.

Ačkoliv je autoimunitní hepatitida chronické onemocnění, může se asi u 22 % pacientů akutně manifestovat jako ASJ; je doporučováno podávání kortikoidů (23).

PODPŮRNÁ TERAPIE AKUTNÍHO SELHÁNÍ JATER

Pacienti s vyšším než I. stupněm encefalopatie musejí být léčeni na specializované jednotce intenzivní péče. Podpůrné léčebné intervence jsou zaměřeny na udržení hemodynamické stability, adekvátní ventilace a oxygenace, kontrolu nitrolební hypertenze, podporu a náhradu renálních funkcí, úpravu metabolických odchylek, prevenci a terapii infekce, prevenci stresových žaludečních vředů a kontrolu koagulopatie (24).

V současné době je u všech pacientů s ASJ nezávisle na etiologii doporučováno podání NAC pro jeho antioxidantní účinky, které mohou bránit zánětlivé reakci na oxidativní poškození, což má příznivý vliv na mikrocirkulaci (25, 26).

Respirační systém

U pacientů s progresí encefalopatie do stadia III je indikována tracheální intubace a umělá plicní ventilace. Pro intubaci není vhodné užití sukcinylcholinu, který vyvolává svalové kontrakce, což vede k elevaci nitrolebního tlaku. Doporučuje se protektivní ventilace s nízkými dechovými objemy (6 ml/kg) bez zvyšování PEEP nad 10 cm H₂O. Důsledkem užití vysokých hodnot PEEP je měštnání v játrech a další zhoršení jaterních funkcí.

Kardiovaskulární systém

Cílem terapie je udržení hemodynamické stability zajištěním adekvátní intravaskulární náplně, event. podáváním vazopresorů, a to především noradrenalinu v kontinuální infuzi (27). Při známkách kardiálního selhávání je indikován dobutamin. Vasopressin a jeho analoga potencují vazokonstrikční efekt noradrenalinu, což vede ke snížení jeho potřeby. Užití vasopressinu a terlipressinu u pacientů s ASJ je kontroverzní vzhledem k vzestupu nitrolebního tlaku, podmíněnému cerebrální vazodilatací (28). Adrenální insuficenci je doporučeno korigovat podáváním hydrokortisonu (200–300 mg i.v. denně).

Ledviny

V terapii pacientů s ASJ je extrémně žádoucí vyhnout se nefrotoxicky působícím inzultům, udržet náplň řečiště při extrémní vazodilataci a dostatečný perfuzní tlak. Eliminační metoda je třeba indikovat včas, indikací k jejímu zavedení je většinou těžké tekutinové přetížení, k minimalizaci výkyvů nitrolebního tlaku je volena metoda kontinuální (29). Indikací k zavedení eliminační metody je i hyperamonémie, a to i bez přítomnosti akutního poškození ledvin. Pokud dojde k úspěšné transplantaci jater, funkce ledvin se většinou obnoví bez nutnosti další dialyzační léčby.

Terapie nitrolební hypertenze

Při progresi encefalopatie je indikována intubace, umělá plicní ventilace, analgosedace a monitorace nitrolebního tlaku. Cílem terapie nitrolební hypertenze je udržování cerebrálního perfuzního tlaku (CPP) nad 50 mm Hg, a nitrolebního tlaku (ICP) pod 20 mm Hg. Neovlivitelná nitrolební hypertenze je důvodem k vyřazení pacienta z čekací listiny k OLT. Monitorace ICP je sice kontroverzní pro svá rizika při zavedení čidla (krvácení, infekce), přínosem je však možnost včasných terapeutických intervencí při elevaci ICP a udržení pacienta v transplantabilním stavu (30). V centrech, která mají zkušenosti s invazivní monitorací ICP, je uváděna nízká incidence krvácivých i infekčních komplikací. Alternativní možnosti monitorace, jako je saturace v jugulárním bulbu a transkra-

niální Doppler, buď neposkytují dostatek potřebných informací o perfuzi mozku, nebo nejsou rutinně dostupné (mikrodialýza). Před zavedením nitrolebního čidla musí být podána antibiotická profylaxe a upravena koagulopatie včetně korekce trombocytopenie (INR pod 1,5, počet trombocytů nad 50 × 10⁹/l). Přípravky užívané k léčbě hyperamonémie u chronického onemocnění jater nebyly formálně testovány u pacientů s ASJ. Teoreticky je očišťování od amoniaku v tračnicku dosažitelné pomocí nevstřebatelných disacharidů mnohem nižší než rychlost, s jakou je amoniak, generovaný ve splanchnickém řečišti, odváděn do systémového oběhu. Dále tyto přípravky mohou vést k distenzi tračnicku a komplikovat provedení neodkladné transplantace jater. Ukázalo se, že zvýšené odstraňování amoniaku ve svalech je mechanismem, jímž ornitin-aspartáza zabraňuje vývoji mozkového edému u potkanů po jaterní devaskularizaci. Směs aminokyselin navodila posttranslační zvýšení aktivity svalové glutamin-syntetázy s poklesem hladin amoniaku. Bezpečnost tohoto přístupu u lidí však nebyla hodnocena.

Preventivní opatření proti rozvoji edému mozku spočívají v elevaci hlavy 20–30°, přičemž nesmí dojít k blokádě venózního odtoku, v prevenci a terapii objemového přetížení. Je třeba eliminovat faktory, které mohou zapříčinit nárůst ICP, vhodná opatření představují šetrná manipulace, prohloubení sedace před odsáváním z dýchacích cest, udržování normotermie a terapie křečů. Je doporučována včasná léčba hyponatrémie a suplementace natria s cílovou koncentrací 145–155 mmol/l (31). Mírná hypotermie (32–34°C) snižuje metabolický obrát v mozku (32). Při náhlé elevaci ICP se podává bolusově manitol 0,5–1 g/kg, je-li osmolalita séra pod 320 mosmol/l. Udrží se normoventilace, hyperventilace je indikována pouze krátkodobě při vzestupu ICP. Selžou-li uvedené opatření, je indikováno podání indometacinu (33) a další prohloubení sedace (barbituráty bolusově i v kontinuální infuzi).

Výživa

ASJ je katabolický stav, spojený s negativní dusíkovou bilancí; adekvátní dodávka živin slouží k podpoře regenerace hepatocytů. Doporučený přívod energie je 30–35 kcal/kg/den, dávka aminokyselin by měla být 0,8–1,2/kg/den, lipidů 0,8–1,2/kg/den a glukózy 2–3 g/kg/den (34). Vzhledem k riziku hypoglykémie je nutné kontinuální podávání glukózy a pečlivá monitorace glykémie. Dle aktuálního stavu pacienta může být výživa podávána perorálně, enterálně nebo parenterálně.

Korekce koagulopatie

Koagulopatie sama o sobě nevyžaduje léčbu, úprava je indikována při krvácení a v rámci přípravy na invazivní výkon (čerstvě zmrazená plazma, protrombinový komplex). Byly popsány trombotické komplikace v souvislosti s podáním rekombinantního aktivovaného faktoru VII (35). Je možné podávat vitamin K pro jeho případnou deficienci.

Profylaxe infekce

U pacientů s ASJ je nutný pečlivý screening infekce. Je vhodné podávat antibiotickou i antimykotickou profylaxi, zejména při progresi onemocnění. Včasná terapie sepse je nutná pro přežití pacienta (36).

V prevenci krvácení do horních partií gastrointestinálního traktu je účinná profylaxe H₂-blokátory nebo inhibitory protonové pumpy.

PODPŮRNÁ PŘÍSTROJOVÁ TERAPIE AKUTNÍHO SELHÁNÍ JATER

Hlavní indikací pro použití podpůrné přístrojové terapie jaterního selhání jsou stavy s náhlým selháním jaterních funkcí, u kterých lze předpokládat rychlé zlepšení nebo možnost

radikální terapie, a to provedení OLT. Před zavedením OLT jako standardního postupu terapie jaterního selhání bylo učiněno mnoho pokusů o úspěšnou léčbu ASJ. Jejich cílem bylo odstranění nahromaděných metabolitů a toxinů uvolněných v souvislosti s nekrotizací jater. Byla použita plazmaferéza, výměna plné krve, zkřížená cirkulace se zvířetem, kontinuální veno-venózní hemofiltrace nebo hemodialýza, hemoperfuze přes aktivní uhlí. Všechny uvedené metody přinesly pouze přechodné zlepšení neurologického stavu nemocných s ASJ, ale nebyly efektivní v ovlivnění mortality. V současné době jsou v různých fázích experimentálního a klinického užití systémy biologické (s užitím hepatocytů), nebiologické a hybridní (bioarteficiální) (37). Nejčastěji užívanými podpůrnými systémy v Evropě je Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) a systém frakcionované plazmatické separace a adsorpce (FPSA, přístroj Prometheus). MARS pracuje na principu albuminové dialýzy s vychytáváním látek vázaných na albumin ve filtrech (adsorbérech). Skládá se ze tří různých tekutinových kompartmentů: krevního okruhu, okruhu s lidským sérovým albuminem s adsorbéry, a z dialyzačního nebo hemofiltračního okruhu. Hlavním mechanismem odstraňování toxinů je tedy adsorpce látek vázaných na albumin na membráně v kombinaci s hemodialýzou (nebo hemofiltrací), kterou jsou odstraňovány látky rozpustné ve vodě. Přístrojem jsou odstraňovány současně jak látky rozpustné ve vodě (amoniak, urea, kreatinin), tak i látky silně vázané na albumin (bilirubin, žlučové kyseliny). Podle výsledků klinických studií zlepšuje MARS orgánové funkce a krátkodobé přežití pacientů s akutní dekompenzací chronického jaterního selhání. Jiné studie prokázaly terapeutický efekt MARS u pacientů s ASJ, kteří splňovali kritéria pro OLT. Užití této techniky vedlo ke zlepšení jejich neurologického stavu, poklesu ICP, vzestupu CPP, stabilizaci hemodynamických parametrů se snížením potřeby katecholaminů (38).

Při užití FPSA jsou odstraňovány substance vázané na albumin přímo pomocí adsorbérů. Přístroj Prometheus sestává z dialyzačního přístroje rozšířeného o modul pro frakcionovanou plazmatickou separaci s albuminovým filtrem a dvěma adsorbéry. Přístroj pracuje bez nutnosti náplně albuminem. Součástí systému je Albu flow filtr s polysulfonovou membránou propouštějící molekuly do 250 kD včetně albuminu (68 kD). Ten propustí plazmatickou frakci obsahující albumin do dalšího okruhu, kde prochází přes neutrální pryskyřičný adsorbér Prometh 1 adsorbující žlučové kyseliny, aromatické aminokyseliny, fenolické substance a toxiny a iontový výměník Prometh 2 se styren-divinylbenzen kopolymerem s prostorovou sítí 100 μm , který vychytá negativně nabitě ligandy (nekonjugovaný bilirubin). Tímto způsobem jsou z plazmy odstraněny toxiny vázané na albumin. Ve vodě rozpustné substance (amoniak) jsou odstraňovány dialýzou (39).

Většina dosavadních studií se zabývá terapií FPSA u pacientů s akutním selháním na chronickém podkladě (acute on chronic), nikoli u pacientů s ASJ. Multicentrická, randomizovaná studie HELIOS (10 center v sedmi evropských zemích), jejíž výsledky byly zveřejněny v dubnu 2010, hodnotila mortalitu pacientů s AoCLF nezávisle na transplantaci terapii. Bylo prokázáno, že zavedení FPSA významně snížilo mortalitu u pacientů s AoCLF s hepatorenálním syndromem typu 1 a s MELD skóre nad 30 (40). Terapie přístrojem Prometheus je v Transplantcentru IKEM užívána od roku 2005, indikováni k této terapii jsou pacienti s ASJ zařazení na čekací listinu k OLT v urgentním pořadí a pacienti s primární afunkcí štěpu po transplantaci zařazení k retransplantaci jater. Bylo ověřeno, že tato metoda je bezpečná, je schopná účinně nahradit detoxikační funkci selhávajících jater. U pacientů s ASJ v IKEM vedla metoda FPSA k významnému zlepšení encefalopatie. Oproti historické skupině pacientů, kteří takto léčeni nebyli, se podařilo signifikantně prodloužit klíčovou dobu terapeutického okna, po kterou je pacient ve stabilním stavu schopen čekání na transplantaci jater, nebo dobu, která je potřebná k případné spontánní regeneraci selhávajících jater. Navíc bylo prokázáno statisticky významné sníže-

Tab. 4. King's College kritéria

Intoxikace paracetamolem
arteriální pH < 7,30 po tekutinové resuscitaci nebo protrombinový čas > 100 s (INR > 6,5), S_{kr} > 300 $\mu\text{mol/l}$ encefalopatie 3. a 4. stupně
Ostatní příčiny ASJ
protrombinový čas > 100 s (INR > 6,5) nebo non-A, non-B hepatitida, drug-induced nebo nejasná etiologie interval ikterus – encefalopatie > 7 dní věk < 10 nebo > 40 let protrombinový čas 50 s (INR > 3,5) S_{bili} > 300 $\mu\text{mol/l}$

INR – international normalized ratio, S_{kr} – sérová koncentrace kreatininu, S_{bili} – sérová koncentrace bilirubinu

Tab. 5. Clichy kritéria

Encefalopatie 3. nebo 4. stupně
a
faktor V < 30 % u pacientů nad 30 let věku nebo faktor V < 20 % u pacientů pod 30 let věku

ní sérových koncentrací bilirubinu, urey, kreatininu, amoniaku, některých zánětlivých cytokinů – tumor necrosis factor alfa (TNF- α) a markerů zánětu jako jsou C-reaktivní protein (CRP) a prokalcitonin (PCT) během terapie. HGF (hepatocyte growth factor) nebyl ve statisticky významném měřítku odstraňován adsorpcí, terapie metodou FPSA vedla naopak ke zvýšení hodnot růstového faktoru hepatocytů (HGF), což by mohlo mít z hlediska regenerace jater pozitivní význam (41).

Bioarteficiální systémy s bioreaktorem s hepatocyty jsou v současné době rozvíjeny, hlavními problémy zůstávají otázky zdroje hepatocytů a udržení jejich viability v systému. Výsledky dosud provedených studií jsou jen obtížně srovnatelné a hodnotitelné vzhledem k velké variabilitě ohledně užitých systémů a designu jednotlivých studií. V IKEM byly tyto systémy zkoušeny zatím pouze experimentálně (42). Do budoucna zůstává rovněž otevřenou otázkou transplantace hepatocytů.

TRANSPLANTACE JATER

Potenciálními kandidáty OLT jsou všichni pacienti s ASJ. Kontraindikací transplantace jater je nekontrovaná sepsa, nekontrovaná nitrolební hypertenze, těžká extrahepatální komorbidita (malignity). Je třeba zohlednit i psychické a sociální faktory (opakované pokusy o sebevraždu pacientů se závažnými psychickými problémy, alkoholismus).

Selekční kritéria pro transplantaci jater jsou založena na ukazatelích, identifikujících nejhůře postižené s velmi špatnou prognózou při konzervativní terapii. Nejčastěji se užívá King's College kritérií (tab. 4), která byla opakovaně validována pro euroatlantickou populaci, kdy predikce přežití je menší než 20 % při konzervativní léčbě (43, 44).

Kritéria Clichy (tab. 5) jsou založena na kombinaci stupně encefalopatie, hodnoty faktoru V a věku (45). Nevýhodou obou těchto kritérií je vysoká pozitivní prediktivní hodnota, ale nízká negativní prediktivní hodnota. Existují tak pacienti, kteří nesplní kritéria, a přesto zemřou. Proto jsou hledány jiné postupy, jejich validita však zatím nebyla univerzálně prokázána (zmenšený objem jaterní tkáně, rozsah nekrotizace nad 50 %, vysoká koncentrace laktátu) (46, 47).

Celkové roční přežití pacientů po OLT pro ASJ je 50–80 %. Využití štěpů s vysokým rizikem umožňuje zvýšit počet příjemců transplantátu, ale nese s sebou riziko nutnosti retrans-

plantace i vyšší mortalitu (48, 49). Alternativní techniky jako auxiliární transplantace a transplantace jater ze živého dárce, nejsou v České republice rozšířeny. V určitých případech je možno zvážit provedení transplantace ABO inkompatibilním štěpem.

ZÁVĚR

ASJ je náhle vzniklé onemocnění vyvolané různými příčinami, charakterizované rychlou progresí a nepříznivou prognózou. Osud pacientů ovlivňuje včasné stanovení diagnózy, zahájení terapie a zvážení indikace k transplantaci jater. Terapie ASJ je multidisciplinární záležitostí a měla by být prováděna ve specializovaných centrech.

Zkratky

ABO	– systém krevních skupin
ASJ	– akutní selhání jater
AoCLF	– akutní selhání jater na chronickém podkladě
CMV	– cytomegalovirus
CPP	– mozkový perfuzní tlak
CRP	– C-reaktivní protein
CT	– počítačová tomografie
EEG	– elektroencefalogram
FPSA	– frakcionovaná plazmatická separace a adsorpce
HGF	– růstový faktor hepatocytů (hepatocyte growth factor)
ICP	– nitrolební tlak
INR	– international normalized ratio
MARS	– molecular adsorbent recirculating system
MODS	– syndrom multiorganové dysfunkce
MRI	– zobrazení pomocí magnetické rezonance
NAC	– N-acetylcystein
OLT	– ortotopická transplantace jater
PCT	– procalcitonin
S _{bil}	– sérová koncentrace bilirubinu
S _{kr}	– sérová koncentrace kreatininu
TNF-α	– tumor necrosis factor alfa

LITERATURA

1. **Riordan SM, Williams R.** Perspectives on liver failure: past and future. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 137–141.
2. **O'Grady JG, Schalm SW, Williams R.** Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 31: 273–275.
3. **O'Grady JG.** Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005; 81: 148–154.
4. **Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al.** Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 269–282.
5. **Jalan R, Williams R.** Acute on Chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20: 252–261.
6. **Lee WM.** Etiologies of acute liver failure. *Semin. Liver Dis* 2008; 28: 142–152.
7. **Lee VM, Squires RH, Nyberg AL, et al.** Acute liver failure: Summary of a Workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401–1415.
8. **Wendon J, Manns M, Alexander G, et al.** Acute liver failure: Current european perspective. *J Hepatol* 2010; 52(Suppl 1): S13.
9. **Rolando N, Wade J, Davalos M, et al.** The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000; 32: 734–739.
10. **Harry R, Auzinger G, Wendon J.** The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36: 395–402.
11. **Jalan R.** Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 271–282.
12. **Ranjan P, Mishra AM, Kale R, et al.** Cytotoxic edema is responsible for raised intracranial pressure in fulminant hepatic failure: In vivo demonstration using diffusion-weighted MRI in human subjects. *Metab Brain Dis* 2005; 20: 181–192.
13. **Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al.** Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1844–1852.
14. **Leithead J A, et al.** The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009; 58: 443–449.
15. **Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA.** Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 95–107.
16. **Hughenoltz GG, Porte R J, Lisman T.** The platelet and platelet function testing in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 11–20.
17. **Vaquero J, Polson J, Chung C, et al.** Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003; 125: 755–764.
18. **Mazer M, Perrone J.** Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol* 2008; 4: 2–6.
19. **Makin A, Williams R.** Acetaminophen-induced acute liver failure. In: *Acute Liver Failure*. First Edition. Lee WM, Williams R. (eds). Cambridge, UK: Cambridge University Press 1997; 32–42.
20. **Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soule J, et al.** Treatment of amatoxin poisoning: 20 years retrospective analysis. *Journal of Toxicology, Clinical Toxicology* 2002; 6: 715–757.
21. **Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al.** Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; 13: 256–263.
22. **Lok AS, McMahon BJ.** Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661–662.
23. **Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al.** Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 625–631.
24. **Stravitz RS, Kramer AH, Davern T, et al.** Intensive care of patients with acute liver failure: Recommendations of the US acute liver failure study group. *Crit Care Med* 2007; 35: 2498–2508.
25. **Walsh TS, Hopton P, Phillips BJ, et al.** The effect of N-acetylcystein on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. *Crit Care Med* 1998; 26: 1200–1207.
26. **Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al.** Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Hepatology* 2009; 49: 856–864.
27. **Bernal W, Auzinger G, Sizer E, Wendon J.** Intensive care management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 188–200.
28. **Shawcross DL, Davies NA, Mookerjee RP, et al.** Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 2004; 39: 471–475.
29. **Mehta RL.** Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int* 2005; 67: 781–795.
30. **Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al.** Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005; 11: 1581–1589.
31. **Murphy N, Auzinger G, Bernal W, et al.** The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39: 464–470.
32. **Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al.** Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 2003; 75: 2034–2039.
33. **Clemmesen JO, Hansen BA, Larsen FS.** Indomethacin normalizes intracranial pressure in acute liver failure: A twenty-three-year-old woman treated with indomethacin. *Hepatology* 1997; 26: 1423–1425.
34. **Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al.** Guidelines on Parenteral Nutrition: *Hepatology. Clin Nutrition* 2009; 28: 436–444.
35. **Pavese P, et al.** FVIIa corrects the coagulopathy of fulminant hepatic failure but may be associated with thrombosis: a report of four cases. *Can J Anaesth* 2005; 52: 26–29.
36. **Canabal JM, Kramer D J.** Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 189–197.
37. **McKenzie TJ, Lillegard JB, Nyberg SL.** Artificial and bioartificial liver support. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 210–217.
38. **Ironiemi H, et al.** The effect of albumin dialysis on cytosine levels in acute liver failure and need for liver transplantation. *Transpl Proc* 2005; 37: 1088–1090.

39. **Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al.** Prometheus – new extracorporeal system for treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; 39: 984–990.
40. **Rifai K, Kribben A, Gerken G, et al.** Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (PROMETHEUS) in patients with acute on chronic liver failure (HELIOS STUDY): A prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol* 2010; 52: S3.
41. **Rocen M, Kieslichova E, Merta D, et al.** The effect of Prometheus device on laboratory markers of inflammation and tissue regeneration in acute liver failure management. *Transpl Proc* 2010; 42: 3606–3611.
42. **Ryska M, Kieslichová E, Pantoflíček T, et al.** Bioeliminace v léčbě akutního selhání jater v experimentu na velkém laboratorním zvířeti. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie* 2006; 5: 201–206.
43. **O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al.** Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439–445.
44. **McPhail MJW, Wendon J, Bernal W.** Meta-analysis of performance of King's College Hospital criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010 53: 492–499.
45. **Bernuau J, Goudeau A, Poynard T et al.** Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6: 648–651.
46. **Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al.** Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558–563.
47. **Shakil AO, Jones BC, Lee RG, et al.** Prognostic Value of Abdominal CT scanning and Hepatic Histopathology in Patients with Acute Liver Failure. *Dig Dis Sc* 2000; 334–339.
48. **Bernal W, Cross TJS, Auzinger G, et al.** Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: A single centre experience. *J Hepatol* 2009; 50: 306–313.
49. **Liou IW, Larson AM.** Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2009 28: 201–209.

Zprávy

Plánované akce odborných složek ČLS JEP

LEDEN

21. ledna 2011

Novinky v anesteziologii

Místo: Přednáškový sál KNL Liberec
Pořadatel: Spolek lékařů českých v Liberci ČLS JEP

21. ledna 2011

Večer ARO oddělení KNL

Místo: Přednáškový sál KNL Liberec
Pořadatel: Spolek lékařů českých v Liberci

26. ledna 2011

ORL problematika v ordinaci dětského lékaře

Místo: Praha
Pořadatel: Česká pediatrická společnost ČLS JEP

Další termíny:

17. března 2011 Olomouc
31. března 2011 Brno
13. dubna 2011 Ústí nad Labem
27. dubna 2011 Liberec
5. května 2011 Ostrava
11. května 2011 Plzeň
19. května 2011 Hradec Králové

ÚNOR

1. února 2011

Virové gastroenteritidy

Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: SEM ČLS JEP

1. února 2011

Seminář SLM ČLS JEP

Místo: Praha
Pořadatel: Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP

2. února 2011

Pravidelná schůze Psychiatrické společnosti

Místo: Praha
Pořadatel: PS ČLS JEP a ČPS o.s.

2. února 2011

324. pracovní schůze Společnosti pro návykové nemoci

Místo: Praha
Pořadatel: Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP

2. až 3. února 2011

Rutinní analýza nukleových kyselin

Místo: Pardubice
Pořadatel: ČSKB, OKBD PKN a.s.

2. až 3. února 2011

Rutinní analýza nukleových kyselin

Místo: Pardubice
Pořadatel: ČSKB, OKBD PKN a.s.

3. února 2011

Zobrazovací metody z pohledu PLDD

Místo: Lékařský dům Praha
Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

9. února 2011

369. přednáškový večer

Místo: Litomyšl, salonek hotelu Zlatá hvězda
Pořadatel: Spolek lékařů Litomyšl

10. února 2011

Nové poznatky v respirační medicíně

Místo: Praha, Nemocnice Na Homolce
Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie

12. února 2011

Liberecký pediatrický den

Místo: Liberec
Pořadatel: Česká pediatrická společnost ČLS JEP

18. až 19. února 2011

3. výroční zasedání SLM ČLS JEP

Místo: Praha
Pořadatel: Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP

23. února 2011

XIII. brněnský geriatrický den

Místo: FN Brno
Pořadatel: ČLS J. E. Purkyně, ČGGS, Spolek lékařů v Brně, Klinika interní geriatry a praktického lékařství FN a MU Brno

24. února 2011

Pertuze – stálá hrozba

Místo: TOP hotel, Praha
Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR a Sdružení praktických lékařů ČR

25. a 26. února 2011

5. kongres primární péče

Místo: TOP hotel, Praha
Pořadatel: Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR a Sdružení praktických lékařů ČR

Specifika perioperační péče o pediatrické pacienty podstupující transplantaci jater

¹Olga Hyánková, ¹Milan Ročeň, ¹Eva Kieslichová, ²Vladimír Mixa, ³Martin Prchlík, ⁴Radana Kotalová, ⁵Julius Špičák, ⁶Miloš Adamec, ⁷Pavel Trunečka

¹Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče

²Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a FNM, Klinika anesteziologie a resuscitace

³Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta a FTN, Klinika dětské chirurgie a traumatologie

⁴Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a FNM, Pediatrická klinika

⁵Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika hepatogastroenterologie

⁶Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika transplantační chirurgie

⁷Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Transplantcentrum

SOUHRN

S prodlužujícím se přežitím se transplantace jater zařadila mezi tradiční lékařskou péči. Díky zkušenostem získaným u dospělých pacientů došlo k rozvoji programu transplantace jater u dětí i v České republice. Anatomické a fyziologické rozdíly dětských pacientů se promítají do specifické chirurgické techniky a perioperační péče. V tomto sdělení je popsána organizace programu v Transplantcentru IKEM a jeho výsledky.

Klíčová slova: transplantace jater u dětí, perioperační péče.

SUMMARY

Hyánková O, Ročeň M, Kieslichová E, Mixa V, Prchlík M, Kotalová R, Špičák J, Adamec M, Trunečka P. Specific program for perioperative care in paediatric liver transplantation

With increasing survival rates, liver transplantation has reached the mainstream of medical care. Due to the experience acquired with adult liver transplantation, the program of paediatric liver transplantation develops. The surgery technique and perioperative care have to reflect anatomic and physiologic differences in childhood. This report describes organisation and outcomes of the program of paediatric liver transplantation in Transplantcentre IKEM.

Key words: paediatric liver transplantation, perioperative intensive care

Hy.

Čas Lék čes 2011; 150: 31–33

ÚVOD

Transplantace jater (OLT – orthotopic liver transplantation) je náročný, život zachraňující výkon pro pacienty v konečném stadiu jaterního onemocnění. Zvyšující se šance na přežití po OLT byla jedním z hlavních faktorů, které vedly k rychlému zavedení této metody do klinické praxe v průběhu osmdesátých a především devadesátých let 20. století. Zatímco jednorocní přežívání po OLT koncem šedesátých let nepřesáhlo 30 %, v současné době má nemocný s benigním onemocněním po OLT pravděpodobnost přežití až 85–90 % (1). Indikací k OLT je ireverzibilní, progresivní onemocnění jater, u kterého neexistuje jiná léčebná možnost, medikamentózní či chirurgická.

Hlavním problémem transplantační medicíny zůstává nedostatek vhodných orgánů k transplantaci. Transplantace jater u dětí, zejména v nejmenších váhových kategoriích, zůstává celosvětovým problémem pro absolutní nedostatek vhodných dárců. Ve snaze snížit úmrtnost nejmenších pacientů na čekací listině byla počátkem devadesátých let přijata koncepce, doporučující redukci celého dospělého štěpu pro potřeby dětského příjemce. Tato technika samozřejmě vyžaduje precizní znalost anatomie jater. Protože jaterní štěp přitom není dokonale využit, vyvinula se v dalším období technika „split transplantace“, která spočívá v rozdělení celého štěpu na dvě (nebo tři) plnohodnotné části, izolovaně transplantované různým příjemcům. Další možností je transplantace části jater od žijícího dárce.

První transplantace jater v České republice u dospělého pacienta byla provedena v roce 1983 v brněnském kardiocentru, první transplantace jater v IKEM byla provedena v roce 1995. V roce 1998 byla zrealizována první transplantace u dítěte redukováným jaterním štěpem. V dalších letech byla v IKEM transplantována játra pouze dětem s vyšší tělesnou hmotností. Děti s hmotností nižší než 25 kg byly transplantovány v zahraničních transplantačních centrech (Brusel, Hamburg, Londýn).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Olga Hyánková
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče
Transplantcentrum IKEM
Václavská 1958/9, 142 00 Praha 4
e-mail: olhy@medicon.cz

Od roku 2007 došlo k rozvoji programu transplantace jater v nejnižší dětské věkové (0–3 roky) i váhové skupině v Transplantcentru (TC) IKEM.

SPECIFIKA TRANSPLANTACÍ JATER U DĚTÍ

Transplantace jater je velmi náročný, komplexní a sofistikovaný výkon, který zahrnuje komunikační, organizační problémy a vyžaduje spolupráci řady týmů.

Anatomické a fyziologické rozdíly

Nejrizikovější skupinou z hlediska anatomických a fyziologických rozdílů jsou děti kojeneckého věku. K nejdůležitějším rozdílům patří: nepříznivý poměr velikosti povrchu těla a hmotnosti, přítomnost pravo-levých srdečních zkratů, snížená kontraktilita myokardu, udržování dostatečného srdečního výdeje pouze zvýšením tepové frekvence, úzké dýchací cesty s křehkou a kyprou sliznicí, snadná obturace dýchacích cest sekretem, velká epiglotis, brániční dýchání, nedokonale vyvinutá regulace dýchání, snížená koncentrační schopnost ledvin, nebezpečí rychlé dehydratace a ztrát iontů, nedostatečně vyvinutá detoxikační schopnost jater, deficit syntézy vitamin K dependentních koagulačních faktorů, relativně velké tepelné ztráty, neschopnost třesové regulace, zvýšená propustnost hematoencefalické bariéry, odlišná distribuce a eliminace farmak, nedostatečná zralost cílového orgánu (2).

Základní onemocnění vedoucí k transplantaci jater

U dospělých převažují chronická onemocnění jater s komplikacemi typu portální hypertenze, infekční onemocnění (virová hepatitida B, virová hepatitida C), autoimunitní onemocnění, metabolická a strukturální onemocnění, onemocnění žlučových cest (PSC – primární sklerotizující cholangitida, PBC – primární biliární cirhóza), alkoholické poškození jater.

U dětí je nejčastějším důvodem k OLT atrézie žlučových cest (více než 50 % dětských pacientů), která je výsledkem destruktivního idiopatického zánětlivého procesu, který postihuje část nebo celé extrahepatální, mnohdy i intrahepatální žlučové cesty. Proces vede k jejich obliteraci, cholestáze, fibrotizaci a rozvoji jaterní cirhózy (3, 4). Dalšími indikacemi jsou Wilsonova choroba a další vrozené vývojové vady často v kombinacích, metabolické vady, deficit alfa-1-antitrypsinu, tyrosinémie, hemochromatóza, glykogenóza.

Rozdílná chirurgická technika

Děti s atrézií žlučových cest se podrobují tzv. Kasaiově operaci (portoenteroanastomóze), která je pouze u 20–30 % úspěšná. U zbývajících dvou třetin pacientů se postupně rozvíjí cholestáza, cirhóza, portální hypertenze a chronická jaterní insuficience. Definitivním řešením u těchto dětí je transplantace, která může být komplikována přítomností srůstů v dutině břišní, které znesnadňují preparaci. Navíc při malých rozměrech dítěte jsou cévní a žlučové struktury velmi jemné.

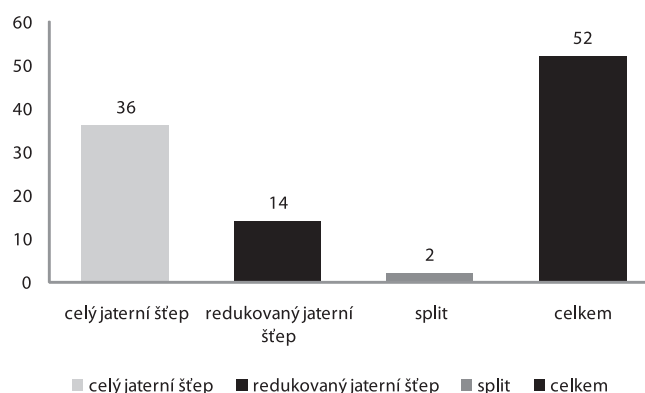
K vlastní transplantaci se užívá těchto postupů:

1. redukce jaterního štěpu – zmenšení jaterního štěpu na optimální velikost (obvykle II. a III. jaterní segment), nejčastější varianta při příbuzenské transplantaci;

2. split transplantace-rozdělení jaterního štěpu na dva nebo i více plnohodnotných částí, které jsou použity většinou pro dětského i dospělého jedince;

3. transplantace celého štěpu – z hlediska vývoje a dalšího růstu dítěte nejvhodnější varianta, bohužel nejméně používaná metoda pro nedostatek dětských dárců.

U dospělých je biliární drenáž řešena většinou pomocí choledochocholedochoanastomózy s eventuálním zajištěním pomocí letmého stentu, u nejmenších dětí vzhledem k velikosti



Graf 1. Typ použitého jaterního štěpu

a průměru žlučových je častěji prováděna hepaticojejunoanastomóza (5) (graf 1).

Anesteziologický přístup

Vedení bezpečné anestezie klade vysoké nároky na:

1. znalost anatomických a fyziologických rozdílů,
2. nároky na manuální zručnost, zkušenost anesteziologa,
3. speciální a nákladné technické vybavení.

Průběh OLT lze rozdělit do tří fází:

1. Fáze explantace jater – tato fáze je obvykle spojena s velkými přesuny tekutin, ztrátou ascitické tekutiny, preparací může provázet větší krevní ztráta obzvláště při rozvinuté portální hypertenzi s následnou oběhovou nestabilitou.

2. Anhepatická fáze – končí reperfuzí štěpu jater, provázenou oběhovými změnami ve smyslu významné hypotenze, někdy život ohrožujících arytmií, výjimečně se zástavou srdeční s nutností kardiopulmonální resuscitace. V této fázi je podávána úvodní dávka imunosuprese.

3. Postreperfuční fáze – je charakterizována kontrolou krvácení, je prováděna korekce vnitřního prostředí, objemová substituce, stabilizace vitálních funkcí.

Po výkonu je dětský pacient hospitalizován na resuscitačním oddělení. Je kompletně zajištěn a jsou monitorovány základní životní funkce. Je pečlivě sledována a vyhodnocována funkce jaterního štěpu a jeho prokrvení, a to dle laboratorních i ultrazvukových vyšetření. Dítěti jsou podávány imunosupresivní léky, antibiotická profylaxe podle standardizovaného protokolu, samozřejmostí jsou pravidelné odběry biologického materiálu na mikrobiologické vyšetření. Je nutné udržovat tělesnou teplotu, stabilizovat vitální funkce, kontrolovat hemostázu, diurézu, zabezpečit dostatečnou a vhodnou analgezií, výživu, kontrolovat v pravidelných intervalech laboratorní výsledky, úroveň imunosuprese (u dětí je větší sklon k rejekci). Je třeba průběžně kontrolovat odpady do drénů a aktivně pátrat po známkách biliárního leaku. Pro prevenci trombózy arteria hepatica jsou děti heparinizovány, podmínkou je průběžná kontrola APTT.

POOPERAČNÍ KOMPLIKACE ČASNÉ A POZDNÍ

K časným komplikacím patří pooperační krvácení, iniciální dysfunkce štěpu jater, cévní komplikace, biliární komplikace a infekce. Velmi závažné jsou imunologicky podmíněné komplikace, a sice hyperakutní, akutní nebo chronická rejekce. V případě pozdních komplikací se jedná o komplikace, vyplývající z dlouhodobé imunosupresivní terapie, mezi něž patří hypertenze, diabetes mellitus, obezita, kardiovaskulární, renální komplikace a výskyt nádorových onemocnění. Rejkenze základního onemocnění ve štěpu jater je u dětí vzácná.

ORGANIZACE TRANSPLANTACE JATER U DĚTÍ V TRANSPLANTCENTRU IKEM

Dítě s jaterním onemocněním je kompletně vyšetřeno na Pediatrické klinice 2. LF UK a FN Motol nebo na Dětské klinice 1. LF UK a VFN. Jestliže je shledána dostatečná pokročilost jaterního onemocnění a jestliže jsou vyčerpány veškeré možnosti konzervativní léčby, je odesláno do IKEM na indikační seminář, kde je znovu zhodnocen zdravotní stav dítěte. V případě splnění indikačních kritérií k transplantaci jater je dítě zařazeno na čekací listinu k OLT, podle pokročilosti onemocnění je stanovena urgencye transplantace.

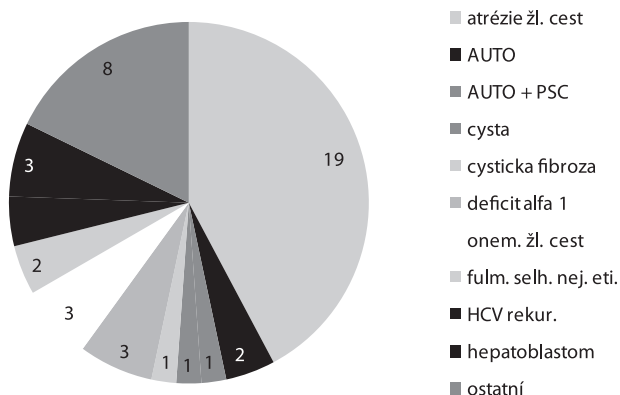
Bezprostředně před transplantací je dítě vyšetřeno pediatrem intenzivistou FTN, jsou provedeny základní laboratorní náběry, a jestliže nejsou shledány kontraindikace, je provedena transplantace. Po výkonu je dítě hospitalizováno na KARIP TC IKEM. Po stabilizaci vitálních funkcí, nastavení optimální dávky imunosuprese, s dobrou funkcí transplantovaného orgánu, a nehrozí-li bezprostředně chirurgické komplikace, pro které by byla nutná operační revize, je přeloženo k další péči na JIP dětské chirurgie FTN. Dále dle aktuálního stavu je dítě propuštěno do ambulantní péče nebo přeloženo na pediatrickou kliniku do FN Motol. Samozřejmě další péče je dlouhodobé pravidelné sledování stavu pacientů pediatrem včetně kontroly funkce jater, imunosupresivní terapie a cíleného screeningu možných komplikací s ní souvisejících.

VÝSLEDKY

Od roku 1995 do září roku 2010 bylo v České republice indikováno k OLT celkem 62 dětí ve věku 0–18 let. U těchto dětí bylo celkově provedeno 68 transplantací, z toho 18 transplantací bylo provedeno v zahraničí v různých centrech, v TC IKEM 50 transplantací u 47 příjemců. Technicky nejobtížnější skupinu pacientů tvořili pacienti s hmotností pod 15 kg. Od roku 2007 do roku září 2010 bylo v TC IKEM celkem transplantováno 11 dětí v této hmotnostní kategorii (5,7–15 kg), (věk 7 měsíců až 3 roky), z toho 10 dětí přežívá ve velmi dobrém stavu, jedno dítě s akutním selháním jater zemřelo na nevratné poškození mozku vzniklé pravděpodobně už v době indikace k transplantaci jater. Diagnózy onemocnění, která vedla k OLT v IKEM, jsou uvedeny v grafu 2; u dětí v nižší věkové kategorii ve shodě se světovými údaji dominovala jako hlavní diagnóza atrézie žlučových cest. Průměrná délka operace byla 6,5 hodiny (380–600 minut), průměrná krevní ztráta 1500 ml (200–4500 ml), průměrná délka pobytu na KARIP TC IKEM 8 dní (2–14 dní).

DISKUZE

Transplantace jater obvykle vede k významnému zlepšení kvality života dítěte, ale i celé rodiny. Během několika měsíců se dítě zařazuje do reálného života, musí však dodržovat pravidelnou medikaci včetně imunosupresivní terapie, hygienická opatření, musí docházet na pravidelné kontroly k ošetřujícímu lékaři. Naše dosavadní výsledky transplantace jater jsou zcela srovnatelné se zahraničními transplantáčnickými cent-



Graf 2. Spektrum diagnóz

atrézie žl. cest – atrézie žlučových cest, AUTO – autoimunitní choroby, AUTO + PSC – autoimunitní choroby v kombinaci s primární sklerotizující cholangitidou, deficit alfa 1 – deficit alfa-1-antitrypsinu, onem. žl. cest – onemocnění žlučových cest, fulm. selh. nej. eti. – fulminantní selhání nejasné etiologie, HCV rekur. – HCV rekurence

ry a tyto dobré zkušenosti jsou pro nás impulzem k další práci (6). Současná spolupráce dětských klinik FN Motol, IKEM a FTN by měla vést k tomu, že děti v případě splnění indikačních kritérií k OLT, a to v případě akutního i chronického onemocnění jater, budou včas zařazeny na čekací listinu a odtransplantovány.

ZÁVĚR

OLT u dětí je vysoce účinnou metodou léčby jaterního onemocnění. Management OLT dětských pacientů všech věkových skupin je v IKEM dobře zvládnut a dosavadní výsledky jsou zcela srovnatelné se zahraničními pracovišti.

Zkratky

APTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
OLT – transplantace jater (orthotopic liver transplantation)
PSC – primární sklerotizující cholangitida
PBC – primární biliární cirhóza

LITERATURA

1. Dawwas MF, Gimson AE, Lewsey JD. Survival after liver transplantation in the UK and Ireland Liver Transpl 2008; 14: 573–574.
2. Mixa V. Anestezie v pediatrii. Anesteziologie a resuscitace 1995; 2: 67–91.
3. Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman C. Biliary atresia. J Pediatr Surgery 2000; 35: 717–720.
4. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary Atresia. Seminars in Liver disease 2001; 21: 517–524.
5. Oliverius M, Janoušek L, Adamec M, Kučera M, Ryska M, Bělina F, Šnajdauf J, Rygl M, Prchlík M, Kotalová R, Mixa V, Trunečka P. Transplantace jater u dětí redukovaným štěpem. Rozhl Chir 2010; 89(7): 411–416.

Přehledový článek

Zemřelí dárce orgánů k transplantacím

Eva Pokorná

Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Transplantcentrum

SOUHRN

V současné době je hlavním limitem transplantační medicíny u nás, ale i ve světě nedostatek orgánů k transplantacím. V přehledu jsou popsány právní normy České republiky, kterými se musejí řídit lékaři stanovující smrt mozku, dále právní i medicínské kontraindikace k dárcovství orgánů a zmíněna rozšířená kritéria indikace zemřelých darců.

Klíčová slova: zemřelý dárcce orgánů, smrt mozku, transplantační zákon, předpokládaný souhlas.

SUMMARY

Pokorná E. Cadaver organ donor in transplantology

Main limit in transplantology currently represents the shortage of organs available to transplant both in the Czech Republic and worldwide. In the survey the Czech legal norms are described which physicians have to keep to estimate the brain death. Legal and medical contraindications to organ donation are also described and extended criteria to donors are mentioned.

Key words: cadaver organ donor, brain death, transplant law, presumed consent.

Po.

Čas Lék čes 2011; 150: 34–36

Transplantační medicína v posledních 20 letech prodělala bouřlivý vývoj. Transplantace ledvin, srdce, jater a plic se staly rutinní součástí klinické léčby nemocných s nezvratným selháním těchto orgánů. Do osmdesátých let 20. století bylo hlavním úskalím transplantologie zvládnutí imunitní reakce organismu, kterou se bránil cizorodému orgánu (reakce). V následujících 20 letech došlo k velkému rozvoji imunosupresivních léků, významně se zlepšily výsledky transplantací a stále více pacientů bylo a je k těmto výkonům indikováno. Na transplantace orgánů proto dnes čeká několikanásobně větší počet nemocných, než je počet provedených výkonů. V současné době je tudíž hlavním limitem transplantační medicíny u nás, ale i ve světě nedostatek orgánů k transplantacím.

DIAGNOSTIKA SMRTI MOZKU

„Smrt mozku“ byla jako samostatná diagnóza poprvé podrobně popsána v padesátých letech 20. století. I když od této doby uplynulo více než 50 let, není tato diagnóza ve všech zemích chápána zcela identicky. V České republice tuto oblast medicíny od roku 2002 upravuje zákon č. 285/2002 Sb. („transplantační zákon“) a s ním související prováděcí vyhlášky (1–5).

Základní zásady stanovení smrti mozku podle „transplantačního zákona“:

- Zákon předepisuje povinné klinické vyšetření nemocného s podezřením na smrt mozku v případě, že by se mohl stát potenciálním dárce orgánů pro transplantace.

- Vyšetření takového nemocného musí být provedeno dvěma lékaři nezávisle na sobě, a to dvakrát v odstupu nejméně čtyř hodin.

- Klinická diagnóza musí být povinně potvrzena některou z „instrumentálních“ diagnostických metod, konkrétně angiografií mozkových tepen nebo perfuzní scintigrafií mozku. Pouze v případě, že se jedná o jedince se ztrátovým poraněním kalvy nebo s kraniektomií, lze klinickou diagnózu potvrdit vyšetřením sluchových kmenových evokovaných potenciálů.

- O provedených vyšetřeních musí být povinně učiněn záznam do předepsaného formuláře „Protokolu o zjištění smrti“, který je přílohou „transplantačního“ zákona.

KONTRAIKACE POTENCIÁLNÍHO DÁRCE K ODBĚRU ORGÁNŮ

Kontraindikace z hlediska právního

Odběr od zemřelého dárce je vyloučen, pokud:

1. Sám zemřelý (nebo jeho zákonný zástupce) v průběhu svého života vyslovil prokazatelně nesouhlas s posmrtným odběrem tkání a orgánů, tzn.:

- a) zemřelý je evidován v Národním registru osob nesouhlasících s posmrtným odběrem tkání a orgánů, nebo

- b) zemřelý ještě za svého života přímo ve zdravotnickém zařízení před ošetřujícím lékařem a jedním svědkem prohlásil, že nesouhlasí s odběrem v případě své smrti, nebo

- c) zákonný zástupce nezletilé osoby (dítě do 18 let) nebo zákonný zástupce osoby zbavené způsobilosti přímo ve zdravotnickém zařízení před ošetřujícím lékařem a jedním svědkem prohlásil, že nesouhlasí s odběrem; toto prohlášení lze učinit pro případ smrti nezletilé osoby nebo osoby zbavené způsobilosti ještě za jejího života nebo i po úmrtí této osoby.

2. Na základě posouzení zdravotní způsobilosti nelze vyloučit, že zemřelý trpěl nemocí či stavem, které by mohly ohrozit zdraví nebo život příjemce. Za posouzení zdravotní způsobilosti zemřelého dárce zodpovídá zdravotnické zařízení provádějící odběr orgánů.

3. Zemřelého nelze identifikovat.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Eva Pokorná, CSc.
Transplantcentrum IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: evpo@ikem.cz

Pokud nebylo prokázáno, že zemřelý vyslovil za svého života prokazatelně nesouhlas s posmrtným odběrem, platí, že s odběrem souhlasí.

U dětí do 18 let a u osob zbavených způsobilosti k právním úkonům je nutné vždy informovat zákonného zástupce a ten má možnost vyslovit nesouhlas i po smrti zmíněných osob.

Medicínské kontraindikace

Vzhledem k přetrvávajícímu nedostatku orgánů k transplantacím jsou kritéria kladená na zemřelého dárce orgánů trvale předmětem diskuzí. Poměrně jednoznačně lze definovat absolutní kontraindikace odběru orgánů pro transplantaci účely. Ostatní kontraindikace jsou považovány za relativní, protože je vždy nutné přihlížet k riziku, které vyplývá pro potenciálního příjemce orgánu, a ke klinickému stavu příjemce orgánu.

Za absolutní kontraindikace jsou v současné době považovány:

1. Přenosné infekční onemocnění potenciálního dárce, které by mohlo ohrozit život příjemce orgánu. Mezi tyto stavy lze zařadit:

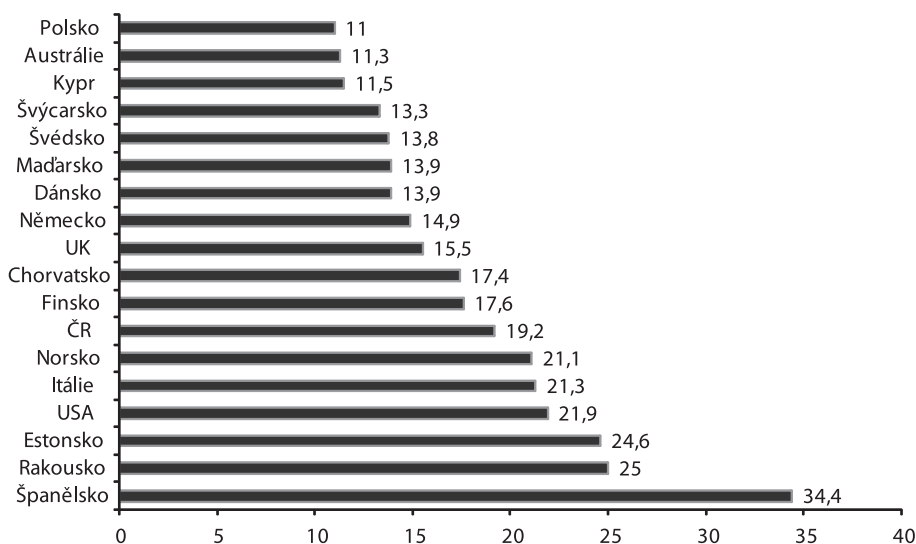
- syndrom získané imunodeficiency (AIDS),
- aktivní onemocnění tuberkulózu,
- aktivní onemocnění hepatitidou B nebo hepatitidou C (v některých případech lze uvažovat o transplantaci orgánu pozitivnímu příjemci),
- léčbou neovlivnitelný septický stav.

2. Maligní onemocnění potenciálního dárce, které by mohlo být přeneseno transplantovaným orgánem do těla příjemce. Výjimky tvoří primární izolované tumory mozku, izolovaný karcinom kůže a karcinom hrdla děložního *in situ* u žen.

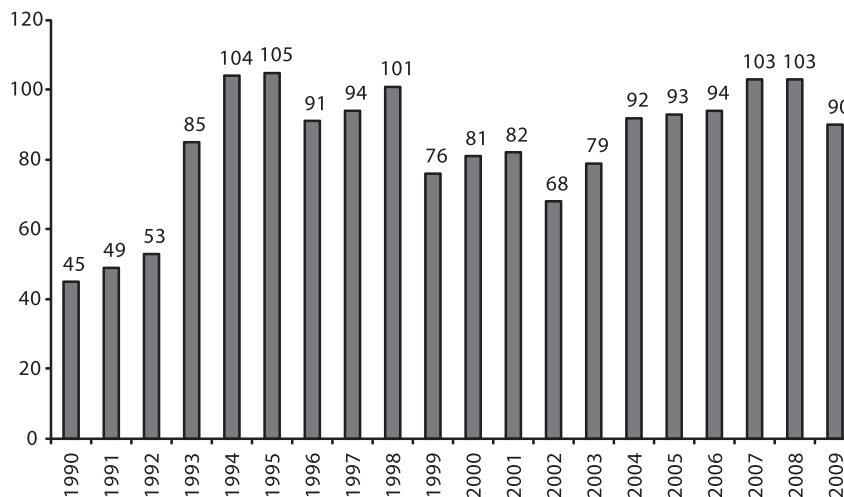
3. Podezření, že po transplantaci orgán/y nebude (nebudou) v těle příjemce schopen (schopny) dostatečné funkce. Jedná se o kontraindikace spíše relativní, které se vztahují k jednotlivým orgánům (stav po infarktu myokardu je kontraindikací pro odběr srdce, nicméně nevylučuje odběr jater, ledvin, plic). Definitivní rozhodnutí je v kompetenci transplantáčnického centra, které bude orgán odebírat a které má více údajů o zdravotním stavu konkrétního příjemce, jemuž by se měl orgán transplantovat.

Jednoznačnou kontraindikací k odběru orgánů rozhodně není:

- věk (věková hranice neexistuje);
- anamnéza onemocnění, např. arteriální hypertenze, diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční ... Velmi důležité je doplňující vyšetření a posouzení funkčnosti orgánů;
- patologické hodnoty laboratorních testů, například elevace s-kreatininu, jaterních enzymů ... Nejsou jednoznačně stanoveny hranice laboratorních hodnot, při posuzování je nutné brát v potaz vstupní hodnoty, dynamiku a příčinu elevace (dehydratace, hypotenze, vysoká dávka vazopresorů, protražovaná kardiopulmonální resuscitace);



Obr. 1. Počet zemřelých dárců orgánů na 1 milion obyvatel v roce 2009



Obr. 2. Počet zemřelých dárců orgánů v IKEM na 1 milion obyvatel v letech 1990–2009

- trvání umělé plicní ventilace (neexistuje horní hranice);
- některé infekční komplikace, zejména bronchopneumonie; močová infekce nebo pozitivní hemokultura nemusí být kontraindikací.

Zvažování indikace je velmi individuální, je nutné přihlížet k mnoha faktorům a rozhodnutí by měl učinit indikující lékař vždy po dohodě s odborníkem transplantáčnického centra.

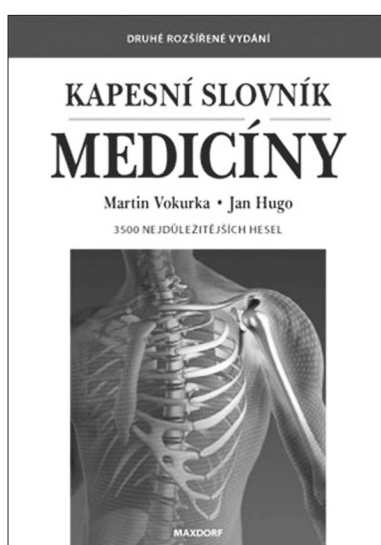
SITUACE V ČESKÉ REPUBLICE A IKEM

V České republice došlo na začátku devadesátých let 20. století k významnému zvýšení počtu transplantací ledvin a k dalšímu rozvoji ostatních programů – transplantací srdce, jater a plic. Tento nárůst byl podmíněn zvýšením počtu zemřelých dárců orgánů, který se téměř ztrojnásobil. Zásadní příčinou tohoto úspěchu bylo zlepšení spolupráce s „dárcovskými“ nemocnicemi, dále rozšíření indikačních kritérií zemřelých dárců a užití dárců, tzv. marginálních (obr. 1). Porovnání počtu zemřelých dárců orgánů v České republice a některých zemích světa v roce 2009 je uvedeno na obrázku 2 (6). Ze zobrazeného vyplývá, že počet zemřelých dárců (na 1 milion obyvatel), a tím i dostupnost trans-

plantací pro české pacienty je vyšší než například v sousedním Německu a řadě dalších vyspělých zemí. Nicméně i u nás je hlavním limitem transplantologie nedostatek dárců orgánů.

LITERATURA

1. **Zákon č. 285/2002 Sb.** o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů („transplantační zákon“). Sbírka zákonů 2002; částka 103: 6050–6071.
2. **Nařízení vlády č. 436/2002**, kterým se provádí zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů. Sbírka zákonů 2002; částka 153: 8219–8220.
3. **Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 437/2002**, kterou se stanoví bližší podmínky posuzování zdravotní způsobilosti a rozsah vyšetření žijícího nebo zemřelého dárce tkání nebo orgánů pro účely transplantací („Vyhláška o zdravotní způsobilosti dárce tkání a orgánů pro účely transplantací“). Sbírka zákonů 2002; částka 153: 8221–8223.
4. **Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 479/2002**, kterou se stanoví odborná způsobilost lékařů zjišťujících smrt a lékařů provádějících vyšetření potvrzující nevratnost smrti pro účely odběru tkání nebo orgánů určených pro transplantaci. Sbírka zákonů 2002; částka 166: 9444–9445.
5. **Pokorná E.** Zemřelí dárci orgánů. In: Viklický O, et al. Transplantace ledviny v klinické praxi. Praha: Grada Publishing 2008; 65–81.
6. **Van Gelder F, et al.** 2009 international donation and transplantation activity. IRODAT. *Organs, Tissues and Cells* 2010; 13(2): 77–80.



KAPESNÍ SLOVNÍK MEDICÍNY (2. VYDÁNÍ)

Martin Vokurka, Jan Hugo

Druhé rozšířené vydání kapesní verze lékařského slovníku obsahuje přibližně 3500 nejdůležitějších lékařských termínů. Kniha je zdrojem základních informací o zdraví a nemocech pro nejširší čtenářskou obec.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 192 str., cena 195 Kč, formát A6, brož., ISBN: 978-80-7345-163-9.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Glypican-3 immunostaining significantly improves histological diagnosis of hepatocellular carcinoma

¹Eva Honsová, ¹Alena Lodererová, ²Soňa Fraňková, ³Martin Oliverius, ²Pavel Trunečka

¹Institute for Clinical and Experimental Medicine Prague, Department of Clinical and Transplant Pathology, Czech Republic

²Institute for Clinical and Experimental Medicine Prague, Department of Hepatology, Czech Republic

³Institute for Clinical and Experimental Medicine Prague, Department of Transplant Surgery, Czech Republic

SUMMARY

Background. Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors which occur mainly in patients with chronic liver disease. Early detection of HCC is critically important for treatment of the patients. However, most early HCC cases are asymptomatic clinically with the lack of typical radiological findings. Also histological diagnosis is often very difficult with the lack of agreement even among expert pathologists.

Methods. We studied the expression of Glypican-3 in 138 liver biopsy samples; 86 HCC, 10 hepatocellular adenomas, 12 focal nodular hyperplasias, 25 samples with liver cirrhosis without tumor, and 5 liver metastases of neuroendocrine carcinomas.

Results. HCC showed positive staining in 80 nodules (93%; all of the 11 needle biopsy samples, 12 out of 15 liver resection specimens, 57 out of 60 nodules in explanted livers). Glypican-3 expression was independent of the differentiation and size of the HCC. Six cases (6.9%), 3 HCC in liver resection specimens and 3 in the explanted liver were negative for Glypican-3. However, all cases with benign nodular lesions and cirrhosis without tumors were negative for Glypican-3.

Conclusions. Immunohistochemical detection of Glypican-3 significantly improves the complicated routine histological diagnosis of HCC even in early lesions in needle biopsy samples.

Key words: glypican-3, hepatocellular carcinoma, needle biopsy sample.

SOUHRN

Honsová E, Lodererová A, Fraňková S, Oliverius M, Trunečka P. Imunohistochemická detekce glypicanu-3 zpřesňuje diagnózu hepatocelulárního karcinomu

Východisko. Hepatocelulární karcinom je jedním z nejčastěji se vyskytujících maligních nádorů, který vzniká hlavně u pacientů s chronickými onemocněními jater. Pro léčbu je velmi důležitá brzká diagnóza karcinomu. Časně hepatocelulární karcinomy jsou malé, klinicky bez příznaků a nemají ještě vyvinutá diagnostická radiologická kritéria. Také histopatologická diagnóza je často velmi komplikovaná s neshodami i mezi experty v hepatopatologii.

Metody. Ve 138 biotických vzorcích jater jsme studovali expresi glypicanu-3. Šlo o 86 hepatocelulárních karcinomů, 10 adenomů jater, 12 fokálních nodulárních hyperplasií, 25 vzorků cirhózy bez nádoru a 5 metastáz neuroendokrinního karcinomu.

Výsledky. Pozitivních bylo 80 hepatocelulárních karcinomů (93 %; tj. všech 11 jehlových biopsií, 12 z 15 resekátů, 57 z 60 nádorů v explantovaných játrech při transplantaci). Expresie glypicanu-3 byla nezávislá na diferenciaci a velikosti nádoru. Šest případů (6,9 %; 3 v resekátech a 3 v explantovaných játrech) mělo negativní průkaz glypicanu-3. Všechny benigní nodulární léze a vzorky s cirhózou bez nádoru byly negativní.

Závěry. Imunohistochemická detekce glypicanu-3 významně zlepšuje komplikovanou histopatologickou diagnostiku hepatocelulárních karcinomů, a to i v malých časných nádorech v jehlových biopsiích.

Klíčová slova: glypican-3, hepatocelulární karcinom, jehlové biopsie.

Ho.

Čas Lék čes 2011; 150: 37–40

INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common types of malignant tumors worldwide. The incidence of HCC has been increasing in both Asian and

Western countries (1, 2). Cirrhosis of different etiologies represents the major risk factor for the development of HCC. Guidelines for surveillance of patients with cirrhosis were recommended with the goals of reducing morbidity and mortality (3). These guidelines indicate that nodules more than 2 cm in diameter with typical features in imaging methods which develop in a cirrhotic patient do not require biopsy confirmation. If lesions reveal atypical features on imaging, then a biopsy is required to establish the diagnosis. Several studies showed that only around 44% of the nodules between 1 and 2 cm met the criteria of HCC using imaging methods (4, 5). The study of Forner et al. showed that the sensitivity of non-invasive criteria was

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Eva Honsová, MD, PhD.
Department of Pathology, IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Prague 4, Czech Republic
fax: +420 236 053 076, e-mail: eva.honsova@ikem.cz

33%, and a biopsy was required to confirm the diagnosis. However, most early HCC are clinically asymptomatic, negative for serum markers, and lack typical radiological findings. Also, evaluation of a biopsy sample has several limitations. Unfortunately, no strict objective histologic criteria have been established to distinguish small well-differentiated hepatocellular carcinoma, high-grade dysplastic nodules or adenoma. It is well known that there is lack of agreement even among expert pathologists in the diagnostic interpretation of these lesions. Immunohistochemical or other markers that could help in the diagnostic process have been intensively studied. Recently, Glypican-3 (GPC3) has been reported by several groups as one of the most promising serum and histological markers (6–8). GPC3 is an oncofetal protein which is expressed in the embryo and involved in morphogenesis and growth control during development. GPC3 has been detected in the fetal but not in the normal adult liver. It reappears in HCC and its immunohistochemical detection can improve the complicated histological diagnosis of small HCC especially in needle biopsy samples.

MATERIAL AND METHODS

Patients and tumor samples: A total of 138 liver biopsy samples were included in this study; 86 with histological diagnosis of HCC, 10 hepatocellular adenomas, 12 focal nodular hyperplasias, 25 samples with liver cirrhosis without tumor, and 5 liver metastases of neuroendocrine carcinomas.

The diagnosis of HCC was confirmed by two pathologists, and 11 needle biopsy samples, 15 HCC in liver resection specimens, and 60 HCC nodules of 17 patients in explanted liver during transplantation were included. The staining protocol included H & E, Vgel, reticulum, and immunohistochemical detection of Carcinoembryonic Antigen (polyclonal antibody, Dako, Glostrup, Denmark), CD34 (clone QBEnd 10, Dako, Glostrup, Denmark), and Alpha-Smooth Muscle Actin (clone 1A4, Dako, Glostrup, Denmark).

Immunohistochemical staining for GPC3 was performed in accordance with the protocol of our laboratory. Briefly, immunohistochemistry was performed on four-micrometer-thick paraffin sections. Slides were deparaffinized in xylene and rehydrated in graded ethanols. After deparaffinization

and rehydration slides were cooked in a microwave oven using an EDTA buffer pH 8.0 for target retrieval. Endogenous peroxidase was blocked by 0.3 % H₂O₂ in 70% methanol. The sections were then incubated with primary antibody (anti-Glypican-3, clone 1G12, Santa Cruz Biotechnology CA, USA), diluted 100×. Antibody was detected by Histofine Simple Stain MAX PO (Nichirei, Japan). The immunoreaction was visualized by 3-amino-9-ethylcarbazole. Finally, the tissues were counterstained with Mayer's hematoxylin and embedded in Entellan.

RESULTS

The demographic data and causes of liver diseases are summarized in table 1. Based on histological examination, 70 HCCs (81.3%) occurred in cirrhotic livers; 15 (17.4%) were well differentiated, 27 (31.3%) were moderately, and 44 (51.1%) were poorly differentiated. The majority of poorly differentiated HCC were diagnosed in liver resection specimens ($p < 0.05$). There were no statistically significant differences in age or sex among groups of patients with needle biopsy, liver resection or explanted liver. Three different immunostaining patterns of GPC3 were observed: predominantly cytoplasmatic, predominantly canalicular, and membranous (Fig. 1, 2). Strong staining for GPC3 was observed in 42 (48.8%) of HCCs, and 38 (44.1%) tumors showed weak GPC3 expression. All GPC3 positive surgical specimens showed a focal pattern of staining. Six cases (6.9%), 3 HCC in liver resection specimens and 3 in the explanted liver were negative for GPC3. However, all cases with focal nodular hyperplasias, adenomas, and cirrhosis without tumor were negative for GPCs.

DISCUSSION

According to international guidelines, when radiological features of liver nodules are not typical for HCC, a liver biopsy should be performed to establish the diagnosis.

Histological diagnosis of early HCC is often very difficult, because no strict objective histologic criteria have been established to distinguish small well-differentiated hepatocellular carcinoma, high-grade dysplastic nodules (DN) or sometimes adenoma. Some high-grade DN can be

Table 1. Underlying causes and demographic data for HCC cases

Underlying cause	No. of cases			Mean age (range)	Sex (M/F)
	Group: A; B; C				
Cirrhosis	7/11	5/11	16/17	65(53–72); 64(45–82); 54(3–72)	7/0; 5/0; 11/5
HCV	3/7	0/5	7/16; MN		
HBV	2/7	1/5	6/16; MN		
Ethyl	2/7	2/5, MN	1/16		
Crypto	0/7	2/5	0/16		
AIH	0/7	0/5	1/16; MN		
Tyrosin	0/7	0/5	1/16; MN		
Non-cirrhotic	4/11	6/11	1/17	49(25–72); 62(25–79); 54(3–72)	2/2; 2/4; 1/0
HBV	0/4	0/6	1/1; MN		
Steatosis	1/4	1/6	0/1		
Unknown	3/4	5/6	0/1		

Group A – needle biopsy samples, Group B – liver resection specimens, Group C – explanted livers, HCV– hepatitis C virus infection, HBV– hepatitis B virus infection, AIH – autoimmune hepatitis, Ethyl – alcoholic cirrhosis, Crypto – cryptogenic cirrhosis, unknown – no evidence of chronic liver disease, MN– multiple nodules

misinterpreted as malignant, while other well-differentiated HCC may be considered as adenoma or steatotic livers; both of these situations can have severe clinical implications. To improve the complicated diagnostic process, several histological and serological markers were recently studied by different groups. Moreover, standard histological criteria for early HCC have been more precisely defined by the international consensus group for hepatocellular neoplasia (9). The experts in this group had no serious difficulty in distinguishing low-grade dysplastic nodules from early HCC. However, the differentiation between high-grade DN and early HCC represented a problem. Also, to distinguish between low-grade DN and large regenerative nodules was difficult or impossible. Stromal invasion (tumor cell invasion into the remaining intranodular portal tracts) remains the most helpful in distinguishing between malignant and benign lesions. Unfortunately, stromal invasion is frequently focal, and does not necessarily appear in a needle biopsy sample. Supportive immunohistochemical markers have been studied. Alpha-fetoprotein is a well-established serum marker for advanced HCC, but in early cases elevated levels are rarely found. In histology, alpha fetoprotein is not helpful because of its low sensitivity.

Detection of CD34 can be more useful. Cirrhotic liver and benign lesions show CD34 positive staining in areas which receive increased arterial blood, so they tend to be positive only around the periphery in sinusoids near the fibrous septa. On the other hand, HCC frequently shows diffuse, regular CD34 positive staining probably due to the intensive newly formed arterial blood supply, which is represented in histology by so-called unpaired arteries (arteries not accompanied by the bile duct as in the portal tract, which reflect neoangiogenesis in tumors). There still remain problems in interpretation, CD34 staining in hepatocellular adenoma is variable, and in needle biopsy samples only periseptal hepatocytes can appear. Thus positive results of CD34 do not necessarily indicate malignancy.

HepPar1 (Hepatocyte Paraffin 1) is very useful in distinguishing HCC from other malignancies and can be helpful in cases of poorly differentiated tumors. HepPar1 is a monoclonal antibody which reacts with an epitope of liver mitochondria, with a typical granular cytoplasmic pattern. It is not completely specific for hepatocytes because it sometimes reacts with renal tubules and also with the intestinal epithelium. Moreover, HepPar1 does not discriminate benign from malignant hepatocytes, and therefore it is not useful in differential diagnosis of hepatocellular tumors. Therefore, we perform HepPar1 staining in cases with uncertain histogenesis, where positive staining can help to differentiate between HCC and other malignant tumors.

In our study, we evaluated the diagnostic value of GPC3 immunostaining in a large group of needle and surgical biopsy specimens with HCC, and also in benign liver lesions and cirrhotic liver without tumor. There are only 2 studies which examined GPC3 expression in HCC in needle biopsy specimens (10, 11). In the study by Libbrecht et al., GPC3 positive expression was observed in 10 out of 12 cases of HCC, and in Anatelli's study only one-half of the HCC showed positive staining. We included 11 needle biopsy samples, and all showed positive results, in 7 samples with strong positive staining in more than half of the tumor cells.

All HCC in surgical specimens showed focal pattern of GPC3 staining. We observed 6 cases negative for GPC3. All of which were surgical specimens, where we assumed inadequate fixation. Takai et al. showed in their study different results dependent on the time of fixation and type of antigen retrieval. According to their results, the fixation time should not be longer than 24 hours, and protease should be used for the antigen retrieval treatment (12).

In addition to HCC, expression of GPC3 has been reported in several other types of human tumors, including melanoma,

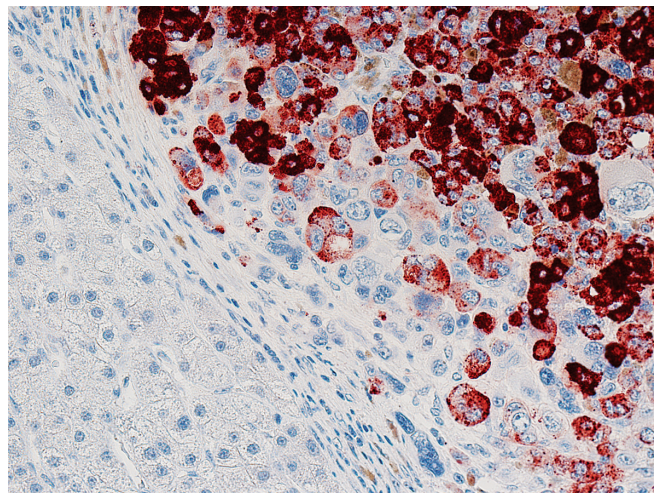


Fig. 1. HCC – GPC3 immunohistochemical staining shows different grades of predominantly cytoplasmic positive expression

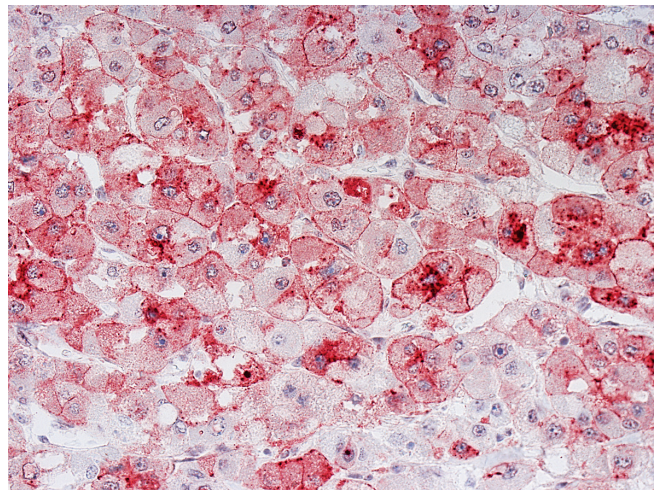


Fig. 2. HCC – GPC3 positive immunohistochemical staining with predominantly membranous pattern

and yolk sac germ tumor (13, 14). In the current study of Coston et al. only 7 out of 225 cases of non-HCC tumors showed focal positive GPC3 staining (15). These tumors include ovarian, endometrial and clear cell adenocarcinomas, neuroendocrine tumors, and testicular yolk sac tumor. In our study, all neuroendocrine metastatic lesions in the liver were GPC3 negative.

Our data demonstrate that GPC3 is a very useful diagnostic marker in the process of histological diagnosis of HCC. Positive results of this staining can help to distinguish between benign nodules and HCC in cirrhotic liver not only in surgical resection specimens, but also in needle biopsies with a small number of neoplastic cells.

Abbreviation

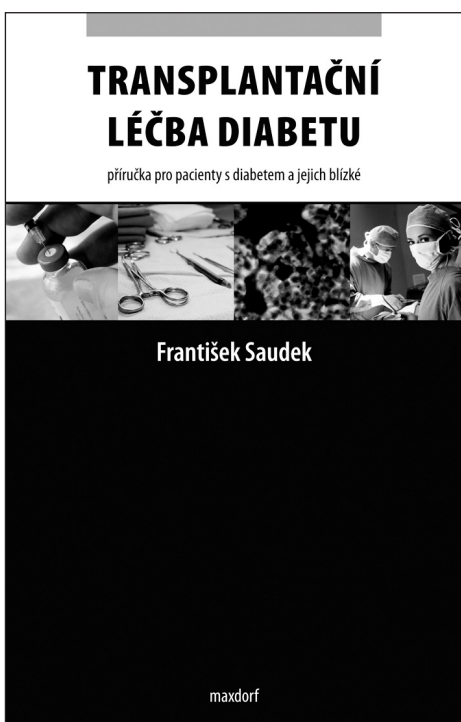
CD34 – endothelial cell marker
GPC3 – glypican-3
HCC – hepatocellular carcinoma

REFERENCES

1. **Bosh FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M.** Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191–211.
2. **Okuda K.** Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 225–237.

3. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236.
4. **Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al.** Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 27–34.
5. **Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al.** Diagnosis of hepatic nodules 20mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 97–104.
6. **Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, et al.** Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 725–34.
7. **Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, et al.** Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 1403–1407.
8. **Nassar A, Cohen C, Siddiqui MT.** Utility of glypican-3 and surviving in differentiating hepatocellular carcinoma from benign and preneoplastic hepatic lesions and metastatic carcinomas in fine-needle aspiration biopsies. *Diagnostic Cytopathol* 2009; 37: 629–635.
9. **Korio M, Wanless I, Alves V, et al.** Pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658–664.
10. **Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, et al.** Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1405–1411.
11. **Anatelli F, Chuang ST, Yang XJ, Wang HL.** Value of glypican 3 immunostaining in the diagnosis of hepatocellular carcinoma on needle biopsy. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 219–223.
12. **Takai H, Kato A, Ishiguro T, et al.** Optimization of tissue processing for immunohistochemistry for the detection of human glypican-3. *Acta Histochem* 2010; 112: 240–250.
13. **Nakatsura T, Kageshita T, Ito S, et al.** Identification of glypican-3 as a novel marker for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6612–6621.
14. **Zynger DL, Everton MJ, Dimov ND, et al.** Expression of glypican 3 in ovarian and extragonadal germ cell tumors. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 224–230.
15. **Coston WM, Loera S, Lau SK, et al.** Distinction of hepatocellular carcinoma from benign hepatic mimickers using Glypican-3 and CD34 immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 433–444.

This study was supported by the Institute for Clinical and Experimental Medicine institutional grant MZO 00023001.



TRANSPLANTAČNÍ LÉČBA DIABETU

Příručka pro pacienty s diabetem a jejich blízké

František Saudek

Maxdorf 2010, 120 str.

ISBN: 978-80-7345-222-3

Cena: 145 Kč

Formát: 130 x 200 mm, brož.

Publikace je srozumitelnou příručkou pro pacienty s pokročilými komplikacemi diabetu, kteří budou léčeni některou z transplantačních metod. Pacienti a jejich blízcí se dozvědí o léčebných možnostech, výhodách a nevýhodách transplantační léčby. V knize nechybí zodpovězení často kladených otázek ani slovníček základních pojmů.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Everzní endarterektomie arterie carotis interna: hodnocení výsledků po změně operační techniky

Libor Janoušek, Tomáš Marada, Jaroslav Chlupáč, Květoslav Lipár, Peter Baláž, Slavomír Rokošný, Ivan Matia, Miloš Adamec

Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika transplantační chirurgie

SOUHRN

Východisko. Iktus je třetí nejčastější příčinou úmrtí a stenóza a. carotis interna (ACI) je hlavní etiologií ve 30 % všech mozkových příhod. Everzní endarterektomie ACI (EEA) je vhodnou alternativou k standardní bifurkační operační technice. Cílem naší studie bylo retrospektivně analyzovat dlouhodobé výsledky EEA ACI.

Metody a výsledky. V období 1999–2010 jsme provedli 344 EEA ACI u 324 pacientů (34 % žen, 38 % symptomatických). Průměrná doba sledování byla 30 měsíců.

Závěry. Morbidita z kardiovaskulárních příčin byla po dobu sledování 8,6 %. Celkem prodělalo iktus a zemřelo na iktus v době operace 1,7 % a 0,9 %. V době sledování se vyskytl iktus u 4,3 % a zemřelo 21 % pacientů, 2,5 % úmrtí bylo z cerebrovaskulárních příčin. Restenóza nad 50 % se vyskytla ve sledovaném období u 4,3 % pacientů.

Klíčová slova: endarterektomie a. carotis interna, everzní technika, restenóza.

SUMMARY

Janoušek L, Marada T, Chlupáč J, Lipár K, Baláž P, Rokošný S, Matia I, Adamec M. Eversion carotid endarterectomy: evaluation of results after changing the operation technique

Background. Stroke is the third most common cause of mortality, and carotid artery stenosis causes up to 30% of all ischemic strokes. Eversion CEA (ECEA) has been proposed as an acceptable alternative to the standard bifurcation endarterectomy in many patients. This study was designed to analyze the long-term durability of ECEA in symptomatic and asymptomatic patients. Data were retrospectively reviewed to determine the incidence of major adverse cardiovascular events (MACEs) within 30 days of surgery, late survival, and the incidence of restenosis.

Methods and results. From January 1999 to June 2010, 344 ECEAs were performed on 324 patients (34% female, 38% symptomatic). The mean follow-up period was 30 months.

Conclusions. MACEs occurred in 28 patients (8.6%). The overall incidence of stroke or death after ECEA was 1.7% and 0.9% at discharge. The overall incidence of stroke or death after CEA was 4.3% and 21% (14 strokes, 69 deaths, 8 of which were stroke-related). The overall occurrence of any restenosis (> 50%) after CEA was 4.3% (14 of 324 procedures).

Key words: carotid endarterectomy, eversion, restenosis.

Ja.

Čas Lék čes 2011; 150: 41–43

ÚVOD

První endarterektomii (EA) arteria carotis popsal De Bakey v roce 1959 (1). Do současné doby bylo vyvinuto více chirurgických technik k řešení hemodynamicky významné stenózy ACI. Cévní chirurg má k dispozici provedení longitudinální incize ACI se zašitím primárním stehem nebo pomocí záplaty. Další technikou, která je rychlá a jednoduchá, je everzní endarterektomie ACI (EEA). Některé studie udávají uspokojujivé výsledky této novější techniky (2, 3). Podle jiných studií je everzní endarterektomie na některých pracovištích opouštěna. Důvodem je větší počet komplikací everzní endarterektomie ve srovnání s podélnou incizí

ACI (4). Rizika iktu a mortalita u chirurgických výkonů je udávána v rozmezí 1,2–2,7 %. Riziko restenózy nad 50 % po výkonu je 10 %, hemodynamicky závažné restenózy nad 80 % se vyskytují v 1,7 %. Rizikovými faktory pro vznik restenózy jsou typ chirurgické techniky, přítomnost kontralaterální stenózy ACI a závislost na dialýze (4). Na našem pracovišti používáme everzní techniku endarterektomie od roku 1999 s uspokojujivými výsledky (5). Rozvoj zaznamenaly v posledních letech i endovaskulární metody. Nicméně recentní publikované studie vyjadřují pochybnosti o bezpečnosti těchto endovaskulárních postupů. Autoři uvádějí téměř dvojnásobné riziko iktu během stentování ACI. Také riziko restenózy bylo vyšší u endovaskulárních metod (6–8).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Libor Janoušek, PhD.
Klinika transplantační chirurgie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: lija@ikem.cz

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V naší retrospektivní studii hodnotíme skupinu pacientů operovaných everzní technikou endarterektomie ACI. Při této technice šikmo odstříháme ACI v oblasti bulbu a subintimálně tepnu evertujeme. Po odstranění sklerotického plátu a endarterektomii a. carotis externa a communis ACI

implantujeme zpět. Pacienti byli operováni mezi lety 1999–2010. K operaci jsme indikovali symptomatické nemocné se stenózou ACI > 70 % a asymptomatické nemocné se stenózou > 80 %. Indikace k operaci proběhla na základě klinického stavu pacienta a po zobrazení ACI pomocí duplexní sonografie, digitální subtrakční angiografie nebo CT angiografie. Peroperačně byl podán heparin i.v. v celkové dávce 7500 j. Po operaci pacienti užívali pro antiagregaci kyselinu acetylsalicylovou nebo ticlopidin. Nemocní po operaci chlopenní vady nebo s hyperkoagulačními stavy byli warfanizováni. Pacienti byli sledováni ambulantně chirurgem a neurologem. Pravidelně byly prováděny sonografické kontroly. V případě podezření na vznik restenózy ACI bylo toto ověřeno digitální subtrakční angiografií (DSA) (do roku 2001), eventuálně CT angiografií. V případě hemodynamicky závažné restenózy > 80 % byla indikovaná perkutánní transluminální angioplastika. Část pacientů byla zařazena do multicentrické studie GALA (9). Ze statistického hodnocení restenózy ACI byli vyřazeni pacienti, u kterých nebylo možné dohledat výsledek duplexní sonografie. Jednalo se o dva (0,6 %) pacienty. Datum úmrtí a příčina smrti byly získány podle rodného čísla z registru Ústavu zdravotnických informací a statistiky. Průměrná doba sledování byla 30 (108–0,5) měsíce.

VÝSLEDKY

Od 1. ledna 1999 do 9. června 2010 jsme provedli u 324 pacientů 344 everzních endarterektomií ACI. Z tohoto souboru bylo 112 žen a 212 mužů. Průměrný věk nemocných byl 68 let (rozmezí 46–82). Přidružená onemocnění uvádí tabulka 1.

Dvě stě tři (62 %) pacientů bylo asymptomatických, 43 (13 %) prodělalo transitorní ischemickou ataku (TIA), 70 (22 %) cévní mozkovou příhodu a osm (2,5 %) amaurosis fugax. Kontralaterální postižení ACI > 50 % mělo 96 (29,6 %) pacientů. Pět (1,5 %) nemocných mělo druhostannou ACI obliterovanou. Čtyři (1,2 %) nemocné s náhle vzniklým iktem a stenózou ACI jsme operovali akutně. Jeden pacient byl reoperován pro pooperační restenózu ACI. Výkon byl proveden everzní technikou před sledovaným obdobím. Jednoho nemocného jsme reoperovali po perkutánní transluminální angioplastice (PTA) a zavedení stentu. Celková anestezie byla použita u 42 (13 %) pacientů. Ve zbývajících případech se jednalo o cervikální regionální ane-

Tab. 1. Přidružená onemocnění

Přidružená onemocnění, n. 324	
kuřák	78 (24 %)
exkuřák	188 (58 %)
ischemická choroba srdeční	185 (57 %)
revaskularizace koronárních tepen	68 (21 %)
náhrada srdeční chlopně	7 (2 %)
ischemická choroba dolních končetin	108 (33 %)
revaskularizace dolních končetin	84 (26 %)
diabetes mellitus na PAD	87 (27 %)
diabetes mellitus na inzulínové terapii	29 (9 %)
hypertenze	260 (80 %)
chronické renální selhání	14 (4 %)
transplantace srdce	10 (3 %)
transplantace ledviny	6 (2 %)
chronická obstrukční plicní nemoc	15 (5 %)
onkologická anamnéza	13 (4 %)

Tab. 2. Komplikace po endarterektomii ACI

Komplikace po endarterektomii ACI, n. 324	
krvácení	12 (3,7 %)
poškození nervů V, VII, XII	9 (2,7 %)
infekce operační rány	3 (0,9 %)
hypertenze	58 (18 %)
kardiální (angina pectoris, infarkt myokardu)	12 (3,7 %)

Tab. 3. Příčiny úmrtí operovaných pacientů

Příčiny úmrtí operovaných pacientů, n. 69, rok 1999–2010	
cerebrovaskulární	8 (2,5 %)
kardiovaskulární	27 (8,3 %)
onkologické	23 (7,0 %)
ruptura aneuryzmatu aorty	1 (0,3 %)
diabetes mellitus: orgánové komplikace	6 (1,9 %)
epilepsie	1 (0,3 %)
pneumonie	2 (0,6 %)
perforace žaludečního vředu	1 (0,3 %)

stezii. U dvou pacientů jsme byli nuceni typ anestezie konvertovat pro nespolupráci na celkovou. Operační technikou byla everzní endarterektomie ACI. Doba svorky ACI byla průměrně 9,6 (6–31) minuty. V šesti (1,8 %) případech byl použit arterioarteriální zkrat. Během operačního výkonu došlo k přechodné kvantitativní nebo kvalitativní neurologické poruše u 10 (3 %) nemocných. Pooperačně do 30 dnů prodělalo rozvinutou mozkovou příhodu šest (1,7 %) pacientů. Příčinou byla trombóza operované ACI. Z těchto šesti nemocných tři (0,9 %) zemřeli. U dvou pacientů byla úspěšná operační revize s trombektomií ACI, u jednoho nemocného jsme museli poškozenou ACI resekovat a nahradit štěpem v. saphena magna. Další komplikace v pooperačním průběhu ukazuje tabulka 2.

Ve sledovaném období došlo k restenóze (> 50 %) operované ACI u 14 (4,3 %) pacientů. Hemodynamicky významnou restenózu (> 80 %) jsme v sedmi (2,1 %) případech indikovali k PTA a dva pacienty jsme reoperovali. Důvodem reoperace byly anatomické poměry oblouku aorty, které znemožňovaly PTA. Ve sledovaném období zemřelo 69 (21,2 %) pacientů. Příčiny úmrtí jsou uvedeny v tabulce 3.

DISKuze

Za více než 50 let se EA ACI stala metodou volby v prevenci a léčbě cévních mozkových příhod. Stále platí, že základem úspěšné cévní operace, nezávislým na typu operační techniky, je co nejšetnější cévní rekonstrukce a užití mikrochirurgických postupů a materiálů. Námí používaná technika je jednodušší a rychlejší než technika podélné incize. I když existují práce signalizující ústup od everzní endarterektomie pro větší počet komplikací, většina literárních údajů (randomizovaných i nerandomizovaných) udává lepší výsledky a menší počet restenóz u everzní endarterektomie ACI (4, 10–12). Tato technika nabízí také lepší hemodynamický efekt ve srovnání s klasickou (13). V přehledných člancích hodnotících publikované studie se mortalita a riziko iktu do třiceti dnů udává v rozmezí 0 až 2,1 %. Riziko krvácení uvádí tento souhrn 4,2 %, poškození periferních kranálních nervů v 3,8 %, riziko restenózy ve sledovaném období 2,5 % (2). Naše výsledky jsou ve shodě s většinou publikovaných studií. Námí používanou techniku hodnotíme jako technicky velmi jednoduchou. Nevýhodou je nutnost potřeby minimálně 0,5 cm nepoškozené

ACI ke kvalitnímu ukončení EA. Také zavádění arteroarteriálního zkratu je u této techniky komplikované a možné většinou po dokončení EA nebo její konverzi na podélnou incizi. Nicméně tento operační postup nabízí tak krátkou dobu svorky, že v naprosté většině případů nebylo zavedení zkratu nutné. V případech zavedení zkratu se jednalo o komplikované pacienty s nutností revize ACI pro technickou chybu. Ze šesti pacientů s cévní mozkovou příhodou jich bylo pět symptomatických již před operací. U jednoho pacienta s pooperační trombózou jsme provedli trombektomii ACI a později detekovali leydenskou mutaci faktoru V. Po revizi a antikoagulaci je nemocný v pořádku. Kontraindikací není ani předchozí stentování ACI či reoperace po předchozí EA everzní technikou. Další velkou výhodou vidíme u vinutých a zalomených krkavic, kde tato technika umožňuje velmi snadné narovnání. Zcela zásadní pro sledování pacientů jsou pravidelné duplexní sonografie a kontrola neurologem. Většina restenóz se vyskytla do 1 roku po operaci. U hemodynamicky významných restenóz vidíme příčinu v nedostatečné nebo žádné EA a. carotis communis a pozdější progresi tohoto plátu. Velká mortalita pacientů je pravděpodobně způsobena rizikovostí našich nemocných. Pouze osm nemocných zemřelo během sledování na cévní mozkovou příhodu. Z těchto osmi nemocných mělo šest restenózu < 70 %, jeden pacient byl po PTA restenózovaný ACI a bez známek in-stent restenózy a jeden nemocný byl bez hemodynamicky závažné restenózy < 50 %.

ZÁVĚR

Everzní technika endarterektomie ACI je bezpečnou metodou prevence cévní mozkové příhody. Na rozdíl od některých jiných autorů si myslíme, že je použitelná i v případě reoperace po PTA nebo EA. Naše zkušenosti s těmito reoperacemi jsou zatím velmi sporadické.

Zkratky

ACI – a. carotis interna
 DSA – digitální subtrakční angiografie
 EA – endarterektomie
 EEA – everzní endarterektomie
 PTA – perkutánní transluminální angioplastika
 TIA – transitorní ischemická ataka

LITERATURA

1. **De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC, Jr.** Surgical considerations of occlusive disease of innominate, carotid, subclavian, and vertebral arteries. *Ann Surg* 1959; 149: 690–710.
2. **Cao PG, de Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG.** Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001921.
3. **Black JH, 3rd, Ricotta JJ, Jones CE.** Long-term results of eversion carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 24: 92–99.
4. **Goodney PP, Nolan BW, Eldrup-Jorgensen J, Likosky DS, Cronenwett JL.** Restenosis after carotid endarterectomy in a multicenter regional registry. *J Vasc Surg* 2010; 52(4): 897–904.
5. **Janousek L, Adamec M, Tošenovský P, Hájek P.** Srovnání everzní a klasické endarterektomie a. carotis interna. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2003; 66/99: 203–205.
6. **Paraskevas KI.** Carotid artery stenting versus endarterectomy for carotid stenosis. *Lancet* 2010; 376: 327; author reply -8.
7. **Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al.** Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 893–902.
8. **Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al.** Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 885–892.
9. **Group GTC.** General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery: a multicentre randomised controlled trial *Lancet* 2008; 372: 2132–2142.
10. **Shah DM, Darling RC, 3rd, Chang BB, et al.** Carotid endarterectomy by eversion technique: its safety and durability. *Ann Surg* 1998; 228: 471–478.
11. **Cao P, De Rango P, Cieri E, Giordano G.** Eversion versus conventional endarterectomy. *Semin Vasc Surg* 2004; 17: 236–242.
12. **Cao P, Giordano G, De Rango P, Zannetti S, Chiesa R, Coppi G, Palombo D, Spartera C, Stancanelli V, Vecchiati E. and Collaborators of the EVEREST Study Group.** A randomized study on eversion versus standard carotid endarterectomy. Study design and preliminary results: The Everest Trial. *J Vasc Surg* 1998; 27: 595–605.
13. **Baan J, Jr., Thompson JM, Reul GJ, et al.** Vessel wall and flow characteristics after carotid endarterectomy: eversion endarterectomy compared with Dacron patch plasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 583–591.

Původní práce

Přínos dlouhodobé pulzatilní mechanické srdeční podpory u multiorgánově selhávajících pacientů v terminálním srdečním selhání

^{1,4}Ivan Netuka, ^{1,4}Jiří Malý, ³Hynek Říha, ^{1,4}Ondrej Szarszoi, ²Zora Dorazilová, ¹Ivo Skalsky, ¹Daniel Turek, ¹Marian Urban, ²Jiří Kettner, ^{1,4}Jan Pirk

¹Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika kardiologické chirurgie

²Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika kardiologie

³Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika anesteziologie a resuscitace

⁴Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Centrum výzkumu chorob srdce a cév

SOUHRN

Východisko. Výskyt terminálních forem srdečního selhání v současnosti narůstá. Po vyčerpání konvenčních možností léčby je jedinou všeobecně akceptovanou metodou, která zásadně ovlivňuje prognózu pacienta, transplantace srdce (TxS). Čekací doba na ni se v posledních letech dramaticky prodloužila. Nezanedbatelná část pacientů se proto přestala dožít doby jejího uskutečnění. To si vynutilo zavedení programu mechanických srdečních podpor (MSP), které díky obnovení dostatečného srdečního výdeje umožňují přemostění kriticky selhávajících pacientů do doby transplantace. Práce si klade za cíl analýzu přínosu parakorporální mechanické srdeční podpory v IKEM.

Metody a výsledky. Od 3. dubna 2003 byl systém implantován jako „most k transplantaci“ u 53 pacientů v akutním ohrožení života, u nichž byly vyčerpány možnosti konvenční léčby. Dominantně byla MSP implantována v biventrikulární konfiguraci (50 pacientů). Nejčastější základní etiologií byla dilatační kardiomyopatie (51 %). Navzdory vysoké rizikovosti byla implantace úspěšně provedena s nulovou perioperační mortalitou. Kumulativní doba MSP dosáhla 3513 dnů. Třicet sedm pacientů bylo úspěšně přemostěno k transplantaci srdce. Nejčastější komplikací byla lokální infekce v oblasti kanyl systému, nejčastější příčinou úmrtí pak sepse (18,8 %). Třicetidenní mortalita po TxS dosáhla příznivých 5,7 %.

Závěry. Parakorporální MSP je vysoce efektivní terapií, která zásadně ovlivňuje jinak fatální životní prognózu kriticky kardiálně selhávajících pacientů. Kvalita života pacientů i výskyt komplikací jsou plně přijatelné. Přežívání po transplantaci je zcela srovnatelné s pacienty, kteří ji podstoupili bez nutnosti zavedení MSP. Dosažené výsledky potvrzují pozici této léčebné metody jako integrální součásti transplantačního programu srdce.

Klíčová slova: mechanická srdeční podpora, transplantace srdce, srdeční selhání, multiorgánové selhání.

SUMMARY

Netuka I, Malý J, Říha H, Szarszoi O, Dorazilová Z, Skalsky I, Turek D, Urban M, Kettner J, Pirk J. Benefit of paracorporeal pulsatile assist device in multiorgan failing patients in terminal stage of heart failure

Background. Prevalence of terminal forms of heart failure is steadily increasing and thus waiting time for heart transplantation, too. Increasing mortality on waiting list has urged implementation of mechanical circulatory support as an adjunct to the programme of heart transplantation. The objective of the study is to review 7-years experience with paracorporeal assist device in bridging to transplantation.

Material and methods. Retrospective review of 53 transplant candidates treated since April 2003. 50 patients received paracorporeal assist devices in biventricular configuration. Most frequent diagnosis was dilated cardiomyopathy in 51%.

Results. Despite a high risk profile of the patients, 37 of them were successfully transplanted (69.8%). Cumulative support has reached 3513 days. Local exit sites infection was identified as a most frequent complication, sepsis as a most frequent cause of death on support (18.8%). 30-days post-transplant mortality remained low at 5.7%.

Conclusions. Paracorporeal mechanical circulatory assist devices remain effective alternative for terminal stage heart transplant candidates, especially for those in multiorgan failure who require biventricular support. Success rate of bridging to transplantation is acceptable, as well as complications rate and quality of life while on support. Long-term post-transplant survival is not inferior to the results of procedures performed without necessity of previous implantation of the assist device.

Key words: heart transplantation, ventricular assist device, biventricular configuration, paracorporeal, multiorgan failure.

Ne.

Čas Lék čes 2011; 150: 44–48

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Ivan Netuka, Ph.D.
Klinika kardiologické chirurgie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: ivan.netuka@ikem.cz

ÚVOD

Transplantace srdce je až do současnosti jediným jednoznačně prokázaným a uznávaným chirurgickým řešením terminální fáze srdečního selhání s dlouhodobým pozitivním efektem. V posledních dekádě se však ani České republice nevyhnul celosvětový trend úbytku počtu dárců pro transplantaci srdce, který se projevuje prodlužující se čekací dobou na transplantační listinu. Bohužel, značná část těchto ne-

mocných se transplantace srdce přestala dožívat vzhledem k závažné progresi základního onemocnění nebo jeho komplikacím.

Tyto faktory si vynutily i na našem pracovišti potřebu zavedení programu mechanické srdeční podpory (MSP) do klinické praxe. Metoda poskytuje možnost přemostění kriticky selhávajících pacientů, u kterých již byly vyčerpány možnosti maximální konzervativní terapie, až do doby dostupnosti vhodného dárcovského orgánu. Před zahájením programu jsme posoudili publikované výsledky i technickou dosažitelnost jednotlivých typů srdečních podpor. Abychom byli v našich podmínkách schopni pokrýt maximální indikační šíři u pacientů v kritickém kardiálním stavu, zvolili jsme versatilní typ MSP Thoratec VAD, a to zejména vzhledem k jeho flexibilitě použití u jednostranné i oboustranné manifestace srdečního selhání.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Od zahájení programu (1) 3. dubna 2003 byla do 28. května 2008 dlouhodobá pulzatilní MSP implantována u 53 konsekutivních kandidátů transplantace srdce s akutní progresí srdečního selhání a projevy počínajícího nebo již plně rozvinutého multiorgánového selhání. Soubor nezahrnoval ty pacienty, kteří byli po rozvoji kritické kardiální dekompenzace napojeni na systém krátkodobé MSP nebo extrakorporální membránové oxygenace (ECMO).

Použité typy srdeční podpory

Mechanická srdeční podpora byla zajištěna parakorporálním či implantabilním pneumatickým systémem Thoratec VAD (Thoratec Laboratories Corporation Inc., Pleasanton, USA) v kombinaci s jeho stacionární nebo mobilní řídicí jednotkou (obr. 1).

Systémy mohou být použity pro podporu činnosti levé komory (LVAD – left ventricular assist device), pravé komory (RVAD – right ventricular assist device) nebo pro podporu oboustranných srdečních oddílů (BIVAD – biventricular assist device) (2). V těchto případech je systém umístěn paralelně se srdečními oddíly, s nimiž je spojen pomocí vtokových a výtokových kanyl. Ty jsou při LVAD nejčastěji zavedeny do hrotu levé komory (alternativně levé síně) a do vzestupné aorty, při použití jako RVAD pak do pravé síně a plicnice.

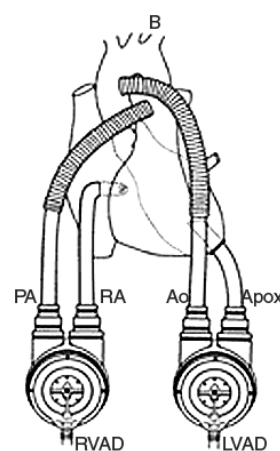
U parakorporální varianty jsou komůrky umístěny před břišní stěnou pacienta a se srdečními oddíly jsou spojeny transkutánně zavedenými kanyly. U implantabilního systému jsou komůrky již umístěny v preperitoneálních kapsách a přes kůži pacienta je pak vyveden pouze pneumatický kabel pro pohon, který je generován externí hnací a řídicí jednotkou. Obě varianty poskytují úplnou mechanickou srdeční podporu s generovaným výdejem krve až 7,5 l/min. Oběhový systém je implantován ze sternotomického přístupu s použitím mimotělního oběhu na bíficím srdci, pouze u izolované implantace pravostranné MSP (RVAD) přichází do úvahy tzv. off-pump zavedení.

Antikoagulační protokol

Antikoagulační terapie byla zahájena po stabilizaci ztrát z mediastinálních drenů kontinuálním podáváním heparinu k dosažení cílových hodnot dvojnásobku standardního času aPTT, dále pak po obnovení perorálního příjmu postupným přechodem na antikoagulační profylaxi warfarinem v terapeutickém rozmezí INR 2,5–3,0.

Antimikrobiální profylaxe

Protokol antimikrobiální profylaxe zahrnoval perioperačně zahájené intravenózní podávání kombinace vankomycinu a ciprofloxacinu, ve kterém se pokračovalo až do doby odstranění hrudních a mediastinálních drenů. Další antibiotická nebo antimykotická terapie byla nasazována cíleně v případě pozitivních kultivačních nálezů.



Obr. 1. Schéma biventrikulárního zapojení systému Thoratec VAD
PA – plicnice, RA – pravá síň, Ao – aorta, ApoX – hrot levé komory

Péče o pacienty na mechanických srdečních podporách

Pacienti po napojení na MSP byli opětovně zařazeni na čekací listinu v urgentním pořadí bezprostředně po úplné nebo alespoň signifikantní úpravě orgánových funkcí. Nedílnou součástí péče během trvání srdeční podpory byla včasná intenzivní rehabilitace, u většiny pacientů umožňující i rehabilitaci chůzí s mobilní řídicí jednotkou.

V případech následně úspěšné transplantace srdce byly imunosupresivní schéma i celkový terapeutický přístup shodné s běžným protokolem léčby.

Ke klasifikaci neurologických komplikací byly použity standardní definice transitorní ischemické ataky (TIA) a cévní mozkové příhody (CMP).

VÝSLEDKY

Charakteristika souboru

Soubor zahrnuje 53 pacientů, z toho 11 žen. Průměrný věk pacientů byl 48 (18–66) let. Implantabilní varianta MSP byla zavedena u dvou pacientů, u ostatních byl použit systém parakorporální. Vzhledem k pokročilosti oboustranného srdečního a multiorgánového selhání byla multioborovým indikačním týmem preferována biventrikulární varianta podpory (50 pacientů).

S výjimkou tří pacientů, u nichž byla MSP implantována pro fixovanou plicní vaskulární rezistenci kontraindikující transplantaci srdce, byly u všech ostatních pacientů vyčerpány možnosti maximální kombinované inotropní podpory, v 16 případech doplněné intraaortální balonkovou kontrapulzací (IABK). Kardiopulmocerebrální resuscitace (KPCR) u deseti pacientů v posledních 24 hodinách před implantací podtrhuje vysokou rizikovitost kohorty.

Nejčastější etiologií základního onemocnění byla dilatační kardiomyopatie následovaná ischemickou kardiomyopatií. Dalšími příčinami srdečního selhání byly dysfunkce na podkladě dekompenzované chlopenní vady (dva pacienti) a refrakterní komorové arytmie. Sporadickou indikací pak byly shodně v jednom případě myokarditida a vrozená vývojová vada srdce v dospělosti.

Umělá plicní ventilace předcházela implantaci u 20 pacientů. Manifestní renální selhání si vyžádalo již před výkonem eliminační metodu – kontinuální veno-venózní hemofiltraci (CVVH) – u jedenácti nemocných.

Přehled vstupních kardiálních, hemodynamických a laboratorních parametrů shrnují tabulky 1 a 2. Tyto údaje jasně svědčí pro značnou pokročilost oboustranného srdečního selhání, stejnou výpovědní hodnotu mají i pro dokumentaci rozvinutosti multiorgánového selhávání.

Tab. 1. Předimplantační parametry souboru

Parametr	Průměr ± SD (n = 53)
věk	47,7 ± 13,5
ženské pohlaví (%)	21
dilatační kardiomyopatie (%)	51
intraaortální balonková kontrapulzace (%)	30
umělá plicní ventilace (%)	37,7
EF levé komory (%)	18 ± 6
EF pravé komory (%)	28 ± 7
kreatinin (μmol/l)	185 ± 109,4
urea (mmol/l)	15,5 ± 28,6
AST (μkal/l)	4,5 ± 3,2
bilirubin (μmol/l)	44,3 ± 18,4
Quickův test (INR)	1,61 ± 0,66

EF – ejekční frakce, AST – aspartátaminotransferáza, INR – mezinárodní normalizovaný čas

Tab. 2. Hemodynamické předimplantační charakteristiky souboru

Parametr	Průměr ± SD (n = 53)
sys TK (mm Hg)	95,1 ± 14,2
sys TK (mm Hg)	38,1 ± 10,2
CI (l/min/m ²)	1,79 ± 0,6
PCWP (mm Hg)	26,2 ± 7,9
CVP (mm Hg)	18,9 ± 6,1
RVSWI (mm Hg × l/m ²)	0,2 ± 0,18
PVR (Woodovy jednotky)	3,3

sys TK – systolický tlak krve, CI – srdeční index, PCWP – tlak v zaklínění, CVP – centrální žilní tlak, RVSWI – tepový index pravé komory, PVR – plicní vaskulární rezistence

Tab. 3. Příčiny úmrtí

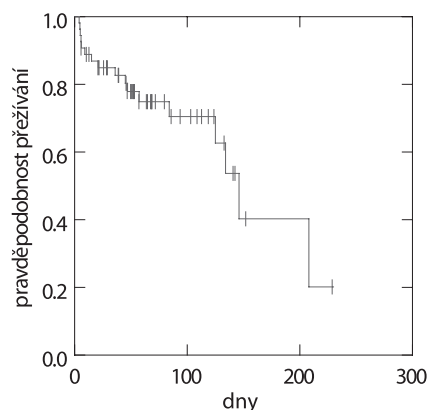
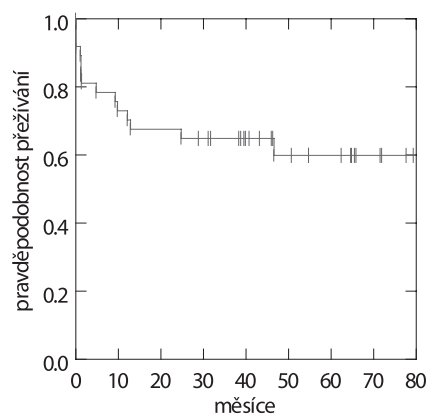
Příčina úmrtí	Počet
sepsa	10
syndrom systémové inflamatorní reakce (SIRS)	2
hemoragický šok	2
diseminovaná intravaskulární koagulace (DIK)	1
intracerebrální krvácení	1

Úspěšnost terapie

Navzdory vysokému riziku nemocných byla srdeční podpora implantována u všech 53 pacientů bez perioperačního úmrtí. Při vždy dosaženém průtoku nad 5 l/min došlo u většiny nemocných k signifikantnímu zlepšení orgánových funkcí i celkového stavu, což následně umožnilo jejich opětovné zařazení na čekací listinu. Celková kumulativní zkušenost s použitím srdeční podpory v naší skupině je 3513 dnů, průměrná čekací doba na transplantaci dosáhla 74 (6–229) dnů.

U 37 pacientů se podařilo úspěšně překlenout kritické období do transplantace srdce. U ostatních kriticky nemocných došlo během napojení na MSP k úmrtím, mezi jejichž příčinami dominovala jednoznačně sepsa (tab. 3). Pravděpodobnost přežívání během mechanické srdeční podpory dokumentuje Kaplanova-Meierova křivka v grafu 1.

V časném potransplantačním období zemřeli do 30. dne tři pacienti, dlouhodobé přežívání pacientů pak shrnuje Kaplanova-Meierova křivka v grafu 2.

**Graf 1.** Kaplan-Meierova křivka přežívání na mechanické srdeční podpoře**Graf 2.** Kaplan-Meierova křivka přežívání transplantovaných pacientů ze souboru

Komplikace

Jednou z nejobávanějších komplikací u pacientů na MSP jsou tromboembolické příhody a dále pak hemoragické CMP v souvislosti s nutností antikoagulační léčby. Během napojení MSP jsme zaznamenali dvě ischemické CMP, z nichž jedna rezultovala v trvalý neurologický deficit. Stejně tak byly zaznamenány dvě hemoragické CMP, z nichž jedna byla příčinou úmrtí, druhá byla úspěšně řešena neurochirurgickým zákrokem.

Nutnost pooperačního zavedení eliminační metody (CVVH) z důvodu další progresy již předoperačně přítomné renální insuficience byla zaznamenána u deseti pacientů. Umělou plicní ventilaci déle než 72 hodin po výkonu vyžadovalo 16 pacientů.

S chirurgickou revizí pro krvácení v mediastinu jsme se setkali u 14 pacientů, po přechodu na taktiku sekundární odložené definitivní sutury se však výskyt téměř eliminoval. V jednom případě byla nezbytná revize pro korekci malpozice pravosířňové kanyly.

Klinicky významnou hemolýzu jsme nezaznamenali u žádného pacienta. Během celkové doby použití umělé srdeční podpory (3513 dnů) nedošlo k technickému selhání systému.

DISKUZE

Úspěšnost přemostění kritického období do transplantace srdce v našem souboru pacientů, která byla 69,8 %, a dosáhla tak horní hranice úspěšnosti ostatních literárně dokumentovaných výsledků pohybujících se mezi 38–72 % (3–5). Tyto výsledky je třeba vnímat v kontextu průměrné čekací doby (74 dnů) do získání vhodného dárcovského štěpu, kdy lze předpokládat, že naprostá většina těchto nemocných by se

transplantace srdce bez použití této metody vůbec nedožila. Pravděpodobnost přežívání v čase demonstuje graf 1.

V případě úspěšného přemostění k transplantaci jsme zaznamenali velmi nízkou perioperační mortalitu. Navzdory tomu, že se vždy jednalo o rozsáhlou reoperaci, která kladla vysoké nároky na chirurgickou techniku i anesteziologickou a intenzivní péči, dosáhla mortalita během prvních 30 dnů příznivých 5,7 %. Tato úspěšnost dokonce překonává dříve mezinárodně publikovaná data (6, 7).

Přesná indikace potřeby zavedení biventrikulární namísto pouze jednostranné MSP zůstává i přes celou řadu skórovacích systémů a pomocných kritérií velmi obtížná (8). Hemodynamické prediktory pravostranného srdečního selhání po implantaci jednostranné MSP nejsou zcela přesvědčivé (9). Jiní autoři pak kladou důraz na přítomnost klinických proměnných, jako jsou nutnost předimplantační umělé plicní ventilace či výrazný vzestup hodnot bilirubinu a kreatininu, které jsou spojeny s rizikem pravostranného selhání po implantaci pouze jednostranné srdeční podpory (2, 10).

Je evidentně prokázáno, že morbidita a mortalita pacientů na biventrikulární MSP oproti pacientům s jednostrannou MSP jsou výrazně vyšší. Na druhé straně je mnoho důkazů, že nutnost dodatečné implantace pravostranné srdeční podpory pro přetrvávající pravostranné srdeční selhávání je spojena se signifikantně horším přežitím oproti skupině pacientů, u kterých byla primárně zavedena biventrikulární srdeční podpora (11, 12). Eliminace pokračujícího pravostranného srdečního selhávání umožňuje časné ukončení inotropní podpory, efektivně snižuje centrální žilní tlak a přispívá k obnově mikrocirkulace orgánů u pacientů s multiorgánovým selháním.

Dominantní zastoupení biventrikulární MSP je v souladu s výše uvedenými úvahami, kdy dokumentované parametry funkce pravé komory, hemodynamiky i další klinická kritéria svědčila pro pokročilost pravostranného i multiorgánového selhání. Je však třeba dodat, že i na našem pracovišti se v současnosti prosazuje trend ve prospěch implantace pouze jednostranných srdečních podpor, který je jistě ovlivněn stoupajícími zkušenostmi s terapií pravostranného srdečního selhání, nicméně zásadní podíl na tomto trendu má posun ve strategii referujících kardiologů, který vede k časnější indikaci implantace.

Z hlediska dlouhodobého přežívání je naopak povzbuzující, že po transplantaci nebyl demonstrován rozdíl mezi přežíváním pacientů s předchozí jednostrannou nebo biventrikulární MSP (6) a že pravostranná srdeční podpora není potransplantačním rizikovým faktorem z hlediska morbidit ani mortality (13). Přežívání našich pacientů je prakticky totožné s výsledky obdobných souborů (7).

Nejčastější komplikací u pacientů na MSP jsou infekční komplikace, jejichž výskyt se udává v rozmezí 28–49 % (14). I v našem souboru pak byla sepse nejčastější příčinou úmrtí. Faktorů, které se na tom spolupodílejí, je celá řada. Zvláště obávanou komplikací je zejména u parakorporálních systémů fokální infekce v oblasti prostupu kanyl přes kožní kryt. Pro její omezení je zásadní pečlivé ošetřování oblasti a v případě časných známek infekce včasné zahájení chirurgické a antibiotické terapie.

Dalším významným rizikem je vlastní povrch systému vystavený trvalému kontaktu s krevním řečištěm, na kterém může docházet k vytváření bakteriálního filmu při přítomnosti bakterií. Je proto třeba klást důraz na dodržování perioperační antibakteriální profylaxe i včasnou detekci patogenů v rámci pravidelného infekčního screeningu. Neméně důležitou roli pak sehrává aktivní mobilizace a rehabilitace pacientů.

Časné a pozdní krvácení s nutností operační revize, v našem souboru další častá komplikace, je do značné míry obecným rysem tohoto kardiokirurgického výkonu vzhledem k výchozímu hemokoagulačnímu stavu nemocných, rozsahu vlastního výkonu i nezbytnosti poměrně agresivní antikoagulační léčby po implantaci. I na pracovištích s dlouholetou zkušeností s touto problematikou je uváděn výskyt

těchto komplikací až 60 % (15). Ve strategii našeho programu jsme se postupně přiklonili k sekundární odložené sutuře pacientů po 24 hodinách, která snížila výskyt dalších revizí pro krvácení. Minimalizace krevních ztrát a s tím spojené nutnosti transfuzí derivátů má jistě zásadní význam, a to mimo jiné i z hlediska imunosenzitivizace před následující transplantací srdce. Jednoznačnější zhodnocení možného přínosu této strategie však bude vyžadovat další analýzy.

Otázka potenciální výhody námi použité pulzatilní mechanické srdeční podpory u pacientů v kritickém hemodynamickém stavu není stále jednoznačně zodpovězena. Experimentální práce prokázaly (16), že nepulzatilní krevní průtok může zásadně alterovat perfuzi na úrovni mikrocirkulace a že pulzatilní průtok urychluje na zvířecím modelu kardiogenního šoku reparaci orgánových a metabolických funkcí. Vzhledem k tomu se námi zvolený přístup s pulzatilním podpůrným systémem může jevit jako racionálnější varianta s ohledem na pokročilost multiorgánového selhávání s alterací mikrocirkulace (17). Nicméně je třeba konstatovat, že tato potenciální výhoda je v poslední době relativizována stále širším používáním nepulzatilních systémů, a to i u skupin pacientů s profilem obdobným naším. K definitivnímu zodpovězení této otázky tak bude potřeba dalších srovnávacích studií.

V zahraničí běžné převedení vhodných pacientů na srdeční podporu do ambulantního režimu nebylo i přes zjevnou únosnost některých našich nemocných prozatím praktikováno, zejména vzhledem k obavám pacientů i jejich blízkých pro případ řešení potenciálních komplikací; další limitací byl v té době nedostatečně propracovaný systém domácí péče. Je však třeba doplnit, že po zavedení modernějších systémů na našem pracovišti byla tato bariéra překonána.

ZÁVĚR

Výsledky v našem souboru pacientů jsou zcela srovnatelné s již dříve publikovanými zahraničními studiemi a opravňují další rozvoj této léčebné metody v rámci klinické praxe našeho transplantáčnického centra. I přes nezanedbatelnou morbiditu i mortalitu v naší skupině můžeme tyto výsledky interpretovat jako velmi úspěšné vzhledem k evidentní vysoké rizikovosti nemocných. Možnost dalšího zlepšení výsledků se otevírá v oblasti upřesňování indikací a kontraindikací výkonu a dále pak v medikamentózním i chirurgickém zdokonalování hemostázy. Hlavní důraz je však nutné klást na včasnost zavedení mechanické srdeční podpory v indikovaných případech, pro kterou je nezbytné uvedení tohoto programu do povědomí široké kardiologické veřejnosti.

Přestože modernější typy nepulzatilních mechanických srdečních podpor postupně odsouvají pulzatilní MSP do pozadí, je třeba konstatovat, že v časovém a technologickém kontextu sehrály zásadní roli v rozvoji péče o kriticky selhávající čekatele na transplantaci srdce.

Zkratky

aPTT	– aktivovaný tromboplastinový čas plazmy
AST	– aspartátaminotransferáza
BIVAD	– podpora oboustranných srdečních oddílů (biventricular assist device)
CI	– srdeční index
CMP	– cévní mozková příhoda
CVP	– centrální žilní tlak
CVVH	– kontinuální veno-venózní hemofiltrace
ECMO	– extrakorporální membránové oxygenace
EF	– ejekční frakce
IABK	– intraaortální balonková kontrapulzace
INR	– mezinárodní normalizovaný čas
KPCR	– kardiopulmocerebrální resuscitace

LVAD	– podpora činnosti levé komory (left ventricular assist device)
MSP	– mechanická srdeční podpora
PCWP	– tlak v zaklínění
PVR	– plicní vaskulární rezistence
RVAD	– podpora činnosti pravé komory (right ventricular assist device)
RVSWI	– tepový index pravé komory
sys TK	– systolický tlak krve
TIA	– transitorní ischemická ataka
TxS	– transplantace srdce

LITERATURA

1. **Kettner J, et al.** Mechanická podpora krevního oběhu – první zkušenosti v ČR. Čas Lék čes 2005; 144: 38–42.
2. **Farrar DJ, et al.** Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with the thoratec ventricular assist device as a bridge to cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 202–209.
3. **McBride LA, et al.** Clinical experience with 111 thoratec ventricular assist devices. Ann Thorac Surg 1999; 67: 1233–1238.
4. **Haddad M, et al.** Ventricular assist devices as a bridge to cardiac transplantation: the Ottawa experience. Artif Organs 2004; 28: 136–141.
5. **El-Banayosy A, et al.** Predictors of survival in patients bridged to transplantation with the thoratec VAD device: a single-center retrospective study on more than 100 patients. J Heart Lung Transplant 2000; 19: 964–948.
6. **Magliato KE, et al.** Biventricular support in patients with profound cardiogenic shock: a single centre experience. ASAIO J 2003; 49: 475–479.
7. **Kirsch M, et al.** Single-centre experience with Thoratec paracorporeal assist device for patients with primary cardiac failure. Arch Cardiovasc Dis 2009; 102: 509–518.
8. **Rao V, et al.** Revised screening scale to predict survival after insertion of a left ventricular assist device. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 855–862.
9. **Ochiai Y, et al.** Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. Circulation 2002; 106: 1198–1202.
10. **Kormos RL, et al.** Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular support. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111: 773–782.
11. **Schenk S, et al.** Duration of inotropic support after left ventricular assist device implantation: risk factors and impact on outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 447–454.
12. **Fitzpatrick JR, et al.** Early planned institution of biventricular mechanical circulatory support results in improved outcomes compared with delayed conversion of a left ventricular assist device to a biventricular assist device. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137: 971–977.
13. **Morgan JA, et al.** Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality. Ann Thorac Surg 2004; 77: 859–863.
14. **Holman WL, et al.** Infection in ventricular assist devices: prevention and treatment. Ann Thorac Surg 2003; 75: S48–S57.
15. **Goldstein DJ, et al.** Left ventricular assist devices and bleeding: adding insult to injury. Ann Thorac Surg. 2003; 75: S42–S47.
16. **Bába A, et al.** Microcirculation of the bulbar conjunctiva in the goat implanted with a total artificial heart: effects of pulsatile and nonpulsatile flow. ASAIO J 2004; 50: 321–327.
17. **Sezai A, et al.** Major organ function under mechanical support: comparative studies of pulsatile and nonpulsatile circulation. Artif Organs 1999; 23: 280–285.

PŘÍPRAVA NA TRANSPLANTACI

Příprava pro pacienty s diabetem a jejich blízké

František Saudek

Publikace je srozumitelnou příručkou pro pacienty s pokročilými komplikacemi diabetu, kteří budou léčeni některou z transplantačních metod. Pacienti a jejich blízcí se dozví o léčebných možnostech, výhodách a nevýhodách transplantační léčby. V knize nechybí zodpovězení často kladených otázek ani slovníček základních pojmů.

Vydal Maxdorf v roce 2005, ISBN 80-7345-055-0, formát A5, brož., 80 str., 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

Léčba diabetu transplantací izolovaných Langerhansových ostrůvků

František Saudek, Peter Girman, Jan Kříž, Zuzana Berková, Klára Zacharovová, Tomáš Koblas, Lenka Pektorová, Ema Vávrová, Martina Mindlová, David Habart, Jan Peregrin, Květoslav Lipár, Martin Oliverius, Eva Dovolilová, Evžena Číhalová, Vít Bobek

Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika diabetologie, Centrum diabetologie

SOUHRN

Východisko. Orgánová transplantace pankreatu představuje zatím jedinou metodou umožňující dlouhodobou normalizaci glukózového metabolismu u diabetiků 1. typu. Je však často provázena chirurgickými komplikacemi. Jako bezpečnější alternativa byla v IKEM v roce 2005 v rámci klinického experimentu zavedena metoda transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků.

Metody a výsledky. Ostrůvky jsme izolovali z pankreatů dárčů s mozkovou smrtí, které nespĺňovaly kritéria pro provedení orgánové transplantace. Do srpna 2010 bylo provedeno celkem 36 implantací ostrůvků u 28 C-peptid negativních pacientů s diabetem 1. typu. U 15 osob (21 implantací) byl hlavní indikací mimořádně labilní průběh diabetu, provázený syndromem porušeného vnímání hypoglykémie při intenzifikované inzulínové terapii. V osmi případech byla provedena kombinovaná transplantace, a to 5× současně s ledvinou a 3× současně s játry. U pěti pacientů podstupujících pankreatektomii jsme provedli autologní transplantaci ostrůvků. S výjimkou jedné primární afunkce vedla transplantace ostrůvků ke kompletní úpravě syndromu porušeného vnímání hypoglykémie. Jedenáct pacientů z 15 v této skupině mělo po jednom roce signifikantní produkci C-peptidu (> 0,2 pmol/ml). Žádný pacient v průběhu jednoročního sledování nezemřel. Průměrná dávka inzulínu po allotransplantaci klesla z 37 na 14 j. inzulínu denně a celkem tři osoby mohly přerušit podávání inzulínu. U šesti osob se vyskytly závažné technické komplikace, jež pouze 2× vyžadovaly chirurgickou revizi a neměly dlouhodobé následky.

Závěry. Transplantace Langerhansových ostrůvků představuje oproti orgánové transplantaci pankreatu podstatně bezpečnější metodu obnovy endogenní sekrece inzulínu. U labilního diabetu eliminuje závažné hypoglykémie, ale k ukončení inzulínové léčby vede zatím zřídka. Díky pokrokům v laboratorní přípravě i v samotné transplantaci se však výsledky postupně zlepšují.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu, transplantace, Langerhansovy ostrůvky, slinivka břišní, inzulín, imunosuprese, komplikace diabetu.

SUMMARY

Saudek F, Girman P, Kříž J, Berková Z, Zacharovová K, Koblas T, Pektorová L, Vávrová E, Mindlová M, Habart D, Peregrin J, Lipár K, Oliverius M, Dovolilová E, Číhalová E, Bobek V. Islet transplantation for treatment of type-1 diabetes mellitus

Background. Organ pancreas transplantation represents the only method enabling long-term normalization of glucose metabolism in type-1 diabetic subjects so far. Unfortunately, surgical complications of this kind of therapy are still frequent. As a safer alternative, transplantation of isolated pancreatic islets was introduced at the Institute for Clinical and Experimental Medicine as a clinical experiment in the year 2005.

Methods and results. We isolated the islets from pancreases of cadaveric donors which did not fulfil criteria to perform organ pancreas transplantation. Altogether, 36 islet implantations were performed in 28 C-peptide negative subjects suffering from type-1 diabetes by August 2010. In 15 subjects (21 implantations) the main indication was extremely instable course of diabetes due to the hypoglycaemia unawareness syndrome. In 5 and 3 cases, combined islet and kidney and islet and liver transplants were performed, respectively. In addition, islet autotransplantation was performed in 5 subjects undergoing total pancreatectomy. No patient died during the study period. In all but 1 patient with primary islet afunkce, islet transplantation led to a complete cure of the hypoglycemia unawareness syndrome. Out of 15 patients, 11 subjects in this group showed a significant C-peptide production (> 0.2 pmol/ml) after 1 year. The mean insulin dose after allotransplantation decreased from 37 to 14 units per day and in 3 subjects, insulin therapy could be withdrawn. Serious technical complications occurred in 6 subjects, which only in 2 cases required surgical revision and did not cause long-term sequels.

Conclusions. In comparison with organ pancreas transplantation, pancreatic islet transplantation represents a substantially safer method for restitution of endogenous insulin production. Though it eliminates serious hypoglycemic episodes in labile diabetes, complete insulin withdrawal is still often not possible. However, due to continuing progress in the laboratory techniques as well as in the transplant procedure itself, the results are steadily improving.

Key words: type 1 diabetes mellitus, transplantation, islets of Langerhans, pancreas, insulin, immunosuppressive therapy, diabetic complications
Sa.

Čas Lék čes 2011; 150: 49–55

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. František Saudek, DrSc.
Klinika diabetologie, Centrum diabetologie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
fax: +420 261 362 280, e-mail: frsa@medicon.cz

ÚVOD

Zavedení inzulínové léčby v roce 1922 znamenalo zásadní přelom pro osud pacientů, kteří onemocněli diabetes mellitus 1. typu (1). Ani dnes se však nepodařilo pomocí intenzifikované inzulínové léčby zabránit vzniku pozdních komplikací diabetu, jejichž příčinou je dlouhodobá hyperglykémie. Hlav-

ní limit pro dosažení normálních hodnot krevního cukru při inzulínové léčbě představuje riziko hypoglykemií (2). Dosáhnout trvale normálních hodnot glykémie se podařilo teprve pomocí orgánové transplantace pankreatu, jež se postupně stala v kombinaci se současnou transplantací ledviny metodou volby pro léčbu pacientů s diabetem 1. typu a chronickou nedostatečností ledvin.

V České republice se transplantace pankreatu provádějí od roku 1983 (3) a do současné doby bylo tímto způsobem léčeno více než 380 osob. Kromě pacientů, kteří současně podstupují transplantaci ledviny, nebo kteří ji podstoupili již dříve, může být transplantace pankreatu indikována také u nemocných s mimořádně nestabilním průběhem, kteří trpí tzv. syndromem porušeného vnímání hypoglykémie, případně u kterých překotně progredují mikroangiopatické komplikace navzdory dostupným konzervativním opatřením (4).

Kromě nutnosti trvale užívat imunosupresivní léčbu spočívá hlavní nevýhoda orgánové transplantace pankreatu v její technické obtížnosti a nezanedbatelném riziku chirurgických komplikací (5, 6). Proto se postupně vyvíjela metoda transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků, při které se ostrůvky nejprve oddělí od exokrinní tkáně a pak jsou teprve implantovány cestou vrátnicové žíly do jater (7, 8). Zatímco samotná implantace je oproti orgánové transplantaci pro pacienta poměrně jednoduchá, hlavní technický problém představuje získání dostatečného množství vitálních ostrůvků, které jsou schopné se v jaterním řečišti připojit a obnovit v nepřírodném prostředí chybějící sekreci inzulínu.

První série klinicky úspěšných výkonů byla hlášena teprve v roce 2000 v kanadském Edmontonu (9), kdy u sedmi po sobě následujících pacientů, kteří podstoupili 2–3 transplantace ostrůvků, bylo možné přerušit inzulínovou léčbu. Úspěch, který spočíval ve volbě optimálních orgánů pro transplantaci, vylepšené izolační technice a použití imunosupresivní léčby bez kortikosteroidů, se v prospektivní mezinárodní studii podařilo reprodukovat jen obtížně (10) a jen u části zařazených pacientů bylo možné inzulínovou léčbu přerušit. Podle obdobného protokolu bylo od roku 2000 provedeno v různých centrech asi 1000 ostrůvkových transplantací s různým úspěchem. Ukázalo se, že i když se ve většině případů nepodařilo dosáhnout robustní normalizace glykemií, u většiny pacientů s obnovenou endogenní produkcí inzulínu se výrazně zlepšila řada krátkodobých i dlouhodobých ukazatelů. Hlavním přínosem byla praktická eliminace těžkých hypoglykemických epizod a zlepšení kompenzace diabetu. Další sledování však také ukázalo celkové zlepšení kvality života, úpravu kardiovaskulárních rizikových faktorů a oproti srovnatelné skupině pacientů léčených konzervativně stabilizaci nebo dokonce i zlepšení diabetické retinopatie (11).

V Institutu klinické a experimentální medicíny byla po systematické experimentální přípravě metoda transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků zavedena do klinické praxe v roce 2005, a to jako alternativa pro klinicky již osvědčenou orgánovou transplantaci pankreatu. Léčba byla na prvním místě nabídnuta pacientům s dlouhodobě nestabilním diabetem 1. typu, jenž byl provázen těžkými hypoglykemickými stavy s poruchou vědomí a nezbytností zásahu další osoby. Další kategorii příjemců pak představovali nemocní s diabetem 1. typu, kteří současně podstupovali transplantaci jater nebo ledviny a u nichž tedy byla v každém případě zahajována imunosupresivní léčba. Zvládnutí techniky izolace ostrůvků pak dovolilo provést autotransplantaci ostrůvků u pacientů, kteří podstupovali totální či reziduální pankreatektomii pro nemaligní onemocnění pankreatu.

POUŽITÉ METODY

Program izolace a transplantace lidských Langerhansových ostrůvků od kadaverózních dárců s mozkovou smrtí byl zahájen v roce 2005 po předchozím souhlasu Etické komi-

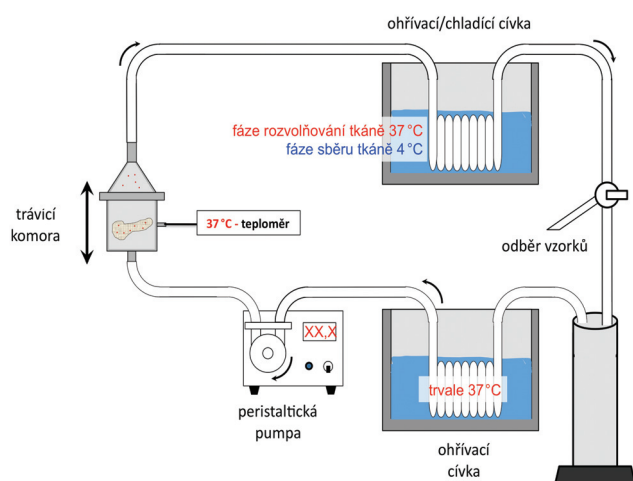
se Institutu klinické a experimentální medicíny a Fakultní Thomayerovy nemocnice. Hlavními kritérii pro odběr slinivky břišní za účelem izolace ostrůvků byla nepřítomnost diabetu v anamnéze, věk od 18 do 65 let a makroskopicky neporušená struktura orgánu. Orgány dárců s věkem do 45 let a body mass indexem pod 30 kg/m² byly přednostně alokovány pro orgánovou transplantaci pankreatu. Ke konzervaci byl ve většině případů použit roztok HTK. Cílem bylo dodržet maximální dobu studené ischemie (od perfuze konzervativním roztokem do zahájení izolace) pod 10 hodin.

Odebraná slinivka byla spolu se slezinou a přilehlým segmentem duodena uložena v roztoku HTK při teplotě tajícího ledu a transportována izolačním týmu, který tvořily 3 až 4 osoby. Izolace probíhala za sterilních podmínek v místnosti opatřené filtrační vzduchu a vybavené laminárními boxy splňujícími stupeň čistoty A. Po několikastupňové dekontaminaci roztokem obsahujícím antibiotika, antimykotika a iodosol byl nejprve podvázán pankreatický vývod a byly odpreparovány duodenum a slezina. Po odstranění většiny tuku při zachování integrity pankreatické kapsuly jsme přes incizi v oblasti hlavy a těla pankreatu kanylovali oboustranně pankreatický vývod a injikovali enzym kolagenázu (Liberase Roche nebo Collagenase Serva) v 250 ml roztoku pomocí peristaltických pump při udržování tlaku 80 mm Hg a teplotě roztoku 4 °C. Při použití přípravku Collagenase jsme současně použili neutrální proteázu (Serva Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Germany) v množství 100 ml. Po dokonalé distenzi žlázy jsme na chlazené podložce odpreparovali cévní struktury, kapsulu a zbývající tuk. Poté byla slinivka rozdělena do 10–14 částí a umístěna v izolační komoře, napojené na recirkulační systém s řízenou teplotou. Izolační komora byla vybavena sítím o velikosti otvorů 0,4 mm a skleněnými kuličkami pro lepší míchání. V systému cirkuloval roztok Hank's balanced salt solution, do kterého jsme přidali zbývající roztok kolagenázy, který se uvolnil v průběhu distenze. Systém byl za kontinuálního řízení kmitání postupně ohříván na 37 °C. Schéma izolačního zařízení, které bylo vyrobeno v několika prototypech, ukazuje obrázek 1.

Účinkem kolagenázy se postupně uvolňují fragmenty tkáně pankreatu, které procházejí sítkem v izolační komoře. Jakmile se objeví ve vzorcích roztoku izolované ostrůvky v dostatečném množství, je ukončena recirkulace, zahájeno chlazení a ředěný roztok s tkání pankreatu je sbírán a centrifugován. Po ukončení digesce zůstávají v izolační komoře pouze zbytky vaziva a cév, zatímco v nasbíraném roztoku by ostrůvky neměly být účinkem kolagenázy destrukovány.

Průběh digesce byl kontrolován pomocí stereomikroskopu. Vzorky tkáně uvolňující se z pankreatu byly označeny inzulín specifickým barvivem (dithizon), které umožňuje jednoznačně odlišit ostrůvky od exokrinní tkáně. V okamžiku, kdy byla většina ostrůvků uvolněna, jsme zahájili sběr rozvolněné tkáně a současně jsme inaktivovali kolagenázu postupným chlazením a ředěním pomocí vymývacího roztoku. Tkáň jsme sbírali do vychlazeného roztoku lidského albuminu.

Po několikanásobném promytí činil objem nepurifikované tkáně 30–60 ml. Následně byla peleta tkáně postupně infundována do buněčného separátoru COBE 2991, ve kterém byl připraven kontinuální denzitní gradient pomocí roztoku fíkolu (Biocoll, Biochrom, Německo) s rozpětím specifické hmotnosti od 1066 do 1090 g/l. V případě úspěšné izolace sedimentovala v průběhu centrifugace převážná část exokrinní tkáně do periferie rotujícího vaku, zatím většinu ostrůvků jsme identifikovali v oddělené vrstvě, kterou jsme separátně odebrali. Ostrůvky byly dále promyty a kvantifikovány (12). V případě autotransplantace nebyla purifikace ostrůvků pomocí buněčného separátoru prováděna. Sterilita byla testována mikrobiologickým vyšetřením odebraného orgánu, tkáně získané na konci izolace a finálního přípravku před transplantací. Vitalita tkáně byla testována intravitálním barvením akridinovou oranží a propidium



Obr. 1. Schéma izolačního zařízení

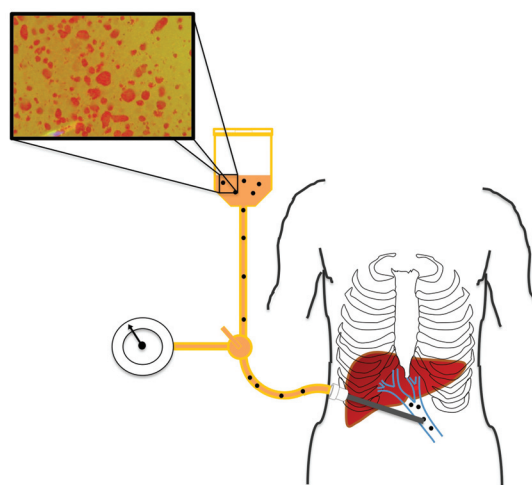
jodidem. Vzorky ostrůvků byly odebírány pro ex post testování sekrece inzulínu *in vitro* při různých koncentracích glukózy.

Před transplantací byly ostrůvky po dobu 4–48 hodin uchovávány v suplementovaném CMRL médiu (13). V některých případech byly ostrůvky značeny v kultuře pomocí nanočástic železa za účelem následného zobrazení po transplantaci pomocí magnetické rezonance (14). K transplantačním účelům byly ostrůvky použity v případě, jestliže jejich celkový počet, přepočítaný na tzv. ostrůvkové ekvivalenty (ostrůvky o průměru 0,15 mm) činil v případě allotransplantace alespoň 250 000. Při autotransplantaci jsme byli připraveni transplantovat intaktní ostrůvky bez ohledu na jejich celkový počet. Výsledky mikrobiologických vyšetření byly zpravidla k dispozici teprve *ex post* po provedené transplantaci. Byly nicméně ve všech případech negativní a opravňovaly tedy pokračovat v zavedeném postupu.

Transplantační výkon byl ve všech případech **samostatné transplantace ostrůvků** proveden metodou gravitační infuze do vena portae. Kanyle vena portae proběhla transkutánně pod radiologickou kontrolou v místním znecitlivění. V průběhu implantace byl přímou metodou měřen portální tlak. Typicky byly ostrůvky podány ve dvou vacích s 250 ml roztoku, z nichž každý obsahoval 35 j. heparinu na 1 kg hmotnosti příjemce. Při vytahování implantační kanyly byl kanylační trakt plněn hemostatickou zátkou (15). Schéma implantace ostrůvků ukazuje obrázek 2.

Při současné transplantaci izolovaných ostrůvků spolu s játry (tři případy) či spolu s ledvinou od stejného dárce byla implantace ostrůvků provedena přímou kanylací mesenterické žíly po ukončení transplantace orgánu (jater či ledviny) a místo punkce bylo po vytažení kanyly ošetřeno stehem.

Imunosupresivní léčba po allotransplantaci samotných ostrůvků či ostrůvků a ledviny odpovídala původnímu Edmontonskému protokolu a spočívala v indukčním podání daclizumabu či anti-T-lymfocytárního globulinu (ATG Fresenius) před transplantací spolu s jednou dávkou methylprednisolonu (500 mg). Indukční léčba byla podána co nejdříve od okamžiku, kdy byla indikace v konkrétním případě potvrzena podle aktuálního vyšetření příjemce, ověření množství a kvality izolovaných ostrůvků a negativitu vyšetření cross-match. Důvodem bylo předejít maximálnímu diabetogennímu působení methylprednisolonu a případné cytotoxické reakci po podání ATG v době aplikace ostrůvků. Dávku daclizumabu či ATG jsme ještě 1× opakovali. Udržovací léčba spočívala v podávání rapamycinu (cílové koncentrace 5–10, po 3 měsících 3–6 ng/ml) a tacrolimu (cílové koncentrace 2–8 ng/ml, od 3 měsíců 2–5 ng/ml). Steroidy nebyly podávány.



Obr. 2. Schéma transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků

VÝSLEDKY

Od roku 2005 bylo na našem pracovišti provedeno celkem 36 implantací u 28 pacientů. Z hlediska indikace a techniky transplantace se jedná o heterogenní skupinu příjemců, kterou je vhodné hodnotit v jednotlivých kategoriích (tab. 1).

Průměrný počet ostrůvků (\pm SD)

První kategorii představují příjemci **izolovaných alogenních ostrůvků**. Hlavním indikačním kritériem byl dlouhodobě nestabilní diabetes mellitus 1. typu provázený syndromem porušeného vnímání hypoglykémie (16) s alespoň čtyřmi těžkými hypoglykemickými epizodami v posledním roce (vyžadující pomoc zdravotníka nebo jiné osoby), a to navzdory prokazatelně kvalifikované edukaci pacienta a použití dostupných technických prostředků, jako jsou inzulinové pumpy a frekventní monitorace glykemií. Předtransplantační vyšetření vyloučilo závažné rizikové faktory transplantace, zejména kardiovaskulární postižení, aktivní syndrom diabetické nohy a infekční onemocnění. Všichni pacienti byli podrobně seznámeni s průběhem a možným rizikem léčby a vyjádřili písemně svůj souhlas s jejím provedením. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 2.

U čtyř pacientů byly ostrůvky transplantovány celkem 3×, u šesti pacientů 2× a u ostatních pouze 1×. U jednoho příjemce nedošlo vůbec k obnově sekrece inzulínu a imunosupresivní léčba byla záhy ukončena. V jedenácti případech trvala významná produkce C-peptidu minimálně jeden rok. Průměrné koncentrace C-peptidu, průměrné denní dávky inzulínu a průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu ukazují obrázky 3, 4 a 5.

Hospitalizace k provedení transplantace trvala zpravidla 7 dní. Po provedení výkonu v místním znecitlivění mohli pacienti přijímat potravu a zůstávali 12 hodin na lůžku. Po dobu 1 týdne byl podáván nízkomolekulární heparin. Inzulin byl podáván tak, aby pokud možno byly udrženy hodnoty glykémie v normálním rozmezí. Samotná implantace probíhala u většiny pacientů bez komplikací, pouze s přechodným vzestupem aktivity jaterních transamináz (troj- až čtyřnásobek normální hodnoty se spontánní úpravou). U čtyř příjemců se implantace komplikovala krvácením do jater nebo okolí. Později jsme se riziko krvácení snažili omezit použitím hemostatické zátky při odstraňování portálního katétru. Ve dvou případech si situace vyžádala chirurgický zákrok. U jedné pacientky došlo po aplikaci ostrůvků k symptomatické bradykardii, která byla pravděpodobně způsobena podrážděním peritonea při punkci portální žíly. V jednom případě byla transplantace komplikována punkcí žlučových cest a následním cholestatickým ikterem, který však spontánně ustoupil bez následků. Přehled závažných nežádoucích účinků ukazuje tabulka 3.

Tab. 1. Kategorie příjemců a přehled výsledků léčby

Kategorie	Počet implantací	Průměrný počet ostrůvků (\pm SD)*	1-roční přežívání pacientů (%)	C-peptid \geq 0,2 nmol/l 1 rok po transplantaci	Počet pacientů, u nichž byla přerušena léčba inzulinem
izolovaná transplantace ostrůvků	21 u 15 pacientů	744 278 \pm 314 262	100	11/15 73%	1
kombinovaná transplantace ostrůvků a ledviny	5	335 122 \pm 10 189	100	3/5 60%	1
kombinovaná transplantace ostrůvků a jater	3	195 667 \pm 44917	100	2/3 66%	1
autotransplantace ostrůvků.	5	148 600 \pm 105 659	100	3/5 60%	0

* Počet tzv. ostrůvkových ekvivalentů, jež odpovídají objemu ostrůvků o průměru 0,15 mm.

Tab. 2. Základní charakteristiky příjemců samotných Langerhansových ostrůvků (průměr \pm SD)

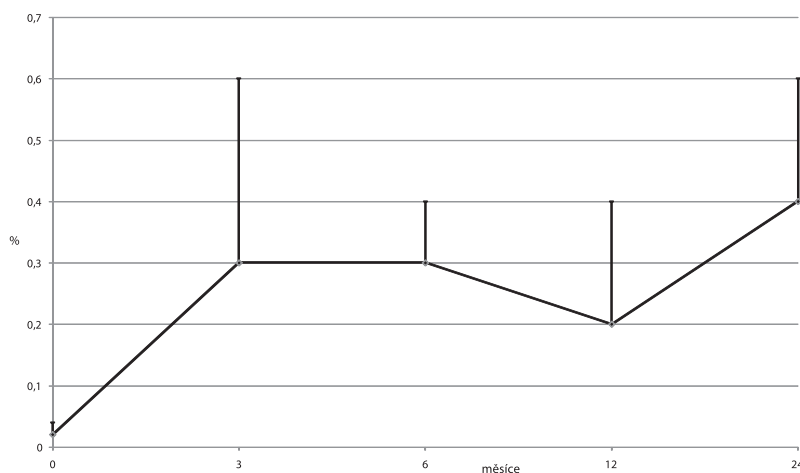
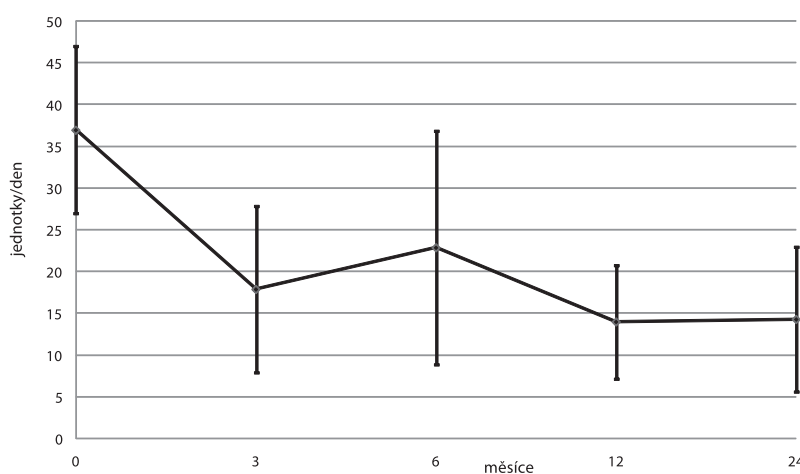
Počet příjemců	15
Počet transplantací	21
Věk (medián)	39 (30–58)
BMI (kg/m ²)	22 \pm 2,6
Trvání diabetu (medián)	25 (5–30)
Ženy/muži	9/6
Průměrná denní dávka inzulinu	37 \pm 10

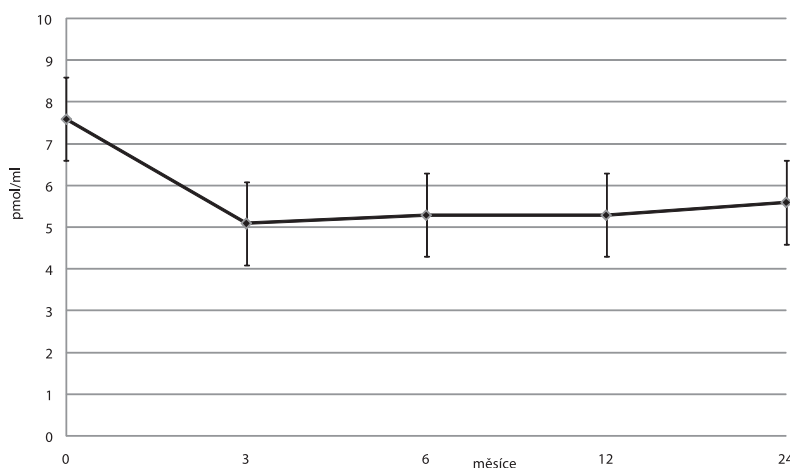
U čtyř příjemců selhala funkce transplantovaných ostrůvků do 12 měsíců od implantace a potřeba inzulinu se vrátila k původním dávkám. Koncentrace C-peptidu v krvi byla detekovatelná a imunosupresivní léčba byla ukončena. Jedna pacientka byla na více než 3 roky zcela zbavena aplikace exogenního inzulinu. Její případ popisujeme podrobněji.

Kazuistika 1

Jednatřicetiletá žena s trváním diabetu od 3 let věku podstoupila transplantaci ostrůvků kvůli rychle progredujícímu, zejména očním mikroangiopatickým komplikacím a syndromu porušeného vnímání hypoglykémie. Závažnější hypoglykémie se v poslední době vyskytovaly téměř každý týden. Proliferativní retinopatie byla na obou očích ošetřena laserovou fotokoagulací a vitrektomií zakaleného sklivce se zatím odkládala pro nestabilitu diabetu. Pacientku dále obtěžovala těžká forma senzomotorické a autonomní diabetické polyneuropatie. Denní dávka inzulinu se při léčbě inzulinovou pumpou pohybovala okolo 30 j. denně, bazální i stimulovaná hladina C-peptidu byly pod detekčním limitem a hodnota glykovaného hemoglobinu byla 6,4 %. Hmotnost pacientky byla 50 kg.

První implantace ostrůvků (celkový počet 367 930) proběhla nekomplikovaně v září 2006. Třetí den po transplantaci se funkce ostrůvků projevila snížením potřeby inzulinu a stabilizací glykemického profilu. Po týdnu byla pacientka opět zařazena do čekací listiny a další transplantace proběhla za 3 měsíce, kdy průměrná denní dávka inzulinu činila 19 j. Tentokrát bylo podáno 627 000 ostrůvků (ekvivalentů), které se podařilo získat od dvou dárců. Dvě hodiny po implantaci si pacientka začala stěžovat na bolesti břicha v oblasti vpichu. Sonografické vyšetření svědčilo pro krvácení a hematoma v podjaterní oblasti, které při následné revizi již nepokračovalo, ale bylo nutné odstranit rozsáhlý hematoma a podat dvě krevní transfuze. Další průběh byl již bez komplikací a pacientka byla propuštěna 10 dní po transplantaci prakticky normoglykemická a jenom s minimální potřebou inzulinu, který byl postupně na dobu 3 let vysazen. Stablní stav dovolil provést oboustrannou vitrektomii, takže visus nyní dovoluje čtení s pomocí televizní lupy. Pacientka pracovala na částečný úvazek a nyní je na mateřské dovolené s dítětem, které adoptovala. Zahájila studium na vysoké škole. Její diabetes je velmi dobře kompenzován při potřebě 12 j. inzulinu denně, hypoglykémie se prakticky nevyskytují a glykovaný hemoglobin se pohybuje okolo 4,5 %. Pacientka je léčena tacrolimem a rapamycinem, které dobře toleruje. Během sledování se nezhoršila renální funkce a neobjevila se mikroalbuminurie.

**Obr. 3.** Průměrné hladiny C-peptidu (\pm SD) na lačno u příjemců v kategorii 1**Obr. 4.** Průměrné denní dávky inzulinu (\pm SD) na lačno u příjemců v kategorii 1



Obr. 5. Průměrné hodnoty (\pm SD) glykovaného hemoglobinu (HbA1c) v kategorii 1

Tab. 3. Výskyt závažných nežádoucích účinků po transplantaci samotných ostrůvků

Komplikace	Počet případů
trombóza	0
krváčení z toho s nutností revize	4 2
cholestatický ikterus	1
rejekce	?
infekce v ráně	0
vazovagální synkopa	1

Druhou kategorií příjemců představuje pět pacientů s diabetem 1. typu a diabetickou nefropatií ve stadiu **chronického selhání ledvin**, u kterých byla provedena současná transplantace ostrůvků a ledviny od stejného dárce. Štěp ledviny byl standardní metodou napojen na pánevní cévy, zatímco ostrůvky byly ze stejného kožního řezu infundovány intraperitoneálním přístupem přes větev vena mesenterica inferior do portálního řečiště. Všechny pět kombinovaných transplantací proběhlo bez chirurgické komplikace. U tří pacientů po jednom roce trvala pozitivita C-peptidu ($> 0,2$ nmol/l) po jednom roce a jeden z nich zcela ukončil inzulínovou léčbu. U jedné pacientky se funkce štěpu ledviny ani ostrůvků nerozvinuly pro intenzivní humorální rejekci a u dalšího příjemce funkce ostrůvků zanikla v průběhu léčby akutní rejekce štěpu ledviny. Podrobněji popisujeme případ pacienta, který 10 měsíců po transplantaci zůstává bez potřeby inzulínu.

Kazuistika 2

U 61letého pacienta s pokročilými komplikacemi diabetu, po prodělaném infarktu myokardu, jenž byl léčen pravidelnou hemodialýzou, považoval kardiolog léčbu kombinovanou transplantací ledviny a pankreatu za příliš riskantní. Proto byl pacient v dubnu 2009 zařazen do čekací listiny pro transplantaci ledviny a ostrůvků. Výsledky inzulínové léčby byly dlouhodobě neuspokojivé (glykovaný hemoglobin 10,1 %), průměrná denní potřeba inzulínu byla 63 j. a hladina C-peptidu byl pod detekčním limitem. V prosinci 2009 tento pacient podstoupil bez větších komplikací kombinovanou transplantaci ledviny a ostrůvků (325 000 ekvivalentů). Bezprostředně po transplantaci se rozvinula funkce štěpu ledviny, byla ukončena léčba hemodialýzou a postupně se snižovala dávka inzulínu. V říjnu 2010 je pacient již 8 měsíců zcela bez potřeby exogenního inzulínu a výbornou kompenzací diabetu potvrzuje nejen téměř normální hodnota glykovaného hemoglobinu (4,2 %), ale také záznam kontinuální-

ho senzoru koncentrací krevního cukru v podkoží (obr. 6).

Ve **třetí kategorii** podstoupili tři pacienti **kombinovanou transplantaci jater a ostrůvků** od stejného dárce. Ostrůvky byly po ukončení transplantace jater infundovány přímo do portální žíly. Základní indikací k tomuto výkonu u dvou pacientů s diabetem 1. typu bylo jaterní selhání ve stadiu Child Pugh C v důsledku primární sklerozující cholangitidy. U obou pacientů zůstává po 3 letech detekovatelná produkce C-peptidu, nicméně oba potřebují standardní intenzifikovanou inzulínovou léčbu.

Kazuistika 3

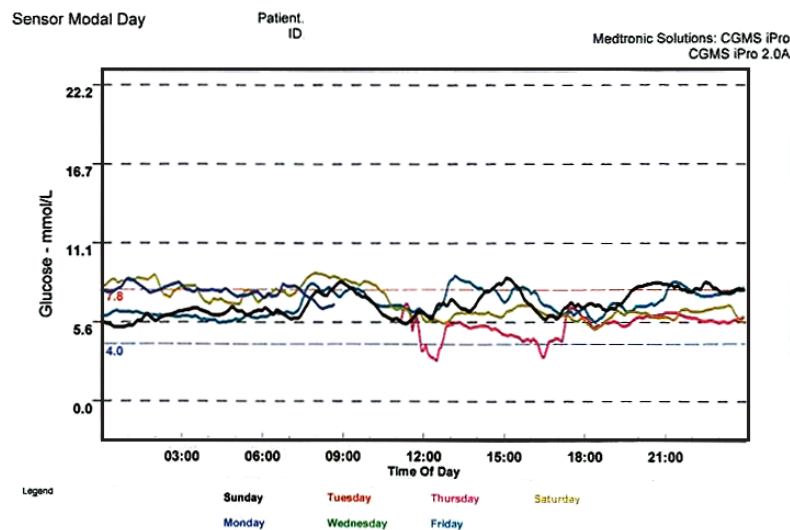
Třetí pacientka je specifická z pohledu diagnózy, operačního postupu i výsledku transplantace. Jde o padesátiletou ženu, u které byl diagnostikován insulinom pankreatu metastazující do jater. Tato pacientka podstoupila v jedné době odstranění jater, pankreatu (s následnou negativitou C-peptidu), sleziny a duodena a poté byla provedena transplantace jater a ostrůvků. Po 5 měsících je pacientka bez potřeby exogenního inzulínu, bez hypoglykemií a bez průkazu diseminace primárního nádoru. Hodnota glykovaného hemoglobinu činí 4,1 %.

Poslední, **čtvrtou kategorií**, zastupuje pět pacientů, u kterých vznikl **diabetes sekundárně po totální pankreatektomii**. V jednom případě se jednalo o bolestivou formu chronické hereditární pankreatitidy, u ostatních byla provedena reziduální pankreatektomie pro pankreatickou píštěl po předchozí resekci hlavy pankreatu a duodena pro expanzivní procesy. Ve všech případech byla k izolaci dodána jen část kaudy pankreatu, která navíc byla postižena chronickým zánětem a fibrózou. Počet izolovaných ostrůvků u tří pacientů proto činil pouze 60 000–170 000 ostrůvkových ekvivalentů a jen v jednom případě byl 310 000. Na rozdíl od všech ostatních kategorií nebyly v těchto případech ostrůvky purifikované a tkáň o objemu 10–25 ml byla pooperačně přímo infundována do vena portae. Implantace ostrůvků proběhla bez komplikací a bez nápadnějšího vzestupu portálního tlaku během implantace. Za 6 měsíců po výkonu byla kompenzace diabetu u všech operovaných sice uspokojivá (glykovaný hemoglobin v průměru $5,2 \pm 0,5$ %), ale všichni potřebovali 18 až 40 j. inzulínu denně.

DISKUZE

První klinické transplantace ostrůvků byly provedeny v sedmdesátých letech 20. století, nicméně až do roku 2000 byla úspěšnost velmi nízká. Zavedení semiautomatické kontrolované digesce po intraduktální injekci kolagenázy do pankreatického vývodu metodou podle Ricordiho (7), zdokonalení purifikace pomocí buněčného separátoru Cobe a konečně vypracování specifické metody implantace a imunosuprese na přelomu století přinesly první technicky úspěšné série pacientů a s nimi také velký optimismus. Transplantace ostrůvků však ještě i dnes zůstává spíše ojedinělou metodou, která může být prováděna pouze na pracovištích s velkou transplantací zkušeností a personálním i přístrojovým vybavením. Podmínkou jsou úzká spolupráce chirurgů provádějících multiorgánový odběr a konzervaci, diabetologů zaměřených na transplantaci péči, vyškoleného týmu lékařů a biologů zvládajících techniku izolace a purifikace ostrůvků a konečně radiologů zvládajících bezpečnou kanylaci portální žíly.

Ani samotná izolace stále není standardní metodou a na základě mezinárodní spolupráce se postupně zlepšuje. Pracuje se převážně s místně vyrobenými prototypy přístrojů a pomů-



Obr. 6. Kontinuální záznam koncentrací glukózy v podkoží po dobu 4 dnů u pacienta 10 měsíců po kombinované transplantaci ledviny a Langerhansových ostrůvků (Počítačový záznam hodnot měřených pomocí sensoru Medtronic; pacient je bez terapie inzulínem.)

cek, jako jsou například třepací zařízení, izolační komory a termoregulační aparát. Rovněž složení izolačních roztoků se na různých pracovištích liší. Předvídatelnost výsledku izolace ostrůvků komplikují zatím stále veliké rozdíly v aktivitě různých šarží kolagenázy a nestejná kvalita odebraných orgánů, jež je závislá na věku a tělesném habitu dárce.

Dlouhodobým cílem transplantace ostrůvků je navození stabilní normoglykémie, která povede nejen k bezprostřednímu zlepšení kvality života, ale dokáže navíc předejít vzniku nebo další progresi mikroangiopatických komplikací diabetu. Za podmínku úspěchu se nyní považuje získání dostatečného množství kvalitních ostrůvků v celkovém množství asi 10 000 na 1 kg hmotnosti příjemce. Kromě toho je však nutné bezprostředně zabránit zániku ostrůvků z důvodu místní koagulace a ischemie a z dlouhodobého hlediska předejít jejich poškození nejen rejekčním, ale také autoimunitním procesem, který je charakteristický pro diabetes mellitus 1. typu.

Uvedené podmínky se zatím daří splnit pouze částečně. Odhaduje se, že od roku 2000 bylo ve světě léčeno transplantací ostrůvků asi 1000 pacientů. Alespoň přechodné nezávislosti na exogenním inzulínu se podařilo dosáhnout asi v 15–80 % případů. Například na v současné době nejlépe renomovaném pracovišti v Edmontonu nepotřebovalo téměř 80 % osob léčených jednou až čtyřmi transplantacemi přechodně inzulín. Po 5 letech však toto číslo pokleslo na 15 % (17). V mezinárodní prospektivní studii vyhodnocující tzv. Edmontonský protokol bylo možné přerušit léčbu inzulínem u 52 % případů, ale po 2 letech zůstávalo bez inzulínu pouze 15 % léčených (10). Přitom se jedná o pracoviště, které ostrůvkové transplantace upřednostňují před orgánovou transplantací, a tudíž kvalita použitých orgánů je evidentně vysoká. Existují však také pracoviště, která u malých sérií osob s dobrými předpoklady úspěchu (nízká potřeba inzulínu, nízká hmotnost) a při použití specifické imunosupresivní a další doprovodné léčby dosahují vysoké úspěšnosti i po provedení jediné implantace (18). To nasvědčuje, že potenciál metody je velký. Kromě toho se ale ukazuje, že byť jen částečné obnovení endogenní sekrece inzulínu znamená pro pacienty přínos. Téměř pravidelně se totiž stabilizují glykemické profily a zejména jsou eliminovány těžké hypoglykemické příhody u osob trpících syndromem porušeného vnímání hypoglykémie. Samotné dosažení nezávislosti na inzulínu není tedy ještě v současné době hlavním cílem léčby a ve většině center se ostrůvkové transplantace indikují právě u pacientů s touto poruchou.

V Institutu klinické a experimentální medicíny nyní existuje komplexní organizace transplantací péče o nemocné s diabetem. Při náhradě chybějící inzulínovorné tkáně je dávana

přednost orgánové transplantaci pankreatu a pouze orgány, které nesplňují kritéria pro tento typ transplantace, jsou poskytovány pro izolaci a případnou transplantaci ostrůvků. Racionální výběr pro ostrůvkovou transplantaci by se mohl umožnit pouze tehdy, pokud by se prokázalo, že transplantace ostrůvků poskytne obdobné dlouhodobé výsledky.

Naše zkušenosti prozatím prokázaly, že transplantace ostrůvků může mít pro pacienty s nestabilním diabetem jednoznačný přínos. Riziko závažných komplikací je nesrovnatelně nižší než při transplantaci orgánové. Ve většině případů je obnovena endogenní sekrece inzulínu, zlepšuje se kompenzace diabetu, klesá potřeba inzulínu a především nedochází k závažným hypoglykemickým epizodám u osob, které předtím trpěly syndromem porušeného vnímání hypoglykémie se závažnými projevy. Metoda je kromě toho vhodná také pro diabetické příjemce, kteří současně podstupují transplantaci ledviny nebo jater. Zatím jednotlivé případy ukázaly, že po transplantaci ostrůvků je možné ukončit léčbu inzulínem a zajistit téměř normální hodnoty glykemií.

Zvládnutí techniky izolace ostrůvků je možné využít také v jiné oblasti. Totální pankreatektomie vede nevyhnutelně ke vzniku diabetu. Metabolická kontrola je často špatná, protože zcela chybí sekrece nejen inzulínu, ale také kontraregulačního hormonu glukagonu. Autotransplantací ostrůvků lze předejít vzniku diabetu až u 1/3 případů a u další 1/3 přispěje autotransplantace k lepšímu vyrovnání diabetu. Úspěch izolace ostrůvků ale závisí na stupni poškození pankreatu předchozí chorobou. Nejtypičtější diagnózou je bolestivá forma chronické pankreatitidy nebo chirurgicky již neléčitelná pankreatická píštěl po předchozích resekcích (19). Vzhledem k tomu, že při autotransplantaci není potřebná imunosupresivní léčba a implantace během operačního výkonu je poměrně jednoduchá, odpadá hlavní námitka proti tomuto způsobu léčby. Naše výsledky ukázaly, že i z poměrně malé části odebraného pankreatu, který je zánětlivě postižen, je možné získat významné množství inzulín produkující tkáně, která přispěje k udržování dobrého vyrovnání diabetu. Domníváme se proto, že možnost autotransplantace ostrůvků by neměla být opomenuta v žádném případě elektivní pankreatektomie, u které nepředpokládáme přítomnost maligního nádoru v odebrané tkáni a diabetes není přítomen již před samotnou pankreatektomií.

Transplantace alogenních ostrůvků izolovaných z pankreatu multiorgánových dárců orgánů nemůže ani v budoucnu představovat standardně používaný způsob léčby diabetu 1. typu, protože počet případných příjemců enormně převyšuje orgánovou nabídku. Bezprostřední perspektiva metody spočívá v dalším zdokonalení izolační techniky a vypracova-

ní postupů, které zlepšují přežívání ostrůvků bezprostředně po implantaci. To může spočívat například například v lokální inhibici koagulační kaskády, zlepšení odolnosti ostrůvků proti hypoxii a ve stimulaci revaskularizačních procesů. Naděje se rovněž vkládá ve stimulaci regenerace transplantovaných beta-buněk, např. účinkem inkretinů, které se nyní používají v léčbě diabetu 2. typu. Používat by se mohly také jiné imunosupresivní léky, které by na rozdíl od dosud používaného takrolimu a sirolimu neměly inhibiční efekt na produkci inzulínu a nebránily diferenciaci kmenových buněk. Testována jsou také alternativní místa implantace ostrůvků, jako jsou například kostní dřev a vaskularizované implantovatelné komůrky. Uvedené postupy se mohou uplatnit v nejbližších letech a přispět tak k tomu, aby se efektivita ostrůvkové transplantaci vyrovnala orgánové transplantaci pankreatu, oproti níž by ale byla pro pacienta podstatně bezpečnější (20). Zkušenosti získané při léčbě zatím vysoce selektovaných pacientů s nestabilním diabetem 1. typu se v budoucnu nepochybně uplatní také při využití alternativních zdrojů inzulínu produkující tkáně, jako jsou kmenové či indukované pluripotentní prekurzorové buňky, jež by v nepříliš vzdálené budoucnosti mohly být dostupné pro širší okruh příjemců.

Transplantace alogenních ostrůvků zůstává zatím indikovaná zejména pro pacienty se syndromem porušeného vnímání hypoglykémie a rychlou progresí mikrovaskulárních komplikací. Další indikaci odstavuje kombinovaná transplantace ledviny a ostrůvků, zejména u osob s vyšším rizikem náročného chirurgického zákroku. V Institutu klinické a experimentální medicíny jsou nyní dostupné různé varianty transplantací péče, které dovolují pro pacienty s diabetem volit optimální postup a využít přitom nejhodnější způsobem nabídku kadaverózních orgánů. Probíhá rovněž výzkum alternativních zdrojů tkáně, které by mohly být využity v budoucnosti.

Zkratky

CMRL – Connaught Medical Research Laboratories Medium

LITERATURA

- Kopecký A.** Dějiny cukrovky. Praha: Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí v ČR 2000.
- The DCCT Study Group.** Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18(11): 1415–1427.
- Kočandrle V, Bartoš V, Vaněk I, Neuwirtová K, Vondra K.** Transplantation of the pancreas and kidney in a patient with diabetic microangiopathy. *Čas Lék čes* 1984; 123(5): 118–120.
- Saudek F, Bouček P, Adamec M.** Pancreas transplantation: who and when? *Čas Lék čes* 2001; 140(7): 195–199.
- Adamec M, Saudek F.** Transplantace slivky břišní a diabetes mellitus. Praha: Karolinum, Galén 2005.
- Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Gruessner RW.** Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg* 1998; 227(2): 255–268.
- Saudek F.** Léčba diabetu transplantací. Praha: Maxdorf 2003.
- Harlan DM, Kenyon NS, Korsgren O, Roep BO.** Current advances and travails in islet transplantation. *Diabetes* 2009; 58(10): 2175–2184.
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al.** Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 230–238.
- Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al.** International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1318–1330.
- Fiorina P, Shapiro AM, Ricordi C, Secchi A.** The clinical impact of islet transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(10): 1990–1997.
- Girman P, Berkova Z, Dobolilova E, Saudek F.** How to use image analysis for islet counting. *Rev Diabet Stud* 2008; 5(1): 38–46.
- Froud T, Ricordi C, Baidal DA, et al.** Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. *Am J Transplant* 2005; 5(8): 2037–2046.
- Saudek F, Jiráček D, Girman P, Herynek V, Dezortová M, Kříž J, Peregrin J, Berková Z, Zacharovová K, Hájek M.** Magnetic resonance imaging of pancreatic islets transplanted into the liver in humans. *Transplantation* 2010; 90: 1602–1606.
- Villiger P, Ryan EA, Owen R, et al.** Prevention of bleeding after islet transplantation: lessons learned from a multivariate analysis of 132 cases at a single institution. *Am J Transplant* 2005; 5(12): 2992–2998.
- Mindlová M, Saudek F.** Autonomní selhání způsobené recidivujícími hypoglykémiami, jeho klinické hodnocení a terapie. *Prakt Lék* 2007; 87: 52–57.
- Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al.** Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54(7): 2060–2069.
- Hering BJ, Kandaswamy R, Harmon JV, et al.** Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti-CD3 antibody. *Am J Transplant* 2004; 4(3): 390–401.
- Blondet JJ, Carlson AM, Kobayashi T, et al.** The role of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6): 1477–1501.
- Robertson RP.** Islet transplantation a decade later and strategies for filling a half-full glass. *Diabetes* 2010; 59(6): 1285–1291.

Práce vznikla s podporou grantu „Výzkumný záměr IKEM“ MZO 00023001.

Transplantace ledviny v IKEM

Ondřej Viklický, Janka Slatinská, Marcela Bürgelová, Štefan Vítko,
Mariana Urbanová, Renáta Lažanská, Vladimír Hanzal, Štěpán Bandúr, Vladimír
Teplan, Ivo Matl, Libor Janoušek, Eva Honsová, Monika Drastichová, Jan Malý

Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Transplantační centrum, Klinika nefrologie

SOUHRN

Východisko. Transplantace ledviny představuje metodu volby léčby nezvratného selhání ledvin.

Metody a výsledky. Program transplantací ledvin byl v IKEM založen v roce 1966. V současné době v IKEM podstoupí transplantaci ledviny 200 nemocných ročně, z toho 20–30 obdrží orgán od žijícího dárce. Jako profylaxi rejekce je používána trojkombinace imunosupresiv založená na takrolimu, mykofenolát mofetilu a steroidech, v případě nemocných v riziku rejekce je používána indukční imunosuprese s antilymfocytárními polyklonálními nebo monoklonálními protilátkami. Akutní rejekce nepředstavuje již takový problém jako v minulosti, v prvních 3 měsících se vyskytuje u 15 % nemocných. Použití indukční imunosuprese výskyt rejekce signifikantně snižuje. Jako profylaxi cytomegalovirové infekce se u rizikových nemocných používá valganciklovir. Použití této profylaxe významně snížilo výskyt CMV infekce/nemoci u nemocných po transplantaci ledviny pod 10 %. V pozdním období po transplantaci trpí nemocní podobnými komplikacemi jako nemocní s chronickým selháním ledvin. Patří mezi ně kardiovaskulární komplikace, infekce a nádory. Anémie je častou komplikací u nemocných s dysfunkcí štěpu, která vyžaduje léčbu erythropoesu stimulačními látkami. Střední doba funkce transplantované ledviny je 8 let.

Závěry. Oproti dialyzační léčbě je léčba transplantací ledviny spojena s lepšími dlouhodobými výsledky, a proto by měla být nabízena všem nemocným, kteří jsou tento výkon schopni podstoupit.

Klíčová slova: selhání ledviny, transplantace ledviny, imunosuprese, komplikace imunosuprese.

SUMMARY

Viklický O, Slatinská J, Bürgelová M, Vítko Š, Urbanová M, Lažanská R, Hanzal V, Bandúr Š, Teplan V, Matl I, Janoušek L, Honsová E, Drastichová M, Malý J. Kidney transplantation at the Institute for Clinical and Experimental Medicine

Background. Kidney transplantation represents the method of choice of end stage renal disease.

Methods and results. The program of kidney transplantation was established in 1966 in our centre. In recent years, roughly 200 patients have undergone kidney transplantation annually, and 20–30 of them have received a graft from the living donor. Triple immunosuppressive regimen based on tacrolimus, MMF and steroids is given to majority of patients, in a case of high rejection risk; patients have received the induction protocols with polyclonal or monoclonal antilymphocyte globulins. Acute rejection is not a frequent finding in recent years and has occurred in 15% of cases in the first 3 months, the use of induction immunosuppression has decreased the rejection risk. Valgancyclovir has been used as prophylactic agent to prevent and treat cytomegalovirus infection. The usage of this strategy reduced the incidence of CMV infection below 10%. Kidney transplant recipients suffer from similar comorbidities as other renal patients in the long term, as cardiovascular complications, infections and malignancies. Anemia is a frequent complication in patients with graft dysfunction and erythropoiesis stimulating agents have been used in its therapy. The median kidney graft survival is 8 years.

Conclusions. Kidney transplantation is associated with better long-term results when compared with dialysis therapy and thus this method should be offered to all of suitable end stage renal disease patients.

Key words: end stage renal disease, kidney transplantation, immunosuppression, complications.

Vi.

Čas Lék čes 2011; 150: 56–59

ÚVOD

Transplantace ledviny představuje metodu volby léčby náhrady funkce ledvin. Je to proto, že je spojena s delším přežitím a lepší kvalitou života oproti nemocným léčených dialyzačními metodami (1). První úspěšná transplantace ledviny byla provedena v tehdejší Československu v roce 1966. Po pionýrských začátcích v sedmdesátých letech a pokusech

o standardizaci metody v osmdesátých letech 20. století došlo se změnou politického systému k bouřlivému rozvoji programu orgánových transplantací. V současné době žije v České republice 3500 nemocných s funkční transplantovanou ledvinou, z nich více než 2000 je sledováno v IKEM (2). Tyto počty znamenají, že každý pátý pacient trpící nezvratným chronickým selháním ledvin v České republice je sledován v IKEM.

Transplantace ledviny je nabízena zdravější části populace nemocných léčených dialyzačními metodami. Zastoupení nemocných čekajících na transplantaci ze všech dialyzovaných činí v České republice 10 %, což není mnoho, protože v zahraničí je přístup nemocných k transplantaci vyšší (údaje kolísají od 15 do 20 %). Přitom průměrné přežití nemocných léčených dialyzačními metodami je 5 let, léčba dialýzou je spojena s horší kvalitou života a výskytem celé řady

ADRESA PRO KORESPONDENCI:
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM
Václavská 1958, 142 00 Praha 4
e-mail: ondrej.viklicky@ikem.cz

komorbidit (3). Na druhou stranu, transplantace ledviny znamená signifikantní prodloužení života nemocných. Transplantace ledviny má být nabízena všem nemocným, kteří jsou schopni tento výkon podstoupit a u kterých je možné dlouhodobě podávat imunosupresivní terapii. Proto jsou nemocní před zařazením do čekací listiny podrobeni podrobnému vyšetření s cílem eliminovat všechna rizika s transplantací ledviny spojená. Mezi tato vyšetření patří především screening kardiovaskulárních onemocnění, vyšetření funkce močového měchýře a mikce, vyšetření trombofilních stavů apod (4).

Mezi hlavní problémy, které řeší nefrologové pečující o nemocné po transplantaci ledviny, patří akutní rejekce a komorbidita, především infekce, kardiovaskulární komplikace a malignity. Cílem tohoto sdělení je na vlastním souboru nemocných ukázat výskyt, příčiny a způsoby řešení některých komplikací transplantací ledvin.

AKUTNÍ REJEKCE

Akutní rejekce představovala v minulosti hlavní komplikaci programu transplantací ledvin a byla odpovědná za většinu selhání funkce transplantovaných ledvin v prvním roce po transplantaci. Po zavedení cyklosporinu A v osmdesátých letech do imunosupresivních schémat došlo k signifikantnímu zlepšení jednorozhodných výsledků transplantací ledviny, převážně snížením výskytu závažných akutních rejekcí. Při používání indukční imunosuprese je výskyt akutních rejekcí u nemocných bez imunologického rizika do 15 % (5).

Nejčastější formou akutní rejekce je T-lymfocyty zprostředkovaná (celulární) rejekce, relativně vzácná je akutní protilátkami zprostředkovaná (humorální) rejekce, která se vyskytuje ve zhruba 5 % případů. Často se forma celulární a humorální rejekce kombinují. Nejčastěji jsou infiltrující T-lymfocyty pozorovatelné v intersticiu a tubulech, méně často v intimě arterií. Těžší formy této vaskulární rejekce představují vážnější prognózu i jinou léčebnou strategii.

Mezi rizikové faktory podílející se na vzniku akutní rejekce patří vysoké procento panel reaktivních (anti-HLA) protilátek,

opožděný rozvoj funkce štěpu jako následek akutní tubulární nekrózy pro dlouhou dobu studené ischemie a horší kvalitu dárcovské ledviny, delší doba strávená na dialýze, výskyt předchozí rejekce. Diagnóza akutní rejekce by měla být vždy potvrzena histologicky. K tomuto účelu byla vytvořena banffská klasifikace histologických nálezů v transplantované ledvině (6).

Vlastní pozorování

Retrospektivně jsme po dobu 1 roku sledovali 204 konsektivních pacientů, kteří podstoupili transplantaci ledviny od zemřelého dárce v období od 6/2007 do 10/2008 (tab. 1). Nemocní s PRA > 50 % byli léčeni indukci s antithymocytárním globulinem (Thymoglobuline® – ATG) a kombinací imunosupresiv inhibitorů kalcineurinu (takrolimu nebo cyklosporinu A), mykofenolát mofetilu (MMF) s nízkou dávkou steroidů. Nemocní s PRA < 50 % byli léčeni stejnou kombinací, ale bez ATG. Akutní rejekce byla verifikována biopsií dle banffské klasifikace z roku 2005.

Incidence akutní rejekce ve sledovaném období činila 14,7 % (30/204). Nemocní s rejekcí Banff I a IIa byli léčeni steroidy, nemocní s rejekcí IIB a III pak antithymocytárním globulinem, z toho 3,44 % rejekcí bylo rezistentních k léčbě kortikoidy. Pokud jsme mezi rejekce zařadili i hraniční změny, byl výskyt nemocných léčených steroidy/ATG 42,65 % (87/204). Pozorovali jsme lepší renální funkci štěpů bez rejekce v 1., 2., 6. týdnu ($p < 0,05$), 3., 6. a 12. měsíci po transplantaci ledviny ($p < 0,01$) (tab. 2). Epizoda akutní rejekce neměla vliv na roční přežití štěpů. Ve sledovaném souboru jsme nenalezli rizikové faktory rejekce. Pozorovali jsme nižší incidenci AR u vysoce rizikových pacientů s indukci s ATG ($p < 0,05$).

V multivariátní analýze podskupiny nemocných bez indukce ATG ($n = 161$) byly identifikovány nezávislé prediktory rejekce: redukce dávky mykofenolát mofetilu (OR 1,74, 95% CI 1,40–3,79), opožděný rozvoj funkce štěpu (OR 2,51, 95% CI 1,20–5,26) a více než čtyři neshody v HLA (OR 2,745, 95% CI 1,16–6,51). Rizikovými faktory opožděného rozvoje funkce štěpu byla transplantace ledviny od tzv. marginálního dárce (OR 2,56, 95% CI 1,01–6,51), vyšší věk příjemce (OR 1,03, 95% CI 1,02–1,07) a vyšší PRA (OR 1,04, 95% CI 1,02–1,07).

Tab. 1. Charakteristika nemocných s anamnézou rejekce

	bez rejekce (n = 117)	rejekce (n = 87)	p
věk příjemce (roky)	52,76 ± 12,52	52,82 ± 11,40	ns
PRA (%)	21,72 ± 30,11	24,51 ± 32,07	ns
retransplantace (%)	22	23	ns
věk dárce (roky)	48,53 ± 13,75	49,69 ± 13,66	ns
CIT (hod)	18,94 ± 3,28	19,13 ± 3,72	ns
doba na HD (dni)	509,44 ± 214,58	560,35 ± 267,29	ns
doba na HD (dni)	509,44 ± 214,58	560,35 ± 267,29	ns
HLA neshody	3,21 ± 1,21	3,54 ± 1,31	ns
opožděný rozvoj fce (%)	23,07	33,33	ns

Pozn.: Mezi rejekce byli zařazeni nemocní s hraničními změnami v biopsiích.

Tab. 2. Funkce štěpu u nemocných s rejekcí během 3 měsíců

	bez rejekce (n = 117)	rejekce (n = 87)	p
Cr 7. POD (μmol/l)	283,73 ± 216,49	364,32 ± 236,08	< 0,05
Cr 14. POD (μmol/l)	198,24 ± 162,52	247,25 ± 164,47	< 0,05
Cr 6. týden (μmol/l)	134,13 ± 43,62	150,22 ± 50,89	< 0,05
Cr 3. měsíc (μmol/l)	133,57 ± 38,27	152,63 ± 50,52	< 0,01
Cr 6. měsíc (μmol/l)	132,5 ± 36,84	147,9 ± 42,36	< 0,01
Cr 1. rok (μmol/l)	134,7 ± 40,4	152,59 ± 51,69	< 0,01

Tab. 3. CMV sérologický status dárce/příjemce v české populaci

CMV status D/R	Frekvence
D+/R+	66,7 %
D+/R-	13,7 %*
D-/R+	15,7 %
D-/R-	3,9 %

* riziková skupina vyžadující profylaxi
CMV – cytomegalovirus

CYTOMEGALOVIROVÁ INFEKCE

V principu existují tři možnosti, jak se nemocný po transplantaci ledviny může setkat s infekcí tímto herpetickým virem:

1. Primární infekce CMV proběhne většinou ještě v mládí a zanechává IgG protilátky. Sedmdesát až 80 % běžné populace se s infekcí setkává a je IgG CMV pozitivních. CMV po prodělání primoinfekce zůstává v organismu dlouhodobě latentní. U seronegativních příjemců se po implantaci orgánu od seropozitivního dárce ve většině případů vyskytne CMV primoinfekce.

2. Reaktivace latentního viru při imunosupresivní terapii znamená oslabení získané specifické imunity proti cytomegaloviru. Nejčastěji k ní dochází u seropozitivních nemocných, kteří jsou léčeni indukční imunosupresí.

3. Superinfekcí novým kmenem CMV u jinak seropozitivních nemocných (7).

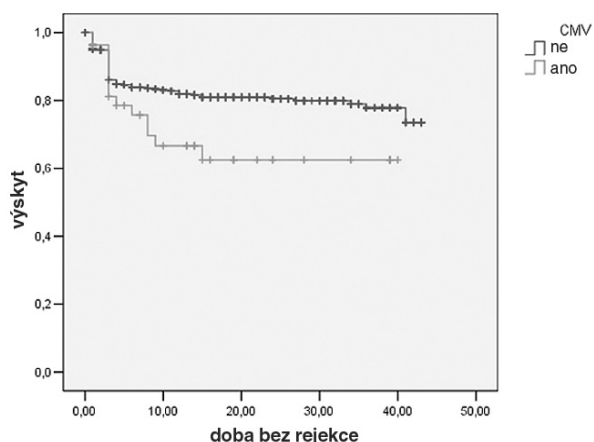
Virová replikace může být zcela asymptomatická. V případě symptomatické infekce mluvíme o CMV nemoci, která může být CMV syndromem či invazivní CMV nemocí. CMV syndrom je charakteristický horečkou, únavou, leukopenií s nebo bez trombocytopenií a se zvýšeným titrem protilátek. Invazivní forma CMV nemoci je charakteristická invazí do tkání, tzn., že může být přítomna pneumonie, hepatitida, GIT postižení (ezofagitida, kolitida, enteritida) či postižení ledvinového štěpu.

Kromě výše uvedených přímých efektů je chronická infekce CMV spojena s imunomodulací a dysregulací T-buněk a může vyvrcholit jinou oportunní infekcí, poškozením štěpu rejekcí, lymfoproliferativní nemocí (PTLD), kardiovaskulárními komplikacemi apod. Dlouhodobá infekce cytomegalovirem je spojena se snížením přežití transplantovaných ledvin (8).

Protože primoinfekce i sekundární infekce CMV představují významná rizika pro nemocného i pro štěp, je všem seronegativním nemocným, kteří obdrží ledvinu od seropozitivního dárce, podávána profylaxe gancyclovirem nebo valgancyclovirem. U této rizikové skupiny tato profylaxe trvá 6 měsíců (9). V případě profylaxe sekundární infekce u nemocných s indukční imunosupresí je tato léčba podávána kratší dobu (6–12 týdnů). Kromě paušální profylaxe CMV nemoci je možné použít tzv. preemptivní strategii léčby, tzn. podávat léčbu jenom těm nemocným, kteří mají prokázanou replikaci viru před tím, než se vyvine CMV nemoc. Tento systém ale předpokládá finančně náročné časté monitorování replikace viru.

Vlastní pozorování

V letech 2005–2008 jsme vyšetřili 611 nemocných, kteří podstoupili transplantaci ledviny v našem centru. CMV sérologický profil této skupiny je uveden v tabulce 3. Vyplývá z něj, že 13,7 % nemocných mělo vysoké riziko CMV nemoci, protože byli CMV seronegativní a byl jim transplantován štěp od CMV pozitivního dárce. Všichni tyto nemocní byli profylakticky léčeni valgancyclovirem podle úrovně renální funkce 450–900 mg denně po dobu 100 dní. V kohortě 611 nemocných při uplatnění systému CMV profylaxe (riziková skupina D+/R-, R+ za předpokladu profylaxe nebo léčby antilymfop-



Obr. 1. Výskyt akutních rejekcí v kohortě 611 nemocných. Nemocní, kteří vyvinuli CMV infekci nebo nemoc, prodělali rovněž akutní rejekci transplantované ledviny (Kaplan-Meier, $p < 0,05$).

cytárními globuliny) se vyskytla CMV infekce a nemoc u 57 (9,3 %) nemocných, tkáňově invazivní CMV nemoc pak u 32 nemocných (5,2 %). Potvrdili jsme také pozorování ostatních autorů o vyšším výskytu rejekcí u nemocných s CMV infekcí (obr. 1).

ANÉMIE PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Anémie je běžnou komplikací nemocných v nezvratném selhání funkce ledvin. Také po transplantaci ledviny představuje anémie relativně častou komplikací (10). Má řadu příčin. Na prvním místě je v literatuře uváděna dysfunkce štěpu, imunosupresivní léčba, infekce a krvní ztráty. Anémie je spojena s rizikem ztráty štěpu i s úmrtím nemocných (11). Na druhou stranu je anémie adekvátně léčena pouze u 1/3 nemocných (12). Zajímalo nás proto, jaký je výskyt anémie u našich nemocných po transplantaci ledviny, jaké jsou její příčiny a jak je léčena.

Vlastní pozorování

Z velké skupiny 1523 pacientů po transplantaci ledviny vyšetřených v roce 2008 v IKEM jsme pomocí programu Zlatokop identifikovali nemocné splňující kritéria závažné anémie $Hb < 100$ g/l (147 nemocných) a porovnávali je s kontrolní skupinou, která byla definována stejnou dobou sledování a stejnou demografií. Dle očekávání jsme zjistili, že nemocní s anémií mají výrazně horší funkci štěpu (obr. 2). Dále jsme zjistili, že anémií trpěli častěji nemocní, kterým byla transplantována ledvina od staršího dárce, trpěli dysfunkcí štěpu a rovněž nemocní užívající takrolimus, sirolimus nebo azathioprin (tab. 4) V multivariátní analýze jsme potvrdili roli sirolimu a dysfunkce štěpu na vznik potransplantační anémie. Padesát procent nemocných s anémií bylo v době sledování léčeno erytropoézu stimulačními látkami.

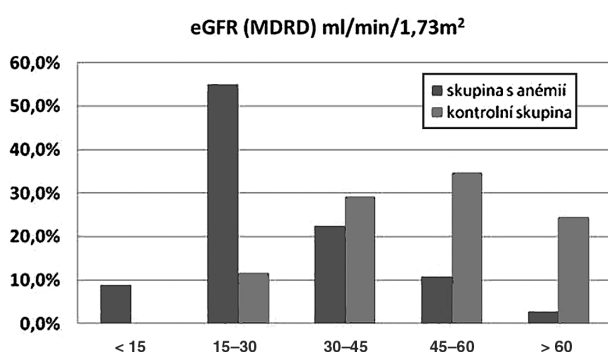
Anémie se po transplantaci ledviny vyskytuje u 10 % nemocných. Její adekvátní léčba může příznivě ovlivnit dlouhodobé výsledky.

ZÁVĚR

Úspěšná transplantace ledviny představuje pro nemocné šanci na výrazné prodloužení a zkvalitnění života. Transplantace ledviny představuje model chronických onemocnění ledvin, protože většina nemocných je ve stadiu 3T (GFR 0,99–0,50 ml/s). Proto je třeba nemocným po transplantaci ledviny věnovat v ambulancích stejnou pozornost jako ostatním nefrologickým nemocným.

Tab. 4. Charakteristika nemocných s anémií po transplantaci ledviny

		Pacienti s anémií (n = 147)	Kontrolní skupina (n = 147)	p
Trans- plantační údaje	Hb (g/dL)	10,6 ± 1,0	13,6 ± 1,5	0,000
	průměrný věk (let)	53,3 ± 14	54,6 ± 12	ns
	průměrná doba po Tx (let)	8,1	8	ns
	průměrný věk dárce (let)	47 ± 15,3	39,6 ± 16,6	0,0001
	podíl Tx od žijícího dárce (%)	6,1	9,5	ns
	podíl opakovaných Tx (%)	17	14,3	n
Léčba (% pacientů)	MMF	57,8	60,5	ns
	cyklosporin	32,7	38,8	ns
	takrolimus	26,5	44,2	0,002
	sirolimus	23,1	10,2	0,003
	azathioprine	6,8	15	0,03



Obr. 2. Výskyt anémie u nemocných po transplantaci ledviny podle úrovně renální funkce
Pozn.: Anémie po transplantaci ledviny závisí především na funkci štěpu. Nejčastější je u nemocných s GFR < 45 ml/min.

Zkratky

ATG – antithymocytární globulin
 CMV – cytomegalovirus
 GFR – glomerulární filtrace
 Hb – hemoglobin
 HLA – human leukocyte antigen
 MMF – mykofenolát mofetil
 PTLD – lymfoproliferativní nemoc

LITERATURA

1. **Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B.** Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4(10): 1662–1668.
2. <http://www.nefrol.cz>
3. **Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL.** Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(6): 1859–1865.

4. **Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD, Rush D, Roth D, Ramos E, Starling RC, Cangro C, Weir MR.** Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of a survey and recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2): 528–535.
5. **Womer KL, Kaplan B.** Recent developments in kidney transplantation – a critical assessment. *Am J Transplant* 2009; 9(6): 1265–1271.
6. **Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Halloran PF, et al.** International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44(2): 411–422.
7. **Rubin RH.** Importance of CMV in the transplant population. *Transpl Infect Dis* 1999; 1 (Suppl 1): 3–7.
8. **Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, Degré M, Fauchald P, Rollag H.** Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66(1): 329–337.
9. **Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, Abramowicz D, Jardine AG, Voulgari AT, Ives J, Hauser IA, Peeters P.** The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10(5): 1228–1237.
10. **Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmiento AL, Vincenti F.** Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3(7): 835–845.
11. **Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Rempert A, Novak M, Mucsi I.** Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients—a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7(4): 818–824.
12. **Kamar N, Rostaing L.** Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008; 85(8): 1120–1124.

Podpořeno výzkumným záměrem MZD ČR MZO 00023001.

Výsledky dlouhodobého sledování prvních 500 pacientů po transplantaci jater provedených v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze

^{1,3}Pavel Trunečka, ²Miloš Adamec, ³Julius Špičák, ⁴Eva Honsová, ⁵Eva Kieslichová, ⁶Věra Lánská, ⁷Jan Peregrin, ²Miloš Kučera, ²Libor Janoušek, ²Martin Oliverius, ³Pavel Drastich, ⁵Milan Ročeň, ⁵Roman Danč, ³Halima Gottfriedová, ³Soňa Fraňková, ³Jan Šperl, ¹Eva Pokorná, ⁸Štefan Vítko, ⁹Jan Malý

¹Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Transplantcentrum

²Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika transplantační chirurgie

³Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika hepatogastroenterologie

⁴Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Pracoviště klinické a transplantační patologie

⁵Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče

⁶Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Úsek lékařské statistiky

⁷Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie

⁸Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika nefrologie

⁹Institut klinické a experimentální medicíny Praha

SOUHRN

Východisko. Od dubna 1995 do listopadu 2005 bylo v Transplantačním centru IKEM provedeno 500 transplantací jater u 476 pacientů ve věku od 3 do 70 let. Mezi indikacemi převažovala jaterní cirhóza etylická (23 %), jaterní cirhóza C (17 %) a cholestatické choroby, PBC a PSC, tvořily společně 18 % příjemců. Průměrné MELD skóre jako ukazatel pokročilosti jaterního selhání činilo v jednotlivých letech 15–18. Desetileté přežívání pacientů po transplantaci činilo $79,1 \pm 2,2$ %, přežívání štěpů $74,1 \pm 2,1$ %. Nejlépe přežívali pacienti s autoimunitními chorobami, nejhorší přežití bylo dosaženo ve skupině nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou. Nejčastější příčinou úmrtí bylo maligní onemocnění (17 příjemců).

Metody a výsledky. Pacienti byli trvale sledováni dle protokolu na Klinice hepatogastroenterologie IKEM včetně provádění protokolárních biopsií. Nejčastější interní komplikací transplantace jater byla hypertenze (71 % příjemců), nadváha či obezita (56,3%), diabetes mellitus u 28,6 %, z toho de novo u 14,7 % z přežívajících. Renální insuficience byla v souboru přežívajících na konci sledovaného období vyjádřena u 61 ze 348 příjemců (17,6 %), z toho 16 příjemců je na hemodialýze, u 12 byla provedena následná transplantace ledviny a 33 příjemců, u nichž byl s-kreatinin $>150 \mu\text{mol/l}$, bylo léčeno konzervativně.

U 102 pacientů byla vyhodnocena protokolární biopsie provedená 5 let po transplantaci jater. V biopsiích byl zcela normální nález zjištěn pouze u 4 % příjemců, nespecifické změny byly nalezeny u 36 %. Rekurence onemocnění byla zjištěna u všech 16 příjemců s hepatitidou C, u třetiny z nich se již jednalo o cirhózu štěpu. Autoimunitní onemocnění vykazovala známky rekurence frekventně: primární biliární cirhóza u 40 %, primární sklerozující cholangitida u 25 % a autoimunitní hepatitida u 60 % příjemců. Steatóza štěpu nad 33 % byla ve zmíněné skupině příjemců přítomna u 13 %.

Závěry. Transplantace jater je velmi účinná léčebná metoda. Přes četné interní komplikace a vysoký výskyt rekurence základního onemocnění v histologickém obrazu přežívalo 10 let po transplantaci jater provedené v IKEM téměř 80 % pacientů, výrazně více, než činí průměr evropského transplantčního registru.

Klíčová slova: transplantace jater, indikace, imunosuprese, MELD skóre, přežívání pacientů, přežívání štěpů, protokolární biopsie.

SUMMARY

Trunečka P, Adamec M, Špičák J, Honsová E, Kieslichová E, Lánská V, Peregrin J, Kučera M, Janoušek L, Oliverius M, Drastich P, Ročeň M, Danč R, Gottfriedová H, Fraňková S, Šperl J, Pokorná E, Vítko Š, Malý J. Long-term follow-up of the first 500 liver transplant recipients transplanted at the Institute for Clinical and Experimental Medicine in Prague

Background. Between April 1995 and November 2005, 500 liver transplantations were performed in 476 patients of age from 3, till 70, at the Transplantation center of the Institute of Clinical and Experimental Medicine (IKEM) in Prague. The most common indications for liver transplantation were alcoholic liver cirrhosis (23%), hepatitis C cirrhosis (17%), and cholestatic cirrhosis (PBC and PSC, 9% each).

Mean MELD score of recipients at the transplantation was 15–18 for each year of transplantation. Ten-years patient survival was $79.1 \pm 2.2\%$, and graft survival $74.1 \pm 2.1\%$ respectively. Best patient and graft survival was achieved among patients transplanted for autoimmune liver diseases, the worst in group of patients with alcoholic cirrhosis. Malignancies were the most common cause of death during the period of follow-up (17 patients).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Pavel Trunečka
Transplantcentrum IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: patr@medicon.cz

Methods and results. Patients were followed longitudinally at the Department of hepatogastroenterology IKEM according to prospective protocol included protocol biopsies. Hypertension (in 71% of recipients), and overweight or obesity (in 56.3%), were the most prevalent medical complications among long-term survivors. Diabetes was found in 28.6%, of which 14.7% was de-novo diabetes after transplantation. Renal insufficiency (S-creatinin > 150 $\mu\text{mol/l}$) was present in 61 of 348 (17.6%) survivors. Out of these, 16 needed chronic hemodialysis, and 12 underwent kidney transplantation subsequently. Protocol biopsy at 5 years after transplantation was evaluated in a sample of 102 unselected liver transplant recipients. Normal liver was found in 4% of recipients, minor non-specific changes in 36% of them. Disease recurrence was present in all of 16 recipients transplanted for HCV cirrhosis, in one third of them graft cirrhosis was already present. Disease recurrence was found in patients transplanted for autoimmune disease frequently, PBC in 40%, PSC in 25%, and autoimmune hepatitis in 60% of recipients. Graft steatosis greater than 33% was present in 13% of recipients.

Conclusions. Liver transplantation is highly effective method of treatment of end stage liver disease. Despite frequent medical complications, and disease recurrence on histological examination almost 80% of recipients transplanted in the liver transplantation program in IKEM survived more than 10 years after procedure. The survival achieved was far above that of the European liver transplant registry.

Key words: liver transplantation, indications, immunosuppression, MELD score, patient survival, graft survival, protocol biopsy.

Tr.

Čas Lék čes 2011; 150: 60–67

ÚVOD

Program transplantace jater v IKEM byl zahájen v dubnu 1995, a od svého počátku se rozvíjel jako koordinovaný program s cílem poskytovat standardním způsobem léčbu pacientům s pokročilými jaterními chorobami, indikovaným k transplantaci jater. Již v prvních letech po zahájení programu bylo dosaženo výsledků plně srovnatelných s evropskými centry a rychlý nárůst počtu provedených transplantací jater umožnil pokrýt podstatnou část potřeby v regionu České republiky a dokonce poskytnout transplantaci jater v omezené míře i občanům Slovenské republiky, kde se v uvedeném období transplantace jater soustavně neprováděly.

Transplantace jater je složitý chirurgický výkon vyžadující dokonalou perioperační a pooperační péči a vysokou kvalitu využívaných pomocných vyšetřovacích metod. Podmínkou dlouhodobého úspěchu této léčebné modalit je kromě bezchybného chirurgického výkonu a kvalitní anesteziologické péče též správná selekce kandidátů transplantace jater a kvalitní specializovaná potransplantační péče. U řady nemocných není vlastní transplantace posledním chirurgickým zákrokem, řada nemocných vyžaduje chirurgickou léčbu komplikací, popřípadě i retransplantaci.

Transplantace jater se neobejde bez kvalitního dárcovského programu. Požadavky kladené na dárce jater jsou obecně vyšší než požadavky na dárce ledviny. Vzhledem k tomu, že primární afunkce štěpu je velmi obávanou komplikací transplantace, která může snadno vyústit v úmrtí příjemce, je pochopitelné, že se v regionu s omezenou dosažitelností dárce k řešení akutního selhání štěpu výběr dárců omezoval na dárce s nejllepšími možnými charakteristikami. Tato praxe byla v úvodních letech programu umožněna nižší poptávkou po potransplantační léčbě a s tím související nízkou úmrtností na čekací listině.

Podstatné zlepšení selekce nemocných, operační techniky a intenzivní péče vedlo k velmi výraznému zlepšení krátkodobého přežívání pacientů; dnes přibližně 90 % nemocných přežívá déle než rok po transplantaci (1). Jejich další osud je dán jednak výskytem a průběhem rekurence základního onemocnění (zejména u pacientů s HCC a HCV, méně u příjemců s autoimunitními nemocemi), jednak výskytem komplikací potransplantační imunopresivní léčby, které vedou k mortalitě vyšší, než nacházíme v porovnatelné běžné populaci. Jedná se o vyšší incidenci tumorů *de novo* a o metabolické komplikace disponující ke kardiovaskulárním komplikacím, které jsou vedle tumorů vedoucí příčinou úmrtí nemocných počínaje 5. rokem od provedené transplantace jater.

Výskyt kardiovaskulárních komplikací po transplantaci jater souvisí těsně s hypertenzí, renální insuficiencí a metabolickými poruchami, především diabetes mellitus, obezitou a hyperlipidemií, které jsou v populaci příjemců velmi časté. Jejich vysoká incidence souvisí s podáváním kalcineurinových inhi-

bitorů, steroidů a v případě dyslipidémie i v podávání inhibitorů m-TOR, a možná i s jejich omezenou pohybovou aktivitou (2).

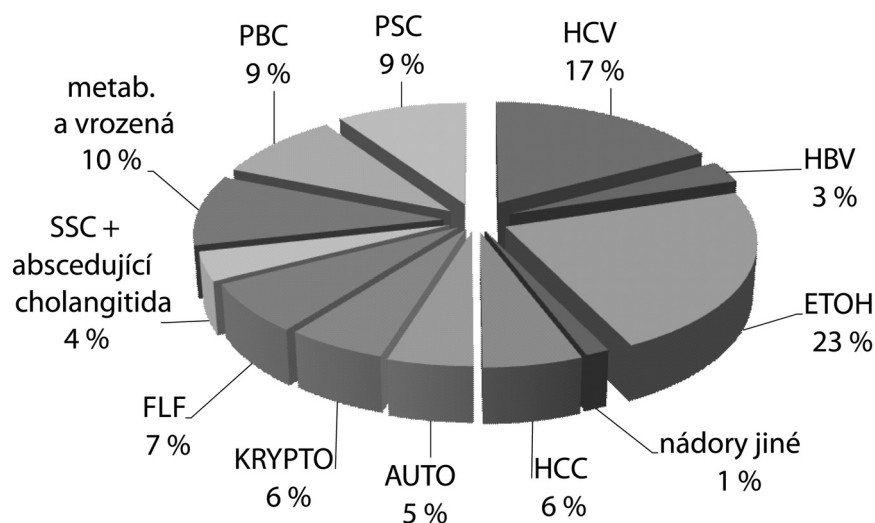
V prosinci 2008 překročil počet transplantací jater provedených v České republice 1000 a počet pacientů dlouhodobě přežívajících se blíží 700 nemocných. S jejich každoročně narůstajícím počtem se zároveň rozšiřuje okruh odborníků, kteří se účastní na jejich dlouhodobém sledování a léčbě. V současnosti je největší část péče o pacienty po transplantaci jater poskytována v transplantačním centru, a to zejména s ohledem na možné imunologické komplikace transplantace a související trvalou imunopresivní terapii, léčbu případné rekurence základního onemocnění nebo častých cévních a biliárních komplikací, které se mohou vyskytnout i v pozdějším období po transplantaci. S ohledem na imunopresi a výskyt specifických komplikací je trvalé sledování nemocných po transplantaci orgánů v transplantačním centru běžnou praxí celosvětově. Naproti tomu především kardiovaskulární onemocnění a diabetes mohou být velmi efektivně léčeny regionálně. Proto je velmi prospěšné, jsou-li praktičtí lékaři a internisté informováni o zásadách potransplantačního sledování a zapojení do léčby těchto nemocných, kterých s postupem času bude dále přibývat, budou stárnout a péče o jejich přidružená onemocnění bude svým objemem přesahovat možnosti transplantačních center.

Cílem sdělení je podat stručný přehled výsledků dlouhodobého sledování pacientů po transplantaci jater v Transplantcentru IKEM, především z hlediska dlouhodobých komplikací souvisejících s imunopresivní léčbou, a podat základní informaci o změnách štěpu více let po transplantaci. Práce se nezabývá časným pooperačním obdobím ani nereferuje o technických komplikacích provedených transplantací.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor nemocných tvoří prvních 478 příjemců, u kterých bylo provedeno celkem 503 transplantací, 478 primoinplantací, 23 prvých a dvě druhé retransplantace. Průměrný věk příjemce v době transplantace činil 45,90, medián 49,65 let. Nejmladšímu pacientovi byly 3 roky, nejstaršímu 70,4 let. První tři transplantace byly provedeny v zahraničním centru (Transplantationschirurgie der Charité – Campus Virchow-Klinikum Berlin), ostatní výkony byly provedeny v období od dubna 1995 do listopadu 2006 v Transplantcentru IKEM, kde probíhalo i dlouhodobé sledování příjemců včetně provádění pomocných vyšetřovacích metod a jaterních biopsií.

Při transplantaci byl použit celý kadaverózní štěp ve 492 případech, v osmi případech byl použit redukovaný štěp a dva



Graf 1. Indikace k transplantaci jater (IKEM 1995–2006)

PBC – primární biliární cirhóza, PSC – primární sklerózující cholangitida, HCV – hepatitida C, HBV – hepatitida B, ETOH – poškození jater alkoholem, HCC – hepatocelulární karcinom, AUTO – autoimunitní cirhóza, KRYPTO – kryptogenní, FLF – fulminantní selhání jater, SSC – sekundární sklerózující cholangitida

příjemci dostali část rozdělených jater (1 split). V jednom případě byl použit levý laterální segment od žijícího dárce. V případě celých jater byla venózní rekonstrukce provedena metodou piggy back, nebo byla použita metoda s resekci dolní duté žíly. Podrobněji je metodika chirurgického výkonu popsána jinde (3). V jedenácti případech byla v jedné době provedena kombinovaná transplantace jater a ledviny, z toho ve čtyřech případech pro polycystickou chorobu jater a ledvin, 1× pro oxalózu a 6× pro selhání ledviny bez souvislosti s etiologií jaterního onemocnění.

Iniciální imunosuprese

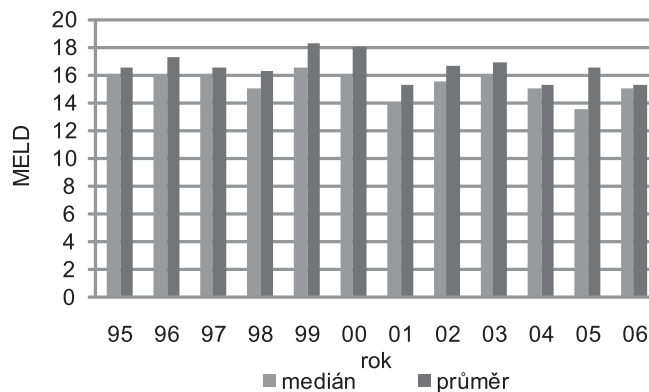
Prvních 186 konsekutivních příjemců podstoupilo indukci antithymocytární protilátkou ATG Pasteur Metrioux nebo ATG Fresenius, většina z nich v kombinaci s cyklosporinem (Sandimmune Neoral) a steroidy. V pozdější době 53 pacientů dostávalo indukční terapii daclizumabem (monoklonální humanizovaná protilátka anti-CD20), při současném podávání cyklosporinu (21 pacientů), nebo tacrolimu (32 pacientů). Z antiproliferativních látek byl podáván azathioprin u prvních 178 pacientů, MMF byl podáván u 165 pacientů. Steroidy byly iniciálně podávány u 480 pacientů, 20 nemocných (všichni s indukci daclizumabem) iniciálně steroidy nedostalo. Z prvních 500 pacientů byl iniciálně použit cyklosporin u 267 (= 53 %) případů a tacrolimus u 231 (= 46 %) nemocných. U dvou pacientů nebyly inhibitory calcineurinu iniciálně podány.

Indikace k transplantaci jater jsou uvedeny v grafu 1. Pokročilost jaterního onemocnění je vyjádřena jako MELD/PELD skóre kalkulované v době transplantace (4). Průměrné hodnoty v jednotlivých letech jsou uvedeny v grafu 2.

Metodika

Všichni pacienti byli dlouhodobě sledováni na Klinice hepatogastroenterologie IKEM, v časném potransplantačním období též na ambulanci KTCH IKEM. U většiny pacientů byly prováděny pravidelné roční kontroly za hospitalizace včetně jaterní biopsie, a to 1, 2, 3 a 5 let po transplantaci jater, dále 7. a 10. rok. Jaterní biopsie byly prováděny rovněž z důvodů biochemických změn svědčících pro poškození štěpu, nebo se jednalo o kontrolní biopsie pro již dříve zjištěné histologické změny štěpu. Všechna bioptická vyšetření analyzovaná v této práci byla provedena na Pracovišti klinické a transplantáční patologie IKEM.

Ambulantní kontroly byly prováděny dle protokolu v prvních třech měsících jednou týdně, následně v průběhu prvého půlroku každé 2 týdny, po 6 měsících pak jednou měsíčně. Ve druhém roce se intervaly postupně prodlužovaly



Graf 2. Pokročilost jaterního onemocnění: MELD příjemce kalkulovaný v okamžiku transplantace jater
MELD – model for end-stage liver disease (model pro konečné stadium jaterního onemocnění)

na maximálně 3 měsíce v nekomplikovaných případech. Při každé kontrole byla stanovována krevní koncentrace imunosupresiva (CyA, Tac, Sir), základní hodnoty biochemické včetně stanovení bilirubinu, ALT, AST, ALP, GMT, glykémie, kreatininu a urey. Dále byla stanovována hodnota protrombinového času a krevního obrazu. Každoročně byly dále stanovovány parametry metabolismu lipidů v rozsahu celkový cholesterol, LDL a HDL cholesterol a s-triglyceridy. Uvedené hodnoty byly měřeny v průběhu let rozdílnými metodikami v laboratořích IKEM, které jsou pro uvedené metody plně akreditovány. Při každé návštěvě byl měřen krevní tlak auskultační metodou a byla zaznamenávána tělesná váha.

V uvedeném souboru bylo provedeno zhodnocení histologických nálezů u vzorku 102 pacientů, u kterých byl k dispozici výsledek protokolární biopsie 5 let po transplantaci jater. Jednalo se o neselektovanou kohortu pacientů, u kterých byla provedena transplantace jater v IKEM v letech 1995–2004. Do skupiny byli zařazeni pacienti seřazení v abecedním pořádku, kteří jako první splnili uvedené kritérium. Výhodiskem k hodnocení byl slovní popis biopsie. U virových hepatitid byly aktivita a stadium hodnoceny na základě skóre dle Ishaka (5), u pacientů s diagnózou NASH bylo použito NAS skóre dle Kleina (6). Při hodnocení rejekčních změn byla použita banfská

klasifikace (7). Přežívání pacientů bylo hodnoceno metodou dle Kaplan-Meierové. Pro charakteristiku souborů a zjištěných hodnot byly použity běžné deskriptivní statistické metody.

VÝSLEDKY

Přežívání pacientů a štěpů po transplantaci uvádí graf 3a a 3b, přežívání příjemců a štěpů podle jednotlivých diagnóz tabulka 1. Příčiny úmrtí pacientů přežívajících déle než 6 měsíců od transplantace jater uvádí tabulka 2.

Imunosuprese

Na konci sledování převažovala v hodnocené kohortě 348 příjemců imunosuprese v kombinaci více imunosupresiv. Dvojkombinaci užívalo 183 (52,3 %) pacientů, trojkombina-

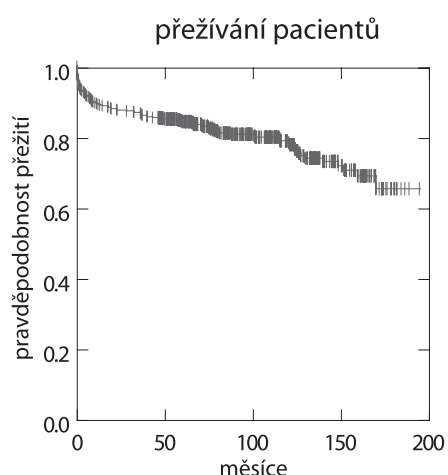
ci 60 (17,2 %) příjemců, zatímco monoterapií bylo léčeno 105 (30,2 %) pacientů. Tacrolimus (v monoterapii či v kombinaci) byl užíván u 218 (62,3 %) nemocných, cyklosporin užívalo 112 (32,2 %) příjemců, sirolimus 30 (8,6 %) pacientů, mycophenolat mofetil 171 (49,1 %) příjemců a azathioprin 19 (5,55 %) pacientů. Steroidy užívalo 101 (29,0 %) příjemců.

V případě léčby monoterapií převažovalo užívání tacrolimu (72,4 %) nad podáváním cyklosporinu (21,0 %) nebo sirolimu (6,7 %).

Při užívání tacrolimu převažovala jeho forma s pozvolným uvolňováním, 141 (65 %) proti 77 pacientům léčených Prografem ve dvou denních dávkách.

Komplikace léčby

Nejběžnější internistické komplikace jsou souhrnně uvedeny v tabulce 3.



Graf 3a. Přežívání pacientů (IKEM 1995–10/2010, n = 478).



Graf 3b. Přežívání štěpů (IKEM 1995–10/2010, n = 503)

Tab. 1a. Přežívání příjemců (%) po transplantaci jater pro sedm nejčtetnějších indikací

Indikace	12 měsíců	60 měsíců	120 měsíců	170 měsíců
AUTO	96,6 ± 3,4	88,2 ± 6,5	88,2 ± 6,5	88,2 ± 6,5
PBC	95,7 ± 2,9	95,7 ± 2,9	90,6 ± 4,5	69,0 ± 16,2
PSC	93,9 ± 3,7	93,9 ± 3,7	93,9 ± 3,7	86,1 ± 8,1
kryptogenní	93,1 ± 4,7	89,7 ± 5,7	89,7 ± 5,7	89,7 ± 5,7
HCV	87,7 ± 3,7	75,2 ± 4,8	65,8 ± 5,8	55,8 ± 7,3
ETOH	86,1 ± 3,2	81,5 ± 3,6	73,0 ± 5,0	47,8 ± 9,7
FLF	70,8 ± 9,3	70,8 ± 9,3	70,8 ± 9,3	63,7 ± 10,7
ostatní	92,3 ± 2,5	86,3 ± 3,4	81,4 ± 4,2	81,4 ± 4,2

Tab. 1b. Přežívání štěpů (%) po transplantaci jater pro sedm nejčtetnějších indikací

Indikace	12 měsíců	60 měsíců	120 měsíců	170 měsíců
AUTO	93,5 ± 4,4	83,9 ± 6,6	83,9 ± 6,6	83,9 ± 6,6
PBC	95,7 ± 2,1	95,7 ± 2,1	90,6 ± 4,5	69,0 ± 16,0
PSC	92,3 ± 3,7	92,3 ± 3,7	90,2 ± 4,2	77 ± 8,6
kryptogenní	83,9 ± 6,6	83,9 ± 6,6	83,9 ± 6,6	83,9 ± 6,6
HCV	77,2 ± 4,4	66,2 ± 5,0	57,9 ± 5,6	49,1 ± 6,7
ETOH	86,1 ± 3,1	81,5 ± 3,6	73,0 ± 5,0	47,8 ± 9,7
FLF	67,9 ± 8,8	64,3 ± 9,1	53,0 ± 10,4	53,0 ± 10,4
ostatní	89,0 ± 3,0	82,4 ± 3,7	77,7 ± 4,4	77,7 ± 4,4

AUTO – autoimunitní choroby, PBC – primární biliární cirhóza, PSC – primární sklerózující cholangitida, HCV – hepatitida C, ETOH – poškození jater alkoholem, FLF – fulminantní selhání jater

Tab. 2. Pozdní příčiny úmrtí po transplantaci jater (6 a více měsíců po transplantaci)

Příčina úmrtí	Počet	Poznámka
nádorové onemocnění	17	rekurence nádoru 8, <i>de novo</i> karcinom 6, lymfoproliferace 3
selhání štěpu	11	HCV 4, alkoholická jaterní choroba 3, chronická rejekce 2, jiná 2
kardiovaskulární příčiny	10	selhání 5, CMP 3, plicní embolie 2
infekce	8	
multiorgánové selhání	2	
krváčení	1	
nevyjasněné a různé	11	autonehoda 1, sebevražda 1

HCV – hepatitida C, CMP – cévní mozková příhoda

Tab. 3. Nejčastější interní komplikace u 348 nemocných po transplantaci jater přežívajících déle než 4 roky od OLTx

Komplikace	Incidence	Poznámka
arteriální hypertenze	247/348 70,6 %	U 110/240 léčených byl při poslední kontrole TK _{syst} > 140 mm Hg.
obezita nebo nadváha	196/348 56,3 %	nadváha: 39,9 % obezita prostá: 14,1 % morbidní obezita: 2,2 %
podvýživa	14/348 1,4 %	BMI < 18; bez korekce na tělesné složení
diabetes mellitus celkem	100/348 28,6 %	DM <i>de novo</i> : 51/100 léčeno dietou: 40 léčeno inzulínem: 45 léčeno PAD: 5
renální insuficience	61/348 17,5 %	hemodialýza: 16 transplantace ledviny: 12 s-kreatinin > 150 μmol/l: 33

DM – diabetes mellitus, BMI – body mass index

Tab. 4. Výsledky protokolární biopsie u 100 příjemců 5 let po transplantaci jater

Histologický nále	N (%)	
Normální histologický obraz štěpu	4	
Minimální změny	14	
Rejekce štěpu	4 (AR, CR, 2× pozdní AR)	
Rekurence onemocnění	HCV (+ 4 <i>de novo</i>)	18
	HBV (<i>de novo</i>)	4
	AIH	3
	PBC	6
	PSC	3
	ETOH	2
Allograft hepatitida	8	
Nespecifické změny	36	

AR – akutní rejekce, CR – chronická rejekce, HCV – hepatitida C, HBV – hepatitida B, AIH – autoimunitní hepatitida, PBC – primární biliární cirhóza, PSC – primární sklerózující cholangitida, ETOH – poškození jater alkoholem

Hypertenze

Arteriální krevní tlak byl měřen v průběhu každé návštěvy nemocného auskultační metodou kalibrovaným tonometrem. U 247 (70,6 %) nemocných byla zjištěna hypertenze nad 140 mm Hg systolického krevního tlaku nebo užívání antihypertenziv. U 110 z 240 užívajících alespoň jedno antihypertenzivum přesahoval v průběhu posledních měření systolický TK 140 mm Hg.

Obezita

Váha byla zaznamenávána při každé návštěvě. V průběhu sledování došlo u 224 příjemců jater ke zvýšení tělesné vá-

Tab. 5. Rekurence onemocnění v protokolárních biopsiích 102 pacientů 5 let po transplantaci jater

Indikace	Počet nemocných s onemocněním	Počet rekurencí (%)
HCV	16	16 (100)
HBV	4	0
PBC	15	6 (40)
PSC	12	3 (25)
AIH	5	3 (60)
alkoholická cirhóza	19	2 (10,5)

HCV – hepatitida C, HBV – hepatitida B, PBC – primární biliární cirhóza, PSC – primární sklerózující cholangitida, AIH – autoimunitní hepatitida

hy, u 102 došlo k jejímu snížení. U dospělých příjemců vzrostl průměrný body mass index (BMI) z 24,2 na 25,7, tj. o 8 %. U dětských příjemců (mladších 15 let) nebyl vývoj váhy a výšky hodnocen z důvodu růstu. Podvýživa (BMI < 18) se vyskytla před transplantací u 14 příjemců, po transplantaci jater byla na konci sledování přítomna u pěti nemocných.

Diabetes mellitus

U 49 (14 %) přežívajících pacientů byl před transplantací znám diabetes mellitus (DM). Na konci sledování byl DM přítomen u 100 (28,6 %) ze sledované kohorty. Z nich 40 nemocných bylo léčeno dietou, 45 si aplikovalo inzulín a pět užívalo perorální antidiabetika. U 51 nemocných se jednalo o diabetes *de novo*.

Renální selhání

V průběhu sledování došlo k renální insuficienci s nutností trvalé hemodialyzační léčby u 16 pacientů, z nichž u dvou se

Tab. 6. Histologický nálezu u pacientů s rekurentní hepatitidou B a C (klasifikace dle Ishaka)

Index aktivity hepatitidy	n	Stadium fibrózy	n
3	1	1	0
4	5	2	11
5	7	3	4
6	0	4	2
7	2	5	2
8	1	6	3
9	3		
průměr/SD	5,63 (1,92)	průměr/SD	3,18 (1,50)

Pozn.: virová hepatitida C (n = 18), virová hepatitida B (n = 4), rekurentní nebo *de novo* po transplantaci (stadium podle Ishaka)

jednalo o polycystickou chorobu jater a ledvin. U 12 pacientů byla po transplantaci jater následně provedena transplantace ledviny. Další 33 pacientů mělo na konci sledování s-kreatinin vyšší než 150 $\mu\text{mol/l}$.

Nálezy v protokolárních biopsiích

Při hodnocení vzorku 102 protokolárních biopsií 5 let po transplantaci jater dominoval v histologických nálezech obraz zánětu, přítomnost hepatitidy C byla prokázána v 18 případech, přítomnost hepatitidy B (všechny případy *de novo*) ve čtyřech případech, autoimunitní hepatitidy ve třech případech a tzv. allograft hepatitidy v osmi případech. Podrobně jsou nálezy uvedeny v tabulkách 4 až 7. U pěti případů rekurentní hepatitidy C z 16 (31 %) dostoupila v průběhu 5 let sledování fibróza do stadia 5 nebo 6 dle Ishaka (inkompletní či kompletní cirhóza).

DISKUZE

Úspěšné zahájení programu transplantace jater v IKEM bylo výsledkem promyšlené přípravy a spolupráce s berlínským transplantacním centrem, kde byli školeni především chirurgové. Hepatologové získali cenné zkušenosti ve Spojených státech amerických (the Mount Sinai Hospital, New York) i jinde v Evropě. Podstatnou roli rovněž sehrály zkušenosti s transplantacemi ledviny, srdce a pankreatu, které se v IKEM v době příprav programu rutinně prováděly již mnoho let. Od prvopočátku byly výsledky programu transplantace jater z hlediska přežívání příjemců a štěpů plně srovnatelné s předními evropskými centry, dlouhodobé přežívání je zřetelně nad průměrem evropského registru (8). Významnou komparativní výhodu přinesl dobře rozvinutý kadaverózní dárcovský program umožňující používat kvalitní štěpy, což nepochybně výsledky přežívání příznivě ovlivnilo. Rovněž nižší procento pacientů indikovaných pro onemocnění s možností rychlé a závažné rekurence (hepatitida C a HCC) vedlo k nadprůměrně dobrým výsledkům přežívání. Při hodnocení přežívání příjemců v jednotlivých indikačních skupinách je patrné významně lepší přežívání ve skupině pacientů s autoimunitními chorobami než u nemocných s jaterní cirhózou C nebo alkoholickou jaterní cirhózou. Tento stav je popisován univerzálně (9).

Příčiny úmrtí v pozdním potransplantačním období (déle než 6 měsíců od transplantace) zaznamenané v programu transplantace jater IKEM odpovídají literárním zkušenostem (10). Na prvním místě byly v našem souboru zhoubné nádory, a to jak rekurence HCC, tak i nádory vzniklé *de novo*. Selhání štěpu z důvodu rekurence onemocnění (4 \times HCV, 3 \times rekurence alkoholické léze) nebo chronické rejekce bylo druhou

Tab. 7. Steatóza štěpu v protokolární biopsii 5 let po transplantaci jater

Steatóza (%)	n (%)	Typ steatózy	n (%)
< 5	72 (70,6)	smíšená (macro-microvesikulární)	20 (19,6)
5–33	17 (16,6)	macrovesikulární	7 (6,8)
> 33; < 60	11 (10,7)	microvesikulární	3 (2,9)
> 60	2 (2,0)		

Pozn.: Procento steatotických buněk odhadnuto z barvení H & E. U dvou pacientů diagnostikován NASH (nonalkoholová steatohepatitida), NAS (NASH aktivity skóre): 7,8 F1A, NAS 3/8.

nejčastější příčinou následovanou kardiovaskulárními onemocněními, četností na třetím místě.

Sledování pacientů po transplantaci je prováděno nejčastěji v transplantačních centrech, sledování provádějí většinou hepatologové, a to z důvodu charakteru převažujících komplikujících onemocnění. Základem sledování je monitorace úrovně imunosuprese a léčba komplikací, jejichž výskyt je s aplikací soudobé imunosuprese svázán. Jedná se především o hypertenzi a renální poškození, které jsou při podávání kalcineurinových inhibitorů velmi běžné. Frekvence hypertenze v našem souboru (71 %) je na horní hranici literárních zkušeností (11).

U většiny pacientů po transplantaci dochází k vzestupu tělesné váhy, přitom jen u některých se jedná o úpravu malnutrice provázející jaterní selhání. Přesné posouzení vývoje hmotnosti a zejména stavu výživy však komplikuje nedostatečná znalost tělesného složení před transplantací, kdy významná část příjemců retinuje tekutinu v podobné ascitu či otoků. V průběhu sledování došlo u nadpoloviční většiny příjemců k významnému nárůstu BMI, u 14 % k vývoji obezity prosté a u 2,2 % obezity morbidní. Toto procento je překvapivě nižší, než jsou reportované údaje (12). S nárůstem váhy souvisí patrně rovněž výskyt steatózy jaterního štěpu, která se v našem souboru vyskytla u přibližně třetiny příjemců. Ve většině případů se jednalo o smíšenou steatózu. Její význam je nejistý (13, 14).

DM po transplantaci orgánů vzniká z mnoha příčin. Tacrolimus je zřetelně diabetogenní, stejně jako steroidy, které jsou často po transplantaci podávány. Významné je i zvýšení hmotnosti, k němuž dochází pravidelně u nadpoloviční většiny příjemců. *De novo* došlo k manifestaci diabetu u 51 příjemců ze 348 sledovaných (14,7 %), což je poněkud méně, než uvádějí literární údaje (15).

Sledování nemocných na základě protokolárních biopsií je v současnosti považováno za velmi přínosné, zejména u nemocných s hepatitidou C. Přes výjimečně dobré dlouhodobé přežívání v našem souboru jen menšina pacientů měla v protokolární biopsii zcela normální nálezu. Hlavní problémy při sledování v potransplantačním období přináší nemocní s hepatitidou C, která recidivuje prakticky ve 100 % případů. V sestavě hodnocených protokolárních biopsií 5 let po transplantaci se u 16 případů rekurentní HCV objevila pokročilá jaterní léze u jedné třetiny z nich, což odpovídá literárním údajům (16–18). V našem souboru 503 případů došlo též ke čtyřem úmrtím na selhání štěpu při rekurenci HCV. Přežívání štěpů i příjemců bylo rovněž signifikantně horší než průměr celé kohorty.

Rekurence autoimunitních onemocnění ve štěpu po transplantaci je častá, která ale naštěstí zásadně neovlivňuje přežívání štěpů ani pacientů (19). Rekurence škodlivého pití je dobře známou skutečností a dochází k ní přes veškeré a velmi pracné snahy o správnou selekci kandidátů. Frekvence rekurence v našem souboru byla v nižší části reportovaného pásma (20). Tzv. allograft hepatitida, nebo nespecifická graft hepatitida, se vyskytla v našem vzorku biopsií v 8 %. Její kli-

nický význam a vztah k úrovni imunosuprese není zcela jasný. Může se však jednat o progredientní onemocnění vedoucí k fibrotizaci štěpu v horizontu více let (21).

Imunosuprese se od zahájení programu transplantace jater významně měnila. V první polovině se jednalo především o čtyřkombinantní imunosupresi s ATG, vycházející z protokolu berlínského centra, později byl k indukci používán daclizumab. S používáním indukční léčby možná souvisí i nižší výskyt renální insuficience v našem souboru ve srovnání s literárními údaji (22). Možný je rovněž příznivý vliv nižšího věku příjemců a většinou dobrý rozvoj funkce štěpu z důvodu kvalitnějších dárcovských orgánů. Dalšími faktory, které mohly přispět k omezení výskytu renální insuficience, mohly být menší pokročilost jaterního selhání a kratší doba na čekací listině, hypoteticky omezující výskyt a trvání hepatore-nálního syndromu (23, 24). Postupem času bylo v souvislosti s trendem a též z ekonomických důvodů využívání antilymfocytárních protilátek opuštěno. Výskyt akutní rejekce i velmi nízký výskyt rejekce chronické v našem programu odpovídají světově publikovaným údajům. Jednotlivé případy chronické rejekce, které vedly ke ztrátě štěpu, byly spojeny buď s nespolečností při léčbě v případě dvou nezletilých příjemců při naprostém selhání sociálního zázemí, nebo se jednalo o koincidence s rekurentní hepatitidou C.

ZÁVĚR

V uvedeném příspěvku bylo hlavním cílem podat základní informace o sledování souboru nemocných se zaměřením na některé chronické komplikace imunosupresivní léčby a na rekurenci onemocnění v histologickém obrazu. Zcela byly pomínuty chirurgické komplikace (vaskulární, biliární i ranné), rovněž nejsou blíže diskutovány infekce a důvody retransplantace. Rovněž není detailně rozebírána problematika rekurence hepatitidy C a její léčby. Všechny tyto otázky jsou rozebírány jinde (25), neboť by svým rozsahem vyžadovaly samostatná sdělení.

Zkratky

AIH	– autoimunitní hepatitida
ALP	– alkalická fosfatáza
ALT	– alanin aminotransferáza
AR	– akutní rejekce
AST	– asparát aminotransferáza
ATG	– antitymocytní globulin
AUTO	– autoimunitní choroby
BMI	– body mass index
CMP	– cévní mozková příhoda
CR	– chronická rejekce
CyA	– cyklosporin A
DM	– diabetes mellitus
ETOH	– poškození štěpu alkoholem
FLF	– fulminantní selhání jater
GMT	– gama-glutamyl transpeptidáza
HBV	– hepatitida B
HCC	– hepatocelulární karcinom
HCV	– hepatitida C
HDL	– lipoproteiny s vysokou densitou
IKEM	– Institut klinické a experimentální medicíny
KH	– Klinika hepatogastroenterologie
KTCH	– Klinika transplantáční chirurgie
LDL	– lipoproteiny s nízkou densitou
MELD	– model pro konečné stadium jaterního onemocnění (model for end-stage liver disease)
MMF	– mykofenolát mofetil
m-TOR	– „target of Rapamycin“
NAS	– NASH aktivity skóre
NASH	– nonalkoholická steatohepatitida
OLTx	– ortotopická transplantace jater
PBC	– primární biliární cirhóza
PSC	– primární sklerózní cholangitida
SSC	– sekundární sklerózní cholangitida

LITERATURA

1. **Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, Mullighan DC, Spivey JR, Steers JL, Krom RAF.** Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 197–210.
2. **Wat KDS.** Obesity and metabolit complications of liver transplantation. *Liver Transplant* 2010; 16: S65–S71.
3. **Trunečka P, Vítko Š, Adamec M, Špičák J, Kieslichová E, Peregrin J, Honsová E, Hačkajlo M, Filip K.** Výsledky programu transplantace jater v IKEM za 10 let trvání. *Folia Gastroenterologica et Hepatologica* 2005; 3(Suppl 1): S13–S21.
4. **Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg C, DęAmico G, Dickson R Kim R.** A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464–470.
5. **Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De GJ, Gudat F, et al.** Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696–699.
6. **Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ.** Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313–1321.
7. **Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, Fung J, Gouw A, Gustafsson B, Haga H, Harrison D, Hart J, Hubscher S, Jaffe R, Khettry U, Lassman C, Lewin K, Martinez O, Nakazawa Y, Neil D, Pappo O, Parizhskaya M, Randhawa P, Rasoul-Rockenschaub S, Reinholt F, Reynes M, Robert M, Tsamandas A, Wanless I, Wiesner R, Wernerson A, Wrba F, Wyatt J, Yamabe H.** Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology* 2000; 31(3): 792–799.
8. **Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaecck D, Moreno Gonzalez E; European Liver Transplant Association.** Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9(12): 1231–1243.
9. **Carithers RL, Jr.** Liver transplantation. AASLD practice guidelines. *Liver Transplant* 2000; 6: 122–125.
10. **Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson F, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariga J, Mazariegos A, Geller D, Bonham A, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ.** Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 22: 490–500.
11. **Rossetto A, Bitetto D, Bresadola V, Lorenzin D, Baccarani U, De Anna D, Bresadola F, Adani GL.** Cardiovascular risk factors and immunosuppressive regimen after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42(7): 2576–2578.
12. **Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J.** Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 18(4): 461–466.
13. **Toniutto P, Fabris C, Avellini C, Minisini R, Bitetto D, Rossi E, Smirne C, Pirisi M.** Excess body weight, liver steatosis, and early fibrosis progression due to hepatitis C recurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2005; 11(38): 5944–5950.
14. **Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, McVicar J, Zern M, Torok N.** De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13(6): 844–847.
15. **Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S.** Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2010; 89(9): 1134–1140.
16. **Rodrigues-Luna H, Douglas DD.** Natural history of hepatitis C following liver transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 363–371.
17. **Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, Corless CL, Chou S, Olyaei A, et al.** Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transplant* 2001; 7: 181–190.

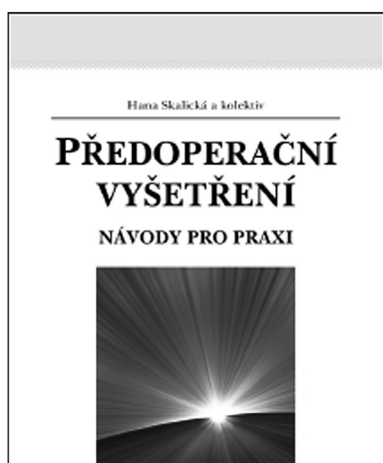
18. **Trunečka P.** Probability of development of HCV related cirrhosis in liver allograft. Protocol biopsy based study. *Abstract Gut* 2003; 35(Suppl 2): A42.
19. **Duclos-Vallee JC, Sebagh M.** Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15(Suppl 2): S25–S34.
20. **Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR.** Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1370–1378.
21. **Banff Working Group.** Liver Biopsy Interpretation for Causes of Late Liver Allograft Dysfunction. *Hepatology* 2006; 44: 489–501.
22. **Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al.** Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931–940.
23. **Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, GinZs P, Textor S, Shihab FS, Marotta P, Cantarovich M, Eason JD, Wiesner RH, Ramsay MA, Garcia-Valdecasas JC, Neuberger JM, Feng S, Davis CL, Gonwa TA; International Liver Transplantation Society Expert Panel.** Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15(11): S1–S34.
24. **Schüek O, Gottfriedova H, Maly J, Jabor A, Stolova M, Bruzkova I, Skibova J, Ryska M, Spicak J, Trunečka P, Novakova J.** Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. *Liver Transpl* 2002; 8(7): 594–599.
25. **Špičák J, Ryska M, Trunečka P, Skála I, Stirand P, Bělina F, Šperl J, Hrnčárková H, Taimr P, Vítko S, Filip K.** The role of ERCP in management of biliary complications after liver transplantation. *Ann Transplant* 2001; 6(2): 29–32.

Poděkování spolupracovníkům

Chirurgům: prof. MUDr. Miroslavu Ryskovi, CSc., doc. MUDr. Františku Bělinovi, CSc. z původního chirurgického týmu; hepatologům: MUDr. Karlu Filipovi, CSc., MUDr. Pavlu Taimrovi, MUDr. Pavlu Wohlovi, MUDr. Evě Kostolné a dalším; anesteziologům a intenzivistům: MUDr. Olze Hyánkové, MUDr. Pavlu Vychodilovi a dalším; radiologům: MUDr. Heleně Filipové, MUDr. Monice Drastichové, MUDr. Daně Kautznerové a dalším; patologům: MUDr. Peteru Kolníkovi a MUDr. Ludku Voskovi a dalším; psychiatrům a psychologům: MUDr. Drahomíře Syrovátkové, Mgr. Křihové, MUDr. Radkinu Honzákovi, CSc.

Mimořádný dík patří klinickým koordinátorkám programu Lucii Morávkové, Haně Šuranské, Michaele Novákové, Ireně Náměstkové a Štěpánce Hajné z původního týmu za data management a obětavou administrativní a organizační pomoc.

Podpořeno grantem IGA ČR č. NS9707-3.



PŘEDOPERAČNÍ VYŠETŘENÍ

Hana Skalická a kolektiv

Publikace se zabývá problematikou předoperačního vyšetření a je určena těm lékařům, kteří si v dané problematice potřebují ujasnit některé postupy. Kniha vznikla z potřeby vyjasnit rozdílné pohledy na předoperační vyšetření u akutních a plánovaných operací i invazivních výkonů. Souhrnně zpracovaná rizika v nosných oborech budou přínosem při zvyšujícím se počtu polymorbidních pacientů. Mohou z ní těžit jak všeobecní lékaři, tak i ambulantní specialisté.

Kniha je určena dále lékařům na lůžkových i příjmových odděleních nemocnic, důležité informace zde najdou lékaři chirurgických oborů, oddělení vyšetřovacích metod a samozřejmě anesteziologové. Publikace

si dala za cíl být užitečná svou praktičností a shrnuje poslední odborné názory z různých úhlů pohledu. Na jejím sepsání se podíleli odborníci z několika oborů.

Zcela záměrně byl zvolen zvolený přístup k problematice, a možná proto se může zdát kniha některým čtenářům příliš stručná, jiným naopak podrobná. Pokud se ale čtenář (lékař, kterého se tato problematika týká) nad problematikou předoperačních vyšetření zamyslí - pak tato publikace splnila svůj účel.

Vydalo nakladatelství Grada v roce 2007, formát A5, brožovaná vazba, 152 stran, cena 339 Kč, 459 Sk, ISBN 978-80-247-1079-2, kat. číslo 1056

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: clis@nts.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

Původní práce

Stanovení obsahu jaterního tuku metodou 1H MR spektroskopie

¹Milan Hájek, ¹Monika Dezortová, ¹Dita Wagnerová, ²Luděk Voska, ³Irena Hejlová, ³Pavel Trunečka

¹Institut klinické a experimentální medicíny Praha, MR spektroskopie, Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie

²Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Pracoviště klinické a transplantační patologie

³Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika hepatogastroenterologie

SOUHRN

Východisko. Metabolický syndrom se mimo jiné projevuje zvyšováním obsahu tuku v játrech. Mezi neinvazivními metodami stanovení tuku v játrech hraje nejvýznamnější roli magnetická rezonance (MR), a to jak MR zobrazování (MRI), tak MR spektroskopie (MRS). Tato práce je věnována metodickým výsledkům pilotní studie stanovení obsahu triglyceridů u pacientů s transplantovanými játry MR spektroskopií při 3T.

Metoda a výsledky. V pilotní studii bylo vyšetřeno 38 pacientů (12 žen, 27 mužů, věkový rozsah 19–71 let), kteří podstoupili pravidelnou preventivní prohlídku po transplantaci jater v IKEM. U těchto pacientů byly k dispozici výsledky jaterní biopsie s počtem poškozených hepatocytů HIS. Skupinu podle klasifikace poškození hepatocytů tvořilo 20 pacientů se steatózou stupně S0, 15 pacientů se steatózou stupně S1, dva pacienti S2 a jeden pacient S3. 1H MR spektra jaterní tkáně byla měřena ze tří míst v játrech a ze získaných hodnot intenzit signálů triglyceridů a vody byly vypočteny koncentrace tuku ϕ_{fat} podle metody navržené Longem et al. Závislost mezi počtem poškozených hepatocytů a množstvím tuku byla popsána lineární funkcí: $HIS = 6,4 \phi_{fat} - 2,1$; $r^2 = 0,85$; $p = 0,001$.

Závěry. Pilotní studie ukázala, že vyšetřování jater 1H MRS při 3T je pacienty dobře tolerováno, a byla prokázána významná korelace mezi histologickým a 1H MRS stanovením tuku v játrech. Metoda je vhodná pro opakovaná vyšetření a screeningová vyšetření pro neinvazivní stanovení obsahu tuku v játrech.

Klíčová slova: metabolický syndrom, jaterní steatóza, stanovení triglyceridů, 1H MR spektroskopie.

SUMMARY

Hájek M, Dezortová M, Wagnerová D, Voska L, Hejlová I, Trunečka P. Determination of liver triglycerides by 1H MR spectroscopy

Background. Metabolic syndrome is responsible for increasing the fat content of the liver. Among several non-invasive methods of liver fat analysis, the most important role is played by magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS). This pilot study describes the methodology for measurements of triglycerides in the liver in a group of liver transplant patients using 1H MRS at 3T.

Methods and results. Thirty-eight patients (12 female, 27 male, aged 19–71) who underwent routine preventive examination at IKEM were included in the MRS study. The fat content of liver biopsies was classified according to the number of affected hepatocytes, HIS. Based on this classification, there were 20 patients with a steatosis score of S0, 15 patients with a score of S1, 2 patients with a score of S2 and 1 patient with a score of S3. 1H MR spectra were measured from three positions in the liver. Following Longo et al, the concentration of fat ϕ_{fat} was calculated from the signal intensities of water and triglycerides. Linear correlation between the number of affected hepatocytes and fat content was described by the equation: $HIS = 6.4 \phi_{fat} - 2.1$; $r^2 = 0.85$; $p = 0.001$.

Conclusions. The pilot study confirmed that examination of fat content using 1H MRS at 3T is well tolerated by patients. Significant correlation was found between the results of histology and 1H MRS measurement of liver fat content. The method is suitable for non-invasive repetitive and screening examination measurement of fat in the liver.

Key words: metabolic syndrome, liver steatosis, determination of triglycerides, 1H MR spectroscopy.

Há.

Čas Lék čes 2011; 150: 68–71

ÚVOD

V současné době věnuje odborná i laická veřejnost stále větší pozornost skupině onemocnění, která jsou souhrnně popisována jako metabolický syndrom (1). Metabolický syndrom souvisí s celkovou obezitou, poruchou glukózového

metabolismu (diabetes 2. typu aj.), dyslipidemií, pozánětlivými stavy apod. Je známá významná souvislost metabolického syndromu s kardiovaskulárními chorobami či nádory a depresemi. V případě jaterních onemocnění se metabolický syndrom projevuje jaterní steatózou, která je charakterizována zvýšeným obsahem tuku v játrech. Zvyšování množství tuku v játrech může vést od běžné nealkoholové jaterní choroby (NAFLD) k nealkoholické steatohepatitidě (NASH), která se často přeměňuje přes fibrózu a cirhózu někdy až k hepatocelulárnímu karcinomu. Zjištění steatózy nepředstavuje pro moderní radiologické zobrazovací metody, jako je ultrasonografie, výpočetní tomografie (CT) nebo magnetická rezonance (MR) velký problém (2, 3). Ten nastává teprve při kvantifikaci tohoto onemocnění a při sledování průběžných změn obsahu tuku v játrech v přípa-

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Milan Hájek
MR spektroskopie, Základna radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: miha@medicon.cz

dě léčby nebo progresu onemocnění. Jaterní biopsie, dosud považovaná za nejlepší způsob zjištění množství tuku v játrech, je invazivní metoda, která by neměla být aplikována často. Navíc u jinak zdravé populace je její použití omezeno z etických důvodů. Ultrasonografie je nepřesná metoda a CT je zatížena mimo jiné nepříznivými ionizačními účinky. Jako optimální se jeví metody magnetické rezonance – MR zobrazování (MRI) a MR spektroskopie (MRS). Obě MR metody mají své výhody a nevýhody. Výhodou MR spektroskopie je stanovení zastoupení tuku v játrech na základě přímého porovnání intenzit signálů vody a tuků. Nevýhodou je nutnost dodatečného vybavení MR tomografu. Výhodou MR zobrazovacích metod je rychlé měření, ale nevýhodou nutnost kalibrační metody.

Jaterní steatóza je charakterizována zvýšenou akumulací triglyceridů v cytoplasmě hepatocytů. V cytoplasmě jsou triglyceridy soustředěny ve vakuolách, a pokud je vakuol velké množství nebo jsou příliš velké, mohou hepatocyty poškodit anebo i zničit. Na sledování počtu poškozených hepatocytů jsou založeny histologické metody (4). Protonová (1H) MR spektroskopie využívá možnosti přímého měření signálů vodíkových atomů sloučenin přítomných v játrech. Jedná se především o signály triglyceridů a vody. Triglyceridy představují směs derivátů mastných kyselin s relativně dlouhými řetězci, pro které je charakteristické velké množství CH_2 , CH_3 a CH skupin. Tyto skupiny jsou velmi dobře viditelné v *in vivo* 1H MR spektrech a jejich intenzita je přímo úměrná jejich koncentraci. Toho využili Longo et al. (5) a již před řadou let navrhli metodu stanovení triglyceridů v játrech na základě porovnání intenzit jejich signálů s intenzitou signálu vody. Kvantitativní výpočet založili na předpokladu, že průměrná molarita triglyceridů je 110 mol/l. Tento postup MR spektroskopického vyšetřování při magnetickém poli 1,5T byl použit v řadě prací a MR spektroskopie slouží jako referenční metoda pro kalibraci dalších MR zobrazovacích postupů stanovení tuku v játrech (6–8).

Naše pracoviště se tradičně věnuje metodě MR spektroskopie více než 20 let a navrhli jsme celou řadu vyšetřovacích 1H MR postupů, které se používají pro klinické experimenty i rutinní vyšetření (9, 10). V práci prezentujeme pilotní studii zaměřenou na stanovení tuku v játrech u pacientů s transplantovanými játry pomocí 1H MR spektroskopie při 3T a porovnání těchto výsledků s histologickými nálezy.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Subjekty

Skupinu pacientů tvořili pacienti po transplantaci jater, kteří podstoupili pravidelnou preventivní prohlídku v IKEM, jejíž součástí je klinické vyšetření, laboratorní testy, jaterní biopsie

a MR vyšetření. Pacienti byli informováni o průběhu a účelu vyšetření a podepsali písemný souhlas s vyšetřením podle normy ISO 9001:2008. Vyšetření probíhala v souladu s pravidly etické komise IKEM.

Celkem bylo v pilotní studii vyšetřeno 38 pacientů (12 žen, 27 mužů, věkový rozsah 19–71 let).

Histologické vyšetření

Biopické vzorky byly získány standardní Menghiniho technikou na klinice hepatogastroenterologie IKEM. Pro odběry byl použit set HEPAFIX set G16/1.6x88 (B. Braun Melsungen AG). Vzorky fixované 10% formolem byly zalaty do parafínu a krájeny na 2–3 μm silné řezy, které pak byly obarveny hematoxylinem a eosinem, metodou PAS (Periodic Acid-Schiff), orceinem, Van Giesonem s elastikou, berlínskou modří a Schmorlovou reakcí.

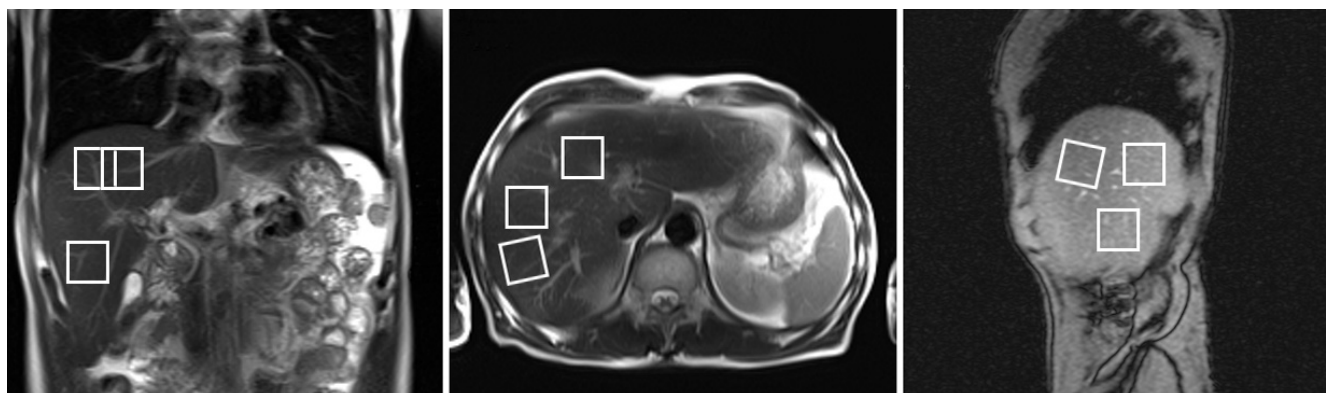
Histologické preparáty byly vyhodnoceny s použitím mikroskopu Olympus BX51. Počet poškozených hepatocytů byl vypočten semikvantitativně. Standardní histologické vyšetření bylo provedeno dvěma zkušenými histopatology a všechna data pro charakterizaci souboru byla získána z rutinních histologických vyšetření.

Steatóza a fibróza byly hodnoceny stupnicí podle Kleina (4, 11): stupeň S0 – bez steatózy (do 5 % poškozených hepatocytů); stupeň S1 – mírná steatóza (5–33 % poškozených hepatocytů); stupeň S2 – zvýšená steatóza (33–66 % poškozených hepatocytů); stupeň 3 – těžká steatóza (více než 66 % poškozených hepatocytů). Fibróza: stupeň F1: perisinusoidální nebo periportální (1A – mírná, zóna 3, perisinusoidální; 1B – střední, zóna 3, perisinusoidální, 1C – pouze portální/periportální); F2 – perisinusoidální a portální/periportální; F3 – septální (bridging) fibróza, F4 – cirhóza.

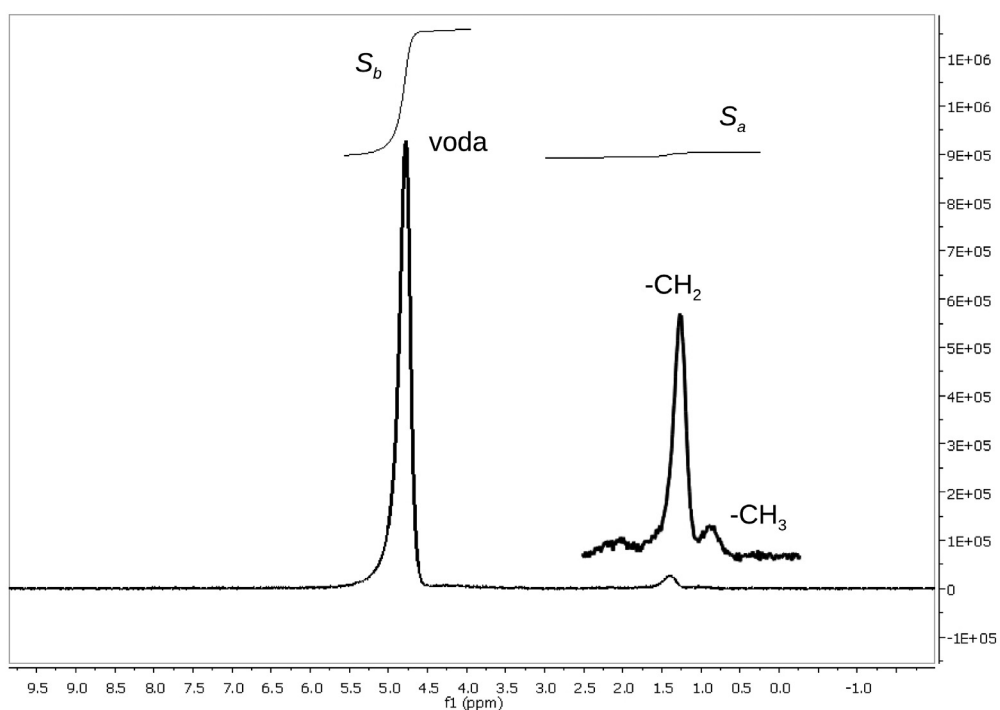
Obsah železa byl popsán čtyřstupňovou stupnicí podle Scheuera et al. (12).

MR spektroskopie

1H MR spektra byla měřena minimálně šest hodin po provedené jaterní biopsii na MR tomografu Magnetom Trio 3T povrchovou 8-kanálovou cívkou. V první části vyšetřovacího protokolu byly získány MR obrazy ve třech rovinách sekvencí HASTE (Half fourier Acquired Single shot Turbo spin Echo) se zadržením dechu (max. 15 s) pro nalezení nejvhodnější polohy voxelu (VOI – volume of interest) pro měření 1H MR spekter. 1H MR spektra byla získána sekvencí PRESS (TE = 30 ms) se zadržením dechu na 13 s. Spektra byla měřena ze třech objemů 27 ml jednou akvizicí a VOI byl umístěn nejčastěji do jaterních segmentů IV, V a VII tak, aby byly co nejvíce eliminovány příspěvky signálů z cévního řečiště (obr. 1). Homogenita magnetického pole ve VOI byla nastavena automaticky a v některých případech korigována interaktivně tak, aby pološířka signálu vody byla < 35 Hz. Opakovatelnost stanovení obsahu tuku ve VOI se



Obr. 1. Umístění tří vyšetřovaných objemů VOI (27 ml) pro stanovení obsahu tuků v játrech 1H MR spektroskopii (pacient s nízkým obsahem tuku – stupeň S0)



Obr. 2. Typické 1H MR spektrum z objemu 27 ml naměřené sekvencí PRESS (TE = 30 ms) pacienta zařazeného do skupiny S0 (počet poškozených hepatocytů 2 %, $\phi_{tuk} = 0,7$)
 S_a a S_b jsou hodnoty intenzit signálů alifatických vodíkových atomů a vody.

pohybovala kolem 1 %, rozdíl mezi obsahem tuku ve třech segmentech jater byl do 30 %. Celková doba vyšetření byla 30 minut.

Interpretace MR spekter a stanovení obsahu tuku

Naměřená MR spektra (obr. 2) byla zpracována technikou LCModel 6.1 (13) a získané hodnoty intenzit signálů vody a alifatických protonů CH_2 a CH_3 skupin byly použity pro výpočet množství tuku v každém jednotlivém VOI metodou podle Longo et al. (5). Koncentrace tuku ϕ_{tuk} vyjádřená v objemových % byla vypočtena pomocí vztahu:

$$\phi_{tuk} = 100 \frac{FTSA}{(1,138 - 0,339 FTSA)},$$

kde $FTSA = S_a / (S_a + S_b) = S_a / S_t$, S_a je intenzita signálů v alifatické části spektra mezi 0,5–3 ppm a S_b je intenzita signálů vody (případně CH_2 a CH signálů překrytých signálem vody) a FTSA zastoupení alifatických protonů v celkové intenzitě spektra.

Naměřené intenzity signálů byly korigovány na vliv T2 relaxačních časů. Korekce byly vypočteny pro T2 relaxační čas vody 26 ms a T2 relaxační čas alifatických protonů 60 ms podle literatury (7, 8).

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí programu Excel (Microsoft) a GraphPad PRISM (GraphPad Software Inc.).

VÝSLEDKY

Výsledky histologického vyšetření ukázaly, že ve vyšetřované pilotní skupině převažují pacienti s velmi nízkým stupněm steatózy, převážně se stupněm S0 a S1. Stupeň S2 a S3 vykazovali ve skupině pouze tři pacienti.

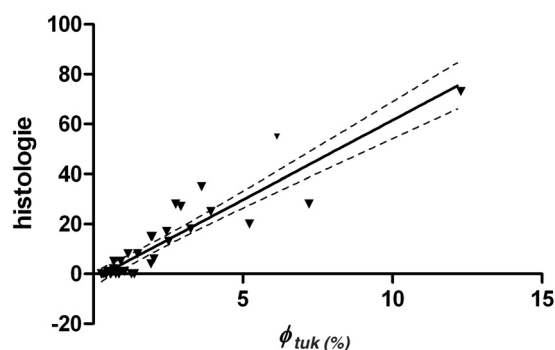
U devíti pacientů byla popsána fibróza stupně F2–F4. Přítomnost železa nebyla prokázána u žádného pacienta.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1, kde je k příslušnému stupni steatózy vypočtena průměrná hodnota koncentrace tuku ϕ_{tuk} .

Souvislost mezi množstvím postižených hepatocytů a hodnotou koncentrace tuku byla testována lineární regresí. Byla nalezena vysoká korelace mezi těmito dvěma veličinami charakterizovaná $r^2 = 0,85$ ($p = 0,001$), takže tuto závislost můžeme považovat za lineární, viz obrázek 3.

Tab. 1. Stupeň steatózy ve vyšetřované skupině (hodnota v závorce je směrodatná odchylka)

Skupina n = 38	Stupeň steatózy podle histologické klasifikace	Průměrný počet poškozených hepatocytů	Průměrná koncentrace tuku ϕ_{tuk} v % podle Longo et al.
20	0	0,5 (2,7)	0,9 (0,7)
15	1	15,9 (8,4)	4,8 (1,7)
2	2	42	8
1	3	79	23



Obr. 3. Závislost zastoupení tuku ϕ_{tuk} (%) na počtu poškozených hepatocytů histologie (HIS)

Počet bodů pro výpočet závislosti $n = 38$. Lineární závislost je popsána rovnicí $HIS = 6,4 \phi_{tuk} - 2,1$; $r^2 = 0,85$; přerušovaná čára ukazuje na 95% interval spolehlivosti.

DISKUZE

Neinvazivní 1H MRS vyšetření poskytuje dostatek informací pro určení množství tuku v játrech. Vyšetření se zadržením dechu bylo všemi pacienty velmi dobře tolerováno a získaná spektra měla vysoký poměr signál/šum, který umožnil bezpečné automatické zpracování spekter technikou LCModel.

V literatuře není mnoho prací, ve kterých jsou popsány korelace mezi MR a histologickými výsledky, zvláště pak vyšetření při 3T. Nicméně se ukazuje, že MR spektroskopie je velmi citlivá metoda. Na rozdíl od výsledků histologického vyšetření byl u všech našich vyšetřovaných subjektů se steatózou S0 nalezen signál triglyceridů (přítomnost tukových jader pouze v 30 % histologických vzorků). Je to dáno především velkým objemem jaterní tkáně, ve kterém byl signál tuků metodou MRS získán (VOI = 27 ml tkáně, objem tkáně při biopsii kolem 5 µl). Tento velký objem pro MRS analýzu umožňuje zachytit i velmi nízké koncentrace CH₂ skupin triglyceridů. Je to v souladu s literárními nálezy (2, 5).

Ve vyšetřované skupině pacientů byla potvrzena lineární závislost mezi histologicky zjištěným počtem poškozených hepatocytů a obsahem tuku. Korelační koeficient $r^2 = 0,85$ ($p < 0,001$) ukazuje, že tato korelace je velmi silná, viz obrázek 3. Přestože obě metody charakterizující steatózu jsou svým principem odlišné, získaná lineární závislost ukazuje na velmi dobrou shodu obou výsledků, zvláště při malém poškození hepatocytů, tj. i nízké koncentraci tuku v játrech. Již Longo et al. (5) popsali tuto významnou lineární závislost ($r = 0,7$) a současně našli velmi dobrou shodu s výsledky CT ve skupině 29 pacientů. Studie McPherson et al. (14) uvádí podobnou velmi silnou korelaci mezi histologickým nálezem a výsledky MR spektroskopie ($r^2 = 0,88$, $p = 0,001$). V této skupině bylo zastoupení pacientů se steatózou druhého a třetího stupně 29 %, tj. značně vyšší zastoupení než v naší pilotní skupině, kde zastoupení stupně S2 a S3 je pouze 7 %.

Krššák et al. (15) popsali lineární závislost mezi histologickým stupněm steatózy a MRS výsledky ve skupině 29 pacientů s chronickou hepatitidou ($r = 0,70$, $p = 0,001$) a potvrdili vyšší prevalenci steatózy u pacientů s hepatitidou C (genotyp 3).

D'Assignies et al. (16) porovnávali různé metody stanovení tuku v játrech s výsledky MR spektroskopie. Velmi silnou lineární korelaci našli ve skupině 20 pacientů s histologickými výsledky získanými jak vizuálním hodnocením, tak semiautomatickým postupem ($r = 0,58-0,77$, $p < 0,007$).

MR spektroskopie při 3T se ukázala jako vhodná metoda stanovení triglyceridů v játrech u našich pacientů. Navržený postup vyšetření může být rozšířen i pro další studie zaměřené na širší populaci (17). MRS vyšetření je vhodné především pro screeningová vyšetření a vhodným způsobem doplňuje výsledky histologie.

Zkratky

CT	– výpočetní tomografie
HIS	– histologie
MR	– magnetická rezonance
MRI	– MR zobrazování
MRS	– MR spektroskopie
NAFLD	– nealkoholová jaterní choroba
VOI	– volume of interest

LITERATURA

- Hůlek P, Dresslerová I. Metabolický syndrom a játra (NAFLD/NASH). *Vnitř Lék* 2009; 55(7/8): 646–649.
- Springer F, Machann J, Claussen CD, Schick F, Schweser NF. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol* 2010; 16(13): 1560–1566.
- Schweser NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009; 51(3): 433–445.
- Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49(5): 450–465.
- Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, Crocè LS, Grigolato P, Paoletti S, de Bernard B, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5(3): 281–285.
- Hu HH, Kim H-W, Batak KS, Nayak KS, Goran MI. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(4): 841–847.
- Guiu B, Petit JM, Loffroy R, Salem DB, Aho S, Masson D, Hillon P, Krause D, Cercueil JP. Quantification of liver fat content: comparison of triple-echo chemical shift gradient-echo imaging and in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 2009; 250(1): 95–102.
- Guiu B, Loffroy R, Petit JM, Aho S, Salem DB, Masson D, Hillon P, Cercueil JP, Krause D. Mapping of liver fat with triple-echo gradient echo imaging. validation against 3.0 T proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2009; 19(7): 1786–1793.
- Hájek M, Horská A, Belán A, Táborský P, Grosmanová A. Využití 31P MR spektroskopie při studiu kosterního svalstva člověka. *Prakt Lek* 1990; 70: 538–544.
- Hájek M. (guest editor) *Clinical 1H MR Spectroscopy*. *Eur J Radiol* 2008; 67(2): 183–275.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unal-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313–1321.
- Searle JW, Kerr JFR, Halliday JW, Powel LW. *Iron storage disease*. MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ. (eds.) *Pathology of the liver*, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987.
- Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993; 30(6): 672–679.
- McPherson S, Jonsson JR, Cowin GJ, O'Rourke P, Clouston AD, Volp A, Horsfall L, Jothimani D, Fawcett J, Galloway GJ, Benson M, Powell EE. Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered. *J Hepatol* 2009; 51(2): 389–397.
- Krššák M, Hofer H, Wrba F, Meyerspeer M, Brehm A, Lohninger A, Steindl-Munda P, Moser E, Ferenci P, Roden M. Non-invasive assessment of hepatic fat accumulation in chronic hepatitis C by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Radiol* 2010; 74(3): e60–66.
- d'Assignies G, Ruel M, Khiat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, Tang A, Gaboury L, Boulanger Y. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. *Eur Radiol* 2009; 19(8): 2033–2040.
- Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(2): E462–468.

Studie byla podporována granty: ENCITE grant 7FW EU HEALTH-F5-2008-201842 a IGA grant č. NS9707-3.

Transplantace jater u pacientů s trombózou v. portae

¹Libor Janoušek, ¹Miloš Adamec, ¹Martin Oliverius, ²Pavel Trunečka, ¹Miloš Kučera

¹Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika transplantační chirurgie

²Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Transplantcentrum

SOUHRN

Východisko. Trombóza v. portae (PVT) a splachnického řečiště patřila dlouho mezi absolutní kontraindikace transplantace jater. Trombotický uzávěr v. portae se vyskytuje u pacientů připravovaných k transplantaci ve 4–15 %. Uzávěr v. portae není prediktorem mortality na čekací listině, je ale významným rizikovým faktorem zvyšujícím mortalitu po transplantaci.

Metody a výsledky. Retrospektivně hodnotíme výsledky transplantací u příjemců jater s trombózou v. portae. Operace byly provedeny v letech 1996–2009. Doba sledování byla 1 den až 6 let. V období 1996–2009 jsme na našem pracovišti provedli 740 transplantací jater u 303 žen a 437 mužů. Z tohoto souboru mělo 57 (7,7 %) příjemců obliterovanou v. portae. U šesti (10,5 %) pacientů po transplantaci jater se vyskytla dysfunkce štěpu, z těchto pacientů byli tři retransplantováni. U 16 (28 %) pacientů bylo provedeno celkem 29 relaparotomií pro krvácení. U šesti (10,5 %) pacientů se vyskytla stenóza nebo trombóza a. hepatica. Retrombóza v. portae se vyskytla u jednoho pacienta. Deset (17,5 %) pacientů mělo biliární komplikaci. Akutní rejekce se vyskytla u 11 (19,3 %) pacientů. V době sledování zemřelo 18 (31,6 %) pacientů. Průměrná spotřeba krevních derivátů byla 17,1 (0–425) transfuzních jednotek erytrocytů, 27,1 (0–132) transfuzních jednotek mražené plazmy a 2,6 (0–20) transfuzních jednotek trombocytů.

Závěry. Naše data ukazují, že v současné době není PVT kontraindikací k transplantaci jater.

Klíčová slova: trombóza v. portae, transplantace jater.

SUMMARY

Janoušek L, Adamec M, Oliverius M, Trunečka P, Kučera M. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis

Background. Portal vein thrombosis has (PVT) long been an absolute contraindication to liver transplantation. In patients scheduled for liver transplantation, portal vein thrombosis occurs in 4–15%.

Methods and results. The authors retrospectively collected data on 740 patients who underwent an initial orthotopic liver transplant at the authors' institution between 1996 and 2009. Mean follow-up was from 1 day to 6 years. There were 437 male patients and 303 female patients. We have performed this procedure in 57 recipients with PVT; this constitutes 7.7% of the overall transplant population. There was a 10.5% incidence of liver graft dysfunction, 10.5% of hepatic artery thrombosis, 19.3% of acute rejection and 17.5% of biliary complications. The overall incidence of relaparotomy for bleeding was 28% (16 patients). In-hospital mortality and late mortality were 15.8% and 31.6%, respectively. Volumes transfused were 17.1 (0–425) transfusion units of red blood cell, 27.1 (0–132) of fresh-frozen plasma and 2.6 (0–20) of platelets respectively.

Conclusions. We confirm that PVT is not a contraindication to LTx at the present time.

Key words: portal vein thrombosis, liver transplantation.

Ja.

Čas Lék čes 2011; 150: 72–74

ÚVOD

Trombóza v. portae (PVT) a splachnického řečiště patřila dlouho mezi absolutní kontraindikace transplantace jater (1, 2). Vývoj chirurgických technik umožnil provádět transplantace i u pacientů s kompletní trombózou splachnického řečiště (3–5). Klinický obraz se pohybuje v širokém spektru příznaků od asymptomatického pacienta k obrazu náhlé příhody břišní s hepatorenálním selháním. Mezi příčiny vyvolávající trombózu v. portae patří vrozené a získané trombofilní stavy, traumata a infekce (6, 7). Také se vyskytuje u pacientů s hepatocelulárním karcinomem a zde

je spojena s velmi špatnou prognózou (8). Výsledek transplantace závisí na stupni postižení portálního řečiště. Rozlišujeme stupeň 1 (obturace méně než 50 % v. portae), stupeň 2 (obturace nad 50 % v. portae), stupeň 3 (trombóza v. portae s proximální částí v. mesenterica superior) a stupeň 4 (kompletní trombóza splachnického řečiště) (9). Trombotický uzávěr v. portae se vyskytuje u pacientů připravovaných k transplantaci ve 4–15 %. Uzávěr v. portae není prediktorem mortality na čekací listině, je ale významným rizikovým faktorem zvyšujícím mortalitu po transplantaci (10). Z vyšetřovacích metod nám nejlépe potvrdí podezření Doppler sono a CT nebo MR portografie. Všechna vyšetření jsou podle literárních údajů uváděna s různou senzitivitou pro záchyt trombotického uzávěru vena portae (9, 11). Transplantace u pacienta s trombózou splachnického řečiště velmi často vyžaduje použití alternativních metod pro zajištění průtoku ve v. portae. Mezi tyto metody patří trombektomie, trombendvenektomie, venózní bypass na v. mesenterica superior, inferior nebo na co největší portální kolaterálu a jako poslední možnost použití portokavální

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Libor Janoušek, PhD.
Klinika transplantační chirurgie IKEM
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: lija@ikem.cz

hemitranspozice pro zajištění přítoku do portálního řečiště štěpu jater (4, 5, 12).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Retrospektivně hodnotíme výsledky transplantací u příjemců jater s trombózou porty. Operace byly provedeny v letech 1996–2009. Průměrný věk dárců orgánů byl 38 (11–66) let. Studená ischemie štěpu jater byla v průměru 9,3 (4,5–14,2) hodiny. V tomto období bylo provedeno 740 transplantací jater u 303 žen a 437 mužů – 703 bylo prvních transplantací, 33 retransplantací a čtyři druhé retransplantace. Z tohoto souboru mělo 57 (7,7 %) příjemců obliterovanou v. portae. Bylo to 42 mužů a 15 žen průměrného věku 52 (9–67) let. Indikace k transplantaci jater u těchto příjemců ukazuje tabulka 1.

Tab. 1. Etiologie jaterního selhání

Etiologie jaterního selhání	Počet
etylická	22
etylická + HBV, HCV	8
etylická + HCC	2
PBC, SBC	4
Wilsonova choroba	1
Buddův-Chiariho syndrom	2
Leydenova mutace faktor V	1
autoimunitní	8
biliární atrezie	2
kryptogenní	4
HCC	3

HBV – hepatitida B, HCV – hepatitida C, HCC – hepatocelulární karcinom, PBC – primární biliární cirhóza, SBC – sekundární biliární cirhóza

Pět pacientů bylo předoperačně pokročilostí jaterního onemocnění klasifikováno Child Pugh A, 14 Child Pugh B a 38 pacientů splňovalo kritéria Child Pugh C. Celkem 21 pacientů mělo trombózu v. portae 1. stupně, 26 pacientů trombózu v. portae 2. až 3. stupně a 10 pacientů trombózu porty 4. stupně. Z těchto deseti pacientů s trombózou 4. stupně se u dvou pacientů s hepatocelulárním karcinomem vyskytla maligní trombóza v. portae. Diagnostika byla předoperačně provedena sonograficky a CT portografií. U pacientů s fulminantním selháním jater jsme použili albuminovou adsorbční hemodialýzu před transplantací. Doba sledování byla 1 den až 6 let. Pooperační imunosupresi jsme podávali v kombinaci cyklosporin A, prednison a imuran v počátcích transplantčního programu (osm pacientů). Tento protokol jsme v průběhu let nahradili FK 506, cell cept a prednisonem. Při podezření na rejekci jsme provedli jaterní biopsii.

VÝSLEDKY

Padesáti sedmi pacientům s trombózou v. portae bylo v období let 1996–2009 provedeno 62 transplantací jater. Během transplantace se kromě tří pacientů podařilo obnovit průtok portálním řečištěm u všech pacientů pomocí trombektomie a trombendvenektomie, nebo přemostěním na velkou kolaterálu či předchozí portosystémový zkrat. U jednoho pacienta jsme na podporu průtoku krve v portálním řečišti našli arterioportální fistuli. Jednomu pacientovi jsme našli portokavální hemitranspozici. U jednoho pacienta jsme resekovali pravý jaterní lalok pro nekrózu vzniklou retrombózou pravé větve

v. portae. U šesti (10,5 %) pacientů se vyskytla dysfunkce štěpu, z těchto pacientů byli tři retransplantováni. Ve zbývajících třech případech došlo k rozvoji funkce štěpu po deseti dnech. Jeden pacient zemřel na afunkci štěpu jater. U 16 (28 %) pacientů bylo provedeno celkem 29 relaparotomií pro krvácení. Jednoho pacienta jsme revidovali pro nitrobráší absces. U šesti (10,5 %) pacientů se vyskytla stenóza nebo trombóza a. hepatica. Jeden pacient s trombózou hepatické arterie byl retransplantován, zbývajících byli vyřešeni pomocí trombektomie. Retrombóza v. portae se vyskytla u jednoho pacienta a byla řešena trombektomií. Deset (17,5 %) pacientů mělo biliární komplikaci. V pěti případech jsme museli provést relaparotomii a komplikaci ošetřit hepatokejoanoanastomózou. Pět pacientů prodělalo ERCP a stentování žlučovodu. Akutní rejekce se vyskytla u jedenácti (19,3 %) pacientů. Ve všech případech byla kortikosenzitivní. V době sledování zemřelo 18 (31,6 %) pacientů. Na operačním sále nebo v době peritransplantační hospitalizace zemřelo devět (15,8 %) pacientů. Příčinou smrti byl u šesti pacientů hemoragický šok, u dvou pacientů nerekonstruovatelný nálezní maligní trombus a u jednoho pacienta selhání štěpu jater. Zbývajících pacienti zemřeli na plicní embolii v jednom případě, diseminaci hepatocelulárního karcinomu ve čtyřech případech, na septický stav a multiorgánové selhání v jednom případě, jeden pacient zemřel na krvácení z jícnových varixů. Dvě příčiny úmrtí jsou neznámé, nemocní zemřeli náhle doma. Průměrná spotřeba krevních derivátů byla 17,1 (0–425) transfuzních jednotek erytrocytů, 27,1 (0–132) transfuzních jednotek mražené plazmy a 2,6 (0–20) transfuzních jednotek trombocytů.

DISKUZE

Trombóza portálního řečiště u nemocných před transplantací jater byla dlouho považována za kontraindikaci operačního výkonu. Protože se vyskytuje asi u 5–20 % chirurgicky řešených cirhóz jater, byly vyvinuty v průběhu let techniky umožňující obnovení průtoku portálním řečištěm štěpu. Morbidita a mortalita těchto pacientů zůstává stále vyšší (9–42 %) (2, 13). Pro rozvážení chirurgického výkonu a naplánování typu revaskularizace portálního řečiště je důležité co nejpřesněji zobrazení anatomie splanchnického řečiště. Metodou volby zůstává dopplerovská sonografie; toto vyšetření je vhodné doplnit MR nebo CT portografií. Vyšší morbidita a mortalita vyplývá z náročnosti a komplexnosti transplantčního výkonu u těchto pacientů. Revize pro krvácení jsou daní za mnohočetné portální kolaterály a koagulační poruchu u těchto pacientů v terminálním stadiu jaterního selhání. Výskyt biliárních komplikací vidíme v obtížné preparaci a rekonstrukci extrahepatálních žlučových cest. Dalším důvodem může být porucha prokrvení při trvajícím oběhové nestabilitě a nedostatečném prokrvení extrahepatálních žlučovodů. U všech pacientů s výjimkou tří jsme zpřůhodnili portální řečiště trombendvenektomií a trombektomií nebo žilním portálním bypasseem na velkou kolaterálu či předchozí portosystémový zkrat. Dva pacienti měli histologicky verifikovaný maligní trombus v. portae. U těchto pacientů se nepodařilo obnovit portální tok krve. U jednoho pacienta jsme na podporu průtoku v. portae našli arterioportální zkrat mezi a. hepatica a v. portae. Tento pacient měl kompletní trombózu splanchnického řečiště s edémem střevních klíčků. Po trombektomii jsme nezískali dobrý přítok. Neměli jsme k dispozici vhodnou varikózně změněnou kolaterálu a kavální hemitranspozice by jeho stav neřešila, ale naopak zhoršila. Arterializace portálního řečiště pomohla udržet průtok a částečným zpětným tokem došlo při antikoagulační terapii k rozpuštění reziduálních trombů v v. lienalis a v. mesenterika superior. Tento náš předpoklad nám potvrdila kontrolní CT portografie po jeho retransplantaci. Portokavální hemitranspozici jsme použili u jednoho pacienta. Tento pacient zemřel na operačním sále. Důvodem byla exsanguinace, kdy tento typ rekonstrukce sice zajistil dob-

rou portální perfuzi jaterního štěpu, ale nezmenšil portální přetlak v okolním kolaterálním oběhu. Výsledkem bylo protrahované a profuzní krvácení. Optimální léčba pro tyto pacienty není jasná. S rozvojem endoskopických metod není nutné tyto pacienty zařadit ihned k transplantaci. Naopak, poslední studie hodnotící výsledek a benefit transplantace jater pro tyto pacienty ukazuje vyšší mortalitu příjemců s nízkým MELD skóre (10).

ZÁVĚR

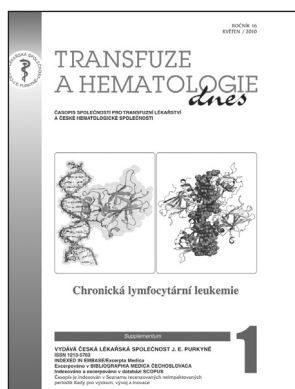
Závěrem lze říci, že trombóza portálního řečiště není kontraindikací k transplantaci jater. Pro úspěšný výsledek je nutné pečlivé předoperační vyšetření splanchnického řečiště a použití alternativních metod revaskularizace v. portae během transplantace.

Zkratky

HBV	– hepatitida B
HCC	– hepatocelulární karcinom
HCV	– hepatitida C
PBC	– primární biliární cirhóza
PVT	– trombóza v. portae
SBC	– sekundární biliární cirhóza

LITERATURA

1. van Thiel DH, Schade RR, Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Jr, Gavaler JS, Dugas M. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 1982; 2(5): 637–640.
2. Stieber AC, Zetti G, Todo S, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg* 1991; 213: 199–206.
3. Seu P, Shackleton CR, Shaked A, et al. Improved results of liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Arch Surg* 1996; 131: 840–4; discussion 4–5.
4. Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, et al. Thrombectomy for organized portal vein thrombosis at the time of liver transplantation. *Ann Surg* 2002; 235: 292–296.
5. Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 934–938.
6. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, van Hattum J, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation and deficiens in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 96: 2364–2368.
7. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691–697.
8. Carr BI, Buch SC, Kondragunta V, Pancoska P, Branch RA. Tumor and liver determinants of prognosis in unresectable hepatocellular carcinoma: a case cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1259–1266.
9. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873–1881.
10. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010; 16: 999–1005.
11. Manzanet G, Sanjuan F, Orbis P, et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001; 7: 125–131.
12. Shaw BW, Iwatsuki S, Bron K, Starzl TE. Portal vein grafts in hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161(1): 66–68.
13. Langnas AN, Marujo WC, Stratta RJ, et al. A selective approach to preexisting portal vein thrombosis in patients undergoing liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 163: 132–136.



CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

Supplementum časopisu Transfuze a hematologie dnes 1/2010

Projekt České leukemické skupiny – pro život (CELL) ve spolupráci s Českou skupinou pro chronickou lymfocytární leukemii (ČSCLL).

Rok vydání 2010.

Supplementum je možné objednat ze cenu 70 Kč.

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

Vliv chirurgických komplikací na funkci transplantované ledviny

¹Slavomír Rokošný, ¹Peter Baláž, ²Peter Wohlfahrt, ¹Libor Janoušek, ¹Miloš Adamec

¹Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Klinika transplantační chirurgie

²Institut klinické a experimentální medicíny Praha, Pracoviště preventivní kardiologie

SOUHRN

Východisko. Transplantace ledvin je metodou volby u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin. Chirurgické komplikace zůstávají vážným klinickým problémem a mohou vést ke ztrátě funkce. Cílem práce je analýza chirurgických komplikací u pacientů po solitární transplantaci ledviny od zemřelého dárce a jejich vliv na funkci transplantovaného štěpu.

Metody. Pacienti po solitární transplantaci ledviny od zemřelého dárce (n = 566) v období 1/2006 až 4/2009 v IKEM.

Výsledky. Jednotlivé chirurgické komplikace neměly vliv na opožděný nástup funkce štěpu. Statisticky významně vyšší hodnota sérového kreatininu ve 3. měsíci byla ve skupině pacientů s močovým leakem (p = 0,02) ve srovnání se skupinou pacientů bez komplikace. Na sérový kreatinin v 6. měsíci neměla vliv žádná chirurgická komplikace. Sérový kreatinin ve 12. měsíci byl statisticky významně vyšší ve skupině pacientů s lymfokélou (p = 0,028) ve srovnání se skupinou pacientů bez komplikace. Z chirurgických komplikací měly na přežívání štěpu v jednom roce významný vliv infekční ranné komplikace u příjemce (p < 0,05), stenóza renální arterie (p < 0,05) a trombóza renální žíly (p < 0,01).

Závěry. Na nástup funkce štěpu neměla vliv žádná chirurgická komplikace. Ve skupině pacientů s močovým leakem byl vyšší sérový kreatinin ve 3. měsíci a u pacientů s lymfokélou ve 12. měsíci. Infekční ranné komplikace, stenóza renální arterie a trombóza renální žíly snižují jednorocní přežívání štěpu.

Klíčová slova: chirurgické komplikace, transplantace ledvin, přežívání štěpu.

SUMMARY

Rokošný S, Baláž P, Wohlfahrt P, Janoušek L, Adamec M. The influence of surgical complications on renal graft function

Background. Kidney transplantation is the method of choice for patients with end stage kidney disease. Surgical complications remain a serious clinical problem and can lead to loss of graft function.

Aim. Analysis of surgical complications in patients after single kidney transplant from cadaver donors and their influence on the function of the transplanted graft.

Methods. Patients after a single kidney transplant from a cadaver donor (n = 566) between 1/2006–4/2009 in the Institute of Clinical and Experimental Medicine.

Results. Individual surgical complications did not affect the delayed onset of graft function. A significantly higher serum creatinine in the 3rd month was observed in the group of patients with urinary leak (p = 0.02) compared with a group of patients without complications. The serum creatinine at 6th month was not affected by any surgical complication. Serum creatinine at 12th month was statistically significantly higher in the group of patients with lymphocele (p = 0.028) compared with a group of patients without complications. The surgical complications which had a significant effect on one year graft survival were infectious wound complications in the recipient (p < 0.05), renal artery stenosis (p < 0.05) and renal vein thrombosis (p < 0.01).

Conclusions. The onset of graft function was not affected by surgical complications. The group of patients with urinary leak had higher serum creatinine in 3rd month and patients with lymphocele in 12th month. Infectious wound complications, renal artery stenosis and renal vein thrombosis decrease the 1-year graft survival.

Key words: kidney transplantation, surgical complications, graft survival.

Ro.

Čas Lék čes 2011; 150: 75–78

ÚVOD

Transplantace ledvin je nejrozšířenějším transplantačním programem ve světě s akceptovatelnými dobrými výsledky přežití příjemců i štěpů ledviny. V České republice je ročně pro-

vedeno přes 350 transplantací ledvin, z toho velká část v IKEM. I přes rozvoj chirurgických a diagnostických metod zůstávají chirurgické komplikace po transplantaci ledviny vážným klinickým problémem, který zvyšuje morbiditu, délku hospitalizace, finanční náklady a může vést ke ztrátě funkce štěpu (1). Obvykle jsou způsobeny technickou chybou a vliv na jejich vznik mají jednotlivé charakteristiky dárce a příjemce. Z rizikových faktorů byly publikovány vyšší věk dárce a příjemce, obezita, ateroskleróza tepen, antiagregační terapie (2). Incidence chirurgických komplikací je variabilní – chirurgické komplikace celkově 1–25 % a výskyt jednotlivých chirurgických komplikací 0,5–12 % (1). Vliv dílčích chirurgických komplikací na funkci transplantované ledviny je málo objasněný.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Slavomír Rokošný
Klinika transplantační chirurgie IKEM
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: slavomir.rokosny@ikem.cz

Tab. 1. Solitární transplantace ledviny od zemřelého dárce v období 1/2006 až 4/2009 v Transplantcentru IKEM – analýza 566 pacientů

n =	566
věk dárce	49,9 (11–77)
věk příjemce	52,7 (19–79)
mužů	68,10 %
DM příjemce	20,80 %
transplantace v anamnéze	19,00 %
Ø HLA mm	3,36
Ø p PRA	19,00 %
imunosuprese	
TAC, MMF, kortikoidy	33,70 %
ATG + TAC, MMF, kortikoidy	22,60 %
CyA, MMF, kortikoidy	15,10 %
jiná	24,60 %
délka sledování	12 měsíců
čas studené ischémie	18 : 16

DM – diabetes mellitus, HLA mm – human leucocyte antigen mismatch, pPRA – peak reaktivních protilátek, TAC – tacrolimus, MMF – mykofenolát mofetil, ATG – antithymocytární globulin, CyA – cyklosporin A

Tab. 2. Chirurgické komplikace u solitární transplantace ledviny od zemřelého dárce v období 1/2006 až 4/2009 v Transplantcentru IKEM

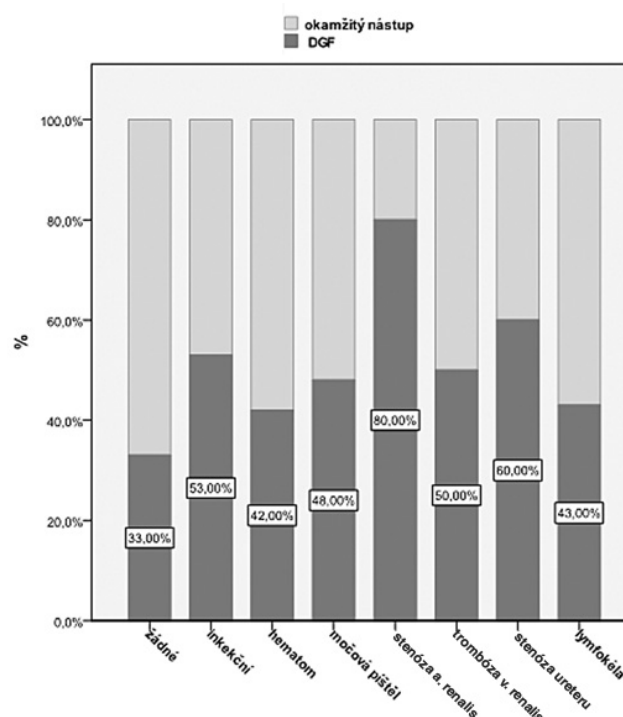
Chirurgické komplikace	n = 566	%
celkem	124	21,9
infekční ranné komplikace	22	3,9
hematom	51	9,0
močový leak	29	5,1
trombóza a. renalis	4	0,7
stenóza a. renalis	6	1,1
trombóza v. renalis	8	1,4
stenóza ureteru/anastomózy	11	1,9
lymfokéla	56	9,9

Cíl

Retrospektivní analýza chirurgických komplikací u pacientů po solitární transplantaci ledviny od zemřelého dárce. Sledování vlivu jednotlivých chirurgických komplikací na nástup funkce štěpu, sérový kreatinin ve 3., 6. a 12. měsíci a přežívání štěpu ve 12. měsíci.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Retrospektivně byly analyzovány chirurgické komplikace u pacientů po solitární transplantaci ledviny od zemřelého dárce v období 1/2006 až 4/2009 v Transplantcentru IKEM. Demografická a klinická data byla získána z transplantčního registru IKEM. Sledované chirurgické komplikace byly stanoveny jako: infekce v ráně (absces, seróm, dehiscence), perirenální hematom (vyžadující operační revizi, nevyžadující operační revizi), stenóza ureterocystoanastomózy/ureteru, močová píštěl (leak), trombóza renální tepny/žíly, stenóza renální tepny/žíly a lymfokéla (symptomatická, asymptomatická). Nástup funkce byl hodnocen jako okamžitý, opožděný (delayed graft function, DGF – dialýza do týdne od transplantace), primární nebo sekundární afunkce. Sérový kreatinin byl sledován ve 3., 6. a 12. měsíci. Přežívání štěpu bylo hodnoceno v prvním roce od transplantace. Ze studie byli vyloučeni pacienti zemřelí do 1 roku od výkonu.

**Graf 1.** Vliv jednotlivých chirurgických komplikací na opožděný nástup funkce štěpu

Statistické analýzy

Kontinuální neparametrické proměnné byly analyzovány pomocí Kruskalova-Wallisova a Mannova-Whitneyho testu, kategoričké proměnné pomocí χ^2 -testu. V případě, že očekávaný počet proměnných ve skupině byl nižší než 10, byl použit Fisherův test místo χ^2 . Bonferroniho korekce byla použita k adjustaci na opakované testování.

VÝSLEDKY

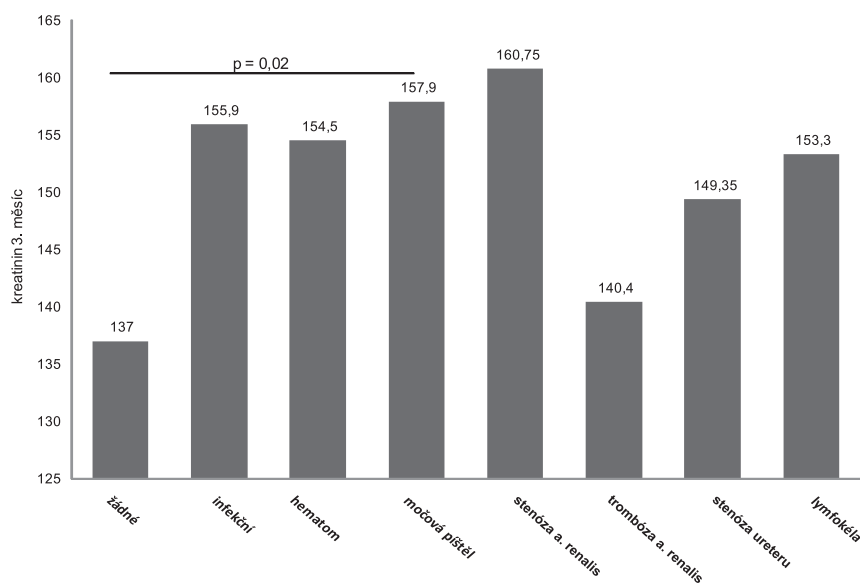
Analýza 566 pacientů, u kterých byla provedena solitární transplantace ledviny od zemřelého dárce v období 1/2006 až 4/2009 v Transplantcentru IKEM, je obsažena v tabulce 1. Z analyzovaného počtu 566 pacientů mělo 124 (21,9 %) chirurgickou komplikací (tab. 2). Grafektomie z chirurgické příčiny byla provedena u 18 pacientů (3,1 %). Úmrtí do 12 měsíců bylo u 14 pacientů. Jednotlivé chirurgické komplikace nemají vliv na opožděný nástup funkce štěpu (graf 1). Primární a sekundární afunkce nebyly pro nízkou prevalenci analyzovány.

Statisticky významně vyšší sérový kreatinin ve 3. měsíci byl ve skupině pacientů s močovým leakem ($p = 0,02$) ve srovnání se skupinou pacientů bez této komplikace (graf 2). Na sérový kreatinin ve 6. měsíci neměla vliv žádná chirurgická komplikace (graf 3). Sérový kreatinin ve 12. měsíci byl statisticky významně vyšší ve skupině pacientů s lymfokélou ($p = 0,028$) ve srovnání se skupinou pacientů bez komplikace (graf 4).

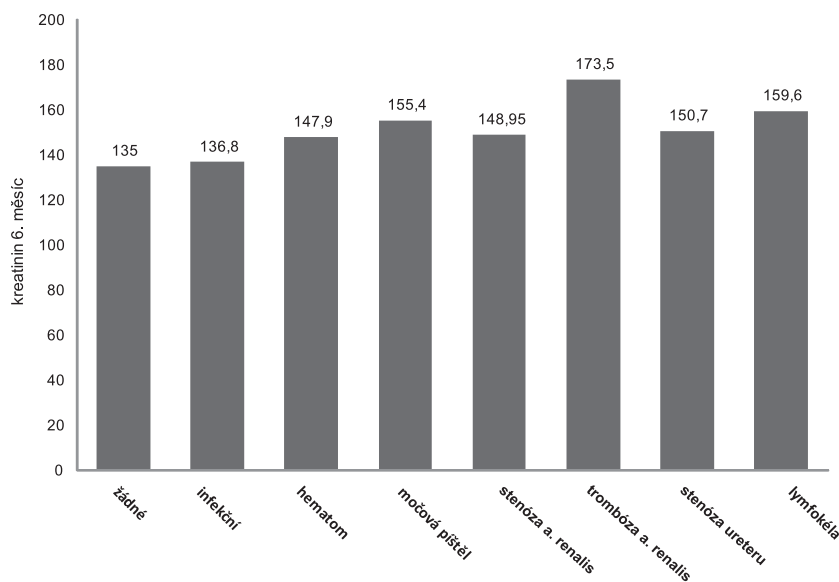
Z chirurgických komplikací na přežívání štěpu v jednom roce měly významný vliv infekční komplikace ($p < 0,05$), stenóza renální arterie ($p < 0,05$) a trombóza renální žíly ($p < 0,01$) (graf 5).

DISKUZE

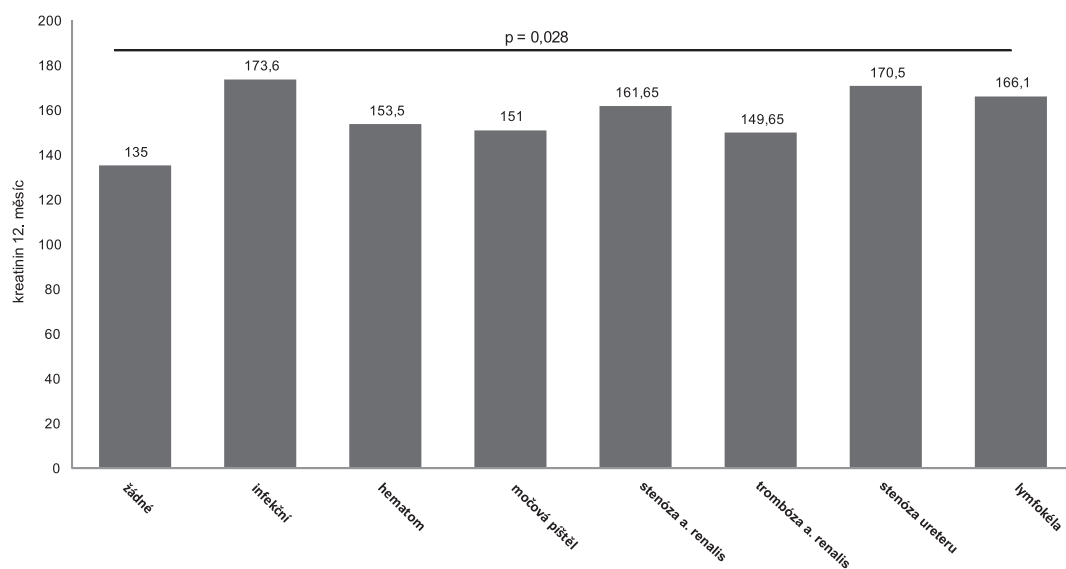
Tato studie analyzuje chirurgické komplikace u 566 pacientů po transplantaci ledviny v IKEM za období 3,5 roku



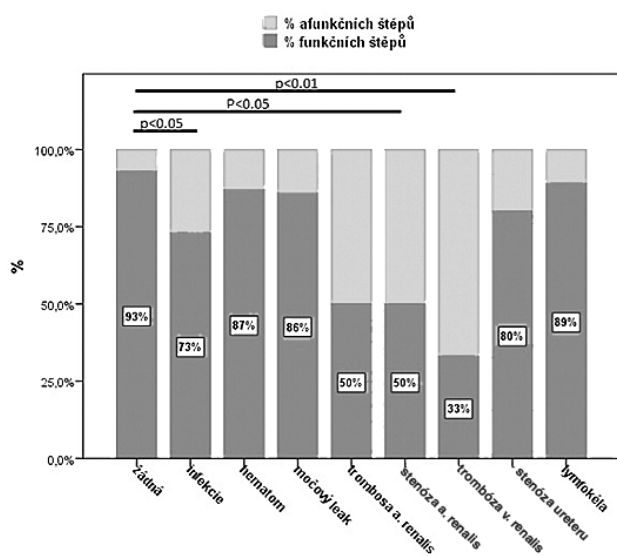
Graf 2. Vliv jednotlivých chirurgických komplikací na kreatinin ve 3. měsíci



Graf 3. Vliv jednotlivých chirurgických komplikací na kreatinin v 6. měsíci



Graf 4. Vliv jednotlivých chirurgických komplikací na kreatinin ve 12. měsíci



Graf 5. Vliv jednotlivých chirurgických komplikací na přežívání štěpu ve 12. měsíci

a jejich vliv na funkci štěpu. Mnoho studií hodnotí incidenci chirurgických komplikací, avšak jen málo studií se zabývá jejich vlivem na funkci štěpu.

Variabilita v incidenci chirurgických komplikací se v publikované literatuře značně liší, u jednotlivých komplikací 0,5–12 % a celkově až 38 % (3, 4). Naše studie prokázala incidenci chirurgických komplikací po transplantaci ledviny v literárně publikovaných rozmezech.

Incidence cévních komplikací je publikována v literatuře 6–30 %. V našem souboru bylo 10 (1,8 %) tepenných a 8 (1,4 %) žilních komplikací. Ve shodě s literaturou byly častější tepenné komplikace, z nich se vyskytovala častěji stenóza renální tepny (4). Předpokládaným výsledkem bylo prokázání vlivu stenózy tepny a trombózy žíly na přežívání štěpu v jednom roce, jak již bylo publikováno (5), ale vzhledem k celkově malému počtu cévních komplikací nelze vyloučit vliv cévních komplikací i na nástup funkce a kreatinin ve sledovaném období.

Výskyt urologických komplikací je v literatuře často analyzovanou komplikací, s incidencí 2,5–27 % (1–3). V analyzovaném souboru mělo 11 (1,9 %) pacientů stenózu ureterocystoanastomózy/ureteru a 29 (5,1 %) pacientů močový leak. Anastomóza byla u pacientů provedena simple technikou, antirefluxní techniky a paušální zavádění JJ stentu na našem pracovišti nejsou standardem. Benefit těchto metod nebyl v literatuře spolehlivě prokázán.

Lymfokéla u 56 (9,9 %) pacientů byla nejčastější chirurgickou komplikací v našem souboru, její incidence uváděná v literatuře je 0,5–20 % (1–3). Statisticky významně ovlivňovala sérový kreatinin ve 12. měsíci od transplantace.

Infekční ranné komplikace mají vliv na přežívání štěpu a jejich incidence je 5–12 % (1–3). V našem souboru jsme

zaznamenali 22 (3,9 %) případů a ve shodě s literaturou měly vliv na přežívání štěpu v jednom roce (4).

Limitací této analýzy je celkově malý výskyt některých chirurgických komplikací a ve statistickém hodnocení tak nelze vyloučit chybu malých čísel. Dalším omezením této pilotní studie je, že do analýzy nebyly zahrnuty operační revize a jejich vliv na funkci štěpu po transplantaci. Tato analýza bude v budoucnu rozšířena o soubor pacientů za období 5 let, budou doplněna další detailní data u všech chirurgických i nechirurgických komplikací včetně jejich řešení a vlivu na stav funkce štěpu v brzkém i pozdním po-transplantačním období. Definitivním cílem kompletní studie bude analýza rizikových faktorů chirurgických komplikací a vliv jednotlivých komplikací na funkci štěpu.

ZÁVĚR

Na nástup funkce štěpu neměla vliv žádná chirurgická komplikace. Ve skupině pacientů s močovým leakem byl vyšší sérový kreatinin ve 3. měsíci a u pacientů s lymfokélou ve 12. měsíci. Infekční ranné komplikace, stenóza renální arterie a trombóza renální žíly snižují jednorocní přežívání štěpu

Zkratky

ATG	– antithymocytární globulin
CyA	– cyklosporin A
DM	– diabetes mellitus
HLA mm	– human leucocyte antigen mismatch
JJ stent	– double pigtail stent
MMF	– mycofenolát mofetil
pPRA	– peak reaktivních protilátek
TAC	– tacrolimus

LITERATURA

1. **Humar A, Matas AJ.** Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial* 2005; 18(6): 505–510.
2. **Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, Torres A.** Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67(5): 2015–2020.
3. **Kamali K, Zargar MA, Zargar H.** Early common surgical complications in 1500 kidney transplantations. *Transplant Proc* 2003; 35(7): 2655–2656.
4. **Barba Abad J, Rincón Mayans A, Tolosa Eizaguirre E, Romero Vargas L, Rosell Costa D, Robles García JE, Zudaire Bergera JJ, Berrián Polo JM, Piédrola IP.** Surgical complications in kidney transplantation and their influence on graft survival. *Actas Urol Esp* 2010; 34(3): 266–273.
5. **Hernández D, Rufino M, Armas S, González A, Gutiérrez P, Barbero P, Vivancos S, Rodríguez C, de Vera JR, Torres A.** Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(10): 2908–2015.

Molecular Diagnostic Europe

Hannover, 4. až 7. října 2010

Začátkem října 2010 pořádala v Hannoveru organizace Cambridge Healthtech Institute konferenci „Molecular Diagnostic Europe“ se třemi paralelně probíhajícími programy: „Molecular Diagnostics from Bench to Bedside“, „NGS: The Ultimate for Molecular Diagnostics“ a „Point-of-Care Diagnostics“.

První den byl věnován třem krátkým kurzům, z nichž jsem si vybral „Making sense of Next-Generation Sequencing Data“.

Konference v Hannoveru probíhala paralelně ještě s dalšími akcemi, např. s „5. světovým kongresem preventivní a regenerativní medicíny“, jejíž některé přednášky se mi rovněž podařilo navštívit.

Výhodnost umístění konferencí do areálu hannoverských veletrhů jsem pochopil poměrně záhy, jakmile se mi podařilo neztráčet se mezi jednotlivými přednáškami, umístěnými sice v jedné, ale poměrně rozlehlé budově v různých patrech a propojených mnoha schodišti a chodbami. Přednáškové prostory byly různé velikosti, od nejmenších – jen cca pro několik desítek posluchačů – až po rozsáhlé, kam se jich jistě vešlo i mnoho set. Konference byla spojena s výstavou naplněnou stánky mnoha výrobců, ale i nejrůznějších institucí, které upozorňovaly například na regionální podporu výzkumu a jeho výsledky (např. „Biotech Information-System Baden-Württemberg“). Ve stejné, typicky veletržní budově, byly umístěny i postery, které možná trpěly touto konkurenční polohou. Stručně řečeno umístění konference do veletržního areálu vybudovaného s prostorovou a funkční velkorysostí se ukázalo jako velice užitečné a dalo se ně reagovat jen vzdušným typické české závistivostí, neboť něco obdobného v Česku postrádáme a pravděpodobně ani v nejbližší době mít nebudeme. V Praze sice máme Kongresové centrum na Pankráci, pro tyto účely však zcela nevhodné, a částečně vyhořelý historický Veletržní palác v Holešovicích. Oba ovšem postrádají dostatek vhodných prostor pro přednášky. Na druhé straně máme mnoho různě umístěných přednáškových sálů, avšak bez vhodného zázemí a místa pro vystavovatele, jejichž přítomnost je obvykle velkým ekonomickým přínosem. Ani Brno na tom není o mnoho lépe, byť disponuje veletržním areálem, který ovšem zdaleka neodpovídá současným potřebám takových akcí. I na brněnském výstavišti se přednáškových prostor nedostává. Je otázkou, do jaké míry se tam budovaný „Kampus“ tomuto způsobu vědecké komunikace přizpůsobí.

Vzhledem k odbornému obsahu sjezdu mě příjemně překvapil přístup nejrůznějších komerčních institucí, které se nesoustředily výlučně na propagaci svých výrobků, ale dokázaly nabídnout i přednášky, které zcela organicky zapadly mezi ty, které pocházely od vědeckých institucí. Ukázalo se, že přínos komerčních a nekomerčních organizací může být srovnatelný a dobře propojitelný, což už ostatně bylo zřejmé z projektu sekvenování lidského genomu HGP. I v tomto směru můžeme jen závidět nejen našim vzdáleným, ale i blízkým západním sousedům, u nichž se tato oblast průmyslu bohatě rozvinula. V době intenzivního výzkumu lidského genomu je totiž výroba laboratorních pomůcek stále více závislá na ověřování jejich vhodnosti v praxi. Dochází k tomu, že rychlost pokroku ve výzkumu díky své závislosti na použitých technologiích současně pohání vpřed jejich vývoj. Proto se dnes v době nové gene-

race sekvenačních přístrojů objevují stále nové typy, stále nová řešení s rozšiřující se paletou jejich výrobců. Přestože lze předpokládat, že jejich výkonnost poroste, a tedy náklady na jejich provoz se budou neustále snižovat, žádná výzkumná instituce nechce čekat, ale aby ostatní předčila, nebo alespoň s nimi udržela krok, nakupuje a používá ty, které jsou momentálně k dispozici. I když si je vědoma, že za několik let budou tyto přístroje nejspíš zastaralé. Honba za vědeckou prestiží – kdo dříve – nutí výzkumné instituce investovat stále větší sumy do zařízení se stále kratší morální životností. To zároveň vede ke vzniku institucí, které – většinou na privátní bázi – investují do těchto nákladných zařízení a nabízejí jejich používání ve formě služeb. Soustředí v sobě pracovníky, kteří taková zařízení obsluhují, a z výzkumných pracovníků, kteří takovým vybavením nedisponují, se stávají jejich zákazníci. Výrobci jsou dokonce ochotni poskytovat kooperujícím ústavům tyto velice nákladné přístroje zdarma, vlastně v podobě půjčky za oplátku. Zadávají jim úkoly, které jsou nad jejich vlastní možnosti, dnes již ne technické, ale znalostní a zkušenostní. Na rozdíl od výrobců techniky výzkumné organizace disponují stejně cenným, ne-li cennějším materiálem – vzorky a k nim se vážícími informacemi. Jde o formu spolupráce, která zvyšuje efektivitu výzkumu a snižuje náklady.

Hned v předkonferečním „kurzu“ bylo mé sebevědomí nálezitě pokořeno díky mé nízké počítačové gramotnosti, neboť všechny tři přednášky „Next-Generation Sequencing Analysis and Beyond“, „Galaxy: Making NGS Analyse Accessible for All“ a „Dissecting Cancer Development Using Whole-Genome Sequencing“ předpokládaly zřetelně více. Nemohl jsem se totiž opírat o to, čím mě kdysi vybavila gymnaziální studia, i když mi před 60 lety jejich kvalita velice usnadnila vstup na vysokou školu. Přesto, že jsem mnohemu neporozuměl, pochopil jsem, že současný výzkum v biologických vědách nezbytně potřebuje obor, kterému říkáme bioinformatika, a v něm pracovníky, kteří jsou počítačově vysoce gramotní či dokonce kreativní, kteří se vyznají nejen v matematických operacích a statistických výpočtech, ale dokonce i v problematice vědy, pro kterou pracují, tedy například v biologii nebo medicíně. A opět se vracíme k předcházejícímu odstavci. Protože takových odborníků je málo – jsou nedostatkovým zbožím, často zřetelně přepláceným, je rozumné soustředit je do pracovišť, a to nejlépe takových, kde mohou pracovat na zakázku. To by ovšem vyžadovalo změnit strukturu projektů založených na podpoře státu tak, aby dostatek prostředků byl v kolonce služeb a méně již ve vlastních materiálových nákladech, anebo ještě lépe, aby přesun byl možný bez velkého úřadování, anebo vznikla jedna společná kolonka pro služby i pro materiálové náklady. Vratme se však od obecných poznámek ke konkrétnímu obsahu konference. V rámci cyklu „Cesta molekulární diagnostiky od laboratorního stolu k lůžku nemocného“ přednesená úvodní přednáška Tim Warda z university v Manchesteru „V krevním řečišti přítomná nádorová DNA jako prediktivní biomarker v onkologii“ byla velice zajímavá. Ukázala, že krevním řečištěm putuje mnohem více nejrůznějšího materiálu, než možná tušíme, který jsme schopni identifikovat a který lze dobře využít v diagnostice. Dobře víme, že u těhotných žen, zvláště ke konci těhotenství, lze nalézt buňky plodu využí-

telné k diagnóze pohlaví, ale i dalších znaků. Dokonce je v současnosti (EMQN – European Molecular Genetics Quality Network) připravována externí kontrola kvality pro laboratoře, které se touto diagnostikou zabývají. Celý první den byl tento cyklus přednášek věnován nádorové problematice a molekulárním metodám v detekci a charakterizaci patogenních organismů. Mezi nimi mne pochopitelně zvlášť zajímaly ty, které metodicky vycházely z nových sekvencích technologií (NGS – New Generation Sequencing). Tato problematika se stala „módní náplní“ mnoha světových symposií, neboť je odbornou i laickou veřejností považována za skok vpřed, který ohromně posune diagnostiku nejrůznějších stavů včetně patologických směrů k lidské individualitě – k tzv. personalizaci medicíny. Vzhledem k „módnosti“ této vlny v technickém pokroku, který se stává bičem i na vývoj počítačových systémů, neboť jejich současné kapacity a rychlosti manipulací a uchováváním množství produkovaných dat již přestávají stačit, bychom však měli zůstat opatrní, neboť mezi genotypem a fenotypem není jednoduchá úměra a rozhodně nemá znaménko =. Téhož dne byla ještě jedna přednáška věnována průkazu nádorového bujení, dokonce kvantitativnímu, vyšetřením plazmy pacientů: „Použití nádorově specifických genomických přestaveb ke kvantitativnímu stanovení zátěže z plazmy u solidních nádorů“. Takové nakupení určité problematiky lze použít k odhadu směřování oborů.

Druhý den zasedání byl pro mne zahájen příjemným překvapením, neboť šťastnou náhodou se mi podařilo usednout na jedno z mála volných míst hned vedle Marjolein Kriekové z Holandska, která je první ženou, jejíž genom byl kompletně osekvenován, a která o tom i přednášela. Těchto zveřejněných nálezů postupně přibývá a stávají se tak ledoborcem drtícím skrupulózní ochranu osobních údajů. Sama upozorňovala na některá úskalí s tím spojená – na otázku vztahu k příbuzným, spíše na etické než právní problémy. Jistě všichni cítíme, že rozhodování o stanovení sekvence celého našeho genomu, zvlášť pro osobu, která si je vědoma všech možných důsledků, není lehké a bude zcela individuální, závislé nejen na znalostech, ale i na názorech vstřípených výchovou, případně přijatou ideologií. Stává se problémem, kterému se budou muset věnovat, pokud již nezačali, nejen ekonomové zdravotní péče, ale i zákonodárci, ale hlavně reprezentanti společenských věd, počínaje filozofy. Právě ze zmíněných důvodů a souvislostí Marjolein Krieková nedoporučuje svým pacientům využití komerčního testování, neboť v něm často převažují ekonomické zájmy nad odbornými a zvláště etickými aspekty. Genomika se totiž svými nálezy nedotýká jen osoby vyšetřované, ale do jisté míry odhaluje i genetickou výbavu biologicky příbuzných osob. Jestliže dnes dokážeme získat genetické informace z jediného vlasového kořítku, zatím sice v ekonomikou omezené míře, není daleko doba, kdy ekonomické překážky se natolik zmenší, že zůstanou jen ohraničení ideologická, případně meze právní. A pokud se jedná o řešení této situace v domácím prostředí, dal bych přednost názorům odborníků, pokud takové, dostatečně nezaujaté a vstřícné k názorům druhých, u nás najdeme.

Ústředním motivem přednášky Stehena Littla (Qiagen) „Pioneering Personalized Healthcare through Pharma Partnering: A Case Study in Companion Diagnostic Co-Deve-

lopment“ byl názor, se kterým nelze než souhlasit, že vývoj léků by měl být provázen vývojem potřebné diagnostiky, která by měla být schvalována současně. Tím by se urychlil proces schvalování, který je zbytečně zdouhavý, a zvýšila se klinická užitečnost. Ke stejnému závěru můžeme hned připojit i výsledky vztahující se k diagnostice HIV založené na sekvenování virového genomu, zmíněné Rudim Pauwelsem v přednášce „Drivers, Challenges and Opportunities to Bring Diagnosis Closer to the Point of Need“. Bylo tak identifikováno víc než 200 různých genomů HIV a pochopitelně mnohonásobně větší počet fenotypů, což při nejméně 25 různých léčivech umožňuje jejich cílené nasazení. Mimo jiné upozornil na to, že ačkoliv náklady na diagnostiku představují méně než 10 % zdravotnických nákladů, mají zásadní význam pro víc jak 75 % rozhodování.

Náklady na celogenomé sekvenování zmíněné v přednášce Linn Hoanga z Life Technologies poklesly v současné době již pod 5000 USD (použitý přístroj SOLID 4, což je hodnota zmiňovaná i v literatuře a odpovídá cca 100 000 Kč – pozn. autora). Tato cena je podle jeho názoru již přijatelná pro mnoho výzkumných projektů, nicméně klinicky není tato možnost molekulárního profilování zatím využívána. Zmíníme-li se na tomto místě o odhadech nákladů na interpretaci – ty zatím, ve svém momentálním vývojovém stadiu, které můžeme považovat již za započaté, by byly téměř 20x vyšší. Protože nemám rád dnes tak rozšířené přepočítávání čehokoliv na peníze, je pro mne podstatné, že interpretační vyhodnocení sekvence lidského individuálního genomu nám bude ještě nějakou tvat a nikdy nebude zcela „jednoznačné“, protože rozhodně ne vše nám řeknou v něm obsažené informace. Touto „deklarací“ bych rozhodně nechtěl snižovat význam našeho poznání lidského genomu, které se přesunuje od struktury k funkci, avšak genotyp pacienta, který máme před sebou, nedefinuje vše. A tak i když dnes již řada firem na popisované konferenci nabízela hodnotící programy a schopnost zvládat množství informací produkované dnešními sekvencími přístroji, jde většinou spíše o analytickou interpretaci a nikoliv klinickou, tj. určení množství odchylek a jejich typu. Frank Schacherer z organizace BIOBASE GmbH upozornil na užitečný zdroj informací: (<http://www.biobase-international.com/>, <http://main.g2.bx.psu.edu/>), a navázal tak na přednášky z prvního předkonferenčního dne. Připomeňme si, že projekt 1000 genomů (www.1000genomes.org/page.php), který měl prozkoumat tisíc individuálních genomů, je již zvyšován na 2500, neboť dosud zpracované výsledky přinášejí tolik údajů, že za současné situace bude rozšíření přínosné.

V rámci pokusu o celkový dojem z konference musím připustit, že jsem obtížně odolával závistných pocitů z toho, jaké možnosti pro pokrok vědy dnes ve světě existují ve srovnání s tím, co mi připomíná má paměť. A tak se zdá, že nezbývá než přát těm mladším, aby využili všeho, co jim dnešek nabízí. Využijí? Jak?

Podpořeno grantem IGA 9804.

*prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav experimentální medicíny AV ČR
a Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha*

Sjezdy

Konference Tabák a zdraví po jedenácté v Lékařském domě

Praha, 5. listopadu 2010

Také tento ročník měl své klasické pořadatele: domácí Pracovní skupinu pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP, 1. lékařskou fakultu UK, Všeobecnou fakultní nemocnici UK v Praze a Společnost pro léčbu závislosti na tabáku. Jako obvykle se zaplnil velký sál Lékařského domu převážně lékaři, ale i několika sestrami.

Profesor MUDr. Miloslav Mareš, CSc., přednosta Pneumologické kliniky FN Motol, uvedl překvapivě silné vazby kouření na tuberkulózu: kuřáci mají významně vyšší riziko, že se po kontaktu s mykobakteriemi infikují, pokud se infikují, s vyšší pravděpodobností onemocní propukne a pokud tuberkulóza propukne, má závažnější průběh a vede v průměru dříve než u nekuřáků k úmrtí.

Detoxy, tedy uzavřená oddělení pro léčbu závislostí, mají u nás výjimku ze zákona 379/2005 a může se v jejich prostorách kouřit. Většina zdejších pacientů jsou také kuřáci cigaret. Přehled o tom, jak se na českých detoxech kouří, přednesl primář jednoho z těch, kde jsou uzavřené prostory již nekuřácké, MUDr. Petr Popov, primář Oddělení pro léčbu závislostí VFN v Praze. Lze shrnout, že zavést nekuřácký detox není jednoduché, zejména když naše zdravotnictví neumožňuje pacientům hradit léčbu abstinčních příznaků, ale že je to možné.

MUDr. Jana Skoupá z Farmako-ekonomické společnosti mluvila o ekonomice užívání tabáku. Její data i data prof. Hany Ross z American Cancer Society se shodla: Stát na kouření nejen nevydělává, ale mohutně prodělává, a léčba závislosti na tabáku je jednou z ekonomicky nejvýhodnějších intervencí v medicíně.

Role sester v léčbě závislosti na tabáku i u nás už pomalu, ale jistě roste. Od roku 2007, kdy probíhají celodenní kurzy Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku, bylo vyškoleny přes 150 sester. Tato společnost také připravila společně s Českou asociací sester doporučení léčby závislosti na tabáku pro sestry (viz www.slzt.cz). Referovala o tom skupina našich sester Kateřina Malá, Vladislava Felbrová a Stanislava Kulovaná. Evropskou síť nekuřáckých nemocnic představila MUDr. Lenka Štěpánková z 1. LF UK a VFN. Právě VFN se do této sítě aktivně zapojila a aktivity sester v rámci nekuřácké VFN představila vrchní sestra III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Mgr. Světlá Krutská (probíhající hodnocení prevalence kouření, uspořádaná školení, distribuované pomůcky a letáky).

Populární PhDr. Iva Málková ze sdružení STOB mluvila o kouření a kilech – o tom, jak nepřibrat, když přestáváme kouřit. V zásadě jde o pozitivní náhradu cigarety sportem nebo vhodnými potravinami a nápoji.

Další překvapivě široké pole vlivu kouření na zdraví před-



Obr. 1. Na přípravě konference se podílel kolektiv Centra pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN – zleva MUDr. Lenka Štěpánková, Stanislava Kulovaná, Kateřina Malá, Vladislava Felbrová, sedící zleva MUDr. Alexandra Kmetová, MUDr. Eva Králíková, CSc. a MUDr. Kamila Zvolská

stavuje vliv na hormonální homeostázu – od hormonů štítné žlázy, přes pohlavní hormony, kortikoidy nebo dlouhý seznam dalších. O většině z nich i o výzkumu své skupiny u odvykajících kuřáků mluvila MUDr. Michaela Dušková z Endokrinologického ústavu.

Vyvrcholením konference byla bravurní přednáška o vlivu kouření v oblasti foniatrie, během níž MUDr. Hana Čechová ukázala v rámci kazuistik impresivní videa hlasivek. Pro většinu z nás byly tyto souvislosti překvapujícím oživením.

Pokud se konference Tabák a zdraví snažila vyhýbat poněkud známějším souvislostem kouření, letos se to rozhodně podařilo. Těšíme se na dvanáctou konferenci, která bude mít krásné datum: 11. 11. 2011. Škoda, že ta jedenáctá byla v roce 2010.

MUDr. Eva Králíková, CSc.
Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN
a Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky
1. LF UK a VFN
Studničkova 7, 128 00 Praha 2
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

Prof. MUDr. Václav Čepelák, DrSc. osmdesátníkem

V lednu slaví 80 let čestný člen České lékařské společnosti J. E. Purkyně profesor pro obor vnitřní nemoci MUDr. Václav Čepelák, DrSc. Narodil se 22. ledna 1931 v Opavě, od mládí však žije v Plzni, kde vystudoval Masarykovo gymnázium i lékařskou fakultu Univerzity Karlovy.

Lékařské veřejnosti je znám především jako odborník v oblasti žilní trombózy, jejíž problematikou se zabývá od studentských let. Je autorem nebo spoluautorem více jak třistapadesáti publikací z různých oblastí klinické medicíny i farmakologického výzkumu. Na něm se podílel ve spolupráci s Výzkumným ústavem pro farmacii a biochemii při vývoji původních čs. přípravků, zejména s protizánětlivým účinkem a působením na hemostázu. Ve výzkumu antitrombotických léčiv se věnoval nejen jejich laboratorním účinkům, ale i osobní účastí při jejich zkoušení a využití v klinické praxi.

Již ve společné publikaci s profesorem Bobkem z roku 1959 razil a zdůvodnil tehdy nové, dnes obvyklé pojmy tromboembolická nemoc a trombofilie. V šedesátých a sedmdesátých letech 20. století uspořádal na plzeňské lékařské fakultě pět mezinárodních symposií o trombóze a hemostáze, jichž se zúčastnili přední světoví odborníci. V roce 1978 byl prezidentem Mezinárodní konference o syntetických fibrinolytických a trombololytických léčivech, jež se konala v Karlových Varech. Na konferenci byla založena Mezinárodní unie fibrinolýzy, jejíhož výboru byl prof. Čepelák několik funkčních období členem. V devadesátých letech se



podílel na vzniku České flebologické a České angiologické společnosti, v jejichž výborech několik funkčních období působil stejně jako ve výboru České internistické společnosti, do něhož byl zvolen v roce 1990. Všechny tři společnosti mu udělily následně Čestné členství stejně jako později Česká společnost hematologická a Česká kardiologická společnost. Prof. Čepelák je též členem francouzské flebologické společnosti a pracovní skupiny Trombóza Evropské kardiologické společnosti.

Na interní klinice plzeňské Fakultní nemocnice působil od promoce v roce 1956 do svých 65 let, z toho 13 let ve

funkci přednosta interní kliniky, po vybudování interního pavilonu nové FN jako přednosta I. interní kliniky. Před nástupem do vedoucí funkce na klinice se věnoval i dalším oborům, založil a několik let vedl Oddělení klinické hematologie i Oddělení klinické farmakologie, které vzniklo jako první nemocniční oddělení tohoto druhu v našem státě. V devadesátých letech přispěl k založení společnosti CEPHA, která zajišťuje první fázi klinického zkoušení nových i generických léků.

Po odchodu z Fakultní nemocnice na konci roku 1995 prof. Čepelák přešel do funkce vedoucího lékaře Městské nemocnice v Plzni zprivatizované společností Privamed a v této nemocnici dosud úspěšně působí jako lékařský ředitel. Zálību v pedagogické činnosti i zde nachází v postgraduální výchově mladých lékařů, ale i v pravidelném vedení seminářů Městské nemocnice v Plzni pro lékaře v praxi za účasti předních českých odborníků. Semináře jsou spolupřádány oblastním sdružením České lékařské komory, lékařskou veřejností hojně navštěvovány a jejich oblība – jistě i díky osobě moderátora – stále stoupá. Dosud jich proběhl úctyhodný počet – 122.

Spolupracovníci v Městské nemocnici v Plzni i vedení společnosti Privamed přejí profesoru Čepelákovu u příležitosti jeho životního výročí pokud možno dobré zdraví a dostatek tvůrčích sil i do dalších let.

MUDr. Miroslav Mach, ředitel

Spolek lékařů českých v Praze

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v **lednu, únoru a v březnu 2011** pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

DNE 31. LEDNA 2011

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK a VFN
přednosta: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

Klausův večer Onkogynekologie

Koordinátor: prof. MUDr. David Cibula, CSc.
1. A. Martan, D. Cibula: Úvod (5 min)
2. J. Sláma: HPV infekce a možnosti její prevence (10 min)
3. P. Freitag: Audit konizací pro CIS děložního hrdla (10 min)
4. M. Zikán: Dědičná dispozice ke vzniku zhoubných nádorů – situace v České republice (10 min)
5. D. Fischerová: Přínos UZ pro managment zhoubných gynekologických nádorů (10 min)
6. I. Pinkavová: Význam UZ pro fertilitu šetřící léčbu karcinomu děložního hrdla (10 min)
7. D. Cibula: Vývoj chirurgické léčby karcinomu děložního hrdla (10 min)
Diskuze

DNE 7. ÚNORA 2011

Přednáškový večer I. chirurgické kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.

Kukulův večer Novinky v úrazové chirurgii

Koordinátor: prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.
1. Z. Krška: Úvod (5 min)
2. Z. Krška, J. Šváb, M. Zeman: Vývoj úrazové chirurgie (8 min)
3. K. Kudrna: Trendy v léčbě zlomenin horního konce humeru (8 min)
4. F. Burget: Traumatologie oblasti lokte (8 min)
5. J. Kraus: Problematika zlomenin v oblasti zápěstí (8 min)
6. V. Volf: Jsou zlomeniny v oblasti horního konce femuru vyřešené? (8 min)
7. M. Sedlár: Miniinvazivní diagnostika a léčba kloubních poranění (8 min)
Diskuze

DNE 14. ÚNORA 2011

Přednáškový večer III. interní kliniky 1. LF UK a VFN
přednosta: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Charvátův večer Novinky v terapii endokrinních onemocnění

Koordinátor: prof. MUDr. Václav Hána, CSc.
1. V. Hána: Úvod (5 min)
2. J. Jiskra: Novinky v terapii tyreopatií (15 min)
3. J. Ježková: Využití Leksellova gamma nože v léčbě adenomů hypofýzy (15 min)
4. I. Raška: Asymptomatická primární hyperparathyreóza (15 min)
5. B. Štrauch: Současné terapeutické přístupy u prim. aldosteronismu (15 min)
Diskuze

DNE 21. ÚNORA 2011

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů českých v Praze
předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Maydlova přednáška Dějiny traumatologie na I. chirurgické klinice VFN v Praze

Přednáší: prof. MUDr. Miroslav Zeman, DrSc.

DNE 28. ÚNORA 2011

Přednáškový večer 1. interní kliniky 3. LF UK a FNKV
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Jonášův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
1. J. Horák: Úvod (5 min)
2. M. Valešová, L. Halman: Dva případy syndromu Churg-Straussové (10 min)
3. M. Mokřejšová: Vliv aliskirenu na ACR u pacienta s IgA neuropatií (10 min)
4. K. Krátká, M. Havrda, J. Žabka, I. Fychlík, J. Votruba: Nemocný s plicními komplikacemi Wegenerovy granulomatózy (10 min)
5. M. Grussmannová, M. Mokřejšová: Pacient s akutním renálním selháním při erysipelu a bilaterální bronchopneumonii (10 min)
6. M. Havrda, K. Krátká, M. Ullrych, Z. Vernerová: Nemocný s parainfekční glomerulonefritidou při ventrikuloperitoneálním zkratu (10 min)
7. O. Remeš, J. Žabka, M. Benýšková: Intersticiální plicní postižení po léčbě nitrofurantoinem – nitrofurantoinová plíce (10 min)
Diskuze

DNE 7. BŘEZNA 2011

Přednáškový večer 2. interní kliniky 3. LF UK a FNKV
Přednosta: prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

Syllabův večer

Večer věnovaný prof. MUDr. Jiřímu Syllabovi

Koordinátor: prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.
1. M. Anděl: Úvod: (5 min)
2. M. Anděl: Prof. Jiří Syllaba: diabetolog, internista, vědec a klinický učitel – život propojující klasické hodnoty s modernismem (10 min)
3. J. Trnka: Jak překonat rozdělení preklinických a klinických oborů ve výuce (10 min)
4. Z. Vernerová: Jak se vyučuje patologie v Nottinghamu (10 min)
5. D. Marx: Srovnání hodinových dotací výuky na českých a vybraných evropských lékařských fakultách (15 min)
6. M. Anděl: Mění se curriculum výuky medicíny na 3. lékařské fakultě UK (15 min)
Diskuze

DNE 14. BŘEZNA 2011

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM
Přednosta: prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

Seklův večer

Novinky v reprodukční a psychiatrické genetice

Koordinátor: prof. MUDr. Petr Goetz, DrSc.
1. P. Goetz: Úvod (5 min)
2. M. Macek, sr.: Farmakogenetické využití polymorfismu receptoru FSH (15 min)
3. J. Diblík: Nové referenční hodnoty WHO pro spermogram (15 min)
4. H. Kuželová: Farmakogenetika u ADHD (15 min)
5. M. Vlčková: Submikroskopické aberace u pacientů s mentální retardací (15 min)
Diskuze

DNE 21. BŘEZNA 2011

Přednáškový večer II. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Pelnářův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.
1. A. Linhart: Úvod (5 min)
2. M. Pšenička, E. Kejřová, S. Magage, J. Gandalovičová, A. Linhart: Upgrade na biventrikulární kardiostimulaci u pacientů se srdečním selháním navozeným stimulací pravé komory (15 min)
3. S. Magage, M. Pšenička, E. Kejřová, M. Válek, A. Linhart: Implantabilní defibrilátory – naše zkušenosti (15 min)
4. J. Šimek, D. Wichterle, Š. Havránek, M. Pšenička: Nefarmakologická léčba fibrilace síní (15 min)
5. D. Wichterle, J. Šimek, Š. Havránek, M. Pšenička: Katetrizační léčba komorových tachykardií (15 min)
Diskuze

DNE 28. BŘEZNA 2011

Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Kafkův večer – dětská chirurgie

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.
1. J. Šnajdauf: Úvod (5 min)
2. M. Vyhnanek: Miniinvazivní operace vpáčeného hrudníku (10 min)
3. J. Šnajdauf: Současné indikace k resekcii plicní u dětí (10 min)
4. P. Kuklová: Vrozené brániční kýly – dlouhodobé výsledky (10 min)
5. J. Kříž: Primární megaureter (10 min)
6. L. Kavalcová: Invaginace v dětském věku (10 min)
Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
předseda

Akce jsou zařazeny do systému celoživotního vzdělávání ve smyslu SP ČLK č. 16/2007. (2 kredity), KVVOPZ ve smyslu vyhlášky č.4/2010 Sb. (1 kredit) a ČAS ve smyslu vyhlášky MZ 321/2008 Sb. (1 kredit). Aktivní účast je hodnocena dále dle příslušných předpisů.

**Strouhal E, Vachala B,
Vymazalová H.**
**LÉKAŘSTVÍ
STARÝCH EGYPTANŮ
I. STAROEGYPTSKÁ
CHIRURGIE, PÉČE
O ŽENU A DÍTĚ**

*Praha: Academia 2010, 239 s. ISBN
978-80-200-1865-6.*

Čtenáři se dostává do rukou významné dílo psané vysoce erudovanými odborníky a znalci starověkého Egypta. Autoři jsou vzdělaní v medicíně, archeologii, antropologii a paleopatologii (E. Strouhal, zakladatel paleopatologie), v egyptologii a arabštině.

První kniha o lékařství starých Egyptanů je věnována chirurgii, gynekologii a pediatrii ve starověkém Egyptě. Druhý svazek bude pojednávat o staroegyptské interně, třetí o lékařích, nemocích a léčení. Dodejme hned, že jde o originální dílo ve světové literatuře, jež na základě vlastního bádání a literárních údajů předkládá čtenáři pozoruhodné údaje o staroegyptských zdravotnících a jejich pacientech i o charakteru chorob a diagnostických léčebných i preventivních možnostech a praktikách.

Již úvodní stať je impozantní přehled 10 papyrových svitků egyptských lékařů, kterým nás autoři uvádějí do zachovaných lékařských dokumentů. Poznanky z chirurgie zachycují zejména papyrus Smithův a Ebersův. Autoři z nich uvádějí řadu neobyčejně zajímavých podrobností. Chirurgické zákroky se nejčastěji týkají válečných traumat a úrazů při stavbách.

Po všeobecné úvodní části následují jednotlivé kazuistiky ze Smithova papyru. Je uvedeno celkem 48 případů, zejména poranění obličeje, krku, obratlů, klíční kosti, paže, hrudníku (nepenetrující, penetrující, zející v různé lokalizaci a s různými projevy a způsoby

léčení). Z Ebersova papyru je uvedeno 16 kazuistik s převahou různých nádorů.

K jednotlivým kazuistikám je pak podán vysvětlující doplněk z odborného aktuálního hlediska. Cenná je i obrazová dokumentace. Je zdůrazněna výborná pozorovací a palpační schopnost egyptských lékařů, stanovování prognózy a léčebných postupů. Svoje teoretické znalosti získávali lékaři studiem v „knihovnách a písárnách“ a praktické schopnosti ze zkušeností za dohledu starších lékařů. Učili se používat různé chirurgické nástroje – jako např. špachtle, háčky, lžičky, nože, kleště, nádoby.

V léčbě byly populární různé léčivé směsi zahrnující přísady nerostného, rostlinného a živočišného původu. Měly mnohostranný účinek od tlumení bolesti, zastavení krvácení až po účinky diuretické a projímavé. Některé z nich se používají dodnes. Kromě těchto působků se užívaly i alkoholické nápoje, zejména pivo a víno, a také mák, dovážený sem z Mezopotámie. Získávalo se z něho opium.

Rovněž potírání infekce nebylo dostatečné. Nejčastějším prostředkem byl med (se slabým baktericidním účinkem).

Otázka častosti trepanací lební kosti není zcela vyřešena. Autoři se domnívají, že šlo o výjimečný zákrok, určitě méně častý, než se obecně i v literatuře soudí. Amputace končetin a pohlavních údů se prováděly posmrtně u padlých vojáků kvůli statistice zemřelých.

Druhá část první knihy je věnována péči o ženu a dítě. Této medicínské oblasti je věnováno několik lékařských textů z Ebersova a Smithova papyru. Texty se týkají různých aspektů fyziologie a patologie početí, těhotenství, porodu až po diagnostiku a léčbu pediatrikou. I pro tuto gynekologicko-pediatrikou část jsou uvedeny léčivé prostředky nerostného, živočišného a nejčastěji rost-

linného původu. Jde o celou řadu prostředků – od těch, které mají víceméně racionální účinek (oddenky nebo hlízy rostlin, len, pískovce, komonice lékařská, koriandr, kmín, blín, skočec, akácie, myrta, cedrový olej, datle, cibule, česnek, víno atd.), až po ty, které mají magickou moc, např. peří černých vlaštovek, chlupy osla nebo uvařená myš.

I v této části následují četné stručné příklady a poté vysvětlení z pohledu dnešní medicíny. Ženě obecně se ve staroegyptské společnosti dostávalo velké úcty jako manželce a udržitelce rodu. Četná a dochovaná jsou zobrazení krásných žen, spoře oděných. Ženy rodily nezřídka tři a více dětí. Novorozenecká a kojenecká úmrtnost byly vysoké. Tehdy se ovšem průměrná délka života pohybovala v chudých vrstvách mezi 20–25 lety, u bohatých mezi 30–35 lety. Ženské lékařství bylo doménou žen a asi existovaly i zkušené porodní báby. Zvláštní pozornost je věnována těhotenství a porodu, ale také způsobům zabránění početí (pochybnými metodami). I tato část díla je bohatě dokumentována obrázky, malbami a skicami s bohatou literaturou s významným počtem publikací autorů knihy a dalších českých autorů.

Knihy má 239 stran. Vytisklo ji nakladatelství Avicenum v roce 2010. Celé dílo nejlépe vystihuje závěrečné shrnutí autorů: „Lékařství starého Egypta sahá svými kořeny do 3. tisíciletí před Kristem a představuje epochální památku, součást kulturního dědictví lidstva, jež nemá ve své době srovnatelnou dobu.“

Rád končím s gratulací autorům i s doporučením: Přečtěte si ji. Opravdu stojí za to. Je to totiž historické, vědecké a umělecké svědectví dávných časů naší krásné profese.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč, barevné strany 2000 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z www.cls.cz – adresa: http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc. Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakci posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www](http://www.cls.cz) stránce (adresa http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc) naleznou autoři i prohlášení autorů, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu NTS. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odborníci na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v Čas Lék čes 2000; 139(1): 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb pošlete na adresu vedoucího redaktora (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte! Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. Korektury vracejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international d'unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte. Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Odkaz na číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). Autor je povinen zavbit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

V průvodním dopisu při zaslání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, které obrázky mají být barevné, a na výše uvedenou adresu NTS zaslat písemný souhlas s platbou. Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, autoři hradí z vlastních zdrojů (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tři až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (tezaurus MeSH).

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.

Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4), na internetu (5):

1. Dominik J, Záček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiocirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. Jiskra J. Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Štítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.

3. Dunovský J. Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.

4. Goetz P, et al. Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. Čas Lék čes 2008; 147: 159–161.

5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?no-de=43>

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení zašlete NTS spolu s prohlášením autorů (viz výše).

ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocnicí či protokolová čísla. U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci sčítány, budou drženy v tajnosti.

PRÁVO K UVEŘEJNĚNÝM PŘÍSPĚVKŮM

Česká lékařská společnost má k uveřejněným příspěvkům výlučné nakladatelské právo. Za informování autorů v tomto smyslu zodpovídá vedoucí redaktor.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUÁLNÍ TÉMA, PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK, FARMAKOTERAPIE, KAZUISTIKA, SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Souhrn: česky a anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Strukturovaný abstrakt: česky a anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce.

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti. Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text – metody – výsledky – diskuze – seznam použitých zkratek – literatura.

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakcí přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a případných úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKUZE

Titulní strana: krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

Vlastní text

Adresa pro korespondenci: celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznamem použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijatí práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.

Redakce nepřijme práce: které neodpovídají uvedeným požadavkům; které byly nepříznivě posouzeny recenzenty; jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala; není-li v záměru redakce a posílání časopisu danou problematiku publikovat; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Srobarova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: horak@fnkv.cz

Instructions to the Authors of the Journal of Czech Physicians

Journal of Czech Physicians charges publication of articles with a dedication to a grant or otherwise supported research and development from the public sources. One page of the black-white journal page costs 1800 CZK, the colour page 2000 CZK, including VAT which can be drawn from the specified public sources.

If authors wish to publish the grant support, research plan support, etc., they should send a written order (available at address: http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) to the address: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, Marcela Havlíková (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz). The invoice will be send with the proofs; the tax certificate will be send after the issue is printed. Manuscripts with the dedication but without the accompanying order will be evaluated by the editorial board, but the author will be notified about the obligation to send the order. If publisher does receive the order, the dedication will be erased during proofreading.

At the same www page (http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych?&confirm_rules=1) authors can find **Authors' statement** which should be signed by all authors and send to the address of the publisher. **Authors' statement** should be attached to each scientific article.

JOURNAL OF CZECH PHYSICIANS

Is published by the Czech Medical Association of Jan Evangelista Purkyně. It is a multidisciplinary journal, strictly scientific which brings review articles and original contributions from all fields of medicine. It also brings information on the meetings, congresses, abstracts, book reviews, chapters from the history of medicine, personal information, casuistics, articles about the pre- and postgraduate medical education, answers for specialized questions of readers etc.

This Instructions for Authors are in accordance with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (3rd revision, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – published in full translation in *Cas Lék Čes* 2000; 139(1): 31.

GENERAL REQUIREMENTS FOR THE LAYOUT OF THE MANUSCRIPT

Accepted for publication in the Journal of Czech Physicians can be only the **manuscript not simultaneously being considered by other journals**. Exception is the abstract from scientific conferences.

Manuscript should be submitted only in an electronic form. Files larger than 5 Mb should be mailed to the Editor in Chief (address see below) using an electronic medium. Electronic text should not be graphically formatted. Along with e-mail address of the corresponding author, the phone number should be added.

During proofreading authors cannot change or extend the text. **The corrected proofs should be send immediately (not later than the 8th day) back to the Editorial Office.** Retarded proofs cannot be considered.

UNITS OF MEASUREMENT

Results of the chemical, physical and clinical examination should be reported in SI form units (Système international d'Unités). Values of the heart rate, temperature, and blood pressure can be reported in conventional units.

NAMES OF DRUGS

Drugs should be referred to by their brand names along with their generic names.

ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

When an abbreviation is first used, the word in full, followed by the abbreviation in parentheses should be given. Avoid using abbreviations in the title and abstract. Alphabetical list of abbreviations along with their explanation should be given at the end of manuscript.

TABLES

Extensive tables with many data will not be accepted. Include table title, footnotes and symbols of statistical evaluation. Tables should be numbered and the number should be referred in the corresponding part of the text.

FIGURES

Illustrations and photographs should reach the professional level. **Line drawings, photos and instrument outputs are acceptable only in file formats: TIF, EPS, JPG, and graphs from the Excel program processed for single-coloured print.** To preserve the quality, figures in JPG format should be of the highest resolution (the best is the compression rate 10-12). Titles of figure files should root from the author's name and the figure number (e.g. MACEK1.tif). **Names and initials of the referred patients have to be erased. Figures (graphs) should be numbered** and the number should be referred in the corresponding part of the text.

In the accompanying letter to the Editor in Chief, author has to state which figures should be in colour and for the above given Editor's address the written consent with the payment must be send. **Colour pages**, regardless how many figures they include, **must be covered by authors** (2000 Kc for a single printing page). The exact address of the payer should be included and payers of the physical or legal entity have to include their personal or VAT identification number. Figures not fulfilling the requirements will be published in blacked-white mode.

KEY WORDS

Three to ten key words for indexing purposes should be supplied below the abstract. Use terms/phrases taken from Index Medicus (thesaurus MeSh)

REFERENCES

Only authentic sources referred to in text can be cited. No formal references should be included. **In the text, references should be cited using Arabic numerals in parentheses in the order in which they appear.** Avoid references to abstracts, unpublished data and personal communications. Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for the correct text citation.

Examples of reference styles: from a book (1), chapter in a book (2), proceedings (3), journal article (4), online article (5).

1. **Dominik J, Záček P.** Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiologii) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. **Jiskra J.** Autoimunitní polyorgánové syndromy. In: Límanová Z, et al. Trendy soudobé endokrinologie, Stítná žláza. Praha: Galén 2006; 227–237.

3. **Dunovský J.** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.

4. **Goetz P, et al.** Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. *Čas Lék Čes* 2008;147: 159–161.

5. **Horák J.** Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>

THE USE OF FOREIGN MATERIAL

Material (diagrams, figures, graphs) taken from another sources/publications can appear only with a written consent of the author/publisher who is in possession of the copyright (copyright ©). Ask the authors of papers in print, unpublished data or personal communications for the consent. Send their written approval to the publisher together with the Authors' statement (see above).

ETHICAL ASPECTS

To all manuscripts reporting data from studies involving human participants, approval of an appropriate institutional ethics committee must be added. **In the presented material names, initials of patients, hospital or protocol numbers should be avoided.** When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed or include the statutory declaration on the institutional review body's approval

CONFLICT OF INTEREST

Author must disclose any funding from a company whose products were used in the study. Authors of the review articles on pharmacotherapy are expected not to have any financial interests (or a concurrency) in the company whose products are referred. All information provided to the Editors will be kept confidential.

REQUIREMENTS FOR MANUSKRIP FORMATS

CURRENT TOPICS, REVIEW ARTICLE, PHARMACOTHERAPY, CASUISTICS, SPECIAL CONTRIBUTIONS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Summary: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, no internal division, should be followed by 3 to 10 key words.

Text of the article – list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

ORIGINAL ARTICLE, EXAMINATION METHODS

Title page: short concise name of the article, full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Structured abstract: identical Czech and English versions, maximal extend 200 words, with the following headings:

Objective: 2 to 4 sentences providing the context or background for the study, 2 to 3 sentences characterizing the aim of the study

Methods and results: characteristics of the studied cohort, methods used, principal results expressed in the numeric form, the level of significance

Conclusions: should include an evaluation of the study and areas for further research

Key words: 3 to 10.

Text of the article – methods – results – discussion - list of abbreviations – references.

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IMPORTANT NOTICE

Since January 1, 2008 Editorial board will accept all manuscripts of the primary studies type and examination methods only with English translation supplied by the author. English manuscript should follow the requests of reviewers similarly as the Czech version and after the editorial procedure and corrections it will be published in the English version of the journal at Internet. Editors do not provide translations but they reserve the right to return translations of the inferior quality for revision.

INFORMATION FROM CONGRESSES, HISTORY OF MEDICINE, LETTERS TO THE EDITOR, DISCUSSION

Title page: short concise name of the article; full name of author/authors; institutional affiliations, city and country.

Text of the article

Address of the corresponding author: full name and titles, address, fax number, e-mail address.

IN ALL MANUSCRIPT CRIPTFORMATS

In all types of manuscripts after the references information on the grant support (full name of the agency, number of the project) should be given together with the full address of the affiliate institution and home, and personal identification number.

Each manuscript is evaluated by the editorial board and reviewed by two expert reviewers. Not accepted manuscripts are commonly returned within 3 months.

Editors can refuse the manuscript that does not correspond to the published instructions; those negatively reviewed; when editors recently accepted or published another manuscript in the same topics; if the studied subject does not meet the aims of the Journal or editors.

All manuscripts meeting the given requirements should be send for the address of the Editor in Chief:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: horak@fnkv.cz

Laureáti Nobelovy ceny

V roce 1966 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu dva severoameričtí průkopníci onkologie – Francis Peyton Rous a Charles Brenton Huggins.

CHARLES BRENTON HUGGINS

(1901–1997)

Narodil se 22. září 1901 v Halifaxu na pobřeží kanadské provincie Nové Skotsko jako starší syn lékárníka Charlese Edwarda Hugginse a jeho ženy Bessie rozené Spencerové. Po tříletém studiu na Akádijské univerzitě v nedalekém městečku Wolfville dosáhl v roce 1920 bakalauraátu svobodných umění, načež odešel do USA na Harvardovu univerzitu, kde v roce 1924 získal doktorát medicíny. Pak pracoval na chirurgické klinice Michiganské univerzity v Ann Arboru uprostřed oblasti endemické strumy a své první práce publikoval s průkopníkem chirurgie štítné žlázy Frederickem Amasou Collerem (Tuberculosis of the Thyroid Gland: A Review of the Literature and Report of Five New Cases. *Ann Surg* 1926; 84: 804–820; s Collerem. Effect of Hyperthyroidism upon Diabetes Mellitus: Striking Improvement in Diabetes Mellitus from Thyroidectomy. *Ann Surg* 1927; 86: 877–884; s Collerem).

Dne 10. července 1927 se Charles oženil se zdravotní sestrou z Michiganské univerzity Margaret Wellmanovou, přestěhoval se s ní do Chicaga a ubytoval se ve čtvrti Hyde Park poblíž svého nového působiště na chirurgické klinice právě otvírané univerzitní Nemocnice Alberta Merritta Billingse, kam byl přijat jako „research fellow.“ Zakládající přednost kliniky Dallas Burton Phemister, výtečný chirurg a učitel s těžištěm zájmu v chorobách kostí a kloubů, autor „Phemisterova štěpu,“ první úspěšné resekce jícnu pro karcinom a průkopnických studií tvorby žlučových kamenů, objevitel potřeby krevní náhrady při chirurgickém šoku a také objevitel heterotopické osteogenezy v močových cestách u člověka, doporučil Hugginsovi, aby se věnoval urologické chirurgii. Charles neměl v tomto oboru dosud žádné zkušenosti, ale koupil si učebnici a za tři týdny ji znal zpaměti.

Když ho potom k výcviku v klinické urologii vyslal Phemister v roce 1930 do Evropy, putoval Huggins nadšeně nejprve do Biologického ústavu císaře Vílema v Berlíně-Dahlemu, kde Otto Heinrich Warburg krátce předtím z kvasinkových kultur izoloval nukleotidy. Mladému biochemiku Franku Dickensovi tam Charles položil zvědavou otázku, proč se květovná tkáň nachází zrovna v kostních dutinách, a Dickens mu poradil, aby se obrátil na Sira Roberta Robisona, který nedávno z kvasinek izoloval glukóza-6-fosfát a oxidoval jej na 6-fosfoglukonovou kyselinu a kte-

rá také předpověděl vysokou koncentraci alkalické fosfatázy v rostoucí kosti. Charles poslal Robisonovi blahopřání k čerstvému členství v Královské společnosti, obratem dostal pozvání a několik měsíců pak v biochemické laboratoři Listerova ústavu v Londýně studoval fosfatové estery a fosfatázy, přičemž **objevil indukci heterotopické osteogeneze uroelem** v autotransplantátu (The Phosphatase Activity of Transplants of the Epithelium of the Urinary Bladder to the Abdominal Wall Producing Heterotopic Ossification. *Biochem J* 1931; 25: 728–732). V Chicagu pokračoval v tomto výzkumu (The Formation of Bone under the Influence of Epithelium of the Urinary Tract. *Arch Surg* 1931; 22: 377–408) a později **objevil indukci heterotopické osteogeneze epitelem žlučníku** (The Function of the Gall Bladder Epithelium as an Osteogenic Stimulus and the Physiological Differentiation of Connective Tissue. *J Exp Med* 1933; 58: 393–400; se Sammetem).

Jako první pak **prováděl kvantitativní chemický rozbor sekretů vývodných cest pohlavních** (Chemical Observations on Fluids of the Seminal Tract: I. Inorganic Phosphorus, Calcium, Non-protein Nitrogen and Glucose Content of Semen and of Seminal Vesicle, Prostate and Spermatocele Fluids in Man. *Am J Physiol* 1933; 103: 574–581; s Johnsonem). V roce 1933 získal hodnost „associate professor“ a občanství Spojených států amerických, o tři roky později byl jmenován řádným profesorem. Zabýval se změnami kostní dřevě pod různými vlivy a **objevil přeměnu žluté dřevě distálních kostí v červenou působením místně zvýšené teploty** (Changes in Outlying Bone Marrow Accompanying a Local Increase of Temperature within Physiological Limits. *J Exp Med* 1936; 64: 253–274; s Blocksonem).

V letech 1936–1938 nacházeli Alexander a Ethel Gutmanovi zvýšenou hladinu kyselých fosfatázy při tehdy ještě neprobádané rakovině prostaty i při jejích metastázách. Výzkum Gutmanových podnítil řadu prací o prostatě, v nichž Huggins u mužů **prokázal, že kastrace snižuje výšku epiteliálních buněk v normální prostatické tkáni**, dále u psů **prokázal, že testosteron podněcuje a dietylstilbestrol tlumí sekreční aktivitu normální i hyperplastické prostaty** a takto **prokázal kompetitivní antagonismus mezi mužskými a ženskými hormony** (Quantitative Studies of Prostatic Secretion: I. Characteristics of the Normal Secretion; the Influence of Thyroid, Suprarenal, and Testis Extirpation and Androgen Substitution on the Prostatic Output. *J Exp Med* 1939; 70: 543–556; s Masinou, Eichelbergerovou a Whartonem. II. The Effect of Castration and of Estrogenic Injections on the Normal and on the Hyperplastic Prostate Glands of Dogs. *J*

Exp Med 1940; 72: 747–762; s Clarkem). Posléze také **prokázal aktivaci rakoviny prostaty androgeny a její útlum kastrací nebo estrogeny i v pokročilé fázi** (Studies on Prostatic Cancer: I. The Effects of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297; s Hodgesem. II. The Effects of Castration on Advanced Carcinoma of the Prostate Gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209–223; se Stevenssem a Hodgesem. III. The Effects of Fever, of Deoxycorticosterone and of Estrogen on Clinical Patients with Metastatic Carcinoma of the Prostate. *J Urol* 1941; 46: 997–1006; se Scottem a Hodgesem). Nemocným s pokročilou rakovinou prostaty začali vzápětí podávat estrogeny William P. Herbst, Walter M. Kearns, William Wishard, Richard Chute, James Kimbrough a další. Huggins tak **zahájil éru chemoterapie rakoviny**. Zároveň však propagoval i kastraci, jíž dosáhl zlepšení v 70 % případů (Effect of Orchiectomy and Irradiation on Cancer of the Prostate. *Ann Surg* 1942; 115: 1192–1200).

Po tematické odbočce k nádorům mléčné žlázy u psů (Studies on the Mammary Tumors of Dogs: I. Lactation and the Influence of Ovariectomy and Suprarenalectomy thereon. *J Exp Med* 1944; 80: 441–454; s Moulderem) se Huggins vrátil k výzkumu prostaty. V roce 1945 se studentem Williamem Wallace Scottem při předpokládaném původu maligního zvratu ve zvýšené sekreci androgenů z nadledvin **provedl první oboustrannou epinefektomii u pacienta s rakovinou prostaty** (Bilateral Adrenalectomy in Prostatic Cancer: Clinical Features and Urinary Excretion of 17-Ketosteroids and Estrogen. *Ann Surg* 1945; 122: 1031–1041; se Scottem). Zkoumal i účinky hypofyzektomie na varle a prostatu u psů (Quantitative Effects of Hypophysectomy on Testis and Prostate of Dogs. *Endocrinology* 1946; 39: 1–7; s Russellem). Nadto **vytvořil koncept chromogenních látek** – bezbarvých substancí, jasně se však zbarvujících účinkem jistých enzymů, jejichž aktivitu lze takto měřit (Chromogenic Substrates: Phenolphthalein Glucuronic Acid as Substrate for the Assay of Glucuronidase Activity. *J Biol Chem* 1946; 166: 757–772; s Tala-layem a Fishmanem).

V poválečných letech ovládla Hugginsovu pozornost rakovina prsu, tehdy už nejčastější nádorové onemocnění žen. Pojal plán vybudovat experimentální pracoviště, v němž se k jejímu výzkumu spojil vědci mnoha různých oborů. Na konci zimy roku 1950 se setkal s alabamským obchodníkem Benem Mayem a k převzetí patronátu nad tímto projektem ho přesvědčil během pěti-minutového rozhovoru, po němž prostý stisk ruky zpečetil platnost dohody na

desítky let (May byl pak pro Charlese „náš Lorenzo de Medici“). Tak Huggins na Chicagské univerzitě **založil Laboratoř Bena Maye pro výzkum rakoviny**, 1. června 1951 ji jako její přednosta otevřel a ještě téhož roku tu podobně jako před lety u prostaty **prokázal závislost na určitých hormonech u mnohých případů rakoviny prsu**, přičemž zároveň **prokázal, že odstraněním zdrojů těchto hormonů lze dosáhnout podstatného ústupu nádoru** u 30 až 40 % žen s pokročilou rakovinou prsu (Inhibition of Human Mammary and Prostatic Cancers by Adrenalectomy. *Cancer Res.* 1952; 12: 134–141; s Bergenstalem). Chirurgickou praxi tehdy už opouštěl, aby mohl všechny čas věnovat výzkumu. V roce 1961 **vyvinul experimentální model rakoviny prsu**: podáním jediné malé dávky polycyklických aromatických uhlovodíků samičkám vybraných krysích plemen vyvolal v několika týdnech u 100 % pokusných zvířat zhoubné nádory mléčných žláz, mnohé z nich hormonálně závislé. Ty pak bujely nebo ustupovaly v odpověď na změnu hormonální rovnováhy hostitele. Tento tzv. „**Hugginsův nádor**“ se brzy stal nejintenzivněji zkoumaným experimentálním modelem rakoviny prsu (Mammary Cancer Induced by a Single Feeding of Polynuclear Hydrocarbons, and Its Suppression. *Nature* 1961; 189: 204–207; s Grandovou a Brillantesovou). Model, v němž polycyklické aromatické uhlovodíky dosahovaly podobného účinku jako subletální dávka záření gama, uplatňoval čerstvý „William B. Ogden Distinguished Service Professor“ Huggins v dalších studiích mechanismu vzniku i zániku rakoviny (Induction and Extinction of Mammary Cancer. A Striking Effect of Hydrocarbons Permits Analysis of Mechanisms of Causes and Cure of Breast Cancer. *Science* 1962; 137: 257–262; s Yangem. Extinction of Experimental Mammary Cancer. I. Estradiol-17beta and Progesterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962; 48: 379–386; s Moonem a Moriem), publikovaných souběžně s klinickými poznatky o účinnosti estrogenů v pokročilých případech (Estradiol Benzoate and Progesterone in Advanced Human-breast Cancer. A Combination Found Effective in Advanced Cases. *J Am Med Assoc* 1962; 182: 632–636; s Landauem a Ehrlichem). Shledal, že ústup hormonálně závislé rakoviny člověka i zví-

řat lze vyvolat dvěma opačnými změnami hormonálního stavu: nedostatkem nezbytných hormonů a vzájemným rušením jejich účinků (Two Principles in Endocrine Therapy of Cancers: Hormone-deprival and Hormone-interference. *Proc Rudolf Virchow Med Soc City N Y* 1964; 23: 151–164).

Měl už řadu jiných cen, medailí, čestných doktorátů a čestných členství, když se „za své objevy týkající se hormonální léčby rakoviny prostaty“ v roce 1966 dělil o Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství s virologem Francisem Peytonem Rousem z New Yorku, oceněným za objev virů vyvolávajících nádory. V úvodním projevu na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1966 zdůraznil člen Nobelova výboru pro fyziologii nebo medicínu profesor Georg Klein z Královského karolinského ústavu, že Hugginsovo dílo už v celém civilizovaném světě darovalo nemocným s pokročilou rakovinou, kteří by byli pro jiné druhy léčby ztraceni, mnoho let aktivního a užitečného života. Tři dny nato pronesl Huggins nobelovskou přednášku (Endocrine-induced Regression of Cancers. Nobel Lecture, December 13, 1966. *Science* 1967; 156: 1050–1054. *Cancer Res* 1967; 27: 1925–1930). Pak už se nedočkavě těšil na návrat do ticha své laboratoře s hrstkou spolupracovníků. Potěšení z pocty se nevyrovnalo jeho vzrušení z objevování. Novinářům řekl, že cena nepatří k velkým událostem života, jakými jsou narození či smrt.

V následujících letech věnoval řadu prací indukci tvorby nádorů v dalších orgánech a indukci leukemogeneze (Induction of Leukemia and Ovarian Tumors in Mice by Pulse-doses of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Mol Pharmacol* 1968; 45: 427–434; s Uematsuem), po mnohaleté přestávce opět přispíval k objevování induktorů tvorby (růstových faktorů) chrupavky, kosti a zuboviny (Dentin Matrix Transformation: Rapid Induction of Alkaline Phosphatase and Cartilage. *Science* 1970; 167: 896–898; Formation of Bone Marrow in Fibroblast-transformation Ossicles; s Uristem) a vracel se i k otázkám přeměny kostní dřevy (A New Experimental Model for Colorectal Carcinogenesis in the Rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 726: 2212–2216; s Reddim). Uprostřed neúnavné práce ztratil v roce 1983 svou ženu Margaret, celoživotní výzkumnou spolupracovnici i redaktorku jeho vědeckých článků, s níž měl syna Charlese

Edwarda a dceru Emily. Na základě rozmanitých pokusů na 130 krysách s kolegy z italské Pisy **vypracoval model kolorektální karcinogeneze** a vyvinul chirurgickou techniku k vytvoření podkožní cékální kýly umožňující přímou injekci určitého množství lidské žluči z perkutánní biliární drenáže do krysího střeva, aby se vstřebala ve sliznici tračníku (The Business of Discovery in the Medical Sciences. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1994; 13: 59–61; s Vannuccim a Moscou).

Charles Brenton Huggins, poslední člen původní sestavy chirurgů Nemocnice Alberta Merritta Billingsse, zemřel 12. ledna 1997 doma v chicagském Hyde Parku. Nad jeho pracovním stolem v Laboratoři Bena Maye pro výzkum rakoviny zůstalo heslo: „Naší starostí je objevovat.“

LITERATURA

1. **Anonym.** Charles B. Huggins, MD, 1901–1997. Chicago: The University of Chicago Medical Center Jan 13, 1997.
2. **Anonym.** Classics in Oncology. Charles Brenton Huggins. CA: A Cancer Journal for Clinicians 1972; 22(4): 230–231.
3. **Forster RE.** Charles Brenton Huggins (22 September 1901 – 12 January 1997). *Proc Am Phil Soc* 1999; 143(2): 325–331.
4. **Huggins CB.** The Business of Discovery in the Medical Sciences. *JAMA* 1965; 194(11): 1211–1215.
5. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 967–974.
6. **Machtens S, Schultheiss D, Kuczyk M, Truss MC, Jonas U.** The History of Endocrine Therapy of Benign and Malignant Diseases of the Prostate. *World J Urol* 2000; 18(3): 222–226.
7. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 2: 975–977.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 327–328.
9. **Talalay P.** The Scientific Contributions of Charles Brenton Huggins. *JAMA* 1965; 192(13): 1137–1140.
10. **Toledo-Pereyra LH.** Discovery in Surgical Investigation: The Essence of Charles Brenton Huggins. *J Invest Surg* 2001; 14(5): 251–252.

MUDr. Pavel Čech
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz