

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144
2005, č. 5, s. 293–360
CLC EAL 144 (4)
293–360 (2005)

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

ROČNÍK 144 / 2005, č. 5

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN
Pospíšilova 13, 500 05 Hradec Králové

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická 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

OBSAH

Přehledové články

Dušek J., Tichý M., Štásek J., Bis J., Gregor J., Pudil R.,
 Vojáček J.: Ischémii modifikovaný albumin: nový marker
 ischémie myokardu 295
 Komentář Zima T. 297
 Motáň J., Křížek M., Finek J., Mukenšnabl P.: Dialyzační léčení
 a maligní onemocnění 298
 Komentář Petruželka L. 302

Původní práce

Stolz A. J., Schützner J., Lischke R., Šimonek J., Pařko P.:
 Prolongovaný únik vzduchu po plicních resekcích 304
 Komentář Homolka J. 308
 Kozák M., Šepši M., Vlašínová J.: Dlouhodobé přežívání pacientů
 s implantabilními kardiovertery – defibrilátory implantovanými
 ze sekundárně preventivních indikací 309
 Komentář Táborský M., Neužil P. 313
 Červinka P., Špaček R., Bystron M., Kvašňák M., Běhounek M.,
 Bednářová J., Herman J., Veselka J.: Distální protekce během
 primární koronární angioplastiky u nemocných
 s akutním infarktem myokardu 315

Kazuistika

Zeman K., Mrózek V., Brát R., Kučera D.: Kazuistika členů rodiny
 s mnohočetným výskytem aortální disekce 320
 Komentář Tošovský J. 324

Speciální sdělení

Nešpor K., Dragomírečká E., Csémy L.: Alkohol u seniorů 325
 Králíková E., Býma S., Cífková R., Češka R., Dvořák V.,
 Hamanová J., Horký K., Hradec J., Keller O., Konštacký S.,
 Kos S., Kostřica R., Kunešová M., Kvapil M., Langrová K.,
 Mayer O., Petrů V., Popov P., Raboch J., Rosolová H.,
 Roztočil K., Sucharda P., Vorlíček J., Widimský J.:
 Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku 327

Dějiny lékařství

Hořejší J.: Gynekologie a porodnictví – minulost, přítomnost
 a perspektivy 334

Sjezd

Brdička R.: 8. celostátní konference DNA diagnostiky s mezinárodní
 účastí, Brno 8.–9. prosince 2004 338

Osobní zprávy

..... 355

Knihy

..... 357

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

..... 358

Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty

Hlaváčková L.: Jan Evangelista Purkyně 360

CONTENTS

(No. 5, 12th May 2005) Journal of Czech Physicians

Review Articles

Dušek J., Tichý M., Štásek J., Bis J., Gregor J., Pudil R., Vojáček J.:
 Ischemia-Modified Albumin: New Marker
 of Myocardial Ischemia? 295
 Commentary Zima T. 297
 Motáň J., Křížek M., Finek J., Mukenšnabl P.: Malignancies
 in Patients on Dialysis 298
 Commentary Petruželka L. 302

Original Articles

Stolz A. J., Schützner J., Lischke R., Šimonek J., Pařko P.: Pulmonary
 Resections and Prolonged Air Leak 304
 Commentary Homolka J. 308
 Kozák M., Šepši M., Vlašínová J.: Long-lasting Survival of Patients
 with Implantable Cardioverter – Defibrillators Implanted
 from Secondary Preventive Reasons 309
 Commentary Táborský M., Neužil P. 313
 Červinka P., Špaček R., Bystron M., Kvašňák M., Běhounek M.,
 Bednářová J., Herman J., Veselka J.: Distal Protection During
 Primary Angioplasty in Patients with Acute
 Myocardial Infarction 315

Case Reports

Zeman K., Mrózek V., Brát R., Kučera D.: Casuistry of the Family
 Members with Accumulation of Aortal Dissection 320
 Commentary Tošovský J. 324

Special Articles

Nešpor K., Dragomírečká E., Csémy L.: Alcohol
 in the Elderly 325
 Králíková E., Býma S., Cífková R., Češka R., Dvořák V.,
 Hamanová J., Horký K., Hradec J., Keller O., Konštacký S.,
 Kos S., Kostřica R., Kunešová M., Kvapil M., Langrová K.,
 Mayer O., Petrů V., Popov P., Raboch J., Rosolová H.,
 Roztočil K., Sucharda P., Vorlíček J., Widimský J.:
 Recommendations for the Treatment
 of Tobacco Dependence 327

History of Medicine

Hořejší J.: Gynaecology and Obstetrics – The Past, Presence and
 Perspectives 334

Congress

Brdička R.: 8th Conference of DNA Diagnostics with International
 Participants, Brno, December 8 to 9, 2004 338

Personal News

..... 355

Books

..... 357

Instruction to Authors

..... 358

The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty

Hlaváčková L.: Jan Evangelista Purkyně 360

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
 Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

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

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4,
 ve Slovenské republice Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s., oddelenie inej formy predaja,
 Vajnorská 137, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3, tel.: 00421/244 458 821, 244 442 773, fax: 00421/244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk
 Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
 Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Spalová, e-mail: spalova@cls.cz
 Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
 tel.: 224 266 252-3, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntinszerce@cls.cz
 Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.
 Rukopis předán do výroby dne 1. 3. 2005. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské
 právo k jejich užití. Otiskuté příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah
 a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování
 v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických
 nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s.r.o.,
 U Kněžské louky 53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 956, e-mail: ntsevis@ntsevis.cz, internet: www.ntsevis.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Ischémií modifikovaný albumin: nový marker ischémie myokardu

Dušek J., ¹Tichý M., Štásek J., Bis J., ²Gregor J., Pudil R., Vojáček J.

¹I. interní klinika FN, Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN, Hradec Králové

²Plicní klinika FN, Hradec Králové

SOUHRN

Vyšetření vazby albuminu-kobaltu (The Albumin-Cobalt Binding Test – ACB) je kvantitativní in vitro test k detekci albuminu modifikovaného ischémií (ischemia modified albumin) v lidském séru založený na měření vazebné kapacity albuminu. Jedná se o ukazatel, který je vedle EKG a stanovení srdečních troponinů určený k rychlé stratifikaci nemocných vyšetřovaných pro akutní bolest na hrudi suspektní z koronární etiologie. Jeho význam je spatřován zvláště u skupiny nemocných v nízkém riziku ICHS s bolestí na hrudi se suspektní myokardiální ischémií s negativním nebo nedignostickým EKG a negativním výsledkem stanovení srdečních troponinů. Právě zde by tento marker mohl posloužit jako pomocný ukazatel k rozhodnutí, zda nemocného propustit domů, nebo ho hospitalizovat a dále podrobně vyšetřovat.

Klíčová slova: ischémií modifikovaný albumin, ischémie myokardu.

SUMMARY

Dušek J., Tichý M., Štásek J. et al.: Ischemia-Modified Albumin: New Marker of Myocardial Ischemia?

The Albumin Cobalt Binding Test is a quantitative in vitro diagnostic test used on human serum that detects Ischemia-Modified Albumin by measuring the cobalt binding capacity of albumin in human serum. Ischemia modified albumin is intended for use in conjunction with ECG and cardiac troponin as an aid to short term risk stratification of patients presenting with chest pain suggestive of cardiac origin. Thus, in patients with chest pain or equivalent symptoms suggestive of cardiac origin, with non-diagnostic ECG and normal troponin, a negative IMA can be used as an aid to rule out acute coronary syndrome (ACS) in low risk patients.

Key words: ischemia modified albumin, myocardial ischemia.

Du.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 295–297.

Zavedení srdečních troponinů do klinické praxe vedlo k zásadnímu pokroku v diagnostice, stratifikaci rizika a léčbě pacientů přicházejících k lékaři s bolestí na hrudi suspektní z akutního koronárního syndromu. U pacientů bez přítomnosti nekrózy myokardu však potvrzení či vyloučení ischémie myokardu představuje i nadále zásadní problém. Dochází tak i přes nesporné pokroky v diagnostice myokardiálního postižení ke zbytečným hospitalizačním nemocných s bolestí na hrudi benigní extrakardiální etiologie, a naopak nemocní s myokardiální ischémií bez momentálně zachyceného vzestupu hladiny troponinu jsou často propouštěni domů, aniž by byli adekvátně léčeni a dispenzarizováni. S touto praxí jsou samozřejmě spojeny i vysoké požadavky na materiální a lidské zdroje.

Hlavní diagnostický problém představují nemocní, kteří se dostaví k lékaři s bolestí na hrudi charakteru stenokardie, mají normální nebo nedignostické EKG a negativní výsledek vyšetření srdečních troponinů. Právě pro tyto nemocné by mohlo mít zavedení stanovení ischémií modifikovaného albuminu do praxe největší přínos.

Vyšetření albuminu modifikovaného ischémií (ischemia modified albumin – IMA) měřené vyšetřením vazby albuminu-kobaltu (The Albumin-Cobalt Binding Test – ACB) bylo navrženo jako nový standardní marker tranzitorní ischémie myokardu. Tento mar-

ker byl objeven na začátku devadesátých let dvacátého století a v únoru 2003 schválen FDA jako první marker myokardiální ischémie (1).

Za fyziologických podmínek se N-terminální část lidského albuminu dokáže silně vázat na stopové prvky, jako je kobalt, měď a nikl (2). Za tuto vazbu jsou zodpovědné první tři aminokyseliny Asp-Ala-His. K vývoji tohoto testu vedl poznatek, že při ischémií dochází u albuminu v cirkulaci ke strukturálním změnám na místě N-terminální části, což má za následek snížení vazebné schopnosti pro tyto kovy. Tento test tedy nepřímě měří schopnost N-terminální části lidského albuminu vázat se na exogenní kobalt Co^{II}. Předpokládá se, že změny na N-terminální části albuminu, který přijde do styku s ischemickou tkání, jsou důsledkem produkce aktivních forem kyslíku, ischémie a/nebo reperfuze, hypoxie a acidózy (3). Vlivem těchto faktorů dochází také k uvolňování mědi z ceruloplasminu a jiných proteinů, které obsahují měď. Měď je navázána albuminem, přičemž dochází ke kompetici mědi i kobaltu na stejných vazebných místech N-terminálního konce albuminu, čímž je blokováno navázání kobaltu na albumin. Také proto se pokles měření kapacity albuminu pro kobalt považuje za nejvhodnější test pro hodnocení ischémie (4).

Test ACB je kvantitativním vyšetřením založeným na principu, že nemodifikovaný normální albumin intenzivně vychytává exogenní kobalt přidávaný ke zkušebnímu médiu, zatímco IMA s menší afinitou

nedokáže vychytat tolik kobaltu jako normální albumin. Kobalt, který se nevychytá na N-terminální části albuminu, zůstává volný a reaguje se složkami zkušební média ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ + DL-dithiotreitol jako kolorimetrický indikátor a fyziologický roztok), které vykáže při kolorimetrické kvantifikaci tmavší barvu. Kolorimetrické stanovení se provádí při 505 nm (5). Po centrifugaci 1100 g je možno při -20°C sérum uchovat a před stanovením rozmrazit na pokojovou teplotu. Jako normální hodnoty jsou udávány hodnoty do 85 kU/l (6). K vzestupu IMA dochází již za několik minut od začátku ischemie a zůstává zvýšený po několik hodin. K návratu k normě dochází za 6 hodin od ischemie (7).

Při interpretaci získaných výsledků je třeba mít na paměti možnost falešné pozitivivity, se kterou se můžeme setkat u nemocných s cévní mozkovou příhodou (CMP) – vyšší vzestup u lidí s ischemickou CMP než hemoragickou. Teoreticky by mohlo dojít v vzestupu hladiny IMA i po jakékoli ischemii, což však v praxi nebylo prezentováno. V této souvislosti je zajímavá práce Appl (8), který stanovoval IMA u závodníků po doběhnutí maratónského běhu. U všech běžců došlo k signifikantnímu vzestupu IMA, ale pouze u 63 % z nich nad horní hranici normy. Falešně pozitivní hodnota IMA by mohla být také získána u 1–3 % lidí s delecí defektem N-terminálního konce albuminu. Je popisováno, že vyšší hodnota IMA může být také u nemocných s aktivním karcinomem, bakteriálním nebo virovým infektem a v konečném stadiu renálního selhání a jaterní cirhózy.

V některých situacích může být naopak velmi vysoká senzitivita ischemií modifikovaného albuminu nevýhodou – nelze např. podle něj odlišit infarkt myokardu s nekrozou od přechodné ischemie při angině pectoris bez nekrozy myokardu.

Hlavní přínos stanovení IMA je tedy spatřován v diagnostice akutních koronárních syndromů. V klinických studiích byly normální koncentrace IMA u pacientů s akutní bolestí na hrudi prediktorem následných negativních výsledků při stanovení srdečních troponinů (3, 9). Senzitivita pro záchyt akutního koronárního syndromu je udávána kolem 82 %. Pro srovnání senzitivita EKG je v této situaci udávána kolem 45 % a troponinu T kolem 20 %. Při kombinaci IMA a troponinu T dosahuje senzitivita 90 %, IMA a EKG 92 % a při kombinaci všech tří vyšetřovacích modalit dokonce 95 %. Pozitivní prediktivní hodnota IMA pro stanovení diagnózy akutního koronárního syndromu je udávána v rozmezí 73–88 % a negativní prediktivní hodnota 59–94 % (10, 11). IMA je považován vedle anamnézy, EKG a vyšetření troponinů za další ukazatel, který by měl napomoci lékaři v rozhodnutí, kterého pacienta s bolestí na hrudi je možno z ambulance bezpečně propustit domů a kterého je naopak třeba observovat a dále vyšetřovat (12). Dalšími předpokládanými možnostmi využití by mohly být například zhodnocení perioperační ischemie nebo odhad latentní ischemie při zátěžovém EKG vyšetření (13).

Je popisováno, že k elevaci hladiny ischemií modifikovaného albuminu dochází při prolongované ischemii po perkutánních koronárních intervencích (PCI). Naopak po koronarografii bez intervence ke vzestupu IMA nedochází. U pacientů podstupujících koronární angioplastiku se koncentrace IMA zvyšuje již během několika minut po přechodné ischemii balónkem a vracejí se na výchozí hodnoty do 6 hodin (6). Je popisováno, že koncentrace IMA přímo odráží počet insuflicí balónku, tlak při insuflicí a trvání insuflicí při koronární angioplastice (14). Jiní autoři však toto pozorování nepotvrzují (6). V souvislosti se stanovováním IMA u PCI je zajímavá práce Garrida (15), který porovnával vzestup IMA po PCI u pacientů s a bez přítomnosti kolaterál. U nemocných s přítomností kolaterál byl vzestup IMA po PCI statisticky významně nižší než u nemocných bez kolaterál, a to přesto, že nemocní s kolaterálami měli významně těžší postižení koronárního řečiště.

Zdá se tedy, že ischemií modifikovaný albumin by mohl do budoucna představovat slibný biochemický marker využitelný k průkazu ischemie myokardu. Jedná se o první test schopný dete-

kovat myokardiální ischemii a nikoli až nekrozu. Velkou výhodou je časný vzestup od vzniku ischemie. Otázkou zůstává specifická testu, která je však v současné době velmi obtížně zodpověditelná vzhledem k nedostatku klinicky dostupných „zlatých standardů“ pro hodnocení ischemie myokardu. Pro větší rozšíření tohoto markeru do běžné praxe bude ještě třeba potvrdit popsané vlastnosti ischemií modifikovaného albuminu ve velkých studiích, protože dosavadní data byla získána na studiích s malým počtem pacientů s velmi rozdílným designem. Teprve potom bude možné IMA definitivně zařadit do algoritmů užívaných ke stratifikaci nemocných s akutní bolestí na hrudi.

Zkratky

ACB	– vyšetření vazby albuminu-kobaltu (The Albumin-Cobalt Binding Test)
ACS	– arteria coronaria sinistra
CMP	– cévní mozková příhoda
EKG	– elektrokardiogram
FDA	– Food and Drug Administration
ICHS	– ischemická choroba srdeční
IMA	– ischemií modifikovaný albumin (ischemia modified albumin)
PCI	– perkutánní koronární intervence

LITERATURA

1. **Wu, A. H.:** The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med. Lab. Obs.*, 2003, 35, s. 36-38, 40.
2. **Bar-Or, D., Lau, E., Winkler, J. V.:** A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J. Emerg. Med.*, 2000, 19, s. 311-315.
3. **Christenson, R. H., Duh, S. H., Sanhai, W. R. et al.:** Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin. Chem.*, 2001, 47, s. 467-470.
4. **Stejskal, D., Lačňák, B., Juráková, R. et al.:** První zkušenosti se stanovením vazebné kapacity pro kobalt (ACB) v diagnostice akutního koronárního syndromu (pilotní studie). *Vnitř. Lék.*, 2004, 50, s. 734-739.
5. Albumin Cobalt Binding (ACB®) Test Reagent Pack, Roche/Hitachi MODULAR P. Návod k použití.
6. **Sinha, M. K., Gaze, D. C., Tippins, J. R. et al.:** Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2003, 107, s. 2403-2405.
7. **Bar-Or, D., Winkler, J. V., Vanbenthuyzen, K. et al.:** Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I. *Am. Heart J.*, 2001, 141, s. 985-991.
8. **Apple, F. S., Quist, H. E., Otto, A. P. et al.:** Release characteristics of Cardiac Biomarkers and Ischemia-modified Albumin as Measured by the Albumin Cobalt-binding Test after a Marathon Race. *Clin. Chem.*, 2002, 48, s. 1097-1100.
9. **Wu, A. H., Morris, D. L., Fletcher, D. R. et al.:** Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2001, 1, s. 147-151.
10. **Bhagavan, N. V., Lai, E. M., Rios, P. A. et al.:** Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 2003, 49, s. 581-585.
11. **Sinha, M. K., Roy, D., Gaze, D. C. et al.:** Role of Ischemia Modified Albumin, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronar syndromes. *Emerg. Med. J.*, 2004, 21, s. 29-34.
12. **Roy, D., Quiles, J., Aldama, G. et al.:** Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int. J. Cardiol.*, 2004, 97, s. 297-301.

13. **Stejskal, D., Lačňák, B., Juráková, R. et al.:** Vazebná kapacita albuminu pro kobalt – test pro diagnostiku myokardiální ischemie. Možné klinické využití a praktické zkušenosti. *Cor Vasa*, 2004, 46, s. 435-438.
14. **Quiles, J., Debashis, R., Gaze, D. et al.:** Relation of Ischemia-Modified Albumin (IMA) Levels Following Elective Angioplasty for Stable Angina Pectoris to Duration of Balloon-Induced Myocardial Ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 92, s. 322-324.
15. **Garrido, I. P., Roy, D., Calvino, R. et al.:** Comparison of Ischemia-Modified Albumin Levels in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Unstable Angina Pectoris With Versus Without Coronary Collaterals. *Am. J. Cardiol.*, 2004, 93, s. 88-90.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Dušek J., Tichý M., Štásek J., Bis J., Gregor J., Pudil R., Vojáček J. „Ischémií modifikovaný albumin: nový marker ischémie myokardu“

Přibližně před padesáti lety La Due se spolupracovníky publikoval v časopise *Science* (1954) možnosti použití biochemických markerů při poškození myokardu. V současné době ve standardech našich i mezinárodních společností je požadavek na vyšetřování biochemických markerů u podezření na nekrózu myokardu podmínkou *sine qua non*. Vývoj laboratorní techniky a objevování nových molekul přináší další možnosti rychlejší, specifitější diagnostiky především v počínajícím stadiu a také s možností popsání rozsahu ložiska či stratifikace rizika pro pacienta.

Za klasické markery nekrózy myokardu se považuje vyšetření myoglobinu, troponinů a aktivity/hmotnostní koncentrace izoenzymu MB kreatinkinázy – CK-MB, avšak žádný z těchto markerů není ideální. CK-MB se v malém, ale signifikantním množství vyskytuje v příčně pruhovaném svalstvu a jeho poškození může tento parametr zvýšit. Troponiny mají charakteristické bifázické uvolnění, kdy první vrchol vzniká v průběhu 24–36 hodin uvolněním z cytoplazmatického poolu a uvolnění strukturálního proteinu se objevuje 2.–4. den.

V několika posledních letech se objevují nové perspektivní markery poškození myokardu a zde je jejich stručný přehled.

Karboanhydráza III je lokalizovaná v příčně pruhovaném svalstvu a sledování poměru myoglobinu a karboanhydrázy III svědčí pro poškození myokardu. Glykogen fosforyláza se vyskytuje ve třech izoenzimech a izoenzym GP-BB se uvolňuje do cirkulace za 2–4 hodiny po poškození myokardu a mohl by být vhodným markerem při poškození myokardu v průběhu kardiologických výkonů.

Malá proteinová molekula (132 aminokyselin), kardiální protein vázající mastné kyseliny (heart fatty acid binding protein – H-FABP) je 4–8 % proteinů v cytoplazmě kardiomyocytů. Transportuje hydrofobní mastné kyseliny s dlouhým řetězcem z buněčné membrány do intracelulárních míst jejich metabolismu – mitochondriím. Uvolňuje se rychle po ischemickém poškození včetně jeho zvýšení v moči. Maximální zvýšení se objevuje okolo tří hodin po ischémii a k normálním hodnotám se koncentrace navrácí do 24 hodin.

H-FABP může být vhodným markerem pro odhad velikosti infarktu myokardu a také jeho reperfuze po infarktu myokardu.

Lehké řetězce myozinu (MLC) – typ 1 a typ 2 modulují interakci mezi aktinem a myozinem při kontrakci. Méně než 1 % MLC je v cytosolu svalových buňek a tato frakce se uvolňuje rychle do oběhu a vzhledem k velikosti molekuly je filtrována v glomerulech.

Po poškození je vrcholové koncentrace dosaženo za 3–6 hodin po vzniku bolesti.

Stanovení MLC1 může pomoci určení nekrózy myokardu, závažnosti a prognózy.

Zvýšení MLC1 bylo pozorováno také u pacientů s chronickým srdečním selháním a u pacientů s nestabilní angínou.

Článek autorů Duška J. a kol. se věnuje změnám vazebné kapacity albuminu pro kobalt, respektive i jiné kovy, která je vyvolána ischémií. Tento parametr je také někde označován jako ischémií modifikovaný albumin (IMA). Toto stanovení je možné automatizovat a poskytovat toto stanovení i ve statimovém režimu ve větších laboratořích. Otázkou ovšem zůstává úhrada tohoto vyšetření. Studie z let 2002–2004 ukazují, že tento parametr může odlišit pacienty s ischémií myokardu, avšak již hůře diskriminuje mezi pacienty s ischémií myokardu s nebo bez infarktu myokardu. IMA může být používán jako parametr perioperačního myokardiálního poškození.

Biochemické markery poškození myokardu mají nezastupitelnou roli v diagnostice a prognóze pacienta. V budoucnosti se bude objevovat řada nových markerů, některé analyty budeme opouštět (AST, LDH). Vždy však budeme muset kriticky hodnotit, čím nové analyty pomohou v diagnostické rozvaze, a na základě analýz a srovnání velkých souborů pacientů následně upravovat a modifikovat obecně platná doporučení. V současné době pro zařazení ischémií modifikovaného albuminu (IMA) do mezinárodních doporučení „ještě čas nezrál“ nebo možná již „dozrává“.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Dialyzační léčení a maligní onemocnění

Motáň J., Křížek M., ¹Fínek J., ²Mukenšnabl P.*I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň**¹Radioterapeutické a onkologické oddělení FN, Plzeň**²Šiklův ústav patologické anatomie LF UK a FN, Plzeň*

SOUHRN

Výskyt malignit u dlouhodobě dialyzovaných nemocných je vyšší než u jiných osob. Problematika malignit a dialyzačního léčení je zde zpracována z několika hledisek: A. Malignity mohou způsobit selhání ledvin (nádory močového ústrojí, von Hippel-Lindauova choroba, Wilmsův nádor, mnohočetný myelom, nádory s útlakem močových cest). B. Léčení malignit může vyústit do renálního selhání (nephrektomie, akutní rozpad nádorových buněk při chemoterapii, postiradiační fibróza, přímé toxické poškození). C. Dialyzovaní nemocní mají zvýšené riziko vzniku zhoubného onemocnění, zejména močového ústrojí, ale též faryngu a laryngu, štítné žlázy a dalších. Roli hrají: základní příčina ledvinného selhání (analgetická a Balkánská nefropatie, nefropatie z čínských bylin aj.), změněné metabolické prostředí s retencí potenciálních karcinogenů, nedostatek selenu a jiných látek, získané cysty ledvin, porušená imunita, pokles diurézy (snížený „wash-effect“) a snad vliv vlastní dialýzy (ftaláty, etylenoxid, nitrosaminy aj.) atd. D. Zvláštnosti diagnostiky malignit u nemocných v dialyzačním léčení. Je zmíněn sporný význam tzv. nádorových markerů. Aktivní pátrání po malignitách se má soustředit na močový systém, u ostatních je třeba zvážit individuální rizikový profil nemocných. E. Metod náhrady funkce ledvin lze využít při léčení nádorových chorob – léčení syndromu rozpadu nádorových buněk a hyperkalcémie dialýzou, odstraňování paraproteinů u myelomu plazmaferézou, využití postupů peritoneální dialýzy v aplikaci chemoterapie. F. Maligní onemocnění – dialyzační léčení – etické problémy. Ukončení dialyzačního léčení u progredujících malignit spojených s utrpením by mělo vycházet ze souhlasu informovaného nemocného, se zajištěním maximální paliativní terapie včetně eventuální paliativní ultrafiltrace při sklonu k plicnímu edému.

Klíčová slova: selhání ledvin, dialýza, maligní onemocnění.

SUMMARY

Motáň J., Křížek M., Fínek J., Mukenšnabl P.: Malignancies in Patients on Dialysis

Incidence of malignancies in patients on dialysis is higher than in the comparable population. The topic is discussed from different points of view: A. Malignancy as a cause of renal failure (renal and urinary tract tumors, von Hippel-Lindau disease, Wilms tumor, multiple myeloma, tumors that compress urinary tract). B. Treatment of malignancies may result in renal failure and dialysis (nephrectomy, tumor-lysis syndrome, postradiation fibrosis, direct toxic effect of chemotherapy). C. Dialyzed patients are in higher risk of malignancies, especially those of the kidney and urinary tract but also of pharynx and larynx, thyroid gland etc. The following factors may play some roles: the basic disease, (e.g. analgesic and Balcan nephropathies, China Herba nephropathy etc.), changed metabolic milieu with retention of carcinogens, deficiency of selenium and other substances, acquired renal cysts, compromised immunity, decreased "wash-effect" in oligo-anuria and possible influence of dialysis itself (contact with phthalates, ethylenoxide, nitrosamines etc.). D. Special problems in diagnostics of malignancies. Controversial validity of s.c. „tumor markers“ is mentioned. Among the causes of death in dialyzed patients cardiovascular and infectious diseases predominate. The active search for renal and urinary tract tumors should be performed. All other diagnostic procedures depend on the individual patient's risk profile. E. Methods of renal substitution are used in the treatment of malignancies (e.g. dialysis in the tumor-lysis syndrome, plasma filtration to remove paraproteins, intraperitoneal administration of chemotherapy similar to peritoneal dialysis approach). F. Malignant tumors and dialysis – some ethical problems. Withdrawal of dialysis in severely suffering patients should be approved by an informed patient and followed by maximal palliative therapy including palliative ultrafiltration if threat of lung edema occurs.

Key words: renal failure, dialysis, malignancies.

Mo.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 298–302.

V začátcích dialyzačního léčení nebylo zkoumání vztahů mezi dialýzou a zhoubnými chorobami aktuální otázkou. Přístrojů bylo málo, nemocných se selháním ledvin mnoho. Dialýzy se u nemocných s malignitami prováděly pouze výjimečně. Nedostatek dialyzačních přístrojů u nás vedl k tomu, že nádorová onemocnění (i v anamnéze) vylučovala zařazení nemocného do

dlouhodobého dialyzačního programu. S postupným rozšiřováním počtu dialyzačních lůžek se však otázka dialýzy a nádorových chorob začala přehodnocovat.

V předkládaném sdělení se chceme zamyslet nad problémem maligních onemocnění a dialyzačního léčení z několika hledisek.

MALIGNÍ ONEMOCNĚNÍ MŮŽE BÝT PŘÍČINOU SELHÁNÍ LEDVIN A NUTNOSTI DIALÝZY

Existují nádorové choroby, které mohou způsobit selhání ledvin a přivést nemocného do dialyzačního léčení.

Karcinom ledviny může vést k rozsáhlé destrukci ledviny a vynutit si nefrektomii. Pokud je funkce zbývající ledviny nízká či jde o solitární ledvinu, pak je následkem ledvinné selhání a nutnost náhrady jejich funkce. Méně často se setkáme s oboustranným renálním karcinomem nebo nádorovým postižením nejprve jedné a následně (i s odstupem více let) též druhé ledviny nebo s metastázováním do opačné ledviny. Jiným příkladem oboustranného nádorového (často mnohočetného) postižení ledvin je von Hippelova-Lindauova choroba, která je poměrně vzácným hereditárním onemocněním. Při ní bývají především hemangioblastomy CNS a retiny, často feochromocytom, asi ve 30 % renální cysty a renální karcinom, obvykle vícečetný a v obou ledvinách.

Wilmsův nádor z embryonální tkáně má též genetické pozadí a mnohdy je doprovázen dalšími anomáliemi, jako např. anirií, mentální retardací. Jde o nádor časného dětského věku. Také Wilmsův nádor může postihovat solitární ledvinu, anebo vzácně být synchronně nebo následně oboustranný.

Mnohočetný myelom patří k častým hematologickým malignitám a uvádí se, že přibližně u poloviny nemocných se nemoc projeví poškozením ledvin, které mnohdy vyústí v renální selhání s nutností dialyzačního léčení (1–4). Na poškození ledvin se podílejí nefrotoxické lehké řetězce (zejména typu lambda), hyperkalcémie, hyperurikémie, hyperviskozita krve. K progresi ledvinného poškození přispívá dehydratace a radiokontrastní látky. Někdy je selhání ledvin (a poškození i dalších orgánů a tkání) důsledkem primární (AL) amyloidózy – z ukládání přemíry zbytků lehkých řetězců ve formě amyloidové hmoty, nejčastěji při myelomu (1, 5).

Waldenstroemova choroba je vzácnější hematoonkologické onemocnění, s produkcí makroglobulinu (paraproteinu IgM), výraznou hyperviskozitou. Část paraproteinů má charakter kryoglobulinů. Přesto Waldenstroemova makroglobulinémie – na rozdíl od myelomu – vede ke chronickému selhání ledvin vzácně (1).

Další nádorová onemocnění mohou přivést nemocného na dialýzu obstrukcí vývodných cest močových s postrenálním selháním ledvin. Patří sem nádory ledvinné pánvičky a močovodů, močového měchýře, nádor prostaty. Také sem mohou prorůstati či metastázovat nádory z okolí (karcinom rekta, gynekologické malignity apod.).

LÉČENÍ MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ JE PŘÍČINOU SELHÁNÍ LEDVIN S NUTNOSTÍ DIALÝZY

K selhání ledvin s nutností dialýzy může dojít i v důsledku léčby zhoubných onemocnění.

Chirurgické léčení ve formě odstranění ledviny/ledvin při nádoru již bylo zmíněno.

Syndrom akutního rozpadu nádorových buněk (tumor-lysis syndrom – TLS). Tento syndrom je už delší dobu znám v souvislosti s agresivním léčením hematologických malignit – zejména leukémií a především v dětském věku – ale byl popsán i při léčení solidních nádorů (6). Vzácně byl pozorován také po léčení zářením například u rozsáhlých nitrobrášíňských lymfomů. Syndrom je charakterizován hyperurikémií, hyperkaliémií, hyperfosfatémií a hypokalciémií jako důsledek masivního rozpadu maligních buněk a může se manifestovat někdy již druhý den po zahájení terapie. Mortalita se uvádí až v jedné třetině případů a právě dialyzační léčení s denními dialýzami může urychlením eliminace katabolitů situaci příznivě ovlivnit (2, 6).

Postiradiační fibróza v oblasti ureterů jako komplikace radioterapie zhoubných nádorů v oblasti břicha se někdy manifestuje subrenálním blokem. Pokud se nepodaří uvolnit odtok moči (nephrostomií, stentem, operací) nebo pokud dojde k druhotné chronické pyelonefritidě, opět stav může vyústit v nutnost dialyzační terapie.

Toxické poškození ledvin mohou způsobit různá chemoterapeutika a za některých okolností vést k selhání ledvin s nutností náhrady jejich funkce.

Výrazně nefrotoxicky (a také ototoxicky) působí cisplatin. Riziko poškození ledvin závisí na dávce léku a zvyšuje se nedostatečnou hydratací. Při podávání mitomycinu byl zaznamenán vznik hemolyticko-uremického syndromu. Také metotrexát má nefrotoxické účinky. U řady dalších chemoterapeutik jejich toxicita zvyšuje v terénu snížení funkce ledvin (např. melfalan, vincristin, adriablastin, hydroxyurea aj.) (2). Cyklofosamid podávaný nemocným s Wegenerovou granulomatózou dlouhodobě kontinuálně v tabletách zvýšil riziko karcinomu močových cest během 15letého sledování (u nemocných často již v dialyzačním léčení) na 16 % (toto riziko lze významně snížit podáváním léku v bolusech a zejména nitrožilně, což ukazuje na přímou toxicitu léku). (7). Popsáno bylo i akutní selhání ledvin v souvislosti s léčením interferonem (8).

U dialyzovaných nemocných se musí počítat též s tím, že podávané léky se mohou dialýzou z těla odstraňovat. V těchto případech se doporučuje vypočtenou dávku léku podat na konci dialýzy (9).

DIALYZAČNÍ LÉČENÍ JE SPOJENO SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM VZNIKU MALIGNÍHO ONEMOCNĚNÍ

V posledních 30 letech se objevují práce, které poukazují na to, že dialyzační léčení představuje zvýšené riziko vzniku zhoubných nádorů. Největší studie sledovala 831 804 dlouhodobě dialyzovaných nemocných v USA, Evropě, Austrálii a na Novém Zélandu (10, 11). Ukázala, že relativní riziko vzniku malignity je u dialyzovaných celkově zvýšeno na 1,18 (čili asi o jednu pětinu). Výrazně vyšší je toto riziko především pro renální karcinom (až 5x) (3), uroteliální karcinom (10, 11), méně výrazně pro některé jiné malignity (12, 13). Prokázaly se také významné geografické rozdíly ve výskytu určitých druhů nádorů, které byly podmíněny specifickými faktory (např. vyšší výskyt uroteliálních nádorů v oblastech s častou analgetickou nefropatií (Austrálie) a Balkánskou nefropatií (země bývalé Jugoslávie) a požíváním některých čínských rostlinných přípravků (Tajvan) (10, 11, 14). Vyšší výskyt maligních onemocnění u dlouhodobě dialyzovaných osob (močového ústrojí, ústní dutiny, hltanu, prostaty, štítné žlázy, kůže) zaznamenala řada dalších autorů (15–18). Popsány byly i vzácněji se vyskytující nádory, např. karcinom ledviny z chromofobních buněk (19), karcinom příštítných tělísek (20, 21), Kaposiho sarkom (22) aj.

Faktory, které se mohou uplatňovat u dialyzovaných nemocných ve vzniku maligních onemocnění

1. **Základní příčina, která vedla k selhání ledvin.** Právě zde může spočívat příčina výrazných regionálních rozdílů. Byl zmíněn vyšší výskyt především uroteliálních karcinomů u nemocných dialyzovaných pro chronické selhání ledvin při analgetické nefropatii, Balkánské nefropatii a tzv. nefropatii z čínských rostlin („China Herba nephropathy“) (10, 11, 14).

2. **Dlouhodobě změněné vnitřní prostředí organismu.** V organismu dochází ke kumulaci reaktivních oxidačních produktů, různých karcinogenů – např. metabolitů tryptofanu, kyseliny glutamové, heterocyklických aminů z tabákového kouře. Je snížena schopnost reparace deoxyribonuleové kyseliny (DNK) a syntézy ribonukleové

kyseliny (RNK), může dojít k poškození genomu a stimulaci proliferace nádorových buněk (*in vitro* byl pozorován dvakrát až třikrát rychlejší růst buněk renálního karcinomu, pokud bylo normální sérum nahrazeno sérem uremickým) (23). Nagy et al. zjistili velké množství mutací v mitochondriální DNA v buňkách renálních karcinomů, které se vyvinuly u dialyzovaných nemocných (24). Vliv mohou mít i dietní faktory: Dlouhodobá restrikce ovoce a zeleniny vede ke karenci některých protektivních látek. U dialyzovaných osob je častý pokles glutathion-peroxidázy, jejíž syntéza v tubulárních buňkách ledvin vázne. Objevují se změny v hladinách stopových prvků v organizmu (25). Nedostatek selenu se dává do souvislosti s karcinomem štítné žlázy, který je u dialyzovaných rovněž častější (26).

3. *Získané mnohočetné cysty ledvin.* Během dialyzačního léčení se sice ledviny svrašťují, ale jejich buňky úplně neztrácejí proliferaci schopnost. Proliferují zejména epiteliální buňky proximálních tubulů a následně pak vznikají mnohočetné cysty. Stimulem pro tuto proliferaci je zřejmě změněné metabolické prostředí s retencí určitých látek (např. polyaminů), vliv některých růstových faktorů (VEGF – vascular endothelial growth factor) a také androgenů: tvoření cyst v insuficientních ledvinách je častější a časnější u mužů (27). Z celkového množství vzniklo 80 % karcinomů ledvin dialyzovaných nemocných u mužů se získanými mnohočetnými cystami ledvin. Tyto cysty se objevují již v predialýze (u 22 % nemocných), ale pak jich přibývá – u dialyzovaných osob byly zjištěny v 35 %, přičemž u nemocných dialyzovaných déle než 8 let se vyskytly v 92 % (28). Zajímavé je, že u polycystické choroby ledvin autosomálně dominantní je situace odlišná: Zdá se, že u těchto nemocných není výskyt renálního karcinomu vyšší než v ostatní populaci, ale nádory jsou 5x častěji oboustranné (11, 29).

4. *Snížená imunita.* Již dávno staří internisté označovali urémii za druh „přirozené imunosuprese“. U dialyzovaných nemocných je tento stav dlouhodobý. Význam porušené imunity zdůrazňuje řada autorů (10, 11, 17, 30). Ještě důležitější roli sehrává tento faktor u transplantovaných nemocných, kteří trvale užívají imunosupresivní léky.

5. *Urinary wash-effect.* Většina nemocných v dlouhodobém dialyzačním programu má oligurii nebo anurii. Snížené množství moči vede k delšímu kontaktu kancerogenní s urotemem, což hraje důležitou roli v patogenezi nádorů močového měchýře (12).

6. *Vliv vlastní dialýzy.* Při dialýze jsou nemocní vystaveni zvýšené expozici některým látkám, jako např. ftaláty, etylenoxid, dietylhxylyftalát, nitrosaminy (při hemodialýzách) a katabolity kyseliny glutamové (u nemocných v peritoneálně dialyzačním programu). Tento názor však není obecně přijat.

Shrnout poznatky o příčinách častějšího výskytu nádorových onemocnění u dlouhodobě dialyzovaných osob se pokusil Viron (7).

DIAGNOSTIKA MALIGNÍCH CHOROB U DIALYZOVANÝCH NEMOCNÝCH MÁ NĚKTERÉ SPECIFICKÉ RYSY

Vzhledem k tomu, že dialyzovaní nemocní (zejména diabetici a starší osoby) umírají daleko častěji z kardiovaskulárních a infekčních příčin, je význam aktivního vyhledávání maligních chorob u těchto nemocných sporný a je nutné přihlídnout k individuálnímu rizikovému profilu (30). Autoři se však vesměs shodují v tom, že u dialyzovaných osob je třeba vždy pátrat po nádorech močového ústrojí (13). Používají se běžné zobrazovací metody (sonografie, CT, eventuálně MRI, angiografie, izotopové metody aj.). Při pátrání po nádoru prostaty je samozřejmostí digitální vyšetření per rektum. Rozporné je vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA). Při jeho vyšších hodnotách doporučuje Sumura transrektál-

ní sonografii (18). Dialýza však může ovlivnit výsledek vyšetření PSA v séru: Nesignifikantní pokles celkového PSA (tPSA) se přisuzuje adsorpci na dialyzační membrány. Sérová hladina volného PSA (fPSA) (a také poměr fPSA/tPSA) je výrazně snížena dialýzami s použitím tzv. „high-flux“ membrán, nikoliv však dialýzami při použití tzv. „low-flux“ membrán (31). Bruun se spolupracovníky našel dokonce zvýšenou hladinu fPSA u nemocných dialyzovaných s použitím „low-flux“ membrán, zatímco u peritoneálně dialyzovaných se hladina fPSA neměnila (32). Toto je třeba vzít v úvahu při interpretaci výsledků PSA. Jinak senzitivita a specifita tzv. nádorových markerů je nejasná. Jejich sérové hladiny se při selhání ledvin obvykle zvyšují (40–90 % dialyzovaných nemocných má zvýšenou hladinu různých tzv. nádorových markerů včetně karcinoembryonálního antigenu – CEA) a někteří autoři je proto pro diagnostiku nádorových chorob u těchto nemocných považují za bezcenné (2). Vyšetření okultního krvácení ve stolici dialyzovaných nemocných může být zkruseno krvácivou diatézou a podáváním heparinu, ale při jeho pozitivitě je nutné endoskopické vyšetření. Zvýšená onkologická ostražitost je na místě při zařazování nemocných na seznam čekatelů na transplantaci ledviny („waiting list“).

DIALYZAČNÍ METODY LZE VYUŽÍT PŘI LÉČENÍ NĚKTERÝCH MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Využití hemodialýzy při léčení syndromu akutního rozpadu nádorových buněk (= tumor-lysis syndrom) již bylo zmíněno.

Pomocí hemodialýzy lze také léčit hyperkalcémií, která může ohrožovat nemocné s některými malignitami (mnohočetný myelom, kostní nádory – zejména metastatické). Pokud v těchto případech není dostatečná odpověď na rehydrataci s následným podáním furosemidu a na podání kalcitoninu, pak je hemodialýza s použitím bezkalciového dialyzačního roztoku nebo roztoku se sníženým obsahem vápníku účinnou metodou a je indikována zejména při snížené funkci ledvin (33, 34).

Plazmaferéza se používá ke snížení množství paraproteinů v plazmě při hyperviskozitním syndromu u mnohočetného myelomu a při Waldenstroemově makroglobulinémii. Doporučuje se také jako prevence myelomového postižení ledvin tam, kde výrazně narůstá koncentrace lehkých řetězců v plazmě (zejména u myelomu s lambda paraproteinémií) (5).

Peritoneální dialýza lze též využít v náhradě funkce ledvin při jejich selhání z příčin uvedených výše.

Obdobný přístup do břišní dutiny jako při peritoneální dialýze se stále častěji používá při léčení intraperitoneálních nádorů. Nejde o klasickou peritoneální dialýzu, ale využívá se schopnosti difuze některých chemoterapeutik do pobříšnice postižené nádorovým rozsevem. Je známo, že intraperitoneální podání chemoterapie vede k vysoké lokální koncentraci chemoterapeutika při nízké systémové toxicitě. Například paclitaxel byl podáván nemocným intraperitoneálně v 1000 ml peritoneálního dialyzačního roztoku nebo roztoku škrobu po pět po sobě jdoucích dnů s 23 hodinovými prodlevami v břišní dutině a byla pozorována příznivá odpověď reziduálních nádorových buněk (35). Jiní autoři podávali nemocným s žaludečním karcinomem v hypotermické celkové anestezii (32,4–34 °C) ihned po operaci 1% dialyzační roztok s mitomycinem C ohřátým na teplotu 44,4 °C. Prokázali – s výjimkou IV. stadia choroby – signifikantně delší přežívání nemocných, u nichž bylo metastatické postižení peritonea (36). Kromě roztoku glukózy nebo Ringerova roztoku s laktátem se jeví slibným použitím icodextrinu (používaného též při peritoneálních dialýzách) jako nosiče 5-fluorouracilu u nemocných s intraperitoneální karcinomatózou (37) – a v některých případech si

lčzení prováděli v domácím prostředí po 12 týdnů sami nemocní vycvičení edukačními sestrami z peritoneálně-dialyzačního programu (38).

ETICKÉ PROBLÉMY SPOJENÉ S LÉČENÍM MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ DIALÝZOU

V dnešní době ve vyspělých zemích není maligní onemocnění v anamnéze nebo v remisi kontraindikací k léčení renálního selhání dialýzou, pokud to nemocným přinese prodloužení života s dobrou kvalitou žití. Závažným problémem etickým, psycho-sociálním a i finančním je otázka zahájení či nezahájení dialyzačního léčení nebo jeho ukončení tam, kde maligní onemocnění je v progresi. Ukončení dialyzačního léčení je druhou nejčastější příčinou úmrtí nemocných s chronickým terminálním selháním ledvin v Kanadě (po kardiovaskulárních příčinách) a třetí nejčastější příčinou ve Spojených státech amerických (po kardiovaskulárních a infekčních příčinách) (39).

Ve Spojených státech amerických i v Kanadě jsou nemocní plně informováni o prognóze maligního onemocnění a jejich vůle je respektována – řádně informovaní nemocní často sami odmítnou zahájení nebo pokračování v dialýze. Někteří nemocní – zejména v USA – mají již z minulosti sepsanu vůli, do jaké míry chtějí být léčení v případě nevléčitelného onemocnění. Rozhodování o zahájení, nezahájení nebo přerušování dialýzy či plné převedení na paliativní terapii je pak snazší. U některých nemocných lze předpokládat sníženou schopnost uvažování a rozhodování (při uremické encefalopatii, vlivem léků apod.). Potom je vhodné navrhnout informovanému nemocnému terapeutický pokus o zlepšení stavu časově omezenou dobou dialyzačního léčení – s následným vyhodnocením přínosu pro nemocného. Také se stává, že nemocný s nevléčitelným – např. maligním – onemocněním se rozhodne pro ukončení dialyzačního léčení, avšak retence tekutin až plicní edém jej donutí k další proceduře, která mu uleví. V těchto případech se považuje za správné nemocnému – kromě podání morfiiových léků – poskytnout v rámci paliativní péče jednorázovou či opakovanou ultrafiltraci, aniž by byl regulérní dialyzační program obnoven (40).

Cílem dialyzačního léčení i u nemocných s maligním onemocněním je totiž umožnění života dobré kvality, nikoliv prodloužování nevládnutelného utrpení.

Zkratky

AL amyloidóza	– primární amyloidóza spojená s ukládáním lehkých řetězců
CEA	– karcinoembryonální antigen
CNS	– centrální nervový systém
CT	– výpočetní tomografie
DNK	– deoxyribonukleová kyselina
fPSA	– volný prostatický specifický antigen
IgM	– imunoglobulin M
MRI	– magnetická rezonance
PSA	– prostatický specifický antigen
RNK	– ribonukleová kyselina
TLS	– syndrom akutního rozpadu nádorových buněk (tumor-lysis syndrom)
tPSA	– celkový prostatický specifický antigen
VEGF	– vascular endothelial growth factor

LITERATURA

1. **Vaamonde, C. A., Pérez, G. O., Pardo, V.:** Dysproteinemias: Multiple Myeloma, Amyloidosis and Renal disorders. In: Schrier, R. W. Gottschalk, C. W.: Diseases of the Kidney. Vth edition, volume III. Boston Little, Brown and comp., 1993, s. 2189-2237.
2. **Pahl, M. V., Vaziri, N. D.:** Cancer. In: Daugirdas, J. T., Todd, S. I.: Handbook of Dialysis. Boston, Little, Brown and comp., 1994, s. 537-544.
3. **Sulková, S., Švára, F.:** Dialyzační léčení a malignity. In: Sulková S. et al.: Hemodialýza. Praha, Maxdorf – Jessenius, 2000, s. 460.
4. **Knudsen, L. M., Hjorth, M., Hippe, E.:** Renal failure and multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. Eur. J. Haematol., 2000, 65, s. 175-181.
5. **Klener, P.:** Amyloidóza. In: Klener P. et al.: Vnitřní lékařství. Praha, Galén, 1999, s. 385.
6. **Baekgaard, L., Sorensen, J. B.:** Acute tumor lysis syndrome in solid tumors – a case report and review of the literature. Cancer Chemother. Pharmacol., 2003, 51, s. 187-192.
7. **Viron, B.:** Le point sur ... uremie et cancer. Néphrologie, 2002, 23, s. 231-236
8. **Laboudi, A., Makdassi, R., Choukroun, G., Fournier, A.:** Acute renal failure secondary to interferon. Néphrologie, 2003, 24, s. 1871-1885.
9. **Watanabe, M., Aoki, Y., Tomita, M. et al.:** Paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. Gynecol. Oncol., 2002, 84, s. 335-338.
10. **Maisonneuve, P., Agodoa, L., Gellert, R. et al.:** Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. Lancet, 1999, 354, s. 90-91.
11. **Stewart, J. H., Buccianti, G., Agodoa, L. et al.:** Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from United States, Europe, and Australia and New Zealand. J. Am. Soc. Nephrol., 2003, 14, s. 197-207.
12. **Ou, J. H., Pan, C. C., Lin, J. S. et al.:** Transitional cell carcinoma in dialysis patients. Eur. Urol., 2000, 37, s. 90-94.
13. **Teschner, M., Garte, C., Rueckle-Lanz, H. et al.:** Inzidenz und Spektrum maligner Erkrankungen bei Dialysepatienten in Nordbayern. Dtsch. Med. Wochensh., 2002, 127, s. 2497-2502.
14. **Mason, R. G., Donaldson, D.:** Chinese herbal nephropathy and urothelial malignancy. J. R. Soc. Health, 2002, 122, s. 266-267.
15. **Li, M. K., Choy, D. K., Yip, S. K.:** Renal cell carcinoma in patients with chronic renal failure. Ann. Acad. Med. Singapore, 1999, 28, s. 512-515.
16. **Palestini, M., Lucandri, G., Sterpeti, A. et al.:** Cancer surveillance in patients receiving long-term hemodialysis. Anticancer Res., 2002, 22, s. 1305-1310.
17. **Cengiz, K.:** Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure [20-year experience]. Int. Urol., 2002, 33, s. 121-126.
18. **Sumura, M., Yokogi, H., Beppu, M., Honda, H.:** Diagnostic value of serum prostate-specific antigen in hemodialysis patients. Int. J. Urol., 2003, 10, s. 247-250.
19. **Fujimoto, K., Anai, S., Okajima, E. et al.:** Chromophobe cell renal carcinoma with acquired cystic disease of the kidney in a long-term hemodialysis patient. Int. J. Urol., 2003, 10, 99-102.
20. **Jaywardene, S., Owen, W. J., Goldsmith, D. J.:** Parathyroid carcinoma in a dialysis patient. Am. J. Kidney, 2000, 36, s. 26.
21. **Zivaljevic, V., Krgovic, K., Tatic, S. et al.:** Parathyroid cancer in a hemodialysis patient: a case report. Tumori, 2002, 88, s. 430-432.
22. **Herr, H., Kim, J. U., Kang, G. H. et al.:** Kaposi's sarcoma occurring during short-term dialysis: report of two cases. J. Korean Med. Sci., 2001, 16, s. 130-134.
23. **Malachi, T., Zevin, D., Gafter, M. et al.:** DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. Kidney Int., 1993, 44, s. 385-389.
24. **Nagy, A., Wilhelm, M., Kovacs, G.:** Mutations of mtDNA in renal cell tumours arising in end-stage renal disease. J. Pathol., 2003, 199, s. 237-242.
25. **Křížek, M.:** Některé stopové prvky a jejich vliv na kvalitu života u nemocných s chronickou renální insuficiencí. Doktorská dizertační práce, LF UK Plzeň, 1998, s. 2-106.
26. **Kallistratos, G., Evangelou, A., Seferiadis, K. et al.:** Selenium in hemodialysis: Serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. Nephron, 1985, 41, s. 217-222.
27. **Denton, M. D., Magee, C. C., Ovuworie, C. et al.:** Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. Kidney Int., 2002, 61, s. 2201-2209.
28. **Friedman, E. A., Lundin, A. P.:** Acquired Cystic Disease of the Kidney. In: Schrier, R. W., Gottschalk, C. W.: Diseases of the Kidney, Vth edition, vol. III. Boston, Little, Brown and comp., 1993, s. 3088.
29. **Merta, M.:** Vrozená onemocnění ledvin. In: Schück, O., Tesař, V., Teplan, V. et al.: Klinická nefrologie. Praha, Medprint, 1995, s. 107-120.
30. **Bargman, J. M.:** Neoplasia in dialysis patients: pathophysiology, epidemiology, and screening. Adv. Perit. Dial., 2000, 16, s. 93-96.

31. **Djavan, B., Shariat, S., Ghawidel, K. et al.:** Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio: is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis? *Urology*, 1999, 53, s. 1169-1174.
32. **Bruun, L., Bjork, T., Lilja, H. et al.:** Percent-free prostate specific antigen is elevated in men on haemodialysis or peritoneal dialysis treatment. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2003, 18, s. 598-603.
33. **Pontoriero, G., Locatelli, F., Ritz, E.:** Calcium phosphate and magnesium balance in patients with acute illness. In: Ronco, C., Bellomo, R.: *Critical Care Nephrology*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998, s. 211-216.
34. **Davidson, T. G.:** Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2001 (Suppl. 3), s. 8-15.
35. **Mohamed, F., Marchettini, P., Stuart, O. A. et al.:** A comparison of hetastarch and peritoneal dialysis solution for intraperitoneal chemotherapy delivery. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2003, 29, s. 261-265.
36. **Kim, J. Y., Bac, H. S.:** A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer*, 2001, 4, s. 27-33.
37. **McArdle, C. S., Kerr, D. J., O'Gorman, P. et al.:** Pharmacokinetic study of 5-fluorouracil in a novel dialysate solution: a long-term intraperitoneal treatment approach for advanced colorectal carcinoma. *Br. J. Cancer*, 1994, 70, s. 762-766.
38. **Young, A., Gilbert, J., Herman, M. et al.:** Intraperitoneal chemotherapy: a prolonged infusion of 5-fluorouracil using a novel carrier solution. *Br. J. Nurs.*, 1996, 5, s. 539-543.
39. **Mailloux, L. U., Bellucci, A. G., Napolitano, B.:** Death by withdrawal from dialysis: 20 years clinical experience. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1993, 3, s. 1631.
40. **Eibach, U., Schaefer, K.:** Support after discontinuation of dialysis – medical and ethical considerations. *Nephrol. Dial. Transplant* 1998, 13, s. 1154.

Podpořeno Hlavním výzkumným záměrem Karlovy univerzity v Praze – Lékařské fakulty v Plzni „Náhrada funkce ledvin dialýzou a transplantací“ č. 206032, 111400002.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Motáň J., Křížek M., Fínek J. a Muškenabl P. „Dialyzační léčení a maligní onemocnění“

Nádorová onemocnění se postupně stávají největším problémem pro zdravotnické systémy v celém světě a lze očekávat, že zhoubné nádory budou ještě více ohrožovat lidskou populaci i ve třetím tisíciletí její existence. V krátkodobém výhledu nadcházejícího čtvrtstoletí lze očekávat další dramatický nárůst nových onemocnění. Odhaduje se zdvojnásobení globální incidence čítající v současnosti kolem 10 milionů nových onemocnění ročně. Šest milionů úmrtí za rok v souvislosti nádorovým onemocněním by se tak v odstupu čtvrtstoletí mohlo přiblížit až ke 12 milionům. V roce 2015 budou nádorová onemocnění tvořit podle odhadu 55 % příčin všech úmrtí. Vědecký a medicínský obor zabývající se nádorovým onemocněním – onkologie – již dávno není samostatnou lékařskou disciplínou, ale prostupuje napříč všemi obory. S onkologicky nemocným se setkávají lékaři prakticky všech odborností. Onkologická léčba je komplexní multidisciplinární založená na týmové spolupráci specializovaných odborníků koordinovaných klinickým onkologem. Léčebný výsledek je stále více vnímán pohledem kvality života, která je v současnosti neopominutelným parametrem hodnocení. Faktor kvality života úzce souvisí s kvalitou podpůrné léčby, která se stala samostatnou onkologickou disciplínou propojující všechny léčebné modalit. Pro podpůrnou léčbu by mělo být využito všech dostupných léčebných prostředků a postupů od adekvátní antiemetické premedikace přes podporu krvetvorby až k léčbě bolesti. Dostupnost léčebných modalit by neměla být uměle omezována. Negativním příkladem nepřiměřeného omezení může být horní věková hranice pro skříninková vyšetření. Smutným příkladem minulé doby bylo vyloučení možnosti zařazení nemocných s nádorovým onemocněním do dialyzačního programu. Doba, kdy nádorové onemocnění vylučovalo zařazení nemocného do dlouhodobého dialyzačního programu, naštěstí odezněla. Otázku indikace dialýzy při nádorovém onemocnění nelze považovat za okrajovou a je záslužné, že se objevila na stránkách odborného tisku. Nádorové onemocnění v anamnéze nebo v remisi není kontraindikací k léčení renálního selhání dialýzou, pokud to nemocným přinese dobrou kvalitu žití. Diagnóza nádorové choroby není důvodem k ukončení probíhající dialýzy. Stejně tak dialýza by měla být dostupná pro všechny nemocné při selhání ledvin v důsledku léčení nádorové choroby.

V možnostech současné medicíny je vyléčit s použitím všech dostupných prostředků pouze 50 % nemocných se zhoubnými nádory. U nemocných, kde nelze dosáhnout plného vyléčení, se medicína snaží nemocnému ulevit a umožnit nemocným život přijatelné kvality. Je obtížné získat důvěru nemocného v léčbu, pokud není informován o způsobu léčby včetně možných nežádoucích efektů natož není-li seznámen s diagnózou onemocnění. Skončilo období utajování diagnózy a skrývání chorobopisů před pacienty, které bylo spíše obdobím zakrývající neschopnost komunikace s nemocným a nerozhodnost a skepsi k terapeutickým možnostem. Nemocný by měl být v průběhu své nemoci podrobně informován o významu všech prováděných vyšetření a léčebných opatření. Je třeba přiměřeně oslabit diskuze o sdělování diagnózy. Diskuze by se měla více zabývat jak a kdy nemocnému sdělit prognózu onemocnění a jak tato víceméně statistická informace může ovlivnit postoj nemocného k další léčbě včetně možnosti zahájení či ukončení dialýzy.

Časný záchyt solidního nádoru dává větší pravděpodobnost trvalého vyléčení. Cílem pro budoucnost je určit rizikové skupiny pro vznik

doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN a Ústav radiační onkologie 1. LF UK a FNB
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: petruzel@vfn.cz

nádorové choroby a podrobit je zvýšenému dohledu. Transplantovaní nemocní, kteří trvale užívají imunosupresivní léky, patří do skupiny zvýšeného rizika vzniku nádorového onemocnění. Dlouhodobě dialyzovaní nemocní jsou též rizikovou skupinou. Pro tyto definované skupiny není k dispozici vyšetřovací algoritmus zvýšeného dohledu pro včasné odhalení nádorového onemocnění. Je pravděpodobné, že tento příspěvek bude podnětem k jeho vypracování.

Profylaktické použití implantabilního kardioverteru – defibrilátoru po akutním infarktu myokardu

Implantabilní kardioverter – defibrilátor (ICD) zlepšuje přežití u pacientů, kteří mají vysoké riziko fibrilace komor z různých příčin. Prezentovaná randomizovaná, multicentrická, open-label studie Defibrillator in Acute Myocard Infarction Trial (DINAMIT) zkoumá, zdali ICD představuje benefit pro nemocné v časně fázi po akutním infarktu myokardu.

V souladu s jejími závěry lze říci, že profylaktická terapie pomocí ICD nesnižuje celkovou mortalitu u vysoce rizikových pacientů, kteří právě prodělali infarkt myokardu. I když ICD snížil výskyt maligních arytmií, bylo na druhé straně zaznamenáno zvýšení mortality z nearytmických příčin. Ve studii bylo zařazeno 332

pacientů s implantovaným ICD a 342 nemocných bez ICD. Všichni prodělali v období před 6–40 dny infarkt myokardu. V ICD skupině došlo v době sledování, která činila 30±13 měsíců, ke 12 úmrtím na maligní arytmiie v porovnání s 29 úmrtími v kontrolní skupině (hazard ratio na úmrtí v ICD skupině činilo 0,42; 95% interval spolehlivosti, 0,22–0,83; P=0,009). Naopak v ICD skupině bylo 50 úmrtí na nearytmické příčiny a 29 úmrtí v kontrolní skupině (hazard ratio v ICD skupině 1,71; 95% CI; 1,11–2,76; P=0,02). V souhrnu nebyl významný rozdíl v celkové mortalitě při srovnání obou skupin, neboť ze 120 pacientů, kteří zemřeli, bylo 62 v ICD skupině a 58 v kontrolní skupině, což je statisticky nevýznamné, neboť hazard ratio v ICD skupině činil pouze 1,08 na 95% intervalu spolehlivosti, 0,76–1,55; P=0,66). Jaké je vysvětlení pro tento závěr? Nejpravděpodobnější vysvětlení zřejmě je, že nemocní

s implantovaným ICD, kteří jsou vysoce rizikováni pro úmrtí z jiných důvodů a kteří byli „ušetřeni“ smrti v důsledku maligní arytmiie, dávají tak průchod dalším příčinám smrti. Zde máme na mysli zejména selhání srdce jako pumpy. Po intervenci ICD je tedy riziko úmrtí z arytmiických příčin prostě transformováno do rizika smrti z jiných nearytmických příčin, zejména tam, kde jde o fibrilaci komor u konečného stadia srdečního selhání anebo u případů rozsáhlých infarktů myokardu.

Literatura:

Hohnloser, S. H., Kuck, K. H., Dorian, P. et al.: Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter-Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2481-2488.

O. Louthan

Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies

Přirozená antimikrobiální obrana jde především cestou neutrofilové bariéry, buněk NK a makrofágů a sekrecí peptidových molekul s antimikrobiální aktivitou. Takové molekuly jsou produkovány epitelii kůže.

V práci je to předvedeno na myši s katelidicidním defektem, která má zvýšenou susceptibilitu pro *Streptokoka*.

Katelidicin je v epidermis v podobě granul, které jsou v epitelích a také v Odlandových těliscích, kde jsou identifikovatelné i EM nebo imunoblotem. V kultuře se nacházejí v Golgim. Ve fluorescenci jsou jak buňce, tak i na jejím povrchu.

Je prokázán imunitní obranný potenciál keratinocytů, který funguje přímo lokálně skladovanými a zpracovanými antimikrobiálními peptidy.

Literatura:

Marissa, H., Bratr et al.: doi 2004, 23443.x

P. Barták

Akutní perikarditida

V 90 % případů bývá perikarditida buď virová, anebo je příčina neznámá. Diagnóza je založena na klinických kritériích spolu s typickým elektrokardiografickým nálezem a na echokardiografickém nálezem. Asi v 85 % případů lze slyšet perikardiální tření. Intenzita třecího šelestu se může velmi rychle měnit, proto je nutno pacienta opakovaně auskultovat. Třecí šelest má tři komponenty, odpovídající systole síní (má-li pacient sinusový rytmus), systole komor a fázi rychlého plnění komor během časně fáze diastoly. Trifázický pleurální šelest je slyšitelný jen u poloviny případů, bifázický u 1/3 a monofázický u zbytku případů. Přítomnost arteriální hypotenze, tachykardie, zvýšeného tlaku v krčních žilách a zejména paradoxní pulz jsou známkami srdeční tamponády. Tamponáda je přítomna jen asi v 15 % případech idiopatické perikarditidy, ale až v 60 % případů nádorové, tuberkulózní či purulentní perikarditidy. Teplota > 38 °C nebývá častá, signalizuje přítomnost purulentní perikarditidy.

EKG nálezy vykazují klasicky difúzní, proximálně konkávní elevace ST segmentů a depresi ST úseků ve fázi I vývoje onemocnění, ve fázi II dochází k normalizaci nálezů na těchto úsecích, ve fázi III se objevují negativitivy vln T a ve fázi IV se upravují i tyto vlny. Změny popsané ve fázi I se objevují asi u 80 % případů perikarditidy. Pokud jde o RTG, obraz kardiomegalie je patrný v případě, že množství výpotku přesahuje 250 ml.

Laboratorní změny: hladiny troponinu jsou zvýšeny v 35–50 % a signalizují spíše zánětlivé změny v epikardu než nekrozu myocytů. Zvýšení hladiny troponinu koresponduje s mírou elevace ST úseků. Významné zvýšení CRP a leukocytózy bývá při purulentní perikarditidě.

Echokardiografické vyšetření pomůže v případech suspekce na perikarditidu, k monitorování vývoje prokázáno onemocnění a k případné perikardiocentéze výpotku.

U pacientů s idiopatickou perikarditidou je léčba zaměřena u potlačení zánětu a bolesti. Základní jsou nesteroidní antirevmatika, bývají efektivní u 85–90 % případů. Dále lze použít acetylsalicylovou kyselinu 2–4 gramy denně,

indometacin 75–225 mg denně a ibuprofen 1600–3200 mg denně. Ibuprofen je šetrnější k zažívacímu traktu, indometacinu je třeba se vyhnout u ischemické choroby srdeční, neboť snižuje průtok koronárním řečištěm. Kolchicin se podává v dávce 0,6 mg 2x denně, lze jej kombinovat s ibuprofenem. Je vhodný u nemocných s recidivující perikarditidou.

Efekt léčby lze očekávat do několika dní. Pokud trvají obtíže, je třeba uvažovat o kortikoterapii. Častou chybou způsobující recidivy onemocnění je příliš krátká doba léčby a rychlé snížení dávek. V případě recidivy perikarditidy po příliš krátké terapii je pak často účinná aplikace vyšších dávek (1–1,5 mg prednisolonu na kg tělesné hmotnosti denně) po dobu 4 týdnů. V ostatních případech vyhrázejeme tento léčebný režim pro perikarditidu podmíněnou systémovým onemocněním pojivové tkáně.

Literatura:

Lange, R. A., Hillis, D.: Acute Pericarditis. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2195-2202.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Prolongovaný únik vzduchu po plicních resekcích

Stolz A. J., Schützner J., Lischke R., Šimonek J., Pafko P.

3. chirurgická klinika 1. LF UK a FNM, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem prospektivní studie bylo zjistit rizikové faktory prolongovaného úniku vzduchu po plicních resekcích.

Metody a výsledky. Do prospektivní studie bylo zařazeno 205 pacientů po plicních operacích. Pacienti byli operováni na naší klinice v období leden 2003 a březen 2004. Prolongovaný únik vzduchu (PAL) byl definován jako hrudní drenáž pro přetrvávající únik vzduchu trvající 7 a více dní. PAL se vyskytla u 17 (8,3 %) pacientů a trval 10,1±3,5 dní. Jako signifikantní rizikový faktor pro vznik této komplikace byla identifikována chronická obstrukční plicní nemoc (COPD) ($p<0,05$). PAL signifikantně prodlužuje dobu hospitalizace pacienta ($p<0,01$).

Závěry. Pacienti s COPD mají signifikantně vyšší riziko vzniku PAL po plicní resekcii. Mezi možnostmi snížení rizika vzniku komplikace patří šetrná disekce plicního parenchymu, použití staplerů k uvolnění mezilalokových štěrbin a aplikace perikardialních bovinních proužků na staplerové linie u rizikových pacientů.

Klíčová slova: plicní resekcce, prolongovaný únik vzduchu, chronická bronchopulmonální nemoc.

ABSTRACT

Stolz A. J., Schützner J., Lischke R. et al.: Pulmonary Resections and Prolonged Air Leak

Background. The aim of our study was to determine risk factors for prolonged air leak after pulmonary resections.

Methods and Results. Two hundred and five patients were operated at our department between January 2003 and March 2004. Prolonged air leak (PAL) was defined as an air leak lasting 7 days or more of postoperative chest tube drainage. PAL occurred in 17 (8.3 %) patients and it lasted 10.1±3.5 days. COPD remained the only variable predicted for PAL ($p<0.05$). This complication significantly prolongs the length of hospitalization ($p<0.01$).

Conclusions. COPD patients have significantly higher risk for PAL following pulmonary resection. Intraoperative prevention of the air leak requires meticulous surgical technique, stapler use and application of pericardial bovine strips.

Key words: pulmonary resection, prolonged air leak, chronic obstructive pulmonary disease.

St.

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 304–307.

Prolongovaný únik vzduchu (PAL) po plicních resekcích je jedním z limitujících faktorů včasného propuštění pacientů z chirurgických klinik. Se zlepšující se kvalitou zdravotní péče, zlepšenou anesteziologickou starostlivostí, zvýšením kvality chirurgických pomůcek, staplerů a šicího materiálu je úkolem hrudních chirurgů udělat maximum k prevenci pooperačních komplikací, které souvisejí s vlastní operační technikou. Zvýšená incidence pooperačních komplikací ovlivňuje nejen mortalitu po plicních operacích, ale zvyšuje i ekonomickou zátěž pracovišť věnujících se hrudní chirurgii.

PAL je možné považovat za docela častou pooperační komplikaci a je možné ji potencionálně předcházet. Prolongovaný únik vzduchu jsme definovali jako únik vzduchu trvající 7 a více dní po plicní resekcii. Incidence této komplikace je ve světě mezi 3–25 % u heterogenní skupiny pacientů s benigními a maligními nádory, kteří podstoupili plicní resekcii (1–5).

Cílem této práce bylo zjistit incidenci PAL na naší klinice a rovněž zjistit i možné před- a pooperační rizikové faktory, které ovlivňují a vedou k této komplikaci.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V období mezi lednem 2003 a březnem 2004 bylo provedeno 205 elektivních plicních resekcí pro benigní a maligní onemocnění. Celkem bylo provedeno 134 lobektomií, 15 bilobektomií, 45 neanatomických resekcí a 11 enukleací. Pneumonektomie, akutní plicní resekcce a explorativní torakotomie byly ze studie vyloučeny. PAL byl definován jako hrudní drenáž pro přetrvávající únik vzduchu trvající 7 a více dní. Drenáž pro přetrvávající výpotek bez úniku vzduchu byla vyřazena ze studie. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle přítomnosti této komplikace. Skupina PAL obsahovala pacienty s touto komplikací a skupina non-PAL pacienty bez této komplikace.

Mezi sledované předoperační faktory patřili: věk, pohlaví, body mass index (BMI), FEV 1 (forced expiratory volume per second), FVC (forced vital capacity, % náležitých hodnot), FEV1/ FVC. Chronická obstrukční plicní nemoc (COPD) byla definována hodnotami FEV1<70 % náležitých hodnot a FEV1/ FVC<70 % náležitých hodnot (5).

Per- a pooperační sledované parametry zahrnovaly: typ plicní resekcce, stav mezilalokových štěrbin, dobu hrudní drenáže, plicní komplikace (pneumonie, atelektáza s bronchofibroskopickým odsátím, PAL), srdeční komplikace (srdeční arytmie s medikamentózní léčbou, akutní infarkt myokardu dle EKG a enzymů) a ranné komplikace, délka hospitalizace.

Pacienti byli indikováni k plicní resekci dle standardů pro rozsah plicních resekcí dle předoperačních vyšetření (6). Všechny plicní resekce byly provedeny v selektivní plicní ventilaci anterolaterální torakotomií. Pahýl bronchu po lobektomii byl uzavřen jednotlivými stehy ve dvou vrstvách (PDS II 4/0, Ethicon), plicní žíly byly podvázány (Silon EP 3, Chirmax) a přešity pokračujícím cévním stehem (Prolen 4/0, Ethicon). Větve plicní tepny byly dvojité centrálně ligovány (Silon EP 2, Chirmax). V případě zaniklé mezilalokové štěrby byla štěrbina uvolněna lineárním staplerem (TCT 75, Ethicon) bez zesílení staplerové linie použitím hovězích perikardialních proužků. K hrudní drenáži po operaci byl používán jeden hrudní drén. Pooperační analgezie byla udržována pomocí zavedeného epiduralního katetru. Péče o hrudní drén byla standardizovaná. Po operaci byl dán hrudní drén na aktivní sání. V případě, že nebyl únik vzduchu do drénu, byl drén převeden na spádový. Po kontrole rozvinutí plic klinicky a provedení rtg plic byl drén odstraněn. V případě úniku vzduchu, prohloubení známek pneumotoraxu na rtg plic byl drén znovu napojen na aktivní sání.

Statistická data byla zpracována pomocí verze SPSS 10.0. Kategorické proměnné byly porovnány pomocí χ^2 testu. Studentův *t*-test byl použit k analýze pokračujících proměnných. Faktor s statistickou významností byl definován jako $p < 0,05$ a vysoce signifikantní jako $p < 0,01$.

VÝSLEDKY

V naší studii bylo celkem 63 žen a 142 mužů s průměrným věkem 59 let (rozmezí 21 až 80 roků). Bez pooperačních komplikací bylo 145 pacientů. U zbývajících jsme zjistili 72 pooperačních komplikací. Jeden pacient zemřel na multiorgánové selhání 27. den po levostranné horní lobektomii. PAL byl zjištěn u 17 (8,3 %) pacientů. PAL byl identifikován jako jediná komplikace u 13 pacientů. Čtyři pacienti měli hrudní drén déle než 14 dní. Všichni pacienti byli léčeni konzervativně.

Výsledky statistické analýzy mezi sledovanými skupinami pacientů jsou shrnuty v tabulce 1. Porovnáním rozdílů věku, pohlaví, neoadjuvantní terapii, BMI jsme nezjistili signifikantní rozdíly. Jako signifikantní rizikový faktor pro vznik PAL po plicní resekci jsme identifikovali COPD ($p < 0,05$). Hospitalizační doba u pacientů s PAL byla průměrně 13,3 dní (rozmezí, 9–23 dní). Tato doba hospitalizace byla signifikantně delší než u pacientů bez této komplikace (13,3 vs. 7,9 dní, $p < 0,01$).

Ke zjištění incidence prolongovaného úniku vzduchu u homogenní skupiny pacientů jsme provedli analýzu pacientů po plicní lobektomii (tab. 2). V daném období jsme provedli 134 lobektomií. Operovali jsme 39 žen a 95 mužů průměrného věku 59 let. Pro nemalobuněčný bronchogenní karcinom bylo provedeno 107 lobektomií. Šest lobektomií bylo provedeno pro plicní metastázi. Celkem 91 pacientů mělo nekomplikovaný pooperační průběh. Vyskytlo se 53 komplikací a 1 pacient zemřel. Třináct pacientů (9,7 %) mělo PAL komplikaci. Tato komplikace byla jediná u 11 pacientů. Dva

pacienti (15 %) měli kromě PAL také kardiální komplikaci. Incidence této komplikace byla podobná skupině bez PAL (19 %). Průměrná délka hrudní drenáže byla 10,4 dní, rozmezí 7–17 dní. Všichni pacienti byli léčeni konzervativně. Zde jsme nezjistili signifikantní rozdíl ve věku, pohlaví a BMI mezi sledovanými skupinami. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi typem lobektomie. Jediným rizikovým faktorem pro PAL byl u této skupiny pacientů COPD ($p = 0,047$).

Tab. 1. Porovnání pacientů bez prolongovaného úniku vzduchu (nonPAL) a s komplikací (PAL)

	non PAL	PAL	<i>p</i> value
pacienti	188	17	
pohlaví, M/Ž	127/61	15/2	NS
věk	58,3±11,04	63,3±11,3	NS
BMI	25,9±3,77	26,1±3,77	NS
neoadjuvantní chemoterapie	11	1	NS
lobektomie	121	13	NS
bilobektomie	12	3	
neanatomická resekce	55	1	
COPD/ non-COPD	32/156	7/10	<0,05
hrudní drén	3,8±0,9	10,1±3,5	<0,01
pobyt JIP	4,6±1,9	7,1±3,3	<0,01
doba hospitalizace	7,9±1,4	13,3±3,7	<0,01

Tab. 2. Porovnání pacientů s PAL a bez této komplikace (nonPAL) u plicní lobektomie

	non-PAL	PAL	<i>p</i> value
lobektomie	121	13	
pohlaví, M/Ž	84/37	11/2	NS
věk, roky (průměr ± SD)	58,6±10,7	64,7±11,6	NS
BMI (průměr ± SD)	25,6±3,6	25,9±4,2	NS
horní/střední/dolní lobektomie	69/6/46	7/1/5	NS
COPD/ non-COPD	26/95	5/8	<0,05
hrudní drenáž, dny (průměr ± SD)	4,0±0,8	10,4±3,2	<0,01
doba hospitalizace, dny (průměr ± SD)	7,9±1,4	13,7±3,9	<0,01

Tab. 3. Celkové náklady ZP (Kč) na provedení lobektomie bez komplikace a s PAL

	nonPAL	PAL	Δ	%
celkové náklady ±SD	73 974±12 816	93 194±18 573	19 220	+ 26 %
chirurgická péče	58 146	72 808	14 662	+ 25 %
anestezie	10 463	12 564	2 101	+ 20 %
histologické vyšetření	2 642	2 650	8	+ 0 %
roentgenové vyšetření	472	902	430	+ 90 %
fyzioterapie	737	1 626	889	+120 %
mikrobiologické vyšetření	458	1 235	777	+169 %
jiné	1 043	1 490	447	+ 42 %

Jiné: biochemické a hematologické vyšetření, Δ :rozdíl PAL-nonPAL

PAL po plicní resekci signifikantně prodlužuje délku pobytu na JIPu a pooperační hospitalizaci. K zjištění finančních nákladů na lobektomii bez PAL a lobektomii s PAL jsme u 10 náhodných pacientů z každé skupiny zjistili finanční účty zdravotních pojišťoven (ZP). Cílem bylo zjistit, kolik peněz jednotlivým klinikám, které se podílely na léčbě pacientů po plicní lobektomii, zaplatily ZP. Celkový účet pacienta se skládal z jednotlivých účtů provedených výkonů: 3. chirurgické kliniky, anestezii, histologie, RTG, rehabilitace, mikrobiologické vyšetření, laboratorní vyšetření (tab. 3).

U pacientů s PAL se zvýšily náklady ZP na provedení lobektomie o 19 220 Kč, tj. +26 %. Náklady anestezie rovněž stouply o 25 %, náklady na histologické vyšetření nebyly zvýšené. Zvýšil se počet rentgenových vyšetření a intenzita fyzioterapie. To se projevilo ve zvýšených nákladech těchto oborů. Je zajímavé sledovat poměr jednotlivých položek. Zdravotní pojišťovny provedenou lobektomii ohodnotily 5748 body. To odpovídá při hodnotě 1 bodu 0,89 Kč, celkové částce 5117 Kč. Chirurgický tým dostane za provedenou lobektomii dvojnásobnou částku jako za histologické vyšetření a poloviční částku vedení anestezie během operace.

DISKUZE

Práce je věnována jedné z možných a celkem častých komplikací po plicních resekcích. Otázkou je, jak definovat tuto komplikaci a stanovit pro ni časovou hranici. Většina prací, která se za posledních 10 let zabírala pojednáním o této komplikaci, určuje PAL jako únik vzduchu do hrudního drénu trvající 7 a více dní. Je to hranice stanovena pro účely porovnání mezi jednotlivými pracovišti. Tak jsme hodnotili také náš soubor pacientů.

Incidence této komplikace byla publikovaná u 1–15 % pacientů po plicní resekci. Rice a Kirby publikovali incidenci prolongovaného úniku vzduchu u 30 (15,2 %) pacientů ze souboru 197 (7). Venuta et al. sledoval výskyt této komplikace u 4 % pacientů po plicní lobektomii (8). Keagy et al. publikoval 4,3 % incidenci úniku vzduchu u 369 lobektomií (9).

Jako jeden z rizikových faktorů pro vznik PAL byla identifikována horní lobektomie (4). Předpokládá se, že je to způsobeno velkým reziduálním prostorem po provedené lobektomii a nedostatečnou apozicí viscerální a parietální pleury. To by mohlo být predispozicí k prolongovanému úniku vzduchu. Někteří autoři doporučují po provedené horní lobektomii udělat pleurální stan v horní části hemithoraxu. Považují to za bezpečnou techniku ke snížení doby hospitalizace pacientů a ke snížení finančních nákladů (8). Tato technika není na naší klinice rutinně používána.

Cerfolio v prospektivní studii aplikoval po bilobektomii 1200 ml vzduchu přes malý transdiafragmatický otvor do peritoneální dutiny. Dle jeho výsledků pneumoperitoneum po bilobektomii snižuje incidenci air leaku a zkracuje délku hospitalizace při nezvýšené morbiditě pacientů (10).

Při prolongovaném úniku vzduchu a nutnosti drenáže hemithoraxu je možné vyměnit odsávací láhve za Heimlichovu chlopeň. To umožňuje jak lepší rehabilitaci pacienta, tak možnost propustit pacienta do domácího ošetření při ambulantních kontrolách.

Věk pacientů nebyl dle studie Brunelliho identifikován jako signifikantní rizikový faktor pro vznik PAL po plicních resekcích (2). Předchozí práce 3. chirurgické kliniky FNM při porovnávání dvou věkových skupin po plicní resekci (11) také neidentifikovala věk jako rizikový faktor pro vznik PAL.

Za jeden z dalších rizikových faktorů se pokládá přítomnost pleurálních adhezí. To byl jediný společný faktor PAL pro horní a dolní lobektomii u práce Brunelliho et al. (2). Při mobilizaci plice může docházet k jejímu poškození hlavně v případech uvolňování tupě a bez kontroly zraku. Proto se v těchto případech doporučuje

velice pečlivá preparace, snaha o předcházení poškození plicního parenchymu a preferování extrapleurální disekce.

PAL je taky považován za predispozici k rozvoji dalších komplikací, hlavně plicních. Brunelli udává zvýšenou incidenci pooperační morbidity – empyem, teploty nebo bronchopneumonie. Přítomnost těchto komplikací může být podmíněná reziduálním pleurálním prostorem, hrudními drény a kontinuálním únikem vzduchu z plicního parenchymu do pleurální dutiny a spolu se špatným stavem parenchymu může vysvětlovat tuto asociaci (2). V naší studii jsme nepozorovali zvýšený výskyt jiných plicních nebo kardiálních komplikací proti skupině bez PAL.

Redukované plicní funkce jsou asociovány se zvýšenou incidencí PAL. Je to pravděpodobně způsobeno zvýšeným odporem v dýchacích cestách a patologickými změnami plicního parenchymu. Brunelli identifikoval FEV1 jako rizikový faktor vzniku PAL po horní lobektomii (2). U pacientů s plicním karcinomem může být ppoFEV1 mnohem spolehlivější indikátor preexistujícího plicního poškození, protože je méně ovlivněno velikostí nádoru, asociovanou atelektázou a současným nepoměrem ventilace a perfuze v porovnání s předoperačními parametry (12). Proto by pacienti se sníženou ppoFEV1 měli mít předoperačně dokonalou bronchodilatační přípravu a důslednou fyzioterapeutickou rehabilitaci. V naší studii byl COPD identifikován jako jediný predispozující faktor pro PAL.

PAL je komplikace, která signifikantně prodlužuje délku hospitalizace, a je povinností každého hrudního chirurga snížit riziko jejího vzniku. Prevence je v precizní technice, zachování pneumostatických principů a ve snížení poškození zbylého parenchymu na minimum. Při disekci plicního parenchymu se používá jednak elektrokoagulace a také k uvolnění zašlých mezilokových štěrbin lineární stapler. Navíc k prevenci poškození tkáně při disekci je možné použít proužky z hovězího perikardu (13). Cooper jako první publikoval použití perikardialních proužků ke snížení úniku vzduchu (14). Miller et al. publikovali prospektivní randomizovanou studii použití perikardialních proužků u anatomických a segmentálních resekcí (15). Prokázal snížení incidence PAL a snížení doby hospitalizace, pokud se použije u pacientů s rizikem vzniku PAL. V práci se věnuje také ekonomickým úsporám při snížení PAL. Náklady na provedené plicní resekce byly u skupiny s perikardialním proužkem 23 910±9943 \$ proti nákladům 28 678±5355 \$ kontrolní skupiny. Jeden perikardialní strip stojí 135 \$. Průměrně během jedné operace byly použity 3 perikardialní proužky. To dělá 400 \$ nákladů na zamezení vzniku PAL u rizikových pacientů. Použití perikardialních proužků snížilo délku hospitalizace o 1 den. Po spočítání všech nákladů od zdravotnického materiálu, léků, práce zdravotního personálu, při snížení hospitalizace o 1,4 dne uspoří 4000 \$. vyšší náklady kontrolní skupiny přičítají: 1. delší době operace kontrolní skupiny, 2. delší doba hospitalizace u non strip pacientů, 3. zvýšená doba hrudní drenáže a úniku vzduchu v této skupině. Náklady na perikardialní strip činily 1,6 % celkových nákladů péče o pacienta. Zvýšení materiálových nákladů o 1,6 % ušetří na celkových nákladech lékařské péče 16 %. Ekonomicky se použití perikardialního stripu americkým chirurgům vyplatí. V roce 1997 Wright et al. publikovali práci týkající se možnosti šetření v plicní chirurgii a to snížením doby hospitalizace (16). Průměrná cena hospitalizace pacienta s plicní lobektomií na Harvard Medical School byla v roce 1995 16 063 \$ při průměrné době hospitalizace 7 dní. V roce 1997 při hospitalizaci 6 dní činily náklady 14 792 \$. Úsporu v době hospitalizace a snížení nákladů na plicní lobektomii přičítali těmto faktorům: 1. přijetí ve stejný den operace, 2. odstranění epiduralního katetru 1 den před odstraněním hrudního drénu, 3. kontrole ranních rtg snímků při ranním hlášení, aby mohl být zvolen další adekvátní postup managementu hrudního drénu ve stejný den.

Celkové náklady ZP na plicní lobektomii byly dle naší studie 2960±513 \$ u pacientů bez PAL komplikace a 3727±743 \$ u pa-

cientů s komplikací PAL. To je nárůst o 26 %. Cena provedené lobektomie v ČR je jen 12 % ceny dle studie Millera v USA. Z analýzy celkových nákladů a taky porovnáním ohodnocení jednotlivých výkonů dle sazebníku výkonů vyplývá velká disproporce mezi jednotlivými výkony. Bude nutné najít nový konsenzus při tvorbě nového sazebníku. A to nebude jednoduché.

ZÁVĚR

Zamezit takovému poškození plicního parenchymu, který by vedl k proloupanému úniku vzduchu, by mělo být cílem každého chirurga. Zvláště to platí u COPD pacientů, kteří mají vyšší riziko vzniku PAL. Prevence je v šetrné plicní disekci, použití staplerů při uvolňování mezilalokových štěrbin. Zde se naskytá otázka použití perikardialního proužku. Na naší klinice je nepoužíváme. Další věcí je rozhodnutí, kdy provést suturu poraněného plicního parenchymu po lobektomii, když je únik vzduchu z plicního parenchymu při kontrole pod vodou. Mnoho opichových stehů může spíše situaci zhoršit a je to věcí zkušeností chirurga a jeho správného úsudku. Platí, že někdy méně je více. Další možností je použití Tachocombu na plicní tkáň nebo použití kousku interkostálního svalu na poraněný plicní parenchym.

I přes maximální úsilí se únik vzduchu po plicní resekcii objeví. Tehdy musí chirurg zvažovat mnoho faktorů. Mezi ně patří trpělivost, použití aktivního sání nebo spádové drenáže, potřeba dalších hrudní drénů, použití Heimlichove chlopně nebo nutnost reoperace pacienta. A zde se projevuje neocenitelná zkušenost hrudního chirurga.

Zkratky

BMI	– body mass index
COPD	– chronická obstrukční plicní nemoc
FEV 1	– forced expiratory volume per second
FVC	– forced vital capacity
JIP	– jednotka intenzivní péče
nonPAL	– skupina pacientů bez proloupaného úniku vzduchu
PAL	– proloupaný únik vzduchu
ppoFEV1	– předpokládané pooperační FEV1 (predicted postoperative FEV1)
SD	– směrodatná odchylka
ZP	– zdravotní pojišťovna

LITERATURA

1. **Stephan, F., Boucheseiche, S., Hollande, J. et al.:** Pulmonary complication following lung resection. *Chest*, 2000, 118, s. 1263-1270.
2. **Brunelli, A., Monteverde, M., Borrin, A. et al.:** Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, 77, s. 1205-1210.
3. **Isowa, N., Hasegawa, S., Bando, T., Wada, H.:** Preoperative risk factors for prolonged air leak following lobectomy or segmentectomy for primary lung cancer. *European J. Cardiothorac. Surg.*, 2002, 73, s. 1727-1731.
4. **Abholda, A., Liu, D., Brooks, A., Burt, M.:** Prolonged air leak following radical upper lobectomy. *Chest*, 1998, 113, s. 1507-1510.
5. **Sekine, Y., Keller, K. A., Behnia, M. et al.:** COPD may increase the incidence of refractory supraventricular arrhythmias following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. *Chest*, 2001, 120, s. 1763-1790.
6. **Bolliger, C. T., Perruchoud, A. P.:** Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur. Respir. J.*, 1998, 11, s. 198-212.
7. **Rice, T. W., Kirby, T. J.:** Prolonged air leak. *Chest Surg. Clin. North Am.*, 1992, 2, s. 803-811.
8. **Venuta, F., Rendzina, E. A., DeGiacomo, T. E.:** Techniques to reduce air leaks after pulmonary lobectomy. *European J. Cardiothorac. Surg.*, 1998, 13, s. 361-364.
9. **Keagy, B. A., Lores, M. E., Starek, P. K. et al.:** Elective pulmonary lobectomy. Factors associated with morbidity and operative mortality. *Am. Thoracic Surg.*, 1985, 40, s. 349-352.
10. **Cerfolio, R., Homan, W., Katholi, C.:** Pneumoperitoneum after concomitant resection of the right middle and lower lobes. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, 70, s. 942-947.
11. **Stolz, A. J., Schützner, J., Šimonek, J. et al.:** Comparison of postoperative complications of 60- and 70- old patients after lung surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2003, 2, s. 620-623.
12. **Cerfolio, R. J., Bass, C. S., Pask, A. H., Katholi, C. R.:** Predictors and treatment of persistent air leaks. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, 73, s. 1727-1731.
13. **Vaughn, C., Wolner, E., Dahan, M. et al.:** Prevention of air leaks after pulmonary wedge resection. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 63, s. 864-866.
14. **Cooper, J. D.:** Techniques to reduce air leaks after reduction of emphysematous lung. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994, 57, s. 1038-1039.
15. **Miller, J. I., Landreneau, R. J., Wright, C. E. et al.:** A comparative study of buttressed versus nonbuttressed staple line in pulmonary resections. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 71, s. 319-323.
16. **Wright, C., Wain, J., Triolo, H., Monture, A.:** Pulmonary lobectomy patient care pathway: A model to control cost and maintain quality. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 64, s. 299-302.

Práce byla prezentovaná na mezinárodním chirurgickém sympoziu – 58. Kostlivého deň, 3. prosince 2004 v Bratislavě.

Katalog kongresů, konferencí, symposií a přednášek

počínaje
rokem 2005

nebude vycházet ve své tradiční tištěné podobě, ale elektronicky.

Akce odborných lékařských společností a spolků ČLS JEP

najdete na adrese www.cls.cz/katalog

KOMENTÁŘ

K článku autorů Stolz A. J., Schützner J., Lischke R., Šimonek J., Pafko P. „Prolongovaný únik vzduchu po plicních resekcích“

Společnou snahou pneumologa a hrudního chirurga je léčit plicní choroby rychle, efektivně a bez komplikací. K tomuto ideálnímu stavu se snažíme přibližovat, ale pro velký počet proměnných faktorů jej pravděpodobně nikdy nedosáhneme.

Prolongovaný únik vzduchu (PÚV) (prolonged air leak, persistent air leak – PAL) je častou komplikací plicních operací, která zvyšuje morbiditu, prodlužuje hospitalizaci a zvyšuje finanční náklady na zdravotní péči (1, 2). PÚV je nejčastěji definován jako únik vzduchu z plicní sutyry po dobu delší než 7 dní (1, 3, 4–6). Jsou i publikace, kde je PÚV definován jako únik vzduchu trvajícím déle než 48 hodin (2). Četnost PÚV závisí na typu výkonu. Je nejčastější u objem redukujících plicních resekcí u heterogenního emfyzému (lung volume reduction surgery – LVRS), kde se vyskytuje u téměř u poloviny operovaných (43 %), u pneumonektomie se tato komplikace nevyskytuje vůbec (5). Vzduchotěsná sutura plíce při torakotomiích byla dříve docilována dvěma řadami stehů, nejprve pokračujícím stehem a v další vrstvě pak jednotlivými stehy. Při videoasistovaných hrudních operacích se k sutuře plicní tkáň používají staplery, které výkon urychlují, ale ne vždy je možno plicní tkáň vzduchotěsně uzavřít. U lobektomií se PÚV trvajícím déle než 7 dní vyskytuje u 10–15,6 % operovaných, jeho četnost dle literatury závisí na FEV1 a na přítomnosti pleurálních srůstů (1, 4). Při definici PÚV jako úniku vzduchu trvajícím 48 hodin a déle se tato komplikace vyskytuje u 35 % operovaných (2). V práci Stolz et al. se PÚV trvajícím 7 dní a déle vyskytl u 8,3 % souboru (134 lobektomií, 15 bilobektomií, 45 neanatomických resekcí a 11 enukleací) a jako významný rizikový faktor byla zjištěna současná chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN). Hodnoty ventilačních parametrů jako například FEV1 ale práce neuvádí. U lobektomií byl PÚV zjištěn u 9,7 % souboru, což je v souladu se světovou literaturou. Tato komplikace zvýšila finanční náklady na lobektomii v České republice o 26 %.

Jakými opatřeními lze výskyt PÚV omezit? Jsou publikovány studie, kde jsou ke snížení frekvence této komplikace používána fibrinová lepidla, proužky hovězího perikardu, svraštění plicní tkáň laserem a další postupy. Efekt těchto dodatečných postupů není nijak přesvědčivý (5). V loňském roce byla publikována studie u 12 nemocných (3x velká bulla, 4x plicní cysta, 5x plicní metastáza), u kterých byl použit nový systém, který spojuje narušenou plicní tkáň bez stehů a staplerů speciálním elektrokauterem (LigaSure Vessel Sealing System – LVSS). U takto operovaných jedinců byl PÚV pozorován v jednom případě, což je při vědomí chyby vyplývající z malého počtu výkonů stejně okolo 10 % (6).

I přes zkoušení a používání nových metod v hrudní chirurgii se bude PÚV i nadále vyskytovat. Při zvládnutí PÚV musí chirurg zvážit celou řadu postupů, jako je indikace aktivního sání, spádové drenáže, použití dalších hrudních drénů použití Heimlichovy chlopně nebo nutnost reoperace nemocného.

LITERATURA

1. Brunelli, A., Monteverde, M., Borri, A., et al.: Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 77, 2004, s. 1142-1144.
2. Lang, G., Csekeo, A., Stamatis, G., et al.: Efficacy and safety of topical application of human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoComb) for treatment of air leakage after standard lobectomy. *Eur. J. Cardiothoracic. Surg.*, 25, 2004, s. 160-166.
3. Fabian, T., Federico, J. A., Ponn, R. B.: Fibrin glue in pulmonary resection: a prospective, randomized, blinded study. *Ann. Thorac. Surg.*, 75, 2003, s. 1587-1592.
4. Gagarine, A., Urschel, J. D., Miller, J. D. et al.: Effect of fibrin glue on air leak and length of hospital stay after pulmonary lobectomy. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 44, 2003, s. 771-773.
5. Keller, C. A.: Lasers, staples, bovine pericardium, talc, glue and suction cylinders. *Chest*, 125, 2004, s. 361-363.
6. Shigemura, N., Akashi, A., Nakagiri, T. et al.: A new tissue-sealing technique using the LigaSure System for nonanatomical pulmonary resection: Preliminary results of sutureless and stapless thoracic surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 77, 2004, s. 1415-1419.

PŮVODNÍ PRÁCE

Dlouhodobé přežívání pacientů s implantabilními kardiovertery – defibrilátory implantovanými ze sekundárně preventivních indikací

Kozák M., Sepši M., Vlašínová J.
Interní kardiologická klinika FN, Brno

ABSTRAKT

Východisko. Účinnost terapie implantabilními kardiovertery – defibrilátory (ICD) je většinou posuzována podle celkové mortality pacientů s implantací kardioverteru – defibrilátoru. Cílem této studie bylo provést analýzu celkové mortality dlouhodobě sledovaných pacientů s ICD, zjistit mortalitu ve skupinách rozdělených dle hlavní diagnózy a u pacientů s ischemickou chorobou srdeční zhodnotit vliv revaskularizace myokardu.

Metody a výsledky. Sledovali jsme celkem 138 po sobě jdoucích pacientů průměrného věku $62,0 \pm 12,2$ roků (108 M, 30 Ž) s průměrnou ejekční frakcí levé komory srdce $0,38 \pm 0,14$, kterým byl pro maligní komorové arytmie implantován od X/95 do XII/02 ICD ze sekundárně preventivních důvodů. Průměrná délka sledování byla 47,35 měsíců. 99 pacientů mělo ischemickou chorobu srdeční, 16 dilatující kardiomyopatii, 5 arytmogenní dysplazii/kardiomyopatii pravé srdeční komory, 4 syndrom dlouhého QT intervalu, 1 chlopenní vadu a 13 bylo bez organického onemocnění srdce. Celková mortalita souboru byla 22 % (31 pacientů). Hlavní příčinou smrti u 84 % pacientů bylo terminální srdeční selhání. Ve sledované skupině se nevyskytla žádná náhlá srdeční smrt. Nejvyšší mortalita (27 %) byla zjištěna u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, nikdo nezemřel ve skupině bez organického onemocnění srdce. Vyšší mortalita (38 % vs. 20 %) byla ve skupině pacientů, kde nebylo možné provést revaskularizaci myokardu před implantací ICD. Jednoroční přežívání celé sledované skupiny bylo 90 %, dvouleté potom 87 %.

Závěry. Kratší přežívání pacientů s ICD bylo ve skupině s ischemickou chorobou srdeční, kde nebyla možná revaskularizace před implantací ICD.

Klíčová slova: ICD, celková mortalita, sekundární prevence.

ABSTRACT

Kozák M., Sepši M., Vlašínová J.: Long-lasting Survival of Patients with Implantable Cardioverter – Defibrillators Implanted from Secondary Preventive Reasons

Background. The effectiveness of therapy with implantable cardioverter – defibrillators is usually evaluated according to the total mortality of ICD patients. The aim of this study is to analyse the total mortality of long-term followed ICD patients and to evaluate mortality according to the main diagnosis and analyse the influence of revascularization in patients with coronary artery disease.

Methods and Results. We have observed 138 consecutive patients in mean age of 62.0 ± 12.2 year (108 M, 30 F) with mean LVEF 0.38 ± 0.14 , who had ICD implanted for malignant ventricular arrhythmias from X/95 to XII/02 from secondary preventive reasons. The mean follow-up was 47.35 months. 99 patients had coronary artery disease, 16 dilated cardiomyopathy, 5 right ventricle dysplasia, 4 LQT syndrome, 1 valvular disease and 13 pts were without structural heart disease. The total mortality of the group of patients was 22 % (31 patients). The terminal heart failure was the main cause of death in our pts – in 84 % of the cases. We had no sudden death in our group of pts. The highest mortality (27 %) was in pts with coronary artery disease, nobody died in the group of pts without structural heart disease. The higher mortality was in patients in pts where the revascularization was not possible before ICD implantation (38 % versus 20 %) One-year survival of the whole group of pts covered 90 % and two-year survival was 87 %.

Conclusions. The survival of ICD pts is shorter if coronary artery disease is present and there is no possibility to revascularize pts before ICD implantation.

Key words: ICD, total mortality, secondary prevention.

Ko.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 309–312.

Přestože od prvního popisu komorové fibrilace v experimentu na psím srdci (M. Hoffa 1849) uplynulo již 155 let (1) a od roku 1947 je známa i její terapie – defibrilace (2), zůstává komorová fibrilace hlavní příčinou náhlé srdeční smrti. V Evropě je denně vystaveno oběhové zástavě 2500 lidí a 90 % má na svědomí právě fibrilace komor (3). Individualizace rizika náhlé srdeční smrti přináší od roku 1981 do klinické praxe

novou metodu – implantaci kardioverteru-defibrilátoru (ICD) (4). Jejich efektivita v redukci celkové mortality byla prokázována nejdříve na poli sekundární prevence – u pacientů po prodělané oběhové zástavě (AVID study) (5) a posléze na poli primární prevence – u pacientů s rizikovými znaky (dysfunkce levé srdeční komory, přítomnost nesetrválých komorových tachykardií apod.), avšak bez setrvalé maligní arytmie v anamnéze

Tab. 1. Soubor pacientů

Kategorie počet N	
počet pacientů	138
medián sledování (měsíce)	47,35
<i>věk</i>	
průměr (SD)	62,0 (12,27 %)
medián	66,0
min./max.	19/83
<i>pohlaví</i>	
muži 108	(78,3 %)
ženy 30	(21,7 %)

Tab. 2. Rozsah onemocnění u pacientů s ICHS

Počet postižených tepen	n	%
1VD	10	10,1
2VD	9	9,1
3VD	22	22,2
IM	2	2,0
IM+1VD	8	8,1
IM+2 (3)VD	44	44,4
neuvedeno	4	4,0
celkem	99	100,0

Tab. 3. Revaskularizace provedená u pacientů s ICHS

Typ revaskularizace	N	%
bez revaskularizace	56	56
revaskularizace kompletní	23	23
revaskularizace nekompletní	20	20
celkem	99	100

(MADIT I, MADIT II) (6–8). Současné ICD systémy jsou vysoce senzitivní v záchytu maligních arytmií, vysoce specifické při diskriminaci mezi supraventrikulárními a komorovými arytmiemi, užívají stupňovité terapie (antibradykardické, antitachykardické, kardioverze, defibrilace). Ročně se jich na světě implantuje více než 150 000, v ČR se jedná přibližně o 55 přístrojů na 1 milion obyvatel.

Na základě dlouhodobého prospektivního sledování souboru ICD pacientů, kteří byli k této terapii indikováni ze sekundární preventivního důvodu, je cílem stanovit celkovou mortalitu, rozdělit ji na kardiální a extrakardiální, porovnat mortalitu dle nozologických jednotek, zhodnotit vliv podstoupené revaskularizace u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a porovnat zjištěné hodnoty celkové mortality s historickými literárními údaji, kdy byli pacienti s maligními arytmiemi léčeni pouze farmaky.

Tab. 4. Etiologie maligních arytmií

Nozologická jednotka	n	%
ICHS	99	71,7
KMP	16	11,6
ARVC	5	3,6
LQT	4	2,9
onemocnění srd. chlopní	1	0,7
nezjištěno	13	9,5
celkem	138	100,0

Tab. 5. Příčiny úmrtí

Příčina úmrtí	n	%
terminální srdeční selhání	26	84
malignita	1	3,2
plicní embolie	1	3,2
akutní infarkt myokardu	1	3,2
cévní mozková příhoda	1	3,2
neznámá příčina	1	3,2
celkem	31	100

SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Soubor pacientů tvořilo 138 po sobě jdoucích pacientů průměrného věku 62,0±12,27 roků (s rozpětím 19–83 roků); z toho 108 mužů a 30 žen. Všem pacientům byl na podkladě platných indikačních kritérií implantován v období od X/95 do XII/02 ICD. Medián sledování dosáhl 47,35 měsíce (tab. 1).

Ke zhodnocení celkové mortality tak byli zařazeni všichni po sobě jdoucí pacienti, kteří byli k implantaci ICD indikováni na základě sekundární prevence náhlé srdeční smrti:

- pacienti po oběhové zástavě při maligní arytmií,
- pacienti se setrvalými formami komorových arytmií rezistentními na antiarytmickou terapii,
- pacienti s anamnézou synkopy a inducibilní hemodynamicky kompromitující arytmií při programované stimulaci komor.

Pro srovnání mortality dle nosologické jednotky byli pacienti rozděleni do 5 skupin:

- ICHS (ischemická choroba srdeční),
- DKMP (dilatující kardiomyopatie),
- LQTsy (syndrom dlouhého QT intervalu),
- ARVC (arytmogenní dysplázie/kardiomyopatie pravé srdeční komory),
- bez organického onemocnění srdce.

Všichni pacienti byli po implantaci ICD kontrolováni před propuštěním z nemocnice, měsíc po propuštění a následně každé 3–6 měsíců (podle četnosti recidiv komorových tachydysrytmií).

U souboru pacientů s ICD jsme sledovali celkovou mortalitu, klasifikovali jsme úmrtí kardiálního a nekardiálního původu. U úmrtí kardiálního původu jsme zjišťovali, zda se jednalo o náhlá úmrtí, nebo o progresi základního srdečního onemocnění.

Průměrná EF LK byla v našem souboru 38±14 %. 57% pacientů mělo EF LK významně sníženou (pod 30 %).

Podle očekávání byla hlavní etiologií maligních arytmií ICHS, kterou v našem souboru trpělo 99 pacientů (71,7 %). Z tabulky 2 je patrné, jaký byl rozsah onemocnění u jednotlivých nemocných s ICHS. Přes 75 % nemocných s ICHS mělo onemocnění více koronárních tepen. Tabulka 3 dokumentuje, že u 43 % nemocných s ICD byla před implantací provedena alespoň částečná revaskularizace koronárního řečiště. U 56 % pacientů nebylo možno revaskularizaci provést.

Ostatní etiologické faktory shrnuje tabulka 4. Celkem 16 nemocných trpělo dilatující kardiomyopatií, u 5 pacientů byla zjištěna arytmogenní dysplázie – kardiomyopatie pravé komory (ARVC). Průkaz tohoto onemocnění byl kromě klinických, případně echokardiografických známek potvrzen

vyšetřením srdce nukleární magnetickou rezonancí. U 4 pacientů byl zjištěn syndrom prodlouženého QT intervalu. Potvrzení této diagnózy bylo provedeno průkazem genové mutace. Jednomu nemocnému byl implantován ICD pro komorové tachykardie vznikající po předchozí náhradě aortální chlopně pro významnou aortální stenózu. U 13 pacientů jsme neprokázali přítomnost strukturálního srdečního onemocnění a etiologie maligních arytmií u nich zůstává neznámá.

Analýza přežití byla zpracována standardní metodou Kaplan-Meier analýzy. Přežití pacientů bylo hodnoceno od data implantace k datu úmrtí nebo k datu posledního známého údaje o přežití pacienta. Pacienti, kteří nezemřeli v průběhu sledování, byli cenzorováni k datu posledního zjištěného údaje o přežití.

Pro srovnání přežití dvou skupin pacientů byl použit log-rank test. Vzhledem k délce sledování pacientů nebylo možné stanovit medián přežití celého souboru a byly limitovány možnosti vícerozměrného modelování přežívání pacientů.

VÝSLEDKY

V průběhu sledování zemřelo 31 pacientů s ICD (22 % souboru). Celkové jednorocní přežívání sledovaného souboru bylo 90 %, dvouleté přežívání bylo 87 % (graf 1).

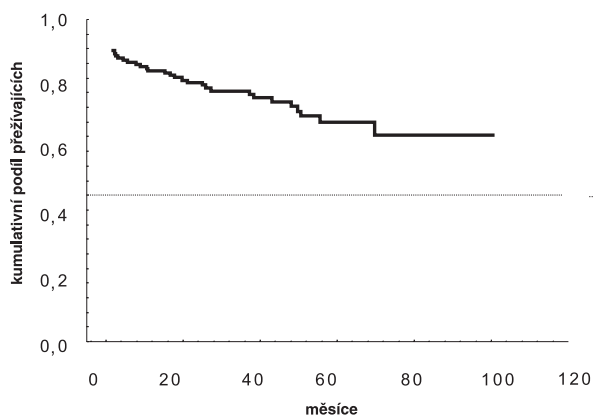
Nejčastější příčinou smrti bylo terminální srdeční selhání v 84 % případů. Jeden nemocný zemřel na akutní infarkt myokardu (IM) s akutním srdečním selháním, jeden při akutní plicní embolii. Cévní mozková příhoda a malignita v orofaciální oblasti byly rovněž příčinou úmrtí u dvou pacientů. U jednoho nemocného nemáme informaci o způsobu a příčině úmrtí. Tabulka 5 shrnuje příčiny úmrtí nemocných s ICD.

Po rozdělení mortality dle nosologické jednotky lze konstatovat, že nejnižší mortalitu vykazovali pacienti bez organického onemocnění srdce a se syndromem dlouhého QT intervalu (nezemřel žádný pacient). Naopak statisticky signifikantně nejvyšší mortalita za celé sledované období byla u pacientů s ICHS (27 %). Mortalita u pacientů s DKMP byla 20 %. Devatenáctiprocentní mortalita pacientů s ARVC byla jistě zkrácena malým počtem 5 pacientů (graf 2).

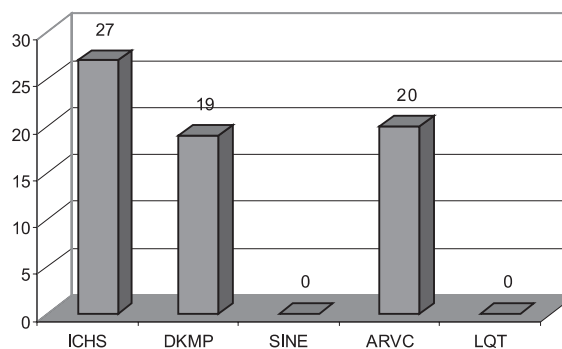
Při posuzování přežívání v závislosti na provedené revaskularizaci byl prokázán trend k vyšší úmrtnosti u pacientů bez provedené revaskularizace. Statistickou významnost rozdílu mezi skupinou s částečnou a kompletní revaskularizací nelze zatím určit pro malý počet osob (graf 3).

DISKUZE

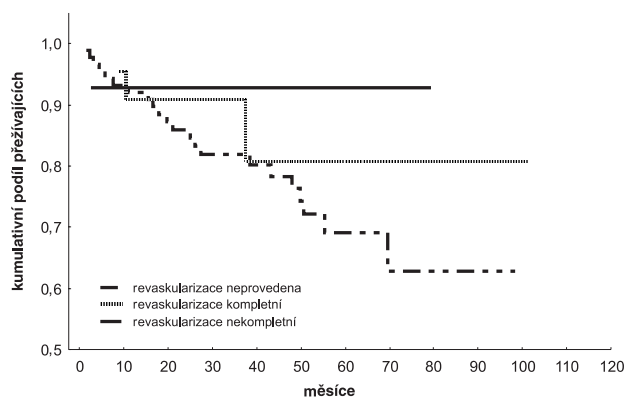
Literární údaje ze 70. a 80. let minulého století u pacientů se setrvalými komorovými tachydysrytmiemi léčenými antiarytmiky uvádějí výskyt náhlé srdeční smrti při dvouletém sledování kolem 45 % a celkovou dvouletou mortalitu až 60 % (9–11). Již v roce 1989 byly Winklem et al. (12) publikovány výsledky jedné z velkých klinických observačních studií u pacientů s ICD. Autoři referovali o poklesu výskytu náhlé srdeční smrti při čtyřletém sledování souboru pacientů s ICD o 8 % ve srovnání se skupinou pacientů léčených farmakologicky amiodaronem nebo d,l sotalolem. Vliv ICD na celkovou mortalitu byl však nadále nejasný. Mnoho dalších studií bylo postaveno na srovnání skutečné mortality s tzv. projikovanou – předpokládanou mortalitou stejných pacientů. Předpokládaná mortalita byla založena na hypotetickém odhadu mortality této skupiny pacientů v situaci bez implantovaného ICD. Za zmínku stojí například studie Bockera et al. (13) z roku 1993. Autoři zde do odhadované mortality započítávali pouze pacienty, u kterých vznikaly primárně velmi rychlé komorové tachydysrytmie s frekvencí nad 240/min. Analýza ukázala, že odhadovaná mortalita tohoto souboru byla 30 %. Ve skutečném souboru však v průběhu 18měsí-



Graf 1. Celkové přežívání souboru ICD pacientů



Graf 2. Mortalita dle nosologické jednotky
 ICHS – ischemická choroba srdeční, DKMP – dilatující kardiomyopatie,
 SINE – bez orgánového onemocnění srdce, ARVC – arytmogenní dysplazie/kardiomyopatie pravé srdeční komory,
 LQT – syndrom dlouhého QT intervalu



Graf 3. Přežívání pacientů podle provedené revaskularizace

ního sledování nezemřel žádný pacient. Tato data dokladují, že ICD snižují nejen mortalitu na náhlou srdeční smrt, ale také celkovou mortalitu svých nositelů. Limitací v prezentaci těchto výsledků je nepřítomnost stejně profilované skupiny pacientů bez implantovaného ICD, autoři taktéž neuvažovali efekt kardiopulmonální resuscitace.

Další studie proto prezentovaly srovnání přežívání pacientů s ICD se skupinou stejně profilovaných pacientů bez ICD. Powell et al. (14) srovnávali celkovou mortalitu u pacientů s ICD s kontrolní skupinou léčenou antiarytmiky. Jednalo se celkem o 331 pacientů po prodělané oběhové zástavě při maligní komorové tachydysrytmii rozdělené do dvou skupin pomocí sériového testování antiarytmik programovanou stimulací komor. Po pětiletém sledování dosáhla celková mortalita ve skupině léčené farmaky 28 % a v ICD skupině 17,4 %. Podobné výsledky našli i Newman et al. (15). Srovnali mortalitu 60 pacientů s ICD se skupinou 120 kontrolních pacientů se stejnou nozologickou jednotkou, stejnou farmakoterapií, ejekční frakcí a klinickou arytmií. Mortalita ICD skupiny byla 10%, mortalita kontrolní skupiny 30%. Podobné doklady lze získat i z velkých multicentrických studií CAST, CAMIAT, EMIAT, AVID (16–19).

Celková mortalita naší ICD skupiny pacientů při 47,35 měsíční délce sledování byla 22 %. Podobné hodnoty mortality, a to 17 % udává Pitschner (20) při pětiletém sledování souboru 203 ICD pacientů. Většina smrtí v jeho souboru byla klasifikována jako kardiálních, avšak ne náhlých (cardiac nonsudden). V našem souboru taktéž zemřelo 26 nemocných (84 %) kardiální, očekávanou smrtí. Tři nemocní (9,6 %) zemřeli náhlou kardiální smrtí (akutní infarkt myokardu s akutním srdečním selháním, akutní plicní embolie, neznámá příčina úmrtí). Dva pacienti (6,4 %) zemřeli nekardiální smrtí. Kromě nemocného, u něhož neznáme příčinu úmrtí, nebyla žádná smrt klasifikována jako náhlá arytmiická smrt. Naše výsledky korespondují se zjištěním dalších autorů. Například Pires et al. (21) udávají výskyt náhlé srdeční smrti v souboru ICD nemocných 1,5 %. Z literárních dokladů je známo, že přítomnost onemocnění více tepen u nemocných s ICHS a situace, kdy není možné provedení revaskularizace, jsou limitacemi přežívání pacientů s ICD (22–24). Taktéž v naší skupině ICD pacientů s ICHS byl zachycen jednoznačný trend k delšímu přežívání u těch pacientů, kde bylo možné před implantací ICD provést částečnou nebo kompletní revaskularizaci. Nejvyšší mortalita ve skupině s ICHS je vysvětlitelná současnou přítomností dysfunkce levé srdeční komory a postižení koronárních tepen. U ostatních skupin (DKMP, ARVC, LQT, bez orgánového onemocnění srdce) jeden nebo oba tyto rizikové ukazatele chybí.

ZÁVĚR

Implantabilní kardiovertery-defibrilátory jsou vysoce účinné v minimalizaci rizika náhlé srdeční smrti. Dle našich zjištění redukuje i celkovou mortalitu pacientů implantovaných ze sekundárně preventivních důvodů. U každého pacienta s ICHS je před implantací ICD nutné individuálně posoudit možnost provedení revaskularizace, která je významným faktorem dlouhodobého přežívání.

Zkratky

ARVC	– arytmogenní dysplazie/kardiomyopatie pravé srdeční komory
DKMP	– dilatující kardiomyopatie
EF	– ejekční frakce
EF LK	– ejekční frakce levé srdeční komory
ICD	– implantabilní kardioverter – defibrilátor
ICHS	– ischemická choroba srdeční
LQT	– syndrom dlouhého QT intervalu
MADIT I	– multicentric automated defirilator international trial I
MADIT II	– multicentric automated defirilator international trial II

LITERATURA

- Hoffa, M., Ludwig, C.: Einige neue Versuche uber Herzbewegung. Zeitschrift Rationelle Medizin, 1850, 9, s. 107-144.
- Beck, C. S., Pritchard, W. H., Feil, H. S.: Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. Jour. Amer. Med. Assoc., 1947, 135, s. 985.
- Coby, L. A., Weaver, W. D., Fahrenbruch, C. E. et al.: Community-based interventions for sudden cardiac death: Impact, limitations, and changes. Circulation, 1992, 85, s. I-98-I-102.
- Mirowski, M., Reid, P. R., Mower, M. M. et al.: Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N. Engl. J. Med., 1980, 303, s. 322-324.
- The AVID investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N. Engl. J. Med., 1997, 337, s. 1576-1583.
- Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S. et al.: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with prior myocardial infarction, low ejection fraction and symptomatic non-sustained ventricular tachycardia. N. Engl. J. Med., 1996, 335, s. 1933-1940.
- Moss, A. J., Daubert, J., Dareba, W.: MADIT –II: Clinical implications. CEPR, 2002, 6, s. 463-465.
- Křivan, L., Sepš, M., Semrád, B.: Pěče o nemocné s implantabilními kardiovertery –defibrilátory: Co by měl vědět každý lékař. Vnitř. Lék., 2004, 1, s. 54-60.
- Gillum, R. F.: Sudden coronary death in the United States, 1980–1985. Circulation, 1989, 79, s. 756-765.
- Swerdlow, C. D., Winkle, R. A., Mason, J. W.: Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. A. Engl. J. Med., 1983, 308, s. 1436-1442.
- Pisa, Z.: Sudden death: a worldwide problem. In: Kulbertus, H., Wellen, H. J. J. (eds). Sudden Death. Hague, Netherlands, Martinus Nijhoff, 1980, s. 3-10.
- Winkle, R. A., Mead, R. H., Ruder, M. A et al.: Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. J. Am. Coll. Cardiol., 1989, 13, s. 1353-1361.
- Rocker, D., Block, M., Isbruch, F. et al.: Do patients with an implantable defibrillator live longer? J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 21, s. 1638-1644.
- Powell, A. C., Fuchs, T., Finkelstein, D. M. et al.: Influence of implantable defibrillators on the long-term prognosis of survivors of cardiac arrest. Circulation, 1993, 88, s. 1083-1090.
- Newman, D., Saule, M. J., Herre, J.: Survival after implantation of the cardioverter defibrillator. Am. J. Cardiol., 1992, 69, s. 899-903.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1989, 321, s. 406-412.
- Cairns, J. A., Connolly, S. J., Roberts, R., Gent, M.: Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial (CAMIAT): rationale and protocol. Am. J. Cardiol., 1993,72 (Suppl.), s. 87F-94F.
- Camm, A. J., Julian, D., Janse, G. et al.: The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). Am. J. Cardiol., 1993, 72 (Suppl.), s. 95F-98F.
- The AVID investigators. Antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID): rationale, design, and methods. Am. J. Cardiol., 1995, 75, s. 470-475.
- Pitschner, H. F., Neuzner, J., Himmrich, E. et al.: Implantable cardioverter-defibrillator therapy: Influence of left ventricular function on long-term results. J. Interv. Card. Electrophysiol., 1997, 1, s. 211-220.
- Pires, L., Hull, M., Nino, Ch. et al.: Sudden death in recipients of transvenous implantable cardioverter defibrillator systems. J. Cardiovasc. Electrophysiol, 1999, 10, s. 1049-1056.
- Greene, M., Newman, D., Geist, M. et al.: Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? Europace, 2000, 2, s. 263-269.
- Nademanee, K., Tailor, R., Halley, W. et al.: Treating electrical storm. Sympathetic blockade versus advanced cardiac life support – guided therapy. Circulation, 2000, 15, s. 742-747.
- Křivan, L.: Primární prevence náhlé srdeční smrti. Interní medicína pro praxi, 2005, 1, s. 11-13.

KOMENTÁŘ

K článku autorů M. Kozák, M. Sepši a J. Vlačínová „Dlouhodobé přežívání pacientů s implantabilními kardiovertery – defibrilátory implantovanými ze sekundárně preventivních indikací“

Devadesátá léta minulého století jsou díky zklamání z antiarytmické léčby komorových arytmií (CAST) (1) charakterizována intenzivním výzkumem efektivity implantabilních kardioverterů – defibrilátorů (ICD) u nemocných po oběhové zástavě na podkladě komorové tachykardie či fibrilace komor. Řada jednotlivých studií (CASH, AVID, CIDS aj.) (2–4) i jejich metaanalýzy jednoznačně prokázaly ovlivnění celkové mortality nemocných s implantovaným ICD proti antiarytmické léčbě u nemocných rizikových náhlou srdeční smrtí (NSS), a to v průměru o 30 %. Současné ICD systémy jsou vysoce senzitivní v detekci komorových arytmií (KA) se schopností diskriminace mezi komorovými a supraventrikulárními arytmiemi a s možností stupňovité terapie (od antitachykardické stimulace po defibrilaci). Ekonomické analýzy jednoznačně prokázaly efektivitu této léčby, kdy roční náklady na léčbu ICD ve vyspělých zemích jsou srovnatelné nebo dokonce nižší než náklady na dialýzu, imunosupresivní léčbu po OTS nebo konzervativní léčbu ICHS.

Je tedy neoddiskutovatelné, že každý nemocný s dysfunkcí levé komory po oběhové zástavě, která nebyla z přechodných příčin, by měl dnes mít implantovaný ICD systém.

Problémem je však stále dostupnost této léčby. Sterk et al. (5) dokumentovali ve své práci všechny oběhové zástavy v regionu Amsterdamu a okolí s 1,6 milionu obyvatel po dobu 25 měsíců. V této populaci byla za 2 roky identifikováno pouze 372 oběhových zástav a z toho pouze 70 nemocných přežilo a opustilo nemocnici. Vztaheno k prevalenci oběhové zástavy v zemích Evropské unie (6) – 1/1000 ročně, dá se předpokládat, že ve sledovaném regionu došlo k cca 3200 případům NSS. To znamená, že naprostá většina případů NSS není správně identifikována a že přežití NSS bylo cca 2,1 %. O co horší bylo pak zjištění komise nezávislých expertů, která dokumentovala, že u 21 % nemocných, kteří přežili NSS, nebyl implantován ICD, i když se jednalo o indikaci I A (tedy jednoznačnou).

V práci Kozáka et al., která se zabývá ICD z pohledu sekundární prevence NSS, je uváděna celková mortalita souboru 22 %, což plně odpovídá údajům ze sekundárně preventivních studií (2–4). Důležitou skutečností je, že žádný nemocný nezemřel náhlou srdeční smrtí. Hlavní příčinou úmrtí bylo terminální srdeční selhání (84 %).

S ohledem na hodnocené období (1995–2002) je evidentní, že v souboru bylo pouze minimum nemocných se srdeční resynchronizační léčbou (biventrikulární stimulací). Lze předpokládat, že v citovaném souboru se může vyskytnout 10–15 % nemocných s komorovou dysynchronií, kteří by dnes byli standardně indikováni primárně ke kombinaci ICD a biventrikulární stimulace (7). Rovněž ischemickou chorobu srdeční je nutno považovat za dynamický substrát, který se mění v čase, kde je předpoklad progresu dysfunkce levé komory s vývojem komorové dyssynchronie. Díky dynamickému rozvoji srdeční resynchronizační léčby (v roce 2004 byla 1/3 všech implantovaných ICD biventrikulárních) by pak mohla být ovlivněna i celková mortalita z pohledu refrakterního srdečního selhání. Dalším údajem hodným povšimnutí je, že u 56 % souboru nebyla provedena revaskularizace a právě tato podskupina pak vykazovala vyšší celkovou mortalitu. Je nutno připomenout, že efektivní revaskularizace, ať kardiologickým, či katetrizacním přístupem, je naprosto esenciální z pohledu ovlivnění perspektivy těchto nemocných. Díky novým technologiím je možno v současné době provádět komplexní revaskularizační výkony u širší a rizikovější skupiny nemocných s ICHS s cílem ovlivnění mortality a progresu srdečního selhání.

Ve skupině pacientů s chronickým srdečním selháním potvrzuje řada studií – např. MERIT –HF, že hlavní příčinou úmrtí pacientů s CHSS ve funkční třídě NYHA II je nejčastěji NSS, zatímco ve třídě III, resp. IV funkční klasifikace převažuje mechanické srdeční selhání. Podíl ICD na snížení celkové mortality se tedy může projevit především u pacientů ve funkční třídě II.

Pokud analyzujeme výsledky všech dosavadních studií s ICD, je zřejmé, že na rozdíl od sekundárně preventivní indikace léčby ICD jsou výsledky primárně preventivních studií (studie s nemocnými rizikovými NSS, kteří však dosud neprodělali oběhovou zástavu) obtížně interpretovatelné. Nejlepší byly tam, kde kromě dysfunkce levé komory byla dokumentace spontánní nesetřvalé komorové tachykardie a pozitivní programovaná stimulace komor. Pokud byla jediným kritériem dysfunkce levé komory (EF<0,30), jsou výsledky zcela kontroverzní. Benefit ICD prokázáný ve studii MADIT II (8) nebyl prokázán u nemocných s časnou implantací ICD po prodělaném infarktu myokardu – studie DINAMIT (9). Recentně publikovaná subanalýza studie MADIT II (10) poukázala na časovou závislost první epizody KT/KF a efektu ICD. Jednoroční snížení mortality bylo nesignifikantní, pokud byl ICD implantován do 18 měsíců po IM. V delším časovém odstupu byla pak efektivita této léčby výrazně vyšší (RR 0,55).

Je tedy zřejmé, že současně platná riziková stratifikace nemocných s poinfarktovou i neischemickou dysfunkcí levé komory není dostatečně spolehlivá (11, 12). Kritérium šíře QRS komplexu >120 ms definované americkou MEDICARE pro úhradu ICD z primárně preventivní indikace se jeví jako nedostatečné a ne zcela odůvodněné. Riziko NSS má jasnou časovou závislost díky dynamickému vývoji substrátu s remodelací LK a možným vznikem komorové dysynchronie. Jedním z nových trendů je i zlepšení prognózy nemocných se srdečním selháním díky implantabilním kardioverterům – defibrilátorům. Lze očekávat, že další studie budou zaměřeny na identifikaci rizikových subpopulací nemocných s dysfunkcí levé komory.

Díky dynamickému vývoji v této oblasti připravuje Pracovní skupina Arytmie a trvalá kardiostimulace České kardiologické společnosti nová Doporučení pro léčbu kardiostimulátory, ICD a léčbu komorových arytmíí, která budou prezentována na výročním sjezdu ČKS v Brně a jejichž tištěná podoba se objeví do konce roku 2005. Letošní rok je také rokem 25. výročí první implantace ICD, která byla provedena 25. 2. 1980 v Baltimore v USA.

LITERATURA

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression trial (CAST) investigators: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, s. 406-412.
2. **Kuck, K.-H., Cappato, R., Siebels, J. et al.:** Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with ICD in patients resuscitated from cardiac arrest: the CASH Study. *Circulation*, 2000, 102, s. 748-754.
3. The AVID investigators: A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, s. 1576-1583.
4. **Connolly, S. J., Gent, M., Roberts, R. S. et al.:** Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the ICD against amiodarone. *Circulation*, 2000, 101, s. 1297-1302.
5. **Sterk, B., van Alem, A. P., Tukkie, R. et al.:** ICD implantation guidelines versus clinical practice: a prospective study of out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Europace*, 2004, 6, s. 179-183.
6. **Priori, S. G., Aliot, E., Blomstrom-Lundqvist, C. et al.:** Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, s. 1374-1450.
7. **Neužil, P., Tábořský, M., Šedivá, L.:** Prognostický dopad srdeční resynchronizační terapie. *Kardiologická revue* 2004; mimořádné vydání. Jeseník, 2004, s. 39-42.
8. **Moss, A. J., Dareba, W., Hall, W. J. et al.:** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, s. 877-883.
9. **Hohnloser, S. H., Kuck, K.-H., Dorian, P. et al.:** Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2481-2488.
10. **Wilber, D. J., Dareba, W., Hall, W. J. et al.:** Time dependence of mortality risk and defibrillation benefit after myocardial infarction. *Circulation*, 2004, 109, s. 1082-1084.
11. **Tábořský, M., Bytešník, J., Heinc, P. et al.:** Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů. *Cor Vasa*, 2001, 43, s. K32-K41.
12. **Gregoratos, G., Abrams, J., Epstein, A. E. et al.:** ACC/AHA/NASPE 2002 Guidelines update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002, 13, s. 1183-1999.

Profylaktické implantabilní kardiovertery – defibrilátory – ne pro každého

Řada studií ukázala, že implantace kardioverteru – defibrilátoru (ICD) brání náhlé smrti z kardiálních příčin u pacientů s dysfunkcí levé komory u ischemické choroby srdeční. Vlivem těchto studií významně celosvětově vzrostl počet implantací ICD. Problémem je vysoká cena těchto přístrojů, což si vynutilo diskuzi o efektivitě nákladů profylaktické implantace ICD a o tom, zdali všichni pacienti s dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu mají mít implantován ICD. Na tuto otázku se snažila odpovědět i studie DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial), publikovaná ve stejném čísle *New England Journal of Medicine* jako prezentovaný článek. Ze studie jasně vyplynulo, že existují limity pro profylaktickou implantaci ICD, neboť sice klesl počet úmrtí na maligní arytmie, ale na druhé straně stoupl počet úmrtí na nearytmické příčiny, zejména na srdeční selhání. Výsledky významné studie DINAMIT tak zpochybňují závěry některých předchozích studií. Pacienti v této studii

prodělali infarkt v období 6–40 dní před aplikací. U všech byla přítomna autonomní dysfunkce – abnormální variabilita RR intervalů a zvýšená tepová frekvence v klidu. V předchozích studiích byli zařazeni nemocní více než 1 rok po infarktu myokardu a autonomní funkce nebyla hodnocena (studie MADIT I, II, studie MUSTT). Studie Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial navíc ukázala, že profylaktická implantace ICD nepřinesla další prospěch u nemocných s dysfunkcí levé komory, kteří podstoupili provedení aortokoronárního bypassu, což ukazuje na významný vliv revaskularizace v prevenci náhlé smrti.

Ve studii DINAMIT se ukázalo, že přítomnost indikátorů autonomní dysfunkce zřejmě identifikovala skupinu nemocných s vysokým rizikem smrti v důsledku progresivního srdečního selhání. Rekurentní, udržující se komorové arytmie jsou zde zřejmě signálem postupujícího srdečního selhání. Ve studii skutečně byla vyšší úmrtnost na nearytmické srdeční příčiny u těch osob, u kterých ICD aplikoval výboje pro tyto arytmie. ICD tedy konvertoval náhlou arytmií smrt na smrt v důsledku selhání srdce jako pumpy. Není dosud známo, zdali resynchronizační léčba může snížit výskyt fatálního srdečního selhání.

Není zatím jasné, ve které době by bylo optimální implantovat ICD, neboť moderní farmakoterapie brání nebo oddaluje nepříznivou remodelaci komory, které se objevuje po infarktu myokardu a která přispívá k elektrofyziologickým mechanismům náhlé smrti z kardiálních příčin. Proto benefit z implantace ICD v podobě prevence náhlé smrti se může dostavit za měsíce až léta po infarktu myokardu, jak napovídají studie MADIT a MUSTT.

Podle studie DINAMIT a předchozích studií lze říci, že implantace ICD nemůže být doporučena pro všechny pacienty s dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu bez rozdílu. Terapii je nutno individualizovat podle rizika náhlé srdeční smrti a podle rizika smrti z jiných příčin.

Literatura:

Gillis, A. M.: Prophylactic Implantable Cardioverter-Defibrillators after Myocardial Infarction – Not for Everyone. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2540-2542.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Distální protekce během primární koronární angioplastiky u nemocných s akutním infarktem myokardu

Červinka P., Špaček R., Bystroň M., Kvašňák M., Běhounek M., Bednářová J., Herman J., ¹Veselka J.

Kardiologické oddělení – Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

¹Kardiologické oddělení FNM, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem této práce bylo posoudit bezpečnost a účinnost mechanické distální protekce pomocí FilterWire EZ[®] (FW) během primární koronární angioplastiky.

Metody a výsledky. Soubor tvoří 31 nemocných s akutním infarktem myokardu (AIM) s elevacemi ST úseku, kteří byli léčeni primární koronární angioplastikou s použitím FW. Kontrolní skupinu tvoří 33 nemocných s AIM a elevacemi ST úseků, kteří byli léčeni primární angioplastikou bez distální protekce. Úspěšné zavedení FW jsme dosáhli u 30 nemocných (97 %). Ve skupině s FW bylo pozorováno méně distálních embolizací (3 vs. 18 %, $p=0,04$), účinnější reperfúze hodnocená pomocí rezoluce ST o více než 50 % ihned po výkonu (83 vs. 61 %, $p=0,05$). Trend k efektivnější reperfúzi ve FW skupině podpořil i vyšší počet nemocných s „corrected TIMI frame count“ <27, i když tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti (87 vs. 73 %, $p=0,09$). Mezi skupinami nebyl rozdíl v průměrných maximálních hodnotách CK a CK-MB, i když je neznám trend k menšímu vyplavování ve FW skupině (32,1±24,5 vs. 35,3±31,0, $p=0,33$; 4,2±3 vs. 4,4±3,7, $p=0,44$).

Závěry. Studie prokázala, že distální embolizace jsou častým nálezem v průběhu primární koronární angioplastiky. Použití FW v této situaci u selektované skupiny nemocných je jednoduché, bezpečné a je spojeno se známkami efektivnější reperfúze.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, primární angioplastika, embolizace, distální protekce.

ABSTRACTS

Červinka P., Špaček R., Bystroň M. et al.: Distal Protection During Primary Angioplasty in Patients with Acute Myocardial Infarction

Background. The aim of the study was to assess the safety, feasibility and efficacy of mechanical distal protection during primary angioplasty using FilterWire EZ[®] (FW).

Method and Results. Thirty-one patients with acute myocardial infarction (AMI) were treated by primary angioplasty with distal protection using FW. The results were compared with a matched control group consisting of 33 patients with AMI treated by primary angioplasty alone. Successful FW positioning was obtained in 30 patients (97 %). In these patients a lower rate of distal embolisation (3 vs. 18 %, $p=0,04$) was found and a more effective reperfusion was assessed by ST elevation's resolution >50% immediately after the procedure (83 vs. 61 %, $p=0,05$). A higher number of patients with corrected TIMI frame count <27 in FW group supported more effective reperfusion to but this difference did not reach statistical significance (87 vs. 73 %, $p=0,09$). There were no differences between groups regarding average peak CK and CK-MB. However, there is a trend to lower release in FW group (32,1±24,5 vs. 35,3±31,0, $p=0,33$; 4,2±3 vs. 4,4±3,7, $p=0,44$).

Conclusions. The presented study confirmed that distal embolisation during primary angioplasty is a frequent phenomenon. In this setting, adjunctive use of the FW is feasible and safe, and it may improve myocardial reperfusion by reducing the embolic events.

Key words: acute myocardial infarction, primary angioplasty, embolism, distal protection.

Če.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 315–319.

Mechanická reperfúze, zastoupená direktní/primární koronární angioplastikou, představuje v současnosti nejefektivnější léčbu akutního infarktu myokardu (AIM) (1–4). Tato terapie je spojena s vyšší průchodností infarktové tepny, menším infarktovým ložiskem a příznivějším klinickým průběhem ve srovnání s trombolytickou léčbou. V nedávné době skončené studie také prokázaly přínos implantace stentů a inhibitorů glykoproteinů IIb/IIIa v akutní fázi AIM (5–10).

Přítomnost velkého trombu v místě okluze tepny představuje zvýšené riziko distální embolizace (ať již samotným trombem nebo částmi plátu, na kterém trombóza vznikla) při balónkové dilataci nebo implantaci stentu s následným rozvojem mikrovaskulární hypoperfúze, v anglosaské literatuře nazývané „no-reflow phenomenon“. Tato situace je spojena s rozsáhlejším poškozením myokardu, horší prognózou i klinickým průběhem. Podle typu metody hodnotící efektivnost reperfúze (myokardiální „blush“, rezoluce elevací

ST úseků nebo myokardiální kontrastní echokardiografie) dochází k mikrovaskulárnímu poškození až u 80 % případů. Angiograficky můžeme prokázat distální embolizace až u 15 % nemocných s AIM (11). Logická se proto jeví hypotéza, že mechanická distální protekce by mohla preventivně bránit periferním embolizacím, a tím i rozvoji mikrovaskulární hypoperfuze, eventuálně i „no-reflow“ fenoménu. Příznivý klinický efekt mechanické distální protekce (méně embolizací, méně non Q infarktů myokardu) byl jednoznačně zatím prokázán při intervencích na žilních štěpech (12, 13). Zcela recentně však byly publikovány práce popisující bezpečné a jednoduché použití mechanické distální protekce i v nativních věnčitých tepnách v průběhu AIM. Rovněž bylo prokázáno i příznivé ovlivnění myokardiální reperfuze (14, 15).

Cílem této prospektivní práce bylo posoudit bezpečnost a účinnost mechanické distální protekce pomocí FW (Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA) v nativních věnčitých tepnách během primární angioplastiky pro AIM s elevacemi ST úseků. Výsledky byly porovnány s kontrolní skupinou nemocných s AIM konsekutivně léčených ve stejném období primární angioplastikou bez distální protekce, ale s morfologickým nálezem na infarktové tepně vhodným pro použití FW.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor nemocných

Soubor tvoří 31 nemocných s AIM s elevacemi ST úseku, kteří byli léčeni primární koronární angioplastikou s použitím FW v Masarykově nemocnici v Ústí nad Labem od ledna do srpna 2004. Vstupní kritéria pro zařazení do studie byla 1) bolest na hrudi >30 minut a <12 hodin; 2) elevace ST úseku 2 mm nejméně ve dvou sousedních svodech na 12svodovém elektrokardiogramu (EKG); 3) průměr infarktové tepny >3 mm včetně distálních 2 cm pod místem intervence; 4) nepřítomnost těžkých kalcifikací a tortuozity cévy; 5) nepřítomnost kardiogenního šoku. Ačkoliv výrobce doporučuje použití FW pro tepny průměru 3,5–5,5 mm, poslední publikované práce prokázaly bezpečnost i při použití v tepnách průměru 3 mm (15). Všichni nemocní zařazení do studie podepsali informovaný souhlas před zahájením intervence.

Primární koronární angioplastika s distální protekcí

Intervence byly provedeny standardním způsobem cestou pravé stehenní tepny s použitím 6 F instrumentaria. Před výkonem bylo nemocným aplikováno 10 000 jednotek nefrakcionovaného heparinu a 500 mg kyseliny acetylosalicylové nitrožilně již ve voze záchranné služby nebo ve spádovém interním zařízení. Při příjezdu na katetizační laboratoř byl stanoven aktivovaný srážecí čas (ACT) s eventuálním přidáním heparinu tak, aby ACT byl >250 sekund. Použití inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa bylo ponecháno na rozhodnutí katetizujícího lékaře. V případě implantace stentu odbrzl nemocný ihned po ukončení výkonu clopidogrel ve standardní startovací dávce 300 mg s následnou udržovací dávkou 75 mg po dobu 1 měsíce, současně nemocní užívali kyselinu acetylosalicylovou v dávce nejméně 100 mg/den neomezeně dlouhou dobu.

FW je tenký intrakoronární vodič drát (0,014"), který má téměř na samém konci polyuretanový porózní membránový košíček (velikost porů 80 µm), sloužící k zachycení a vytažení embolizovaných struktur (obr. 1). K zavedení a vytažení FW se používá „monorail“ katetr. Zaváděcí katetr má distální profil 1,1 mm a vytahovací 1,4 mm. Před zavedením je nutno systém odvědušnit (opakovaným zatažením a vystrčením košíčku z katetru) nejlépe v kádince s fyziologickým roztokem. Před samotným zavedením košíčku jsme podali isosorbid dinitrát v dávce 100–200 µg k prevenci spazmu. Rekanalizace uzávěru byla u většiny nemocných provedena pomocí standardního ultratenkého vodiče 0,014" s následným použitím FW („buddy-wiring“). V případě, že nebylo možno zavést FW po rekanalizaci tenkým vodičem, provedli jsme predilataci balónek velikosti 1,5 mm. FW byl zaveden tak, aby proximální značka byla nejméně 1,5 cm distálně od léze. Při stahování katetru jsme dbali na to, abychom zcela zabránili pohybu (fixováním vodičového drátu) již otevřeného košíčku. Za úspěšnou intervencí byl považován výkon s reziduální stenózou po prosté balónekové angioplastice <20 %, 0 % v případě implantace stentu a s TIMI průtokem ≥2.

Kontrolní skupina

Pro posouzení efektu mechanické distální protekce s využitím FW byla vytvořena kontrolní skupina 33 nemocných s AIM a elevacemi ST úseků, kteří byli léčeni primární angioplastikou bez distální protekce. Jedná se o konsekutivní nemocné, léčené od ledna do února 2005, kteří splnili dvě podmínky. První podmínkou byl morfologický nález na infarktové tepně nevyklučující použití FW a druhou nepřítomnost kardiogenního šoku.

Angiografická analýza, resoluce ST úseků na EKG

Závěrečný angiogram byl zaznamenán v režimu 30 snímků/sekundu. Ihned po výkonu byl stanoven TIMI průtok cévou. Odloženě bylo provedeno hodnocení „corrected TIMI frame count“ (cTFC). Jako úspěšnou reperfuzi jsme hodnotili cTFC ≤27 (16). Dvanáctisvodové EKG bylo zaznamenáno před výkonem a ihned po výkonu a bylo hodnoceno jedním lékařem, který nebyl informován o tom, zda byl výkon proveden s nebo bez distální protekce. Maximum ST elevací bylo hodnoceno 40 milisekund po konci QRS komplexu. V případě zadního infarktu byly hodnoceny reciproční deprese ST ve svodech V1 a V2. Úspěšná reperfuze byla hodnocena jako rezoluce elevací ST segmentů o >50 % na EKG ihned po výkonu (17, 18).

Statistická analýza

Data jsou prezentována jako průměr sledovaných parametrů se směrodatnou odchylkou. Studentův nepárový t-test byl použit k porovnání dat mezi oběma skupinami. Hodnota p≤0,05 byla považována za statisticky významnou.

VÝSLEDKY

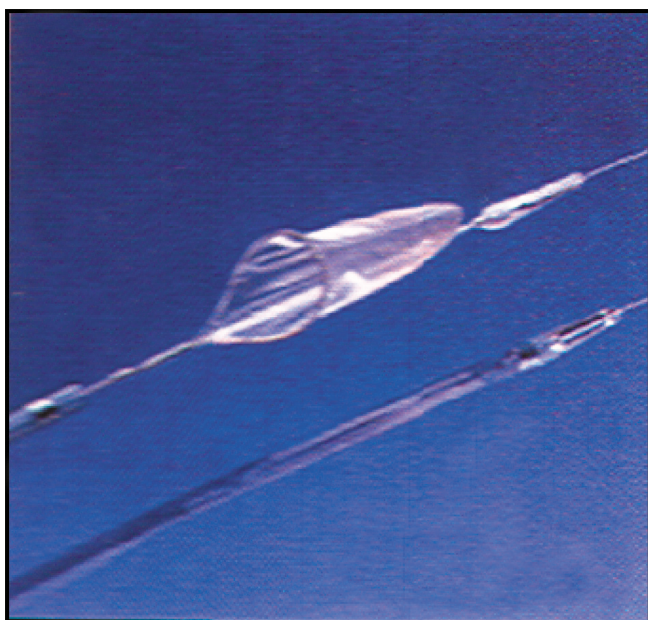
FW byly úspěšně zavedeny do místa léze u 30 nemocných (97 %). U jednoho nemocného se nepodařilo FW zavést ani po predilataci léze dilatačním balónek velikosti 1,5 mm. U 23 nemocných (74 %) byla použita technika „buddy wiring“. Celkem u 3 nemocných (10 %) byla nutná predilatace balónek 1,5 mm i po zavedení a rekanalizaci standardním ultratenkým vodičím drátem. Během výkonu jsme nepozorovali spazmy ani disekce cévy. Také vytažení FW proběhlo bez problémů u všech nemocných, u kterých se FW podařilo zavést. Přechodné zhoršení toku bylo pozorováno u 7 nemocných (25 %). Vizualní kontrola košíčku po vytažení byla provedena u všech nemocných, v 7 případech (25 %) byl patrný materiál uvnitř filtru (obr. 2). Ve 3 případech bylo provedeno histologické vyšetření, které prokázalo přítomnost čerstvého trombu, který obsahoval destičky, červené krvinky a fibrin. Nebyly zachyceny buňky hladké svaloviny, části cholesterolu ani pěnových buněk.

Základní klinické a angiografické charakteristiky obou skupin sumarizuje tabulka 1. Ve FW skupině byly statisticky významně častěji používány inhibitory GP IIb/IIIa a méně intervenováno na ramus interventricularis anterior (RIA).

Tabulka 2 prezentuje procedurální a postprocedurální výsledky. Ve skupině s FW byly statisticky méně často pozorovány distální embolizace (p=0,04). Statisticky významně častěji docházelo k rezoluci ST segmentů >50 % na EKG ihned po výkonu také ve FW skupině (p=0,05). Účinnější reperfuzi ve skupině s FW podpořilo i vyšší procento nemocných s cTFC <27, i když zde je naznačen pouze trend bez statistické významnosti (p=0,09). Maximální průměrné hodnoty CK a CK MB v obou skupinách se statisticky významně nelišily. Čas dveře – první dilatace byl kratší v kontrolní skupině. Tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti (p=0,12). Ve 30 dnech nebyl statisticky významný rozdíl v četnosti kardiovaskulárních příhod (úmrť, reinfarkt, srdeční selhání) (p=0,20), rovněž tak nebyl rozdíl v počtu nemocných s normální ejekční frakcí (p=0,20).

DISKUZE

Ve shodě s dosud publikovanými daty jsme prokázali bezpečnost a jednoduchost použití FW během primární koronární angioplastiky



Obr. 1A. FilterWire EZ® s rozvěřeným „košíčkem“ (nahore) a FilterWire EZ® zatažený do zaváděcího katetru (dole)

u AIM u selektované skupiny pacientů. Použití instrumentaria bylo spojeno s vysokou procedurální úspěšností a nebylo zatíženo výskytem žádných komplikací. Prokázali jsme, že výskyt periferních embolizací v průběhu AIM s elevacemi ST úseků je poměrně častý a alespoň částečně může být snížen použitím FW. Dále jsme zaznamenali, že použití mechanické distální protekce pomocí FW je spojeno s úspěšnější reperfuzí.

Trombus v místě okluze tepny představuje zvýšené riziko distální embolizace při direktní koronární angioplastice s možným rozvojem mikrovaskulární hypoperfuze. Výsledkem může být rozsáhlejší poškození myokardu, horší prognóza i klinický průběh. Riziko úmrtí za 5 let po AIM je 44 % u nemocných s distální embolizací ve srovnání s 9 % u nemocných bez embolizace (11).

Podle typu metody hodnotící efektivnost reperfuze (myokardiální „blush“, rezoluce elevací ST úseků nebo myokardiální kontrastní echokardiografie) dochází k mikrovaskulárnímu poškození až u 80 % případů. Angiograficky můžeme prokázat distální embolizace až u 15 % nemocných s AIM (11). Logická se proto jeví hypo-



Obr. 2A. Odliktový čerstvý trombus zachycený ve filtru



Obr. 1B. FilterWire EZ® zavedený do pravé věnčité tepny. Šipkou je označen rozvěřený filter v periférii tepny.

téza, že mechanická distální protekce by mohla preventivně bránit periferním embolizacím, a tím i rozvoji mikrovaskulární hypoperfuze, eventuálně i „no-reflow“ fenoménu. Příznivý klinický efekt mechanické distální protekce (méně embolizací, méně non Q infarktů myokardu) byl jednoznačně zatím prokázán při intervencích na žilních štěpech (12, 13). V nedávné době však byly publikovány práce popisující bezpečné a jednoduché použití mechanické distální protekce i v nativních věnčitých tepnách v průběhu AIM. Rovněž bylo prokázáno i příznivé ovlivnění myokardiální reperfuze (14, 15). Limbruno et al. také ve své práci pozorovali příznivý vliv distální protekce s užitím FW na zlepšení systolické funkce levé komory srdeční (15). Recentně však byly prezentovány (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, Washington, 2003) výsledky randomizované EMERALD studie, která na rozdíl od výše citovaných prací neprokázala žádný přínos mechanické distální protekce v průběhu přímé koronární angioplastiky. Ve studii však nebyl použit FW, ale okluzivní systém (PercuSurge GuardWire), a proto se domníváme, že výsledky tedy nelze zevšeobecnit na všechny ostatní protektivní systémy.

FW je protektivní zařízení s velmi malým profilem, umožňujícím bez problémů použití 6 F instrumentaria, s dobrou průchodností i říditelností a díky konstrukci košíčku i s možností použití



Obr. 2B. FilterWire EZ® po použití. Šipkou je označen drobný trombus zachycený v „košíčku“.

Tab. 1. Klinické a angiografické charakteristiky obou souborů

	FilterWire	kontrola	P
N	30	33	
věk (roky)	63,3±7,27	64,3±11,8	0,64
muži (%)	75	61	0,12
hypertenze (%)	50	55	0,37
hypercholesterolémie (%)	50	55	0,37
nikotinismus (%)	46	33	0,10
diabetes (%)	29	33	0,40
předchozí IM (%)	0	6	0,08
postižení více tepen (%)	29	36	0,26
systolický krevní tlak, mmHg	119±27	112±21	0,40
srdeční frekvence/min	87±26	83±22	0,42
součet ST elevací, mV	14±4	13±5	0,30
použití inhibitorů GPIIb/IIIa (%)	40	21	0,04
infarktová tepna (%)			
RIA	23	48	0,01
RC	10	6	0,24
ACD	63	48	0,12
kompletní okluze tepny (%)	68	54	0,18
významnost stenózy (%)	96±8	92±7	0,16
doba symptomy- PCI, minuty	185±97	194±105	0,56

IM – infarkt myokardu, mmHg – milimetry rtuti, GP IIb/III – glykoprotein IIb/III, RIA – ramus interventricularis anterior, RC – ramus circumflexus, ACD – arteria coronaria dextra, PCI – percutaneous coronary intervention

Tab. 2. Procedurální a postprocedurální výsledky

	FilterWire	kontrola	P
N	31	33	
technický úspěch (%)	97	100	0,16
použití stentů (%)	96	94	0,41
průměr tepny (mm)	3,5±0,3	3,3±0,2	0,66
zbytková stenóza (%)	11±6	10±5	0,43
cTFC ≤ 27 (%)	87	73	0,09
TIMI 3 průtok (%)	90	88	0,36
resoluce ST > 50% (%)	83	61	0,05
distální embolizace (%)	3	18	0,04
průměrná max. CK (μkatal/l)	32,1±24,5	35,3±31,0	0,33
průměrná max. CK-MB (μkatal/l)	4,2±3,0	4,4±3,7	0,44
čas dveře – první dilatace (minuty)	24±3	20±4	0,12
ejekční frakce ve 30 dnech >50 % (%)	77	70	0,21
MACE ve 30 dnech (%)	3	6	0,20

cTFC – corrected TIMI frame count, max. – maximální, CK – kreatinkináza, CK-MB – srdeční izoenzym kreatinkinázy, MACE – major cardiac events (úmrť, reinfarkt, srdeční selhání)

i v tortuózních cévách >3 mm. Podle našeho mínění upřednostňují tyto charakteristiky toto instrumentarium k prevenci distálních embolizací u přímé koronární angioplastiky pro AIM.

V prezentované práci byla úspěšnost použití 97 %, což je plně srovnatelné s dosud publikovanými daty (14, 15). Použití FW statisticky nevýznamně (p=0,12) posunulo první dilataci průměrně o 4 minuty oproti kontrolní skupině. V práci Limbruna et al. činilo toto zpoždění 5 minut (15). Přechodně zhoršený průtok cévou při rozvinutém košíčku případů s úplnou úpravou po vytažení FW jsme pozorovali u 25 % nemocných. Orrego et al. (14) prokázali záchyt

embolů ve filtru ve 22 % případů a Limbruno et al. (15) dokonce ve 34 % případů. V naší práci jsme pozorovali záchyt embolů ve filtru ve 25 % případů. Histopatologický rozbor materiálu prokázal přítomnost čerstvého trombu, který obsahoval destičky, červené krvinky a fibrin. Oproti jiným jsme neprokázali nekrotické části buněk buněk hladkého svalstva, části cholesterolu ani pěnových buněk (19). Statisticky významně častěji jsme prokázali distální embolizaci při analýze angiografického záznamu v kontrolní skupině nemocných (3 vs. 18 %, p=0,04). V již citovaných pracích byla periferní embolizace nalezena v 10 respektive v 15 % případů.

V případech nemocných s AIM a elevacemi ST úseků bylo prokázáno, že časná resoluce elevací je spojena s menším infarktovým ložiskem a příznivějším klinickým průběhem. Úspěšná reperfuze bývá hodnocena jako resoluce elevací ST segmentů o >50 % na EKG ihned po výkonu (17, 18). V práci Orrega et al. byla resoluce ST segmentů o >50 % pozorována u 80 % nemocných. Limbruno et al. zaznamenali resoluci ST segmentů o >50 % ihned po výkonu u 80 % nemocných s FW ve srovnání s 54 % v kontrolní skupině ($p=0,006$) (14, 15). V naší studii byla resoluce ST o více než 50 % ihned po výkonu pozorována u 83 % ve FW skupině a u 61 % v kontrolní skupině ($p=0,05$). Úspěšnější reperfuzi ve FW skupině podporuje i počet nemocných s cTFC menším než 27, i když tato hodnota nedosáhla statistické významnosti (87 vs. 73 %, $p=0,09$). Hodnota cTFC <27 bývá považována za známku úspěšné reperfuze (16).

Hlavním nedostatkem studie je její observační charakter, relativně malý soubor nemocných a také to, že ani angiografické ani EKG nálezy nebyly hodnoceny nezávislým hodnotícím pracovištěm. Data mohou být také poněkud zkreslena tím, že ve FW byly méně často prováděny zákroky na RIA. Tento fakt souvisel s tím, že vhodných nemocných s postižením RIA bylo v daném období méně a FW nebyl vždy k dispozici. Nicméně, předchozí publikované práce prokázaly příznivé výsledky při použití FW i v případech rovnoměrného postižení všech tepen. Výsledky mohly být také částečně ovlivněny častějším použitím inhibitorů receptorů GP IIb/IIIa ve skupině s FW. Zcela recentně však byly prezentovány práce, které přídatný efekt těchto léků v kombinaci s FW neprokázaly.

ZÁVĚR

Použití FW během přímé koronární angioplastiky je bezpečné a jednoduché a může zlepšit myokardiální reperfuzi snížením výskytu periferních embolizací, jejichž výskyt je v této situaci poměrně častým nálezem.

Zkratky

AIM – akutní infarkt myokardu
 ACT – aktivovaný srážecí čas
 cTFC – corrected TIMI frame count
 EKG – elektrokardiogram
 FW – FilterWire EZ®
 RIA – ramus interventricularis anterior

LITERATURA

- Grines, C. L., Browne, K. F., Marco, J. et al.: for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, s. 673-679.
- de Boer, M. J., Suryapranata, H., Hoorntje, J. C. A. et al.: Limitation of infarct size and preservation of left ventricular function after primary coronary angioplasty compared with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1994, 90, s. 753-761.
- Zijlstra, F., de Boer, M. J., Hoorntje, J. C. A. et al.: A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, s. 680-684.
- de Boer, M. J., Reiber, J. H. C., Suryapranata, H. et al.: Angiographic findings and catheterisation laboratory events in patients with primary coronary angioplasty or streptokinase therapy for acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1995, 16, s. 1347-1355.
- Zijlstra, F., Beukema, W. P., van't Hof, A. W. J. et al.: Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *JACC*, 1997, 29, s. 908-912.
- Suryapranata, H., van't Hof, A. W. J., Hoorntje, J. C. A. et al.: Randomized comparison OF coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 1998, 97, s. 2502-2505.
- van't Hof, A. W. J., Suryapranata, H., de Boer, M. J. et al.: Costs of stenting for acute myocardial infarction. *Lancet*, 1998, 351, s. 1817.
- Grines, C. L., Cox, D. A., Stone, G. W. et al.: Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 1949-1956.
- Stone, G. W., Grines, C. L., Rothbaum, D. et al.: Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Trial JCCC, 1997, 29, s. 898-900.
- Schomig, A., Kastrati, A., Dirschinger, J. et al.: Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2000, s. 343-385-391.
- Henriques, J. P., Zijlstra, F., Ottervanger, J. P. et al.: Incidence and clinical significance of distal embolisation during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2002, 23, s. 1112-1117.
- Karlino, M., De Gregorio, J., Di Mario, M. et al.: Prevention of distal embolisation during saphenous vein graft lesion angioplasty: experience with a new temporary occlusion and aspiration system. *Circulation*, 1999, 99, s. 3221-3223.
- Baim, D. S., Mahr, D., Georgie, B. et al.: On behalf of the Saphenous Vein Graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) trial investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aortocoronary bypass grafts. *Circulation*, 2002, 105, s. 285-290.
- Orrego, P. S., Delgado, A., Piccalo, G. et al.: Distal Protection in Native Coronary Arteries During Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction: Single-Center Experience. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2003, 60, s. 152-158.
- Limbruno, U., Micheli, A., De Carlo, M. et al.: Mechanical Prevention of Distal E During Embolization During Primary Angioplasty. *Circulation*, 2003, 108, s. 171-176.
- Gibbon, C. M., Canno, C., Daley, W. et al.: TIMI Frame Count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*, 1996, 93, s. 879-888.
- Clayes, M. J., Bosmans, J., Venstra, L. et al.: Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*, 1999, 99, s. 1972-1977.
- Matetzky, S., Novikov, M., Gruberg, L. et al.: The significance of persistent ST-elevation versus early resolution of ST-segment elevation after primary PTCA. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, s. 1932-1938.
- Grube, E., Gerckens, U., Yeung, A. C. et al.: Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation*, 2001, 104, s. 2436-2441.

KAZUISTIKA

Kazuistika členů rodiny s mnohočetným výskytem aortální disekce

Zeman K., Mrózek V., ¹Brát R., ²Kučera D.

Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku

¹*Kardiochirurgické centrum FNŠP, Ostrava-Poruba*

²*Centrum vaskulárních intervencí – Vítkovická nemocnice Blahoslavené Marie Antoníny a.s., Ostrava – Vítkovice*

SOUHRN

Aortální disekce patří do skupiny onemocnění aorty s vysokou časnou mortalitou a pestrým klinickým obrazem. Jde o onemocnění méně časté, a proto bývá diagnostikováno nezděka pozdě. V posledních letech se stále zdokonalují diagnostické i terapeutické postupy. Byla inovována klasifikace a upřesněna indikační kritéria k profylaktickým intervencím na aortě. To vše vede k postupnému snižování úmrtnosti na toto onemocnění. Bylo popsáno i poměrně časté nakupení aortální disekce v rodinách, což může mít význam pro včasný záchyt predisponovaných jedinců. V našich kazuistikách popisujeme rodinu s nakupením aortální disekce v koincidenci s Marfanovým syndromem v matčině větvi a zároveň vícečetný výskyt tohoto onemocnění u sourozenců otce probanda. Zde však zjevná predispozice prokázána nebyla. Mimo postižené jedince jsme vyšetřili a začali dispenzarizovat i ostatní členy této rodiny. Predispoziční faktor však rovněž nalezen nebyl. Chtěli bychom vyzvednout nutnost dobré mezioborové a meziústavní spolupráce v diagnostice a léčbě tohoto onemocnění. Dále bychom chtěli zdůraznit přínos pečlivého odběru rodinné anamnézy se zaměřením na náhlá úmrtí v rodině u takto postižených. Je známo, že k identifikaci rizikových jedinců v takovýchto rodinách může přispět i genová analýza. V naší republice však zatím tuto možnost nemáme.

Klíčová slova: aortální disekce, Marfanův syndrom, familiární aortální disekce.

SUMMARY

Zeman K., Mrózek V., Brát R., Kučera D.: Casuistry of the Family Members with Accumulation of Aortal Dissection
Aortal dissection belongs to the group of aortal diseases with a high mortality rate and varied clinical account. This disease does not appear very often and therefore it is often diagnosed late. Diagnostic and therapeutic developments have recently improved. Classification and indication criteria about prophylactic interventions on aorta have become more specific. It leads to the gradual decrease of mortality caused by this disease. Frequent accumulation of familiar aortal dissection was described. It can be important for the early identification of individuals at risk. In our casuistry we describe a family with the accumulation of aortal dissection coinciding with Marfan syndrome from the mother's side and the prevalence of this disease in siblings from their patient's father. The evident predisposition was not clearly demonstrated in these cases. We also examined and began to dispenzarize other members of the family but we did not find an evident predisposition factor. We would like to emphasize the importance of good interdisciplinary and institutional cooperation in diagnostic and treatment of this disease. Further we want to emphasize the contribution of careful sampling of familiar anamnesis in the cases stricken with the disease. We focused on sudden death. It is well known that the gene analysis may contribute to the identification of individuals at risk in these families. We do not have this possibility in our country now.

Key words: aortal dissection, Marfan syndrome, familial aortal dissection.

Ze.

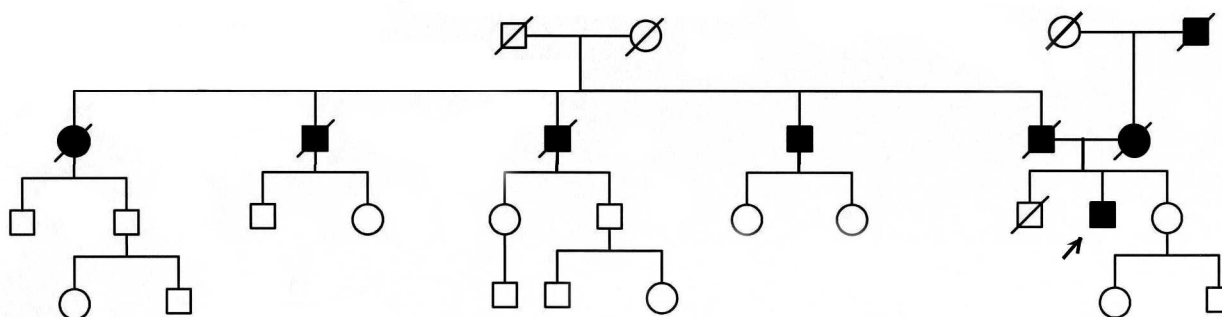
Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 320–323.

Aortální disekce (AD) je závažné, většinou akutní, život ohrožující onemocnění aorty. Je charakterizováno průnikem krve do cévní stěny, nejčastěji skrze intimální trhlinu a vytvořením nepravého lumen rozštěpením medie. Incidence je obtížně stanovitelná a udává se kolem 2/100 000/rok s častějším výskytem u mužů 2–4:1. Vyskytuje se většinou ve věkovém rozmezí 50–70 let u jedinců s arteriální hypertenzí a pokročilou aterosklerózou (1).

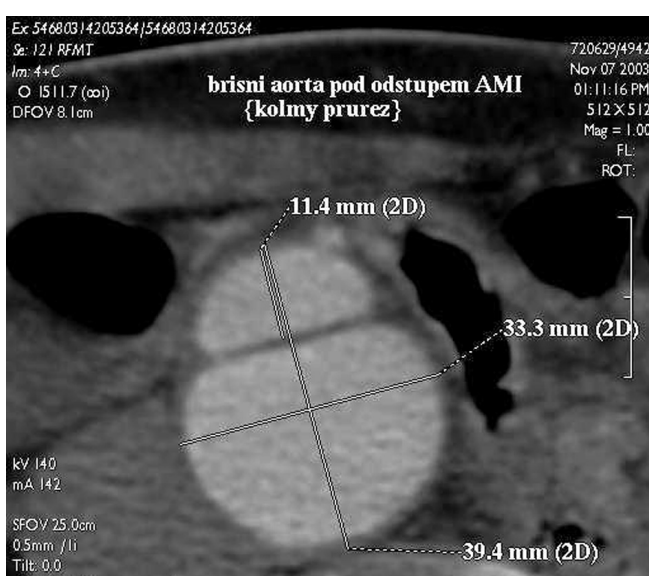
AD se však může vyskytovat i u mladších věkových skupin a to nejčastěji v koincidenci s Marfanovým syndromem (MS).

MARFANŮV SYNDROM

MS je vrozené systémové onemocnění pojivové tkáně s převážně autozomálně dominantním způsobem přenosu. Incidence je udávána 0,2/100 000/rok a jako příčina byla identifikována v roce 1990 mutace v genu 15q21 pro fibrilin-1. Od té doby bylo popsáno více jak 150 různých mutací souvisejících s tímto syndromem. Asi v jedné čtvrtině případů se jedná o sporadickou mutaci *de novo*. Typické je zde postižení aortální stěny mediocystickou nekrozou, což vede k rozvoji AD a významně zkracuje



Obr. 1. Genealogické schéma rodiny s nakupením aortální disekce
 ● - žena postižená aortální disekcí, □ - zdravý muž, ■ - proband,
 ∅ - zemřelá žena bez aortální disekce



Obr. 2. Aortální disekce břišní aorty, spirální CT

střední délku života takto postižených jedinců. Diagnostika MS se nyní opírá o Ghentská kritéria, která byla publikována v roce 1996 (2).

Mimo rizikové faktory aterosklerózy a vrozená onemocnění pojivové tkáně byla identifikována řada dalších jednotek predisponujících k AD. Mezi nejčastější patří prosté aneuryzma, bikuspidální aortální chlopeč, anuloaortální ektazie a koarktace aorty (3).

Základem profylaktické terapie u rizikových jedinců, ale i prevence recidivy AD, jsou režimová opatření s vyloučením větší fyzické námahy a snahou o minimalizaci rizika úrazu. Farmakoterapie hypertenze je samozřejmostí, přičemž lékem první volby jsou betablokátry. Nutná je pečlivá edukace a dispenzarizace pomocí zobrazovacích metod (spirální CT, TEE, NMR).

Jsou popisovány rodiny s nakupením AD se zjevným predispozičním faktorem (4). Na druhé straně jsou známy i rodiny s mnohočetným výskytem AD stejného typu bez zjevné predispozice. V takovýchto případech mluvíme o Familiární aortální disekci (5). V některých rodinách s FAD byly nalezeny genové mutace, které přímo souvisejí s tímto onemocněním, umožňující včasnou identifikaci ohrožených jedinců (6).

Pestrý klinický obraz často komplikuje včasnou diagnostiku AD. Musíme na ni myslet v diferenciiální diagnostice bolestí na hrudi, u cévních mozkových příhod, šokových stavů, poruch vědomí, náhlých úmrtí, náhlých příhod břišních či akutních končetinových ischiemií (7). V malém počtu případů mohou být AD i asymptoma-

tické. Spouštěcím faktorem AD může být větší fyzická námaha, trauma, porod či iatrogenní etiologie při intervencích na tepenném systému.

V současnosti nejčastěji používaná klasifikace dle Stanforda rozděluje z praktických důvodů AD na dva typy. Typ A s postižením ascendentní aorty, kde postupem volby pro nebezpečí náhlé smrti (NS) je urgentní chirurgický zákrok. Hrozí zde rozvoj srdeční tamponády, akutního infarktu myokardu (AIM) či těžké akutní aortální regurgitace se srdečním selháním. Typ B bez postižení ascendentní aorty, kde volíme spíše konzervativní postup s přísnou kontrolou krevního tlaku a přesným stagingem. Při rozvoji komplikací jsou zde metodou volby spíše intervenční postupy s implantací aortálních stentgraftů k uzavření intimální trhliny či implantace stentů do utlačených odstupů aortálních větví (8). Z chirurgických postupů na ascendentní aortě se nejčastěji používá operace podle Bentalla s náhradou aortální chlopečě a ascendentní aorty konduitem. Alternativou může být náhrada ascendentní aorty s plastikou aortální chlopečě či bez ní. Od operačních zákroků na descendentní aortě se ustupuje pro časté závažné komplikace (9).

POPIS JEDNOTLIVÝCH PŘÍPADŮ

V našich kazuistikách popisujeme rodinu s mnohočetným výskytem AD. Genealogické schéma bylo sestaveno při sběru dat pro retrospektivní studii zabývající se analýzou jedinců s AD v našem regionu (obr.1).

Kasuistika 1

Probandem (osobou, od které se odvíjí vyšetřování rodiny) je zatím bezdětný, svobodný, mladý muž, u kterého byla ve věku 26 let po laparoskopické operaci tříselné kýly v roce 1998 náhodně zjištěna anuloaortální ektazie s dilatací ascendentní aorty v bulbu na 52 mm. Byl předán do kardiologické dispenzarizace, kde proběhla edukace a byl nasazen betablokátor. V následujících letech bylo doplněno genetické vyšetření s diagnózou MS a v srpnu roku 2000 byl indikován k profylaktickému operačnímu řešení. V září roku 2000, ještě před plánovanou operací, však dochází ke kolapsovému stavu s bolestí na hrudi a šokovou cirkulací. Vzhledem ke známé predispozici byl okamžitě převezen na kardiochirurgické pracoviště s potvrzením diagnózy AD Stanford A. Disekce zasahovala až na společné pánevní tepny. Byla provedena operace podle Bentalla a pro nepřítomnost komplikací byl dále zvolen konzervativní postup. Histologicky byla na aortě popsána mediocystická nekróza. Dle každoročních kontrol spirálním CT je postupná mírná progresse dilatace aorty s maximálním diametrem 46x39 mm (obr. 2). Disekce je patrná od distálního okraje anastomózy ascendentní aorty a končí před bifurkacemi pánevních tepen. Přetrvává netrombo-

tizované nepravé lumen a jsou patrné intimální trhliny pod odstupem podklíčkové tepny vlevo a v oblasti abdominální aorty. Disekce dále zasahuje i do odstupe levé podklíčkové tepny. Dle TEE je významná mitrální regurgitace při prolapsu předního cípu. Subjektivně byl proband doposud bez větších potíží. Dochází do zaměstnání, místo hokeje hraje nyní závodně šipky a z chronické medikace je na kombinaci warfarin a betablokátor. Výhledově je zvažována intervence na descendentní aortě a mitrální chlopni. Nyní se stav zkomplikoval recidivou tříselné kýly.

Kazuistika 2

Matka probanda zemřela v 58 letech (1997) na neurologickém oddělení. Byla hospitalizována pro cévní mozkovou příhodu (CMP) se synkopou v úvodu, s dysartrií, paresteziemi pravé horní končetiny a levostrannou reflexologickou převahou. Třetí den hospitalizace dochází k NS. Sekčně potvrzena AD Stanford A s tamponádou srdeční. Histologicky byl popsán obraz mediocystické nekrózy.

Kazuistika 3

Otec matky byl dvojníkem herce Jindřicha Plachty (Marfanoidní habitus) a zemřel NS ve 44 letech. Bratr probanda zemřel v kojeneckém věku na intrakraniální krvácení. Jeho sestra (nyní 45 let) má dceru (15 let) a syna (20 let). Všichni byli vyšetřeni kardiologem, bez nálezu zjevné aortální patologie a jsou v dispenzarizaci.

K našemu velkému překvapení jsme dále našli nakupení AD i v otcově rodokmenu. Jeho matka zemřela NS v 82 letech.

Kazuistika 4

Otec probanda, nejstarší z pěti sourozenců, zemřel NS s bolestí na hrudi a parézou horní končetiny v 57 letech (1989). Sekce nebyla provedena.

Kazuistika 5

Jeho sestra, do té doby s němou osobní anamnézou, zemřela v 61 letech (1999) na neurologickém oddělení. Byla přijata pro bezvědomí s pravostrannou hemiplegií a bolestí na hrudi v úvodu. Hemiplegie rychle regredovala do lehké až frustní hemiparézy, avšak třetí den hospitalizace dochází k NS. Sekčně potvrzena AD Stanford A s tamponádou srdeční a hemothoraxem vpravo. Histologicky byly popsány jen známky pokročilé aterosklerózy.

Kazuistika 6

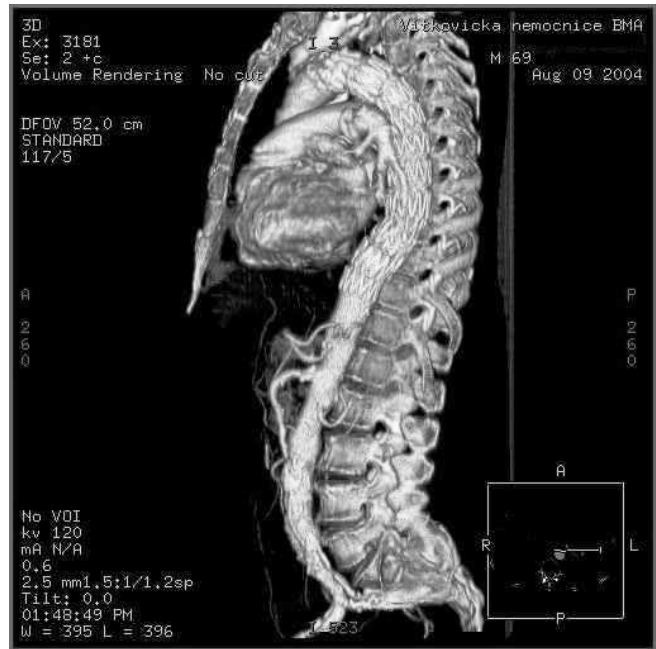
První z otcových bratrů, do té doby bez pravidelné medikace, zemřel v 50 letech (1997). Byl hospitalizován na interním oddělení pro bolesti na hrudi s hypertenzní krizí a rozvojem akutní ischemie levé dolní končetiny. Byla vyloučena akutní koronární léze, provedena TTE a CT hrudní aorty. Vše bez patologického nálezu. Pro suspektní embolii do levé dolní končetiny byla provedena revize stehenní tepny Fogartyho katetrem. Pro negativní nález bylo doplněno CT břišní aorty, kde byla popsána AD. Po přeložení na kardiochirurgické oddělení fakultní nemocnice byla stanovena definitivní diagnóza. AD Stanford A s disekcí přesahující až na levou pánevní tepnu, kde dochází k útlaku pravého lumen s ischemizací levé dolní končetiny. Vzhledem k rozsahu postižení a celkovému stavu pacienta byl tehdy indikován konzervativní postup s razantní terapií arteriální hypertenze a paliativní implantací stentu do levé pánevní tepny.

Kazuistika 7

Další z bratrů zemřel na interním oddělení v 64 letech (2001). Byl přijat k observaci pro bolesti na hrudi a dušnost. Do té doby byl léčen jen pro chronické vertebrogenní obtíže a byl bez trvalé farmakoterapie. Byla vyloučena akutní koronární léze a pro pozitivitu D-dimerů byl doplněn i plicní scan s negativním nálezem. TTE s nálezem lehké až středně významné aortální regurgitace bez regionální poruchy kinetiky, bez zjevné patologie na ascendentní aor-



Obr. 3. Aortální disekce descendentní hrudní aorty, spirální CT (2-D rekonstrukce)



Obr. 4. Stentgraft v oblasti descendentní hrudní aorty, spirální CT (3-D rekonstrukce)

tě. Čtvrtý den hospitalizace dochází k NS. Sekčně byla potvrzena AD Stanford A s tamponádou srdeční. Histologicky jen známky pokročilé aterosklerózy.

Kazuistika 8

U posledního bratra byla v 60 letech (1994) provedena náhrada ascendentní aorty pro AD typu Stanford A. Poté byl jeho stav dlouhodobě stabilizován. V roce 2002 byl hospitalizován na interním oddělení pro kruté bolesti mezi lopatkami a dušnost. Na spirálním CT hrudní aorty byla potvrzena redisekce Stanford B a týž den byl přeložen k dořešení na vyšší pracoviště (obr.3). Dle provedené aortografie se jednalo o AD s intimální trhlinou asi 6 cm za odstupem levé podklíčkové tepny s nepravým lumen šířícím se až pod odstu-

py ledvinných tepen. Dále byly nalezeny významné stenózy na pánevních tepnách a mnohočetné významné stenózy na koronárních tepnách. Na aortě byla popsána těžká exulcerující ateroskleróza. Nejprve byla provedena plastika levostranných pánevních tepen s implantací dvou stentů. Následně byl implantován hrudní stentgraft Zenith do sestupné aorty. Dochází k překrytí levé podklíčkové tepny stentgraftem s kolaterálním plněním přes levou vertebrální tepnu (steal syndrom). Stav byl v dalších dnech komplikován akutním krvácením do zažívacího traktu při stresovém žaludečním vředu a následně i krvácením do levé pohrudniční dutiny při parciální ruptuře adventicie hrudní aorty. Pro přítomnost endoleaku pod distálním koncem stentgraftu byly implantovány dvě další extenze, načež dochází k postupné trombotizaci nepravého lumen (obr. 4). S odstupem byla ještě doplněna paliativní plastika na pánevních tepnách vpravo a společně femorální tepně vlevo s implantací stentů. Nyní je klinický stav pacienta stabilizován. Díky kolaterálnímu oběhu došlo k úpravě lokálního nálezu na levé horní končetině. Vzhledem k nepřítomnosti anginózních potíží bylo upuštěno od dalších intervencí na koronárních tepnách a poslední z pěti sourozenců tak mohl letos „ve zdraví“ oslavit své sedmdesáté narozeniny.

Postupně byli vyšetřeni a převzati do dispenzarizace i ostatní členové této rodiny. Žádný zjevný predispoziční faktor však nebyl nalezen.

ZÁVĚR

V této kazuistice je zaznamenán výrazný pokrok v diagnostice a terapii AD v našem regionu za posledních deset let. Vidíme zde vývoj v indikacích chirurgických zákroků. Na rozdíl od roku 1997 by v současné době byl oběhově nestabilní klient s AD Stanford A zasahující až na pánevní tepny jistě spíše operován (kazuistika 6). Jednoznačný význam na snížení mortality jedinců s tímto onemocněním má rychlý rozvoj a lepší dostupnost intervenčních postupů (kazuistika 8). Je zde vidět i lepší dostupnost kvalitních zobrazovacích metod, což má velký význam pro včasnou diagnostiku a staging tohoto onemocnění. Minimalizuje se tím rovněž riziko falešně negativních nálezů v úvodu (kazuistiky 6 a 7). AD patří mezi onemocnění s pestrým klinickým obrazem, často probíhá například pod obrazem CMP, a proto je nutno na tuto možnost myslet při konziliárních vyšetřeních. (kazuistika 2, 5 a 6). Je třeba si uvědomit, že se jedná o onemocnění s vysokou časovou mortalitou, a proto je třeba při podezření na toto onemocnění indikovat okamžitě zobrazovací metody CT a TEE. Závěrem bychom chtěli vyzvednout přínos pečlivého odběru rodinné ana-

mnézy u jedinců s AD. Rodiny s nakupením tohoto onemocnění jsou popisovány stále častěji a včasným zahájením profylaktických opatření u predisponovaných rodinných příslušníků můžeme rozvoji AD předcházet. Pokud dojde ke kombinaci více rizikových faktorů AD u jednoho jedince, je třeba zvažovat profylaktické intervence časněji a eliminovat tak zvýšené riziko rozvoje AD na minimum (kazuistika 1). Jak již bylo řečeno, může nám v pátrání po identifikaci rizikových jedinců v takovýchto rodinách pomoci i analýza DNA, toto je však zatím možné jen v zahraničí.

Zkratky

AD	– aortální disekce
AIM	– akutní infarkt myokardu
CMP	– cévní mozková příhoda
CT	– počítačová tomografie
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
FAD	– familiární aortální disekce
MS	– Marfanův syndrom
NMR	– nukleární magnetická rezonance
NS	– náhlá smrt
TEE	– transesofageální echokardiografie
TTE	– transthorakální echokardiografie

LITERATURA

1. **Crawford, M. H., DiMarco, J. P.:** Thoracic Aorta Disease. *Cardiology*, 2001, s. 1.12.1-1.12.138.
2. **De PaePe, A., Devereux, R. B., Harry C. D. et al.:** Revised Diagnostic Criteria For The Marfan Syndrome. *Am. J. of Medical Genetics*, 1996, 62, s. 417-426.
3. **Elefteriades, J. A.:** Thoracic Aortic Aneurysm: Current Approach to Surgical Timing. *Cardiovascular Surgery*, May/ June 2002, s. 82-89.
4. **Biddinger, A., Rocklin, M., Coselli, J.:** Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study. *J. BASF. Surg.*, 1997, 25, s. 506-511.
5. **Nicod, P., Bloor, C., Godfrey, M. et al.:** Familial aortic dissecting aneurysm. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1989, 13, s. 811-819.
6. **Hasham, S. N., Willing, M. C., Guo, D. C. et al.:** Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25. *Circulation*, 2003, 107, s. 9055-9056.
7. **Krupka, B., Hoblíková, A., Galuszka, J.:** Disekce aorty – jedna z méně častých příčin ischemického iktu. *Cor et Vasa*, 2002, 3, s. 143-146.
8. **Erbel, R., Alfonso, F., Boileau, C. et al.:** Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2001, 22, s.1642-1681.
9. **Borst, H. G., Heineman, M. K., Stone, Ch. D.:** Surgical Treatment of Aortic Dissection, 1996, s. 17-248.

Prastarý lék ukazuje nové cesty v imunitní reakci

Houba *Isaria sinclairii*, která parazituje na hmyzu a na jeho mrtvolách, byla známa orientálním praktikům jako „hmyz v zimě, rostlina v létě“ a v podobě polévky byla lékem. Má jasné imunosupresivní účinky, podobně CyA, ale bez vedlejších toxických projevů. Japonci to objevili 1994 a od té doby je v Novartisů zkoumána jako FTY720. Během oněch 10 let se ukazuje, že FTY se navazuje na stejné receptory SIP ve fosforylovaném lipo-proteinu sfinosinu (odvozeno 1884 od sfingy pro jeho enigmatic-

kou povahu), jemuž je v chemickém ustrojení velice podobný. A tak FTY byl fosforylovan jako FTY720-P a ten se ukázal být mnohem silnějším aktivátorem T a B buněk nežli SIP. Přitom se zjistilo, že lymfocyty, když se vrací do uzliny, aby se pomnožily, zavřou receptory SIP do nitra buňky až do doby, kdy mají zase po pomnožení uzlinu opustit. Jenže po FTY je T-buňka sice aktivována, ale její SIP zůstane uvnitř, a tak aktivní Ly nemůže z uzliny odejít – i když antimikrobiální a antivirové protilátky z B buněk se uvolňují a zabíjejí infekční agens. Je tedy zachována imunoprese bez imunoinkompetence, ale bez autoimunitního nebezpečí a ještě se ukazuje,

že FTY není toxické ani pro ostatní buňky, např. pro ledviny. Tak byla nalezena možnost odolat autoimunitě a současně byly nalezeny nové skutečnosti o cestě Ly do uzlin a do oběhu. To může být významné při hledání cesty při poruchách imunity až po rakovinu.

Literatura:

Powell, K.: From ancient remedy to modern molecule, FTY720 offers new avenues for treating transplants and autoimmune disorders. *NIBR Science-summer*, 2004, s. 10-16.

P. Barták

KOMENTÁŘ

K článku K. Zemana, V. Mrózka, R. Bráta a D. Kučery „Kazuistika členů rodiny s mnohočetným výskytem aortální direkce“

Disekce aorty patří mezi nejzávažnější onemocnění hrudní aorty. Diagnóza není vždy snadná.

Jak bylo uvedeno, klinický obraz může být pestrý. Je to způsobeno rozsahem a lokalizací disekce a jejími komplikacemi. Bolest (v 10 % chybí) vzniká náhle, je lokalizována za hrudní kost nebo mezi lopatky, může vystřelovat do hlavy, nebo se šířit kaudálně. Šokový stav bývá způsoben srdeční tamponádou při krvácení do perikard, dále se může podílet hypovolémie při krvácení do pleurální dutiny, nebo ischemie myokardu při postižení koronárních odstupů. Postižení větví aortálního oblouku či dalších větví hrudní a břišní aorty vede k nejrůznější symptomatologii.

Jak uvádějí autoři, existuje několik klasifikací disekce. Klasifikace dle DeBakeyho et al. je vhodná pro popsání rozdílných manifestací onemocnění, ale z praktického hlediska chirurgického řešení není vhodná. Většinou se používá, jak bylo uvedeno autory, Stanfordská klasifikace (typ A a B). Chirurgické výkony se pak někdy popisují jako výkony na proximální aortě (vzestupná aorta a aortální oblouk) a distální (operace na sestupné hrudní a torakoabdominální aortě). Klasifikace navržená Crawfordem pro torakoabdominální aneuryzma je vhodná pro rozdělení chronické disekce postihující tuto oblast.

Iniciální léčbu je třeba zahájit, jakmile je vysloveno podezření na disekci. Pokud je neléčena, v prvních 24–48 hodinách umírá každou hodinu 1–2 % postižených s disekcí typu A. Pokud nejsou kontraindikace, k operaci přistupujeme ihned, jakmile je stanovena diagnóza. V některých případech stačí ECHO a TEE na sále, jindy je nutné diagnózu a rozsah postižení vyšetřit dalšími metodami, jak popisují autoři. První úspěšnou operací pro aortální disekci provedl DeBakey. V diagnostice vedle kliniky stačí v některých případech ECHO a TEE. V chirurgickém řešení disekce typu A se často daří zachovat aortální chlopeč a nemusí se provádět náhrada aortální chlopeč, ať již chlopečným konduitem (nejčastěji Bentallova operace), nebo se suprakoronární náhradou aorty. To má jistě zvláště u aortální disekce výhodu v tom, že není nutné podávat Warfarin. Na druhé straně operační nálezy často vyžaduje výkon nejen na ascendentní aortě, ale i oblouku aorty. Je to výkon jistě složitější, kdy je třeba zajistit dobrou ochranu hlavně mozku. Nicméně možno konstatovat, že tyto výkony se dnes provádějí na všech kardiouchirurgických pracovištích u nás. Výkony na sestupné hrudní aortě pro disekci jsou v současné době indikovány zcela výjimečně. Spíše se uvažuje o implantaci stentgraftu, nebo se postupuje konzervativně.

Dilatace aorty je jedním z rizikových faktorů vzniku aortální disekce. Z preventivních důvodů se u nemocných s dilatací aorty doporučuje operace, pokud průměr aorty dosáhne u vzestupné aorty 5,5 cm a sestupné aorty 6,5 cm. U nemocných s MS platí o 0,5 cm menší průměr, někteří autoři jsou ještě radikálnější (tab. 1).

Tab. 1. Indikace k elektivnímu chirurgickému řešení

	NonMarfan	Marfan
asc. aorta	≤5,5 cm	≤5,0 cm
desc. aorta	≤6,5 cm	≤6,0 cm

S autory lze jedině souhlasit v tom, jak velký přínos má pečlivý odběr rodinné anamnézy u jedinců s disekcí aorty. Vyšetření rodinných příslušníků a včasné zahájení profylaktických opatření nebo včasná operace u dilatace aorty může rozvoji AD předcházet. Pokud je mi známo, analýza mutace genu pro fibrilin je v současné době již možná i v České republice, například na Přírodovědecké fakultě UK v Praze.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Alkohol u seniorů

Nešpor K., ¹Dragomirecká E., ¹Csémy L.*Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha**¹Psychiatrické centrum Praha*

SOUHRN

Práce shrnuje specifika problémů působených alkoholem ve vyšším věku. Zhruba u třetiny seniorů závislých na alkoholu se závislost vytvořila až ve vyšším věku. V tom případě rozvoj závislosti často navazuje na zátěžovou životní událost (odchod do důchodu, úmrtí blízkého člověka apod.). Závislost na alkoholu vzniká až ve vyšším věku bývá lépe léčitelná a bývá spojena s nižším výskytem somatických komplikací v porovnání se závislostí přetrvávající z dřívějších let. Problémy působené alkoholem v této populaci je třeba co nejdříve rozpoznat a léčit. Osvědčila se kognitivně-behaviorální terapie, podpůrná skupinová terapie s vrstevníky (zvláště vhodné pro sociálně izolované pacienty), svépomocné organizace jako Anonymní alkoholici a rodinná terapie. Lze i použít léky mírnící bažení (craving), problémem je ale jejich relativně vysoká cena.

Klíčová slova: alkohol, geriatrie, psychoterapie.

SUMMARY

Nešpor K., Dragomirecká E., Csémy L.: Alcohol in the Elderly

We summarize specific features of alcohol-related problems in elderly patients. About one third alcohol dependent elderly patients develop their alcohol dependence while already aged. It often happens after stressful life events such as retirement or bereavement. Such patients can be treated more easily and alcohol does not cause so many somatic complications in them when compared with those elderly who develop their dependence earlier. Alcohol-related problems in elderly patients should be recognized and treated as soon as possible. Cognitive-behavioural therapy, supportive group therapy with peers (especially in lonely patients), self-help groups, such as Alcoholics Anonymous, and family therapy are appropriate. Modern anticraving medication can be also effective but comparatively high price limits its use.

Key words: alcohol, aging, psychotherapy.

Ne.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 325–326.

Vzhledem ke stárnutí české populace nabývá tato problematika stále na větší aktuálnosti a důležitosti. Problémy působené alkoholem ve vyšším věku mají řadu specifik, z nichž některá zde zmíníme. Na základě zahraničních výzkumů lze říci, že zhruba dvě třetiny závislých seniorů bylo již závislých ve středním věku. Mnoho alkohol zneužívajících se ovšem důchodového věku nedožije, v prospektivní 29 let trvající studii Strandberga et al. (1) činila mortalita mužů středního

věku, kteří pili více než 249 g 100% alkoholu týdně, 37,6 %. Z těch, kdo pili zdrženlivě, zemřelo 26,7 %, z abstinentů 25 %. Přibližně jedna třetina na alkoholu závislých seniorů si ale závislost vytvoří až v důchodovém věku (2). V tom případě navazuje vznik závislosti často na zátěžovou životní událost (úmrtí blízkého člověka, odchod do důchodu apod.). Závislost tohoto typu bývá lépe léčitelná a je spojena s menším výskytem přidružených psychických poruch.

Tab. 1. Počet dávek alkoholu (1 dávka odpovídá 20 ml destilátu, 0,3 l piva nebo 1 del vína) vypitých během jednoho dne u osob mezi 60–69 rokem věku a 70–79 rokem věku

Věk 60–69	N=141		věk 70–79	N=126		Kolik dávek?
	muži (64) (%)	ženy (77) (%)		muži (50) (%)	ženy(76) (%)	
jedna až dvě	54	63,6	jedna až dvě	53,1	43,8	jedna až dvě
tři až čtyři	36,5	11,7	tři až čtyři	16,3	8,2	tři až čtyři
pět až šest	7,9	0	pět až šest	4,1	0	pět až šest
sedm až devět	0	0	sedm až devět	0	0	sedm až devět
10 a více	0	0	10 a více	0	0	10 a více
nehodí se	1,6	24,7	nehodí se	26,5	47,9	nehodí se

MUDr. Karel Nešpor, CSc.
181 02 Praha 8, Ústavní 91
fax: 284 016 279, e-mail: nespor@plbohnice.cz
internet: www.plbohnice.cz/nespor, www.muweb.cz/veda/nespor

SPECIFICKÉ RYSY PROBLÉMŮ PŮSOBNÝCH ALKOHOLEM U SENIORŮ

Problémy s alkoholem ve vyšším věku probíhají častěji skrytě, zejména u osaměle žijících důchodců. Proto doporučují Thibault a Maly (3) lékařům po problémech s alkoholem u seniorů aktivně pátrat, zejména, pokud se u nich objevily časté pády, snížená péče o sebe, postižení paměti nebo odvykací stav.

Alkohol ve vyšším věku s sebou v rostoucí míře přináší nebezpečí pádů a zlomenin s ohledem na častou osteoporózu. Zautcke et al. (4) nikoliv překvapivě uvádějí, že u osob vyššího věku ovlivněných alkoholem je právě pád nejčastější příčinou úrazu.

Alkohol pronikavě zvyšuje krevní tlak, a tedy i riziko cévních mozkových příhod.

Alkohol také zhoršuje průběh mnoha ve vyšším věku častých nemocí. Kromě již výše zmíněného vysokého krevního tlaku jsou to například cukrovka, poruchy výživy, onemocnění slinivky břišní, jater i duševní poruchy (např. deprese, poruchy paměti, stavy zmatenosti).

Alkohol vstupuje do rizikových interakcí s mnoha léky, které lidé důchodového věku často užívají včetně většiny psychofarmak, analgetik a antihistaminik.

Zdravý mozek má funkční rezervu, jinak řečeno je schopen kompenzovat úbytek mozkové tkáně. Zneužívání alkoholu tuto funkční rezervu snižuje a urychluje tak klinický průběh duševních poruch ve vyšším věku. Negativní účinky alkoholu na kognitivní funkce se navíc mohou sčítat s vlivy souvisejícími se stárnutím (5, 6).

Horší snášenlivost alkoholu ve vyšším věku může někdy usnadňovat překonání problémů s alkoholem. Klesá také spotřeba alkoholu, což lze doložit tabulkou 1, která uvádí data z reprezentativního souboru pražské populace (7).

ČASNÁ INTERVENCE A LÉČBA

Problémy působené alkoholem ve vyšším věku je třeba co nejdříve rozpoznat a léčit je. Prognóza závislých pacientů vyššího věku, kteří dobře spolupracují při léčbě, je příznivá (8). Osvědčila se kognitivně-behaviorální terapie, podpůrná skupinová terapie (zvláště vhodná pro sociálně izolované pacienty), svépomocné

organizace jako Anonymní alkoholici a rodinná terapie. Ve světě se lze setkat se specializovanými službami pro na alkoholu závislé seniory, i když ani ve Spojených státech amerických jejich počet nepostačuje pokrýt potřeby populace (9). Výhodnou těchto služeb je okolnost, že starší pacienti obvykle preferují pomalejší tempo práce ve skupině vrstevníků. Podávání disulfiramu je ve vyšším věku často spojeno s neúměrným rizikem, zatímco novější, ale bohužel i podstatně dražší, preparáty (naltrexon, akamprosát) jsou většinou použitelné i zde.

LITERATURA

1. **Strandberg, A. Y., Strandberg, T. E., Salomaa, V. V. et al.:** Alcohol consumption, 29-y total mortality, and quality of life in men in old age. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80, s. 1366-1371.
2. **Barrick, C., Connors, G. J.:** Relapse prevention and maintaining abstinence in older adults with alcohol-use disorders. *Drugs Aging*, 2002, 19, s. 583-594.
3. **Thibault, J. M., Maly, R. C.:** Recognition and treatment of substance abuse in the elderly. *Prim Care*, 1993, 20, s. 155-165.
4. **Zautcke, J. L., Coker, S. B. Jr., Morfia, R. W., Stein-Spencer, L.:** Geriatric trauma in the State of Illinois: substance use and injury patterns. *Am. J. Emerg. Med.*, 2002, 20, s. 14-17.
5. **Fein, G., Di Sclafani, V.:** Cerebral reserve capacity: implications for alcohol and drug abuse. *Alkohol*, 2004, 32, s. 63-67.
6. **Schulte, T., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V.:** Parallel interhemispheric processing in aging and alcoholism: relation to corpus callosum size. *Neuropsychologia*, 2004, 42, s. 257-271.
7. Rámcový program Evropské komise (QLK6-2000-00320) 2001-2004, WHOQOL-OLD. The Measurement of Quality of Life in Older Adults and its Relationship to Healthy Ageing. WHOQOL-OLD. (Měření kvality života starších lidí a její vztah ke zdravému stárnutí.) Řešitel za ČR PhDr. Dragomirecká, E., hlavní řešitel: prof. Mick Power, Univerzita v Edinburghu, Velká Británie.
8. Aging and Alcohol Abuse. National Institute on Aging a National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Citováno podle <http://www.niaaa.nih.gov/>, 2004.
9. **Schultz, S. K., Arndt, S., Liesveld, J.:** Locations of facilities with special programs for older substance abuse clients in the US. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2003, 18, s. 839-843.

Nová dimenze cesty k osobní medicíně

Z diskuze přípravné skupiny pracovního setkání OECD o farmakogenetice:

Z elektronických úst jednoho z účastníků zazněl apel na rozšíření zatím úzkého pohledu na problematiku personalizace medicíny v oblasti používaných a navrhovaných léčiv tak, aby zahrnoval nejen geny, případně celý genom, ale aby se zabýval biomarkery, tedy všemi znaky, jejichž sledování má pro rozhodování o použití toho kterého léku význam. Názor velice progresivní, vyplývající ze skutečnosti, že užité informace lze již dnes získat na nerůznějších

úrovních a z nejrůznějších komponent a stavů lidského těla. A tak vedle snad již zobečnělých termínů gen a genom, v jeho pohledu farmakogenetika a farmakogenomika, bychom měli začít brát v úvahu ještě farmakotranskriptomiku, farmakoproteomiku a farmakoproteometabonomiku. V principu nejspíš názor, který postupně zobeční, nicméně pro tuto chvíli je spíše pohledem do budoucnosti, neboť zatím jsou stále ještě naše faktické znalosti i na úrovni farmakogenetiky poměrně chudé a farmakogenomika je na tom ještě hůře o dalších úrovních ani nemluvě. Ne proto, že by žádné informace z oblasti např. proteomiky nebo metabolizmu, významné pro použití léčiv neexistovaly, ale spíš proto, že jsou

zatím spíše útržkovité a sítivo vzájemných vztahů panující na všech úrovních mezi geny, mezi bílkovinami, mezi geny a bílkovinami, uvnitř buněk, mezi buňkami, uvnitř tkání, mezi tkáněmi je zatím zřejmé a srozumitelné jen částečně. A ačkoliv počet uznaných genů stále snižujeme a kleslí jsme již na počet cca 20.000 a používáme stále výkonnější metody k analýze jejich vztahů a účinků, je jejich počet příliš veliký, abychom mohli již teď úspěšně zařadit všechny typy biomarkerů do celistvého pohledu na individualizovanou medicínu. Je to však cíl, ke kterému se (ubíráme?) budeme ubírat.

R. Brdička

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku

Králíková E., ¹Býma S., ²Cífková R., ³Češka R., ⁴Dvořák V., ⁵Hamanová J.,
⁶Horký K., ⁷Hradec J., ⁸Keller O., ⁹Konštacký S., ¹⁰Kos S., ¹¹Kostřica R.,
¹²Kunešová M., ¹³Kvapil M., ¹⁴Langrová K., ⁷Mayer O., ¹⁵Petrů V.,
¹⁶Popov P., ¹⁷Raboch J., ²Rosolová H., ¹⁸Roztočil K., ¹²Sucharda P.,
¹⁹Vorlíček J., ²Widimský J.

Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku ČLS JEP, Praha

¹*Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Praha*

²*Česká společnost pro hypertenzi, Praha*

³*Česká společnost pro aterosklerózu, Praha*

⁴*Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP, Praha*

⁵*Česká společnost dorostového lékařství ČLS JEP, Praha*

⁶*Česká internistická společnost ČLS JEP, Praha*

⁷*Česká kardiologická společnost ČLS JEP, Praha*

⁸*Česká neurologická společnost ČLS JEP, Praha*

⁹*Sdružení praktických lékařů, Praha*

¹⁰*Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, Praha*

¹¹*Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP, Praha*

¹²*Česká obezitologická společnost ČLS JEP, Praha*

¹³*Diabetologická společnost ČLS JEP, Praha*

¹⁴*Česká koalice proti tabáku, Praha*

¹⁵*Česká společnost pro alergologii a klinickou imunologii ČLS JEP, Praha*

¹⁶*Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP, Praha*

¹⁷*Psychiatrická společnost ČLS JEP, Praha*

¹⁸*Česká angiologická společnost ČLS JEP, Praha*

¹⁹*Česká onkologická společnost ČLS JEP, Praha*

SOUHRN

Společná doporučení pracovní skupiny uvedených odborných společností jsou první českou verzí založenou na recentní literatuře a zahraničních doporučeních. Jsou zaměřena především na klinické obory a začlenění této léčby do léčebně preventivní péče podle doporučení WHO. Měla by být vodítkem pro léčbu závislosti na tabáku na různých úrovních: při běžném styku jakéhokoli lékaře s kuřákem (krátká intervence), na specializovaných pracovištích nebo pro poskytovatele zdravotní péče či systém zdravotnictví.

Klíčová slova: léčba závislosti na tabáku.

SUMMARY

Králíková E., Býma S., Cífková R. et al.: Recommendations for the Treatment of Tobacco Dependence

This first Czech version of guidelines formulated by the working group of mentioned medical associations is based on current literature and international guidelines. They are aimed mainly on clinical medicine and on incorporation of this treatment into the health care system according to WHO recommendations. They should serve to the treatment of tobacco dependence at any level: during any contact with the smoking patient (short intervention), in specialised centres or for the health care providers or health system itself.

Key words: treatment of tobacco dependence.

Kr.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 327–333.

Závislost na tabáku je chronické, recidivující a letální onemocnění, které zkracuje život polovině kuřáků v ČR v průměru o 15 let. V Evropě i v ČR je příčinou každého pátého úmrtí, a to především na kardiovaskulární nemoci, dále způsobuje asi třetinu onkologických onemocnění, přes 80 % chronických plicních onemocnění a další nemoci ve všech klinických oborech. V ČR je každoročně 18 000 úmrtí, tedy 50 denně, způsobeno kouřením (1).

Diagnóza F 17 je samostatným stavem v Mezinárodní klasifikaci nemocí WHO (MKN-10) a v Diagnostickém a statistickém manuálu Americké psychiatrické společnosti (DSM-IV) (2, 3). I když naprostá většina kuřáků zkouší přestat bez cizí pomoci, úspěšnost těchto pokusů bez asistence je nízká. Kouření je relabujícím onemocněním a i mezi kuřáky, kteří zkoušejí přestat, je počet relapsů vysoký. Přirozené populační procento těch, kdo úspěšně přestanou

Tab. 1. Definice

Léčba závislosti na tabáku (15) zahrnuje (jednotlivě nebo v kombinaci) behaviorální a farmakologické intervence jako krátké doporučení a poradenství, intenzivní podpora, aplikace léků, které pomáhají snížit nebo překonat závislost na tabáku.

Specialista v odvykání kouření (15) je osoba vyškolená a placená za poskytování kvalifikované podpory a pomoci kuřákům, kteří si přejí přestat kouřit, nad rámec krátké intervence. Nemusí to být lékař nebo sestra, ale neměli by tuto službu poskytovat bezplatně v rámci své běžné práce, protože pak není dostatečně efektivní.

Definice kuřáctví (26):

Pravidelný (denní) kuřák: Kouří v době šetření nejméně jednu cigaretu denně.

Příležitostný kuřák: V době šetření kouří, ale méně než jednu cigaretu denně.

Bývalý kuřák: Kouřil (vykouřil během života více než 100 cigaret), ale v době šetření nekouří.

Nekuřák: Nikdy nevykouřil 100 a více cigaret.

Abstinence (9) – dlouhodobá abstinence: doba nejméně 6, raději 12 měsíců od poslední cigarety, biochemicky validizovaná.

Validizace expozice tabákovému kouři: CO ve vydechaném vzduchu (nespecifický test, zachycuje předchozích 12 hodin) nebo kotin v séru nebo plazmě (zachycuje poslední 2–3 dny a lze odlišit i pasivní kouření).

Centra léčby závislosti na tabáku jsou specializovaná pracoviště v rámci léčebně preventivní péče, většinou v rámci pneumologických nebo interních klinik, nejméně s jedním speciálně vyškoleným lékařem a jednou sestrou.

Poradny pro odvykání kouření nabízejí možnost především psychosociální podpory a podrobnější konzultace, nebývají součástí léčebně-preventivní péče, s různým zázemím. Vznikaly především v 90. letech 20. století. Aktualizovaný seznam na www.dokurte.cz (cca 40 v ČR).

kouřit, bývá ročně kolem 2 %, hodnoceno dlouhodobě v populaci s dobrou kontrolou tabáku (4). V ČR kouří cca 30 % dospělé populace, tedy přes 2 miliony osob. Asi 60–70 % z nich, tedy přes 1,5 milionu, si přejí přestat (5).

Dostupnost podpory a léčby pro ty kuřáky, kteří chtějí přestat, je jedním z bodů kontroly tabáku nejen pro jednotlivé zdravotníky, ale pro celý zdravotní systém. Doplnuje jiné přístupy (vývoj daní z tabákových výrobků, restrikce jejich užívání a reklamy, regulace jejich obsahu a zdravotní varování, nekuřácké veřejné prostory, informování veřejnosti a vzdělávání), ale má specifickou cílovou skupinu: kuřáky, kteří si přejí přestat kouřit a potřebují pomoc (6). Preventivní přístupy k mladým lidem by (v případě úspěšnosti!) snížily výskyt nemocí za 30–50 let, zatímco odvykání kouření dospělých kuřáků zlepšilo zdraví populace rychleji, za 20 až 30 let (7). Začlenit léčbu závislosti na tabáku do zdravotních systémů doporučuje ve svém článku 14 i Rámcová úmluva o kontrole tabáku WHO, www.ftc.org, nebo česky na www.dokurte.cz, platná od 28. 2. 2005.

Presto podpora a léčba pro kuřáky, kteří chtějí přestat kouřit, není ještě samozřejmou součástí všech evropských zdravotnických systémů, ani v ČR. Paradoxně v protikladu s omezenou dostupností léčby závislosti na tabáku jsou extrémně široce dostupné tabákové výrobky (8). Změnu přináší projekt s podporou MZ ČR a české kanceláře WHO, který realizuje Česká koalice proti tabáku spolu s dalšími subjekty a v jehož rámci budou během roku 2005 vznikat specializovaná Centra léčby závislosti na tabáku, zatím při fakultních nemocnicích (www.clzt.cz).

Tato doporučení zahrnují jak roli jednotlivých zdravotníků, kteří v rámci své práce pomáhají kuřákům přestat kouřit a léčí jejich závislost na tabáku (tab. 1), tak roli širšího systému zdravotní péče – je třeba komplexní systematický přístup na místní, národní i mezinárodní úrovni.

Existují tři účinné typy intervencí: **krátké intervence zdravotníků** v rámci jejich rutinní práce, **intenzivnější podpora specialisty** (ve specializovaných centrech) a **farmaceutická pomoc**, která přibližně zdvojnásobuje úspěšnost, ať během kratších, či delších sezení. Základní farmakoterapie představuje především náhradní terapie nikotinem (náhradní terapie nikotinem – NTN, anglicky nicotine replacement therapy – NRT) a bupropion. NTN můžeme

v Evropě najít jak na lékařský předpis, tak volně prodejnou v lékárnách i mimo ně. Bupropion jako jediné antidepresivum s indikací léčby závislosti na tabáku u pacientů bez deprese je v Evropě široce dostupný, pouze vázaný na lékařský předpis.

Ačkoli některých oborů se tato doporučení týkají více a jiných méně, angažovanost zdravotníků v nabízení pomoci kuřákům by měla vycházet z jejich přístupu ke kuřákům a jejich vzdělání a schopností více než z vlastní profese. Proto jsou tato doporučení relevantní pro všechny lékařské obory.

Následující doporučení čerpají především z těchto pramenů: US DHHS Public Health Service Clinical Practice Guideline *Treating tobacco use and dependence*, 2000 (9); *Conclusions: Smoking Cessation Methods*, National Institute of Public Health and Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Sweden (1998) (10); *Conclusions and Recommendations of the Consensus Conference*, France (1999) (11); *Smoking cessation guidelines for health professionals: an update*, England, 2000 (12); the Cochrane Library Systematic Reviews (13); *Institute for Clinical System Improvement Health Care Guideline* (14); *First WHO European Recommendations on the Treatment of Tobacco Dependence, Evidence based core recommendations for health care systems in Europe* (15). Tyto přehledy a doporučení vycházejí ze stovek kvalitních studií a zdůrazňují nejen to, že léčba závislosti na tabáku je účinná, ale i to, že je velice výhodná: *Guidance for Commissioners on the Cost Effectiveness of Smoking Cessation Interventions*, England, 1998 (16); *Curbing the Epidemic. Governments and the Economics of Tobacco Control*, 1999 (17).

KRÁTKÁ INTERVENCE

Zdravotníci by měli jako samozřejmou součást své klinické práce aplikovat krátkou intervenci (3–5 minut, „5 A“, což vychází z angličtiny, česky „5 P“) s následujícími základními body: Ask (Ptát se na kouření při každé příležitosti); Advise (Poradit/doporučit všem kuřákům přestat); Assess (Posoudit ochotu přestat); Assist (Pomoci kuřákům přestat); Arrange follow-up (Plánovat kontroly) (9) (obr. 1, tab 2).

Kuřákovi lze pomoci následujícím krátkým postupem:

- stanovení dne D a naprostá abstinence od tohoto dne,
- zhodnocení předešlých zkušeností a poučení z nich (Co pomohlo? Co selhalo?),

Tab. 2. Krátká intervence („5A“ nebo česky „5 P“) (9)

Ask: Ptát se na kuřáctví a zaznamenat do dokumentace, záznam aktualizovat (1. od kolika, případně do kolika let věku kouřil/il; 2. co kouří, případně jiná forma tabáku; 3. kolik denně, případně týdně).

Advise: Poradit, jasně doporučit kuřákům přestat.

Assess: Posoudit ochotu přestat. Nechce-li, je možná jen motivace: Vysvětlit adekvátním způsobem výhody nekuřáctví v jejich konkrétním případě (např. vzhledem k jejich klinickému nálezu, diagnóze, obtížím, prognóze). Pokud nechce přestat, intervence končí, při další návštěvě opakujeme (empaticky!).

Assist: Pomoci těm kuřákům, kteří chtějí přestat, v rámci svých časových možností, což může znamenat nabídku podpory (předem si připravit náhradní činnost pro kuřácké situace), doporučení NRT nebo bupropionu a správnou informaci o jejich použití a účinku, eventuálně doporučení do specializovaného centra léčby závislosti na tabáku.

Arrange follow up: Plánovat kontrolní návštěvy.

- osobní individuální plán,
- identifikace pravděpodobných problémů a řešení, jak je překonat bez cigarety,
- podpora přátel a rodiny,
- farmakoterapie (adekvátní druh, dávka).

Kouření a odvykání kouření by mělo být součástí základního vzdělání všech zdravotnických profesí – přinejmenším lékařů a sester.

INTENZIVNÍ INTERVENCE SPECIALISTY V ODVYKÁNÍ KOUŘENÍ

V ČR vznikají od roku 2004 specializovaná centra léčby závislosti na tabáku zatím při fakultních nemocnicích (v rámci projektu Center léčby závislosti na tabáku s podporou MZ ČR a České kanceláře WHO), většinou na pneumologických nebo interních klinikách.

V centru pracuje minimálně jeden lékař a jedna sestra. Nabízejí diagnostiku, základní klinické vyšetření, intenzivní psycho-sociální a behaviorální intervence (skupinové či individuální), indikují farmakoterapii a dlouhodobě dispenzarizují kuřáky, kteří chtějí přestat kouřit. Poskytují rovněž informace, které se týkají užívání tabáku.

Tato centra budou postupně spolupracovat či doplňovat se se stávajícími poradnami pro odvykání kouření, které vznikaly většinou v 90. letech minulého století a nebývají součástí léčebně-preventivní lékařské péče.

Diagnostika

Závislost na tabáku má dvě složky: psycho-sociální/behaviorální a fyzickou/drogovou závislost na nikotinu.

Psycho-sociální a behaviorální závislosti kouření začíná (u nás bohužel nejčastěji kolem 14 let) a toto naučené chování se pak během let kouření pevně fixuje. Znamená to prožívání určitých situací s cigaretou, tzv. kuřácké stereotypy.

Drogová závislost na nikotinu je klasickou drogovou závislostí, která snadno vzniká podle typu nikotin-acetylcholinových receptorů v mozku, jejichž stavba je z cca 50 % geneticky podmíněna. Splňuje definici závislosti, např. podle DSM-IV. (tab. 3). Abstinenci tabákový syndrom je uveden v tabulce 4.

Obecně lze říci, že na nikotinu je závislý ten kuřák, který kouří nejméně 10–15 cigaret denně a první si zapaluje do hodiny po probuzení. Pro upřesnění je možné použít Fagerströmův test nikotinové závislosti (Fagerström Test of Nicotine Dependence – FTND) (18), uvedený v tabulce 5 nebo modifikovaný Fagerströmův test nikotinové závislosti pro adolescenty (19), uvedený v tabulce 6.

Současná léčba

Intenzivní intervence zahrnuje psycho-sociální a behaviorální intervenci a farmakologickou léčbu, přičemž lékem první volby je náhradní terapie nikotinem a bupropion. Jako úspěch můžeme hodnotit jen dlouhodobou abstinenci, tj. nejméně 6, raději 12 měsíců, navíc biochemicky verifikovanou: buď stanovením *CO ve vydechaném vzduchu* nebo stanovením *kotininu* (metabolit nikotinu) v plasmě nebo séru (kotinin v moči nebo slinách je méně přesný). Placebo má takto hodnocenou úspěšnost kolem 3–5 %, intenzivní psycho-behaviorální intervence (tj. nejméně 1 hodina) cca 10 %. Farmakoterapie (NTN a/nebo bupropion) vždy zdvojnásobuje úspěšnost, tedy farmakoterapie společně s intenzivní intervencí může dosáhnout abstinence u cca 20 % kuřáků (4).

Behaviorální a psychosociální intervence

Krátká intervence: Každý lékař by měl v dokumentaci každého pacienta identifikovat kuřáka a každému kuřákovi jasně doporučit přestat. Měl by posoudit motivaci přestat: Jestliže pacient přestat nechce, pokusit se jej motivovat (vysvětlit souvislost kouření s nálezem, diagnózou, prognózou, obtížemi apod.) a při další návštěvě opakovat dotaz na kuřáctví a doporučení přestat, ovšem

Tab. 3. Definice závislosti Americké psychiatrické společnosti (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994) (3)

Tolerance: potřeba výrazně vyšší dávky k dosažení žádoucího efektu NEBO výrazně nižší efekt při kontinuálním užívání.

Abstinenci příznaky: charakteristický abstinenci syndrom NEBO stejná nebo velmi podobná látka je užívána ke zmírnění abstinenci syndromu.

Látka je užívána ve větších dávkách nebo déle než bylo předpokládáno.

Dlouhodobá snaha nebo neúspěšné pokusy snížit nebo kontrolovat užívání látky.

Mnoho času je věnováno aktivitám potřebným k získání/užívání látky nebo regeneraci z jejich účinků.

Významné sociální, pracovní nebo relaxační aktivity jsou omezeny kvůli užívání látky.

Užívání látky trvá přes uvědomění si trvalého/vratného fyzického či psychického problému, který je způsoben/vyvolán látkou.

Tab. 4. Abstinční tabákový syndrom podle DSM-IV (3)

craving* – lačnění, bažení, touha po cigaretě
špatná nálada/deprese
podrážděnost/zlost
úzkost
poruchy spánku
neschopnost soustředění
neschopnost odpočívat
zvýšená chuť k jídlu

*Craving byl uveden pouze v předchozí verzi DSM-III.

Tab. 5. Fagerstömův test závislosti na nikotinu – FTND (Fagerström Test of Nicotine Dependence) (18)

1. Jak brzo po probuzení si zapálíte svou první cigaretu?	
do 5 minut	3 body
za 6–30 minut	2 body
za 31–60 minut	1 bod
po 60 minutách	0 bodů
2. Je pro vás obtížné nekouřit v místech, kde není kouření dovoleno?	
ano	1 bod
ne	0 bodů
3. Kterou cigaretu byste se nerad postrádal?	
první ráno	1 bod
kteroukoli jinou	0 bodů
4. Kolik cigaret denně kouříte?	
0–10	0 bodů
11–20	1 bod
21–30	2 body
31 a více	3 body
6. Kouříte častěji během dopoledne?	
ano	1 bod
ne	0 bodů
Kouříte, i když jste nemocen a upoután na lůžko?	
ano	1 bod
ne	0 bodů
Orientační hodnocení:	
0–1 bodů – žádná nebo velmi malá závislost na nikotinu	
2–4 body – střední závislost na nikotinu	
5–10 bodů – silná závislost na nikotinu	

empaticky. Pokud pacient přestat chce, zeptat se na nejčastější kuřácké situace a pokusit se jej přimět k tomu, aby si dopředu připravil náhradní řešení, jak je prožít bez cigarety, popřípadě jak se jim vyhnout. Součástí doporučení by mělo být poučení o vzestupu tělesné hmotnosti po zanechání kouření, které je úměrné předchozí intenzitě kouření a kterému lze mu předejít mírným omezením energetického příjmu. V případě závislosti na nikotinu (kouří nejmeně 10 cigaret denně a první si zapaluje do hodiny po probuzení) doporučit některou z možností farmakoterapie. Pozvat pacienta na kontroly, zejména v prvních týdnech a měsících. I když tato intervence trvá 3–5 minut a má účinnost 3–5 %, má obrovský význam.

Individuální nebo skupinová behaviorální terapie: Měl by ji poskytovat specialista na léčbu závislosti na tabáku. Je to dlouhodobý program, čím delší a intenzivnější, tím účinnější (po více než 3 hodinách se ale účinnost nezvyšuje), při současné aplikaci farmakoterapie lze dosáhnout abstinence u 10–30 % kuřáků (14).

Tab. 6. Modifikovaný Fagerstömův test závislosti pro adolescenty – (Modified Fagerström Tolerance Questionnaire) (19)

1. Kolik cigaret denně kouříš?	
víc než 25	3 body
6–25	2 body
1–15	1 bod
méně než 1	0 bodů
2. Kouříš víc během prvních dvou hodin po probuzení než pak ve zbytku dne?	
ano	1 bod
ne	0 bodů
3. Jak brzo po probuzení si zapaluješ první cigaretu?	
do 30 minut	2 body
za déle než 30 minut, ale před polednem	1 bod
odpoledne nebo večer	0 bodů
4. Které cigarety by ses nejméně rád vzdal/a (která je nejdůležitější, nejvíc si ji vychutnáš)?	
první ráno	2 body
kterákoli před polednem	1 bod
kterákoli odpoledne nebo večer	0 bodů
5. Je pro tebe těžké nekouřit tam, kde to nejde	
ano	1 bod
ne	0 bodů
6. Kouříš, i když jsi nemocný/a a většinu dne v posteli?	
ano	1 bod
ne	0 bodů

Orientační hodnocení:

0– 1 bod – žádná nebo slabá závislost
 2– 4 body – střední závislost
 5–10 bodů – silná závislost

Tab. 7. Přehled farmakoterapie pro léčbu závislosti na tabáku na našem trhu (náhradní terapie nikotinem a bupropion)

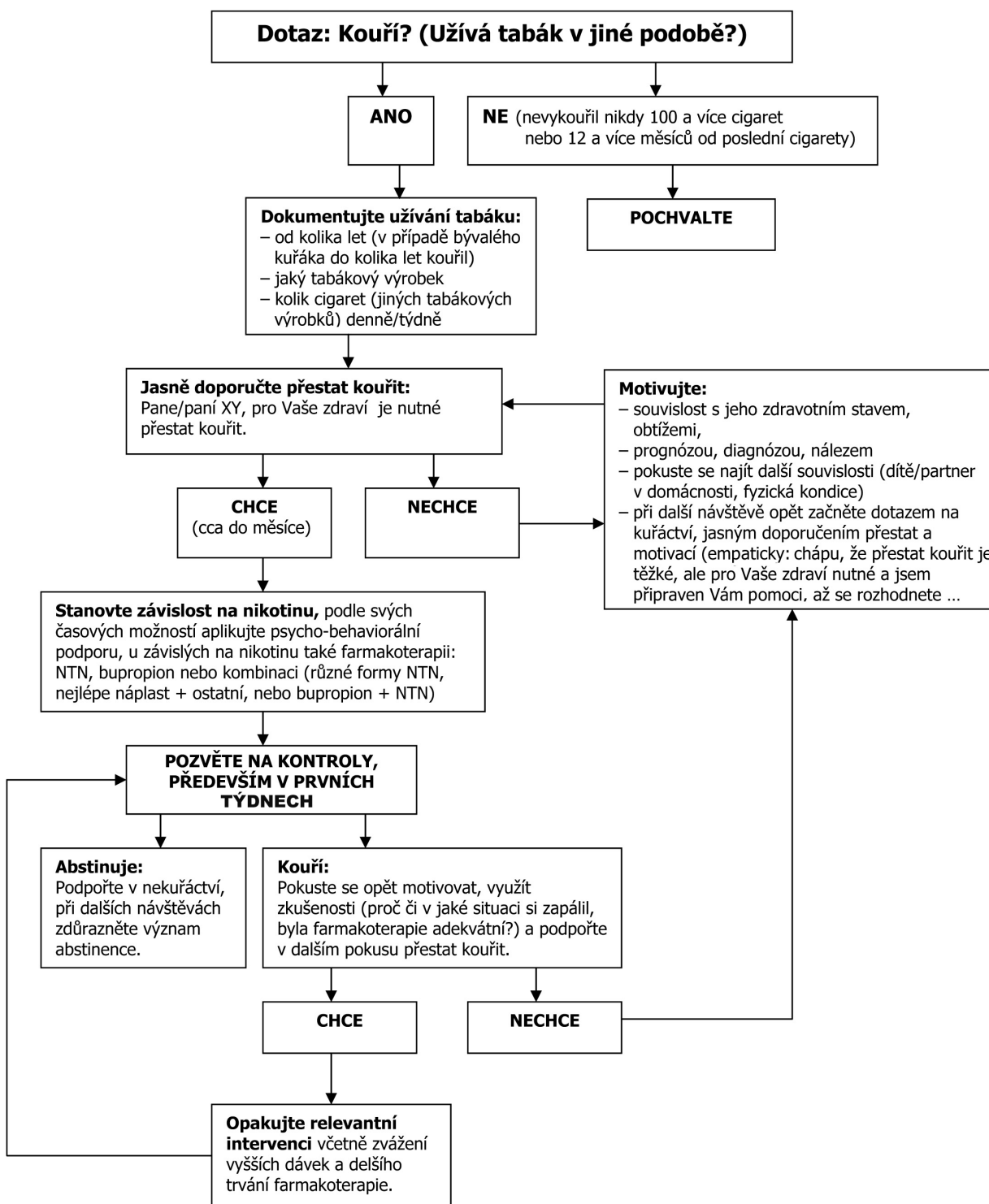
Náhradní terapie nikotinem a přibližné množství nikotinu, (nicotinum) které se vstřebá (1 ks) za uvedenou dobu (orientačně)	
žvýkačka 2 mg	0,9 mg za 30 minut
žvýkačka 4 mg	1,8 mg za 30 minut
náplast 15 mg/16 h	15 mg za 16 hodin
náplast 10 mg/16 h	10 mg za 16 hodin
náplast 5 mg/16 h	5 mg za 16 hodin
náplast 21 mg/24 h	21 mg za 24 hodin
náplast 14 mg/24 h	14 mg za 24 hodin
náplast 7 mg/24 h	7 mg za 24 hodin
mikrotableta 2 mg	1 mg za 20 minut
inhalátor 10 mg	5 mg za cca 1-2 hodiny
Další:	
bupropion 150 mg SR tablety	

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Farmakologická léčba je vhodná pro kuřáky závislé na nikotinu, tedy ty, kdo kouří 10 a více cigaret denně a po probuzení si do hodiny zapalují první cigaretu (tab. 5 – dospělí) a (tab. 6 – adolescenti). Farmakologická léčba však zabraňuje především abstinčním příznakům – pacient by neměl očekávat, že mu zabrání kouřit. K tomu je nutné jeho rozhodnutí a aktivní změna životního stylu.

Náhradní terapie nikotinem (NTN)

Od začátku 80. let minulého století se používá nikotinová žvýkačka, nyní existuje šest forem NTN: žvýkačka, náplast, nosní



Obr. 1. Algoritmus postupu

spray, inhalátor, tablety a pastilky. U nás je k dispozici žvýkačka (2 a 4 mg), inhalátor (10 mg), náplast (5; 10 a 15 mg/16 hodin a 7; 14 a 21 mg/24 hodin) a sublingvální tablety (2 mg) (tab. 7).

NTN je volně prodejná v lékárně (bez receptu). Zdvojnásobuje úspěšnost ve srovnání s placebem, účinnost jednotlivých forem se prakticky neliší, proto si kuřák může sám zvolit typ NTN. Náplast uvolňuje nikotin kontinuálně, ale pomaleji než ostatní formy, které umožňují vnímat „peaky“ a moderovat dávkování podle okamžité

potřeby. Proto se u silných kuřáků doporučuje kombinace náplasti s některou z ostatních (orálních) forem. Léčba by měla trvat v plné dávce minimálně 8, raději 12 i více týdnů (kratší léčba než 8 týdnů ztrácí uvedenou účinnost) (4).

Stanovení dávky – orientačně: z náplasti se vstřebá za danou dobu (16 nebo 24 hodin) množství uvedené na obalu. U ostatních tří orálních forem je ale vstřebatelná většinou maximálně polovina uvedeného množství, navíc vstřebávání závisí na pH. Nikotin se

vstřebává při lehce zásaditém pH, kolem 8,5, proto současně s orální formou NTN doporučujeme nejíst ani nepít, zejména ne kyselé. U žvýkaček je důležité dodržet způsob žvýkání: několikrát jen nakousnout, odložit na cca 30 vteřin pod jazyk nebo za dásně, pak opakovat. Při příliš rychlém žvýkání pacient nikotin spolyká – tvoří se více slin, pálí v krku, může mít nauzeu a škytavku, navíc ze žaludku se prakticky žádný nikotin nevyužije. Pro orientaci je dobré si uvědomit, že kuřák vstřebá z jedné cigarety 1–3 mg nikotinu, podle intenzity kouření a bez souvislosti s druhem cigarety.

Jako kontraindikace jsou nejčastěji uvedeny akutní KVO, těhotenství nebo dětský věk – NTN je však vždy méně nebezpečná než kouření, a proto i podle doporučení WHO (20–22) je NTN indikována pro všechny kuřáky závislé na nikotinu, kteří nemohou přestat bez léčby včetně kardiovaskulárních pacientů, adolescentů nebo těhotných žen, doporučen je dohled lékaře. Také pro ty, kteří nedokáží přestat, znamená NTN v kombinaci s omezeným počtem cigaret nižší riziko než kouření v plné míře. Rovněž dlouhodobá léčba (měsíce i roky) je vždy lepší než kouření. NTN je vhodná i k potlačení abstinčních příznaků během krátkodobé abstinence – např. v letadle, během hospitalizace (21).

Bupropion SR (150 mg)

Bupropion se původně používal jen jako antidepresivum, inhibice reuptaku noradrenalinu a dopaminu však nevysvětluje zcela jeho účinnost při odvykání kouření – přesný mechanismus není znám. Je ale jako jediné antidepresivum indikován pro léčbu závislosti na tabáku u pacientů bez deprese. Jeho účinnost (cca zdvojnásobení abstinence podobně jako NTN) se příliš neliší podle míry závislosti, historie deprese nebo alkoholizmu.

Bupropion SR 150 mg se začíná užívat 1–2 týdny před dnem D, v dávce 1 tableta (150 mg) ráno. Po třech dnech se vytitruje u většiny pacientů na 2x150 mg, což je doporučená dávka. Léčba trvá rovněž nejméně 8, raději 12 či více týdnů. Bupropion je u silných kuřáků vhodné kombinovat s některou z forem NTN (NTN ovšem ale až počínaje dnem D). Bupropion v této indikaci je výhradně vázán na recept, ale bez omezení odborností. Kontraindikacemi jsou především křečové stavy typu epilepsie, historie bulimie či anorexie a současné užívání inhibitorů MAO – v případě současné psychiatrické farmakoterapie je vhodné vždy konzultovat ošetřujícího lékaře. Není doporučeno podávat bupropion v těhotenství, ale nejsou žádné zprávy o negativních účincích na plod, ačkoli výrobce (GlaxoSmithKline) vede evidenci užití bupropionu v těhotenství, zatím ve více než 400 případech (indikace jak deprese, tak závislost na tabáku). Je tedy možné, aby specialista v indikovaném případě, kdy ostatní možnosti léčby selhaly, těhotné ženě bupropion podal, sledoval ji a ohlásil k evidenci výrobci (23).

DOPORUČENÍ PRO SPECIFICKÉ SKUPINY

Výzkum léčby se zaměřuje na **zdravotníky**, jako jsou lékaři (zejména v primární péči), sestry, porodní asistentky, lékárníci a specialisté v odvykání kouření. Doporučovat kuřákům přestat kouřit a související podpora je však aktivitou celého zdravotnického systému a měla by být součástí co nejvíce jeho oblastí. To platí jak pro nemocniční či ambulantní, tak pro komunitní péči. Protože však v mnoha zemích je stále vysoká prevalence kouření mezi zdravotníky, kromě vzdělávání v možnostech léčby závislosti na tabáku by měli zdravotníci být sami skupinou těch, kterým je třeba pomoci přestat kouřit (22). V ČR je sice klesající trend, ale stále kouří kolem 20 % lékařů v rozmezí 16 % (24) – 23 % (25) a 39 % sester (25).

Nemocniční personál by se měl pacientů ptát na jejich kouření před nebo během přijetí, nabídnout krátkou intervenci a pomoc těm, kdo si přejí přestat kouřit. Pacienti by měli být informováni o nekuřáckém prostředí v nemocnici. V indikovaných případech by měla být pro pacienty k dispozici NTN.

Zdravotnické areály a jejich bezprostřední okolí by měly být nekuřácké.

Těhotné kuřáčky by měly dostat jasné informace o riziku kouření pro jejich plod a jasné doporučení přestat kouřit. Měly by být doporučeny do specializovaného centra.

Intervence k odvykání kouření, které se ukázaly účinné u dospělých, by měly být s příslušnou modifikací aplikovány i na **mládež**. Nikotinismus u adolescentů patří k syndromu rizikového chování v dospívání a bývá propojen s ostatními součástmi tohoto komplexu. Prevenci a léčbu závislosti na tabáku je v tomto věku třeba zaměřit na celý komplex rizikového chování a jeho příčiny.

DOPORUČENÍ PRO POSKYTOVATELE ZDRAVOTNÍ PÉČE

Léčba závislosti na tabáku je ekonomicky velmi výhodná. Cca 10 % nákladů zdravotních pojišťoven připadá na nemoci způsobené kouřením (13, 16, 17). Dostupnost behaviorální a psycho-sociální i farmakologické léčby by měla být co nejširší, u nás s výhledem alespoň jednoho centra léčby závislosti na tabáku v každém okrese. Zdravotníci by měli být vzděláváni v tomto poradenství a měl by být zajištěn finanční zisk za adekvátní vyškolení a programy. Vzdělávání a nácvik různých typů intervencí by neměl být jen v rámci postgraduálního vzdělávání, ale měl by začínat na pregraduální úrovni, na lékařských fakultách, zdravotnických školách a dalších relevantních školách.

Telefonické linky pomoci mohou být účinné a jsou oblíbené u kuřáků. Ačkoli je v tomto směru třeba dalšího výzkumu k posouzení efektivity, představují jistě cennou pomoc kuřákům a měly by být k dispozici všude, kde je to možné. V ČR funguje linka pro odvykání kouření na telefonním čísle 844 600 500, za místní hovorné z celé ČR, v pracovní dny 12–20 hodin (zatím jen jako součást projektu MZ ČR, České kanceláře WHO a dalších subjektů) (obr. 2).



Obr. 2. Telefonní linka pro odvykání kouření za místní hovorné z celé České republiky v pracovních dnech od 12 do 20 hodin

Zkratky

DM	– diabetes mellitus
DSM-IV	– diagnostický a statistický manuál
EU	– Evropská unie
FCTC	– Framework Convention on Tobacco Control, Rámcová úmluva o kontrole tabáku
FTND	– Fagerströmův test nikotinové závislosti (Fagerström Test of Nicotine Dependence)
IM	– infarkt myokardu
KVO	– kardiovaskulární onemocnění
MAO	– monoaminoxidáza
MCP	– mozková cévní příhoda
MKN-10	– Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. verze
MZ ČR	– Ministerstvo zdravotnictví ČR
NTN (NRT)	– náhradní terapie nikotinem (nicotine replacement therapy)
SR	– pomalé uvolňování (slow release)
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

LITERATURA

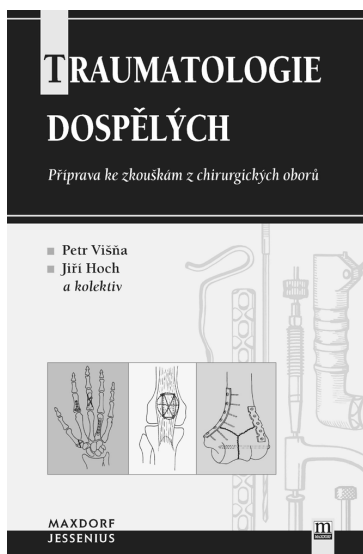
- Peto, R., Lopez, A. D., Boreham, J., Thun, M.:** Mortality from smoking in developed countries 1950-2000, 2nd edition, Oxford University Press, <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco/>
- World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision. Geneva, WHO, 1992.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) Washington, American Psychiatric Association, 1995.
- Royal College of Physicians of London: Nicotine Addiction in Britain, Report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London, Royal College of Physicians, 2000.
- Ústav zdravotnických informací, www.uzis.cz
- Glynn, T. J., Manley, M. W.:** How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute Manual for Physicians. Washington, US Department of Health and Human Services, 1998.
- Peto, R., Lopez, A.:** Future worldwide health effects of current smoking patterns. In Koop, C. E., Pearson, C. E., Schwarz, M. R. (Eds.): Critical Issues in Global Health. San Francisco, Jossey-Bass, 2000.
- World Health Organization: Conclusions of Conference on the Regulation of Tobacco Dependence Treatment Products, Copenhagen, WHO, 1999.
- Fiore, M. C., Bailey, W. C., Cohen, S. J. et al.:** Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville. US Department of Health and Human Services, 2000.
- SBU Board of Directors and Scientific Advisory Committee. Conclusions: Smoking Cessation Methods. Stockholm, National Institute of Public Health and Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1998.
- Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. Consensus Conference on Smoking Cessation; English summary by Jacques Le Houezec. Paris, ANAES, 1999.
- West, R., McNeill, A., Raw, M.:** Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Thorax, 2000, 55, s. 987-999.
- Lancaster, T., Stead, L., Silany, C., Sowden, A.:** Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. BMJ, 2000, 321, s. 355-358.
- ICSI Health Care Guideline - Institute for Clinical System Improvement: Tobacco Use Prevention and Cessation for Adults and Mature Adolescents, tenth edition, June, 2004.
- Raw, M.:** First WHO European Recommendations on the Treatment of Tobacco Dependence, Evidence based core recommendations for health care systems in Europe, World Health Organization, European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence, June 2001.
- Parrott, S., Godfrey, C., Raw, M. et al.:** Guidance for commissioners on the cost-effectiveness of smoking cessation interventions, Thorax, 1998, 53 (Suppl. 5) s. 2.
- World Bank. Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control. Washington, World Bank, 1999.
- Heatheron, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., Fagerström, K. O.:** The Fagerström test of nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Brit. J. Addiction, 1991, 86, s. 1119-1127.
- Prokhorov, A. V., De Moor, C., Pallonen, U. E. et al.:** Validation of the modified Fagerström Tolerance Questionnaire with salivary cotinine among adolescents, Addictive Behaviors, 2000, 25, s. 429-433.
- World Health Organization Europe: Partnership to Reduce Tobacco Dependence. Copenhagen, WHO, 2000.
- World Health Organization Europe: Regulation of Nicotine Replacement Therapies: An Expert Consensus. Copenhagen, WHO, 2001.
- World Health Organization: Encouraging Stopping Smoking. Geneva, WHO, 2001.
- Benowitz, N. L., Dempsey, D. A.:** Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy. Nicotine and Tobacco Research, 2004, 6, (Suppl. 2), s. S189-S202.
- Widimský, J., Škodová, Z., Pecka, T.:** Kuřácké návyky lékařů a lékařek v porovnání s kouřením v populaci České republiky. Porovnání se stavem v roce 1991, Vnitř. Lék., 2005, 51 (v tisku).
- Králíková, E., Rameš, J., Nesnídal, P.:** Doctors, medical faculties, smoking cessation and epidemiology, 11th Annual Meeting and 7th Annual SRTN European Conference, March 20.-23., 2005, Prague. Proceedings, s. 101.
- World Health Organization Europe: Evaluating Tobacco Control Activities: Experience and Guiding Principles. Geneva, WHO, 1996.

WEBOVÉ STRÁNKY

v češtině: www.dokurte.cz, www.treatobacco.net, www.clzt.cz

ve slovenštině: www.stopfajceni.sk

v angličtině: www.doctorsandtobacco.org, www.srnt.org, www.tobaccofreekids.org, www.quit.org.uk, www.cancer.org, www.americanlegacy.org, www.lungusa.org, www.cdc.gov, www.etr.org



TRAUMATOLOGIE DOSPĚLÝCH

Petr Višňa, Jiří Hoch a kolektiv

Traumatologie jako lékařský obor prochází v posledních letech dynamickým rozvojem. Narůstající počet dopravních a sportovních úrazů vede k rozvoji nových postupů a léčebných metod. Cílem publikace je shrnout současné moderní trendy v traumatologii dospělých. Kniha obsahuje kapitoly z chirurgie-traumatologie, z neurochirurgie a kapitoly o pouřazových stavech. Celkem je problematika členěna do 24 kapitol, které odpovídají anatomickému uspořádání těla. Jednotlivé kapitoly dodržují didaktické členění na anatomii, etiologii, klasifikaci, symptomy, diagnostiku, terapii, rehabilitaci a prognózu.

Vydal Maxdorf v roce 2004, formát 154 x 230, váz.

ISBN 80-7345-034-8, 157 str., cena 295 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

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Gynekologie a porodnictví – minulost, přítomnost a perspektivy

Hořejší J.

Klinika gynekologie dětí a dospívajících 2. LF UK a FNM, Praha

HISTORIE GYNEKOLOGIE A PORODNICTVÍ

Obor gynekologie a porodnictví jako celek není příliš starým oborem. Porodnictví bylo však významným medicínským oborem již v antice. Učení antických porodnických škol se dochovala hlavně prostřednictvím arabských kulturních center. Středověké názory vše, co nějak souviselo s pohlavní sférou, považovaly za cosi nemravného a nehodného světla či dokonce seriózního zkoumání, a proto i odkazy antických porodnických škol jsou útržkovité a na hranici pověstí (např. Caesar byl údajně vyňat řezem z těla své matky – odtud i dodnes používaný název SECTIO CAESAREA). Pověst však nepraví, jak to dopadlo s jeho matkou, i když to můžeme snadno uhodnout).

V polovině šestnáctého století se chirurgové sdružení v cechu sv. Kosmy, sami univerzitní medicínou neuznaní, začali zabývat i porodnictvím. Zde bych připomenul jméno Ambroise Paré (1517–1590), který nejen že naučil chirurgy podvazovat cévy, ale vzkřísil i umění porodnického obratu.

Další slavnou osobou renesance porodnictví byl François Mauriceau (1637–1709), slavný porodník doby Ludvíka XIV., který svou autoritou ovlivnil tehdy celou evropskou medicínu. Abdominální ukončení porodu císařským řezem si začalo probíjovat svou cestu těžko: První doložený císařský řez provedl 21. dubna 1610 Jeremias Trautmann ve Wittenbergu, ale i po něm byly porody takto vedené jen vzácností a projevem riskérství, zpravidla s fatálními důsledky pro rodičku.

Převrat přineslo i zkonstruování a zdokonalování kleští k ukončení porodu: První se objevily kolem roku 1600 v rodině Chamberleinů. Jejich konstrukce, ale také zvládnutí práce s nimi

a stanovení indikací a podmínek z nich učinily nástroj nezastupitelný i v současném porodnictví.

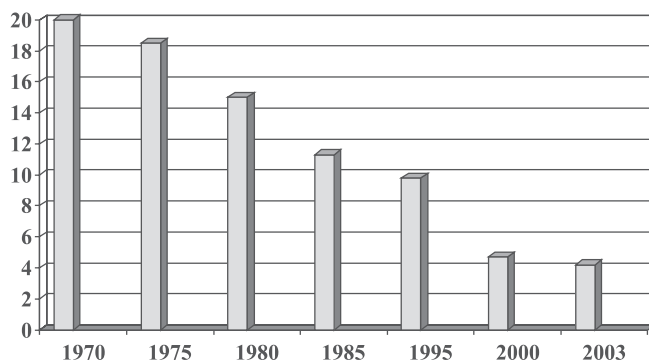
V 18. a 19. století bylo porodnictví ovládáno soustavným studiem pánví – zejména patologicky znetvořených – a způsobů, jak u žen takto postižených pomoci porodit vaginální cestou plod, zpravidla za cenu jeho obětování.

Z českých porodníků bych jako prvního rád připomněl Antonína Jungmanna, který kromě výuky porodních bab napsal v roce 1814 první učebnici pro mediky s názvem „Umění babické“, dále Václava Rubešku a Karla Pawlíka. (To byl vlastně zakladatel urogynekologie – proslul svým uměním jen za hmatové kontroly per vaginam zacévkovat uretery bez cystoskopu!)

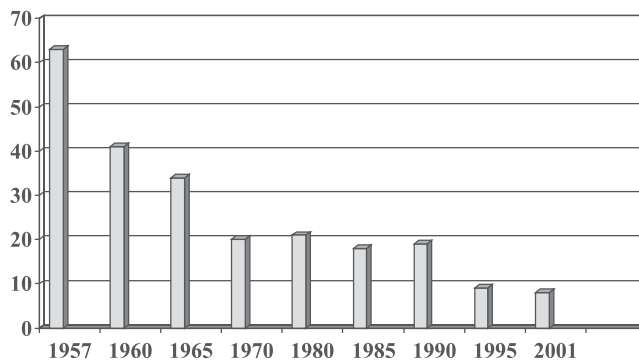
PERINATOLOGIE

Ve 20. století se začali již mnozí lékaři slavných jmen zabývat porodnictvím nejen jako babicím řemeslem, ale začali se zabývat skutečně medicínskou problematikou, tedy otázkami infekce, vznikl pojem gestóza, studovala se fyziologie děložních kontrakcí a objevily se i první možnosti účelného farmakologického ovlivnění těhotenství, porodu i puerperia. Připomenout je třeba alespoň jména Josef Jerie, Karel Klaus, Alfréd Kotásek.

Porod v porodním ústavu nebyl zdaleka vždy takovou samozřejmostí, jak se to jeví dnes. Teprve po 2. světové válce nejen v Praze, ale v celém státě se stal porod v domácnosti jen krajní vzácností. Zásahu na tom má i zkvalitňování a rozšiřování sítě ambulantních specialistů v gynekologii a porodnictví i vzestup zdravotního uvědomění našich žen. To oboje se projevilo téměř 100% záchytností



Obr. 1. Perinatální úmrtnost v České republice (%) v letech 1970–2003



Obr. 2. Mateřská úmrtnost v České republice (1:100 000 živě narozených dětí) v letech 1957–2001

těhotenství v první polovině a později i dříve. Začal se rozvíjet obor perinatologie, který sledoval těhotnou ženu, pečoval o ni za porodu a zajímal se i o stav novorozenců.

Porodníci používají již léta jako kritéria hodnocení své úspěšnosti dva důležité ukazatele: Perinatální úmrtnost – to je počet dětí, zemřelých v těhotenství, za porodu a do 7 dní po porodu na 1000 živě narozených dětí, a mateřskou úmrtnost, což je počet žen zemřelých v souvislosti s těhotenstvím a porodem. Chci na nich demonstrovat, jak se pokrok v porodnictví projevuje právě na nich: Na číslech perinatální úmrtnosti (graf 1.) lze zaznamenat tři zlepšení skokem: První z nich po roce 1975 přineslo zavádění kardiokografického sledování ženy a plodu a porodu, druhé lze přičíst na vrub zavedení prenatalní diagnostiky vrozených vývojových vad (ultrasonografie a invazivní diagnostika, především genetické vyšetření materiálu získaného amniocentézou, později i biopsií choria a kordocentézou. Třetí skok ve statistice perinatální úmrtnosti přineslo zřízení tzv. perinatologických center a transport *in utero*. Na nízké perinatální mortalitě a morbiditě mají samozřejmě velký podíl naši nejbližší spolupracovníci – neonatologové.

MATEŘSKÁ ÚMRTNOST

Také mateřská úmrtnost zaznamenala dva výrazné poklesy skokem (graf 2): První v 60. letech lze přičíst zavedení prenatalní preventivní péče (eliminace či včasná léčba závažných těhotenských patologií – zejména gestóz – nyní zvaných preeklampsie) a snad i možnostem antibiotické léčby. Druhý skok byl dán doporučením ČGPS a na ně navazujícím metodickým pokynem MZ ČR provádět heparinizaci u rizikových rodiček a zejména při operačních porodech. Tím se výrazně zmenšil počet těch nejčastějších příčin mateřské úmrtnosti, totiž úmrtí na tromboembolické příhody. V současné době samozřejmě zlepšujeme stále metody prenatalní diagnostiky – např. zaváděním pulzní oxymetrie za porodu spolu s počítačovou analýzou ST úseku fetálního elektrokardiogramu atd. Myslím však, že tyto metody již další dramatické změny nepřinesou, že jsme se ocitli na hranici možností zlepšování porodnické péče, neboť není v naší moci zabránit odúmrti plodu v posledních týdnech těhotenství mimo ústavy.

V současné době jsou v médiích velmi populární hlasy volající po obnovení porodů v domácím prostředí: Právě uvedená čísla perinatální a mateřské jsou jednoznačným argumentem, proč s tím odborná veřejnost naprosto nesouhlasí: Porod sice je většinou fyziologický a přírodní děj, probíhá většinou u mladých a zdravých žen. Každý porodník ale ví, že tento fyziologický a přírodní děj se může během okamžiku dramaticky zvrátit v situaci, která během několika minut přivodí smrt plodu a vážné ohrožení života matky. Proto nevidím budoucnost porodnictví v porodech mimo porodnice, ale spíše ve zkvalitňování komunikace mezi rodičkou a porodnickým personálem.

Chtl bych zdůraznit ještě dva problémy současného porodnictví: Na prvý z nich upozorňuje rád profesor Doležal: Dnešní mladé ženy málo cvičí, málo fyzicky pracují, a proto pro ně porod představuje nezvyklou zátěž, se kterou se neumějí vždy samy vyrovnat fyzicky ani psychicky. To se dnes projevuje při porodech stále častěji. Dále: Jak jsem zdůraznil, do porodnice přichází zdravá mladá těhotná žena. Nastane-li jakákoliv komplikace, která neskončí nejlépe, je ovšem nasnadě, že je to přičítáno za vinu lékařům. Proto také na porodníky jsou nejčastější stížnosti veřejnosti i sdělovacích prostředků. To není ovšem specifikum jen našeho porodnictví. Například v USA patří porodnictví za ekonomicky nejrizikovější obor, porodníci musí platit nejvyšší pojistky a ubývá těch, kteří se porodnictví chtějí věnovat. I když tento trend je u nás díky nízké ekonomické úrovni lékařů zatím pomalý, přesto ubývá skutečně zanícených a dokonalých porodníků a v tom vidím riziko pro náš obor do budoucnosti.

GYNEKOLOGICKÁ OPERATIVA

Gynekologie je rozhodně mladší součástí oboru gynekologie a porodnictví. Ve druhé polovině 19. století s rozvojem antiseptiky a asepsy začala povolna vznikat i gynekologická operativa – samozřejmě nejdříve na půdě chirurgie, z níž se pomalu vydělovala samostatná oddělení gynekologická. Stojí za zmínku, že první takovou malou samostatnou gynekologickou kliniku založil Alexandr Kiwisch v roce 1842 právě v Praze. I operace gynekologické byly zprvu primitivní a velmi rizikové. Moje vlastní babička mi jako medikovi vyprávěla, že přežila operaci mimoděložního těhotenství tak, že se ve svém statusu dočetla větu „Již čtvrtý den a posud žije!“ Gynekologická oddělení se postupně spojovala s porodnicemi, a tak vznikal obor gynekologie a porodnictví. Je samozřejmé, že spojovacím můstkem byla péče o těhotnou ženu, neboť každá hranice mezi „malým“ a „velkým“ těhotenstvím byla vždy velmi relativní. Já sám pamatuji, že takovým dělítkem byla životaschopnost plodu (dříve tato hranice byla 28 týdnů), velikost dělohy dosahující do výše pupku (24. týden) nebo do prvních pohybů plodů v děloze (20. týden).

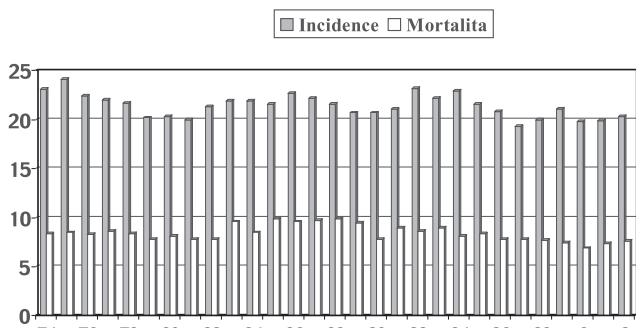
Gynekologie se rozvíjela nejdříve a především operativou, umožněnou rozvojem operační techniky i anestezie. Gynekologická operativa se samozřejmě nejprve omezovala na výkony odstraňující, tedy v podstatě operace odstraňující nádory (zpočátku úspěšně hlavně nádory benigní, mám na mysli myomatózní dělohy). Na rozdíl od břišní chirurgické operativy se gynekologické operování ubíralo ještě druhou cestou – tedy operativou vaginální. Zde už nešlo jen o odstraňování, ale velmi brzy se objevují operace korigující nepravidelné polohy rodidel a poruchy z nich plynoucí, tedy zejména poruchy kontinence moči. Tedy nejen hysterektomie vaginální, ale také poševní plastiky. Jak v břišním, tak ve vaginálním operování se brzy objevily operační postupy odstraňující nejen nádorem postižená rodidla, ale i vazivo a lymfatický aparát. Nejstarší a dnes již za klasické jsou považovány rozšířená abdominální hysterektomie podle Wertheima a rozšířená vaginální hysterektomie podle Schauty. Z významných jmen českých gynekologů bych zmínil alespoň Jiřího Trapla, Vojtěcha Šnaida, Jiřího Málka aj.

Laparoskopie

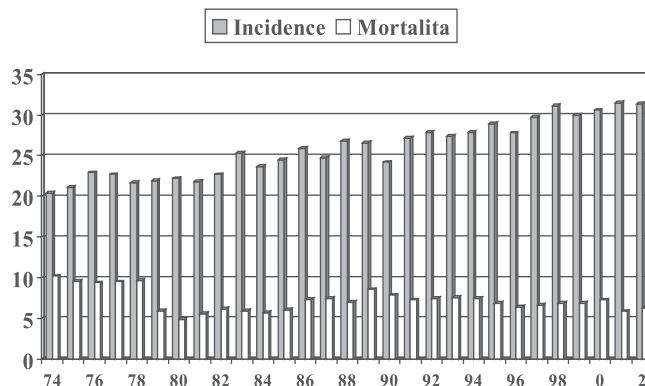
Obrovské novum přinesla endoskopická operativa – laparoskopie, původně jen diagnostická metoda, se s rozvojem opticko-elektronické techniky stala významnou, dnes již naprosto neodmyslitelnou částí gynekologické operativy. Laparoskopisté dnes dokáží zvládnout nejen malé výkony na adnexech, ale laparoskopicky asistovanou vaginální hysterektomii, laparoskopickou lymfadenektomii, závažné operace, ale i řešení akutních stavů jako třeba extrauterinní graviditu. Pokroky jsou tu úžasné, a z nich plyne někdy až přehnaný entuziazmus pro tento způsob operování (skalní laparoskopisté uznávají za jedinou operaci, kterou nelze provést laparoskopicky, jen císařský řez). Také díky hysteroskopii se dnes dokážeme mnohem lépe orientovat v dutině děložní jak diagnosticky, tak operačně.

Ultrasonografie

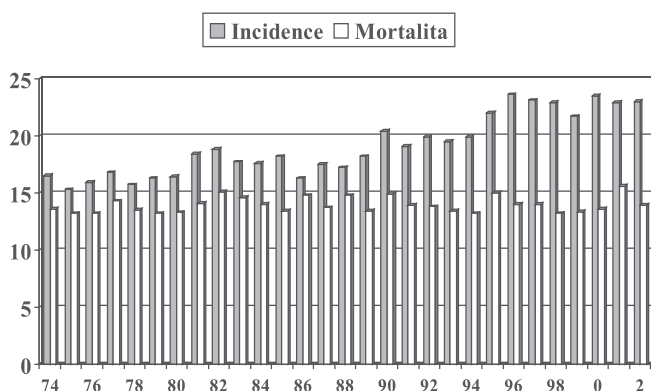
Jeden z nejvýznamnějších pokroků v gynekologické diagnostice přinesla ultrasonografie. Nejen, že téměř vytlačila zářením zatěžující rentgenovou diagnostiku, ale při stálém zdokonalování své rozlišovací schopnosti se stala dnes naprosto samozřejmou rutinní vyšetřovací metodou jak v gynekologii, tak v porodnictví, a to nejen pro možnost přesného změření a popsání vnitřních rodidel, ale i zhodnocením krevních průtoků při užití Dopplerovské techniky. Také invazivní diagnostické, ba i operační nitroděložní výkony jsou bez „vedení“ ultrazvukem nemyslitelná. Snad (zatím) posledním hitem v této oblasti je třídímní ultrazvukové zobrazení, které zejména v prenatalní diagnostice je dosud nedocenené.



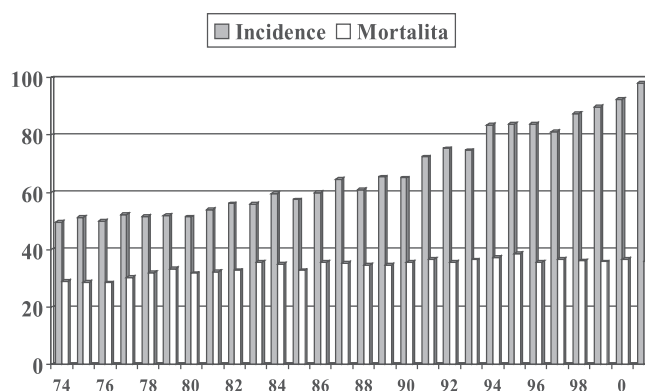
Obr. 3. Zhoubné nádory děložního hrdla v České republice v letech 1974–2002



Obr. 4. Zhoubné nádory děložního těla v České republice v letech 1974–2002



Obr. 5. Zhoubné nádory ovaria v České republice v letech 1974–2002



Obr. 6. Zhoubné nádory prsu v České republice v letech 1974–2002

ONKOGYNEKOLOGIE

Onkogynekologie je dnes velmi důležitou součástí gynekologie. Je to samozřejmě dáno možnostmi velké operativy, ale i chemoterapie a aktinoterapie. Díky bohu jsou tyto doby, kdy osudem žen s pokročilým karcinomem děložního hrdla trvale byly odkázány na velké dávky opiátových analgetik, s nimiž čekaly na jistou smrt. Éra aktinoterapie a cytostatik přinesla veliký pokrok – sám pamatují jako elév oboru gynekologie průkopnickou práci Jiřího Herolda a Otona Dvořáka, kdy osud žen zprvu byl sice rovněž infaustní, ale umíraly důstojněji, bez velkého utrpení. Přes velký pokrok, nové a nové možnosti léčby i poměrně velké úspěchy však představují gynekologické zhoubné nádory velký celospolečenský problém.

Uváděné grafy incidence a mortality 4 demonstrují nejzávažnějších kategorií zhoubných nádorů rodidel (z práce docenta Roba). Graf 3 znázorňuje incidenci a mortalitu karcinomu děložního hrdla („čípku“), dokládá vysoká čísla, závažnější tím více, že tento druh rakoviny postihuje relativně mladé ženy.

Zhoubných nádorů děložního těla (graf 4.) bohužel přibývá. Možná se na tom podílí rostoucí střední délka života, protože tento druh nádoru postihuje více ženy starší. Mortalita se od začátku 90. let minulého století mírně snížila, ale stále počet zemřelých na tento druh nádoru je vysoký.

Karcinom ovaria (graf 5.) je velmi zákeřný nádor. Bohužel je v největším počtu případů diagnostikován jen náhodně. Neexistuje (dosud?) žádný způsob, jak ho cíleně vyhledávat. Závažnější je tím více, že nádory ovaria se vyskytují i u dětí a dospívajících.

Nádory prsu (graf 6.) jsou bohužel velmi četné svou incidencí. Vzhledem k tomu, že jsou hmatné a zejména poměrně velmi čas-

Tab. 1. Gynekologické zhoubné nádory – srovnání situace České republiky s Evropou

orgán	Evropa (země EU)	Česká republika
děložní hrdlo	10,2/100 000	20,3/100 000
děložní tělo	20,1/100 000	31,4/100 000
ovarium	výrazné geografické rozdíly	23,0/100 000
prsa	přůměrná incidence	nepříznivý poměr incidence/mortalita

ně detekovatelné mamograficky, je přibývajícím incidence tohoto nádoru přímo ostudou našeho zdravotnictví. Jen relativní útechou je fakt, že mortalita neroste s incidencí, ale zůstává zhruba stále stejná.

Jak jsme na tom v měřítku evropském, zejména ve srovnání s národy Evropské unie? Tabulka 1 ukazuje, že bohužel velmi špatně. V rakovině děložního hrdla jsme dokonce nejhorší v rámci celé Evropy – incidence je více než dvojnásobek evropského průměru, přitom některé státy, např. Finsko, mají tento výskyt kolem 5 případů na 100 000 žen. Podobně je tomu i u karcinomu děložního těla. Nádory ovaria vykazují výrazné velké geografické rozdíly, u nás jich bohužel od konce 90. let přibývá. Mortalita u nádorů prsu sice neroste s jejich incidencí, ale poměr incidence k mortalitě je u nás rovněž nepříznivý.

V čem tedy spočívá onkogynekologická péče? Skládá se ze tří základních postupů (operace, chemoterapie a aktinoterapie),

doplňovaných i dalšími (imunologie, hormonální léčba aj.). Pokud je však nádor zachycen brzy, v časném stadiu, jsou v současnosti úspěchy komplexní onkologické léčby velmi povzbudivé, takže si můžeme dovolit kromě záchrany života se zaměřovat také na minimalizaci nepříznivých důsledků onkologické léčby z hlediska kvality života. To samozřejmě platí nejvíce u žen mladých a z nich ještě více u těch, které dosud nesplnily svůj reprodukční plán!

Prevence

Úspěchy onkologické léčby však samozřejmě závisí na stadiu, ve kterém je nádor zachycen a léčba započata. Proto bych si dovolil tvrdit, že nejdůležitějším úkolem onkogynekologie, respektive onkologie vůbec, je prevence. A zde máme do budoucna mnoho co dohánět. Rakovina děložního hrdla zpravidla vzniká na podkladě prekanceróz. Protože děložní hrdlo (resp. jeho zevní část, tedy čípek) je přístupno zraku, je velmi dobře rozpracován systém tzv. prebiptických vyšetřovacích metod, tedy kolposkopie a především onkologická cytologie. Cytologie je metoda vhodná ke skríninku, a je tudíž hrozné, že i přesto máme tak vysokou incidenci nových a bohužel často dosti pokročilých nádorů čípku. Za doby totality jsme ženy ve věku 40 let a výše zvali na preventivní gynekologické prohlídky, dokonce je urgovali doporučenými výhrušnými dopisy. To dnes samozřejmě není možné a není ani možné, aby takové zvaní prováděl gynekolog. Tento totiž zná jen adresy těch žen, které má registrovány a ty k němu chodí stejně, podobně je tomu i u praktických lékařů. Osvěta sama bohužel mnoho nepřináší. Bylo by proto potřeba ženy k prevenci motivovat např. slevami či zvýšením nemocenského pojištění, jak je tomu v mnoha evropských zemích i v USA. To však není úkol pro gynekology, ale pro ministerstvo zdravotnictví, resp. pro politiky. Podobně je tomu i se skríninkem nádorů prsu, pro který je dobře použitelná mammografie. Zde dosud zavedení tohoto skríninku naráží na ekonomiku.

Existují i určité faktory, příznivě ovlivňující vznik a incidenci některých nádorů. Je to dlouhodobé užívání kombinované hormonální antikoncepce a kombinované hormonální substituční léčby. Dle seriózních výzkumů tato léčba snižuje incidenci zhoubných nádorů děložního těla a ovaria. To se již projevuje v zemích, kde ženy již dlouhodobě užívají HAC i HRT. Doufejme tedy, že se tohoto příznivého efektu ve větší míře dočkáme během 5–10 let.

Gynekologie se však brzy začala zabývat také endokrinologií. Byly objeveny ovariální hormony, později gonadotropiny a releasing hormony. Nejprve jsme se naučili rozumět endokrinologii menstruačního cyklu a od toho byl jen malý krůček k endokrinologii početí a těhotenství. A z pochopení samozřejmě vyplývaly i možnosti léčby, zejména, když farmaceutické firmy začaly chrlit hormonální preparáty. Za veliký mezník v gynekologii lze rozhodně považovat objev blokady ovulace a využití tohoto poznatku pro antikoncepci. Rozvoj výzkumu i komerčních vlivů v této oblasti přinesly dvě velká zlepšení: především snižování blokádních dávek estrogenů (první antikoncepční preparáty měly v jedné tabletě více estrogenů, než je dnes v celém měsíčním balení), dále výzkum v oblasti gestagenů a vývoj jejich nových generací, který postupně snižuje jejich androgenní aktivitu a které přispívají i ke zlepšení lipidového metabolismu. Za antikoncepci brzy přišla i hormonální náhradní léčba, která substituuje vyhaslou endokrinní činnost ovarii ženy po přechodu. Když zvážíme, že s prodloužením lidského věku prožije žena 1/3 i více svého věku bez hormonů. HRT tedy znamená velký přínos především pro kvalitu života postmenopauzálních žen (ve smyslu lepší kvality estrogen-dependentních tkání, ale i kostry, metabolismu atd.).

ASISTOVANÁ REPRODUKCE

Pokroky gynekologické endokrinologie byly nezbytným východiskem i pro tzv. asistovanou reprodukci. Jako by se začínala naplňovat Čapkovská vize ztráty lidské plodnosti z RUR, zaznamenáváme dnes ve světě u 5–8 % párů poruchy plodnosti či neplodnost, ve vyspělých zemích Evropy je udáváno dokonce 10–15 % neplodných partnerských dvojic. Přibývá neplodnosti s imunologickými příčinami a výrazně klesá plodnost mužů. Proto angličtí lékaři – gynekolog s embryologem – začali pracovat na metodě fertilizace lidského oocyty *in vitro* s následným transferem embrya do dělohy. První dítě takto počaté se narodilo v roce 1978 v Anglii. V naší republice se první takový postup podařil Pilkoví v Brně. Dnes se v ČR asistovanou reprodukcí zabývá již 14 akreditovaných pracovišť – Center asistované reprodukce – a díky jim se již celé jedno procento dětí u nás rodí po umělém početí. Pokrok není ovšem jen úspěchem gynekologů a embryologů, také podíl andrologické péče v asistované reprodukci je významný. Možnost darování oocytů umožňuje dnes těhotenství i osobám, u nichž to dříve absolutně nepřicházelo v úvahu, např. ženám s Turnerovým syndromem.

UROGYNEKOLOGIE A SENOLOGIE

Jako všude, i v gynekologii jsou patrné snahy o specializaci. Typickým příkladem je urogynekologie. Ta svými výzkumy o anatomii a fyziologii mikce i udržení moči za podmínek normálních i porušených výrazně změnila přístup k ženské inkontinenci. Urodynamické vyšetření je dnes běžnou podmínkou případné operační léčby. Ale i operace se změnily: Řešit inkontinenci plastikou pochvy se dnes považuje již téměř za postup *non lege artis* – výrazně převládly techniky závěsné, ať již otevřenou cestou (podle Burche), či miniinvazivním výkonem s použitím metodyTVT.

Senologie – péče o prsy – je ve většině evropských států provozována rovněž gynekology. I u nás se dnes gynekologové již senologií zabývají včetně operačních výkonů. Zda gynekolog má či nemá prsy také operovat, je u nás předmětem mnoha sporů mezi námi a chirurgy. Myslím, že role gynekologa tu musí být především v diagnostice, v posouzení, zda a jak je nádor prsu hormonálně dependentní: Vždyť prs patří k reprodukční soustavě, k péči o prsy patří nutně i zběhlost v gynekologické endokrinologii.

GYNEKOLOGIE DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

Nakonec se zmiňuji ještě o gynekologii dětí a dospívajících: Pyšníme se, že tento podbor naší specializace založil profesor Karlovy Univerzity Rudolf Peter, když v České dětské nemocnici v září roku 1940 otevřel první samostatnou ambulanci pro dětskou gynekologii. Tento čin a toto datum jsou celosvětově považovány za zrod dětské gynekologie a pojem „Prager Schule der Kinderynäkologie“ se díky Peterovi a jeho německy vydané monografii stal všeobecně známým. Posláním a účelem dětské gynekologie je aktivní ochrana budoucí ženské plodnosti. Díky postgraduální pedagogické aktivitě profesora Petera a jeho žáků a pokračovatelů je v naší republice téměř 200 gynekologů, kteří se tímto oborem zabývají a erudují se v něm, což kolegové z mnoha evropských zemí obdivují jako významnou součást preventivního zaměření péče o ženu v naší zemi.

Zkratky

- HAC – hormonální antikoncepce
- HRT – hormonální náhradní léčba (hormon replacement therapy)
- TVT – pension free vaginal (páska, která se endoskopicky zavádí tak, aby podepřela hrdlo močového měchýře)

8. celostátní konference DNA diagnostiky s mezinárodní účastí

Brno, 8. a 9. prosince 2004

Již tradičně se v předvánočním čase scházejí čeští a slovenští odborníci a pozvaní zahraniční hosté věnující se molekulární genetice v medicíně, aby si vyměnili své zkušenosti a představili, co se jim v uplynulém období podařilo. Vzhledem ke vzrůstajícímu zájmu o DNA diagnostiku, která se začíná výrazně prosazovat ve všech oblastech moderní medicíny, jsme museli konferenci rozšířit z původně jednodenní na dvoudenní. Celkově zaznělo 28 příspěvků, jejichž kvalita rok od roku výrazně stoupá.

V letošním roce byl první přednáškový blok věnován přehledným sdělením. Zahraniční host (Chiurazzi, Itálie) v moderně koncipované přednášce shrnul naše znalosti a diagnostické možnosti u geneticky podmíněných X vázaných mentálních retardací včetně Syndromu fragilního X. V dalších dvou sděleních byl přehlednou formou prezentován vývoj u nás používaných diagnostických metod od počátku devadesátých let minulého století a naše současné možnosti DNA analýzy.

Druhý přednáškový blok se nesl v duchu hlavního tématu konference, kterým byly nové metody v molekulární diagnostice. Byly představeny zdařilé aplikace metod jako např. haplotypové specifická extrakce, detekce rozsáhlých přestaveb a delecí v genech pomocí metody Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), využití multiplex SNaPshot reakce k průkazu častých mutací a technologie DNA čipů (microarrays).

Problematika DNA diagnostiky v onkologii byla předmětem závěrečného bloku přednášek prvního dne. Převládaly zde příspěvky s hemato-onkologickou problematikou. Dominantním tématem byly aplikace polymerázové řetězové reakce v reálném čase (real time PCR) pro kvantitativní stanovení patologických klonů a dále aplikace metody siRNA k tlumení exprese genů.

V úvodu druhého dne zazněly přednášky na téma DNA a RNA analýzy u metabolických a neurodegenerativních dědičných onemocnění. Živě byla diskutována úskalí při mRNA analýze. V některých sděleních byly prezentovány výsledky genotypů rozsáhlých souborů pacientů, kterých bylo dosaženo převedením DNA analýzy na semiautomatizovaný proces, využívající techniku denaturační vysokoúčinné kapalinové chromatografie (DHPLC).

Molekulární analýza mitochondriálního genomu a jeho vztah k dědičným chorobám, např. hypertrofické kardiomyopatii, byla naplní další části jednání.

Závěr konference byl tradičně věnován systému mezilaboratorní kontroly kvality, která již několik let úspěšně v České republice probíhá na bázi dobrovolné činnosti. Představitelé referenčních laboratoří přednesli hodnocení výsledků za uplynulý rok. Diskutovaly se různé možnosti budoucího vývoje a všem laboratorním bylo doporučeno zapojit se do systému mezinárodní kontroly kvality (EMQN) v rámci EU.

Jako aktivní účastník a organizátor konference oceňuji, že po oba dny bylo v sále početné publikum, že prezentovaná sdělení provázela časová kázeň a že diskuze byla věcná a měla jasně formulované odpovědi autorů. Kongresové jednání osvěžila prezentace firem, jejichž stánky byly optimálně situovány v předsálí. Z řady neformálních rozhovorů vyplynulo, že se podařilo sestavit program, ze kterého si každý odnesl spoustu zajímavých informací, nápadů a podnětů pro další práci.

Příspěvky jsou řazeny abecedně podle jména prvního autora.

Libor Kozák

Výsledky vyšetření GDAP1 genu u českých CMT pacientů s již vyloučenou nejčastější mutací

Baránková L., ¹Mikešová E., ¹Sakmaryová I., ²Züchner S., Mazanec R., Bojar M., ¹Seeman P.

Neurologická klinika dospělých 2. LF UK a FNM, Praha

¹Dětská neurologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

²Department of Neuropathology, University Hospital, Aache

Choroby Charcot-Marie-Tooth (CMT) představují skupinu dědičných neuropatií se všemi typy dědičnosti. Podle elektrofyziologického nálezu je možno odlišit axonální typ (CMT2) od demyelinizačního typu (CMT1). Gen kódující GDAP1 (ganglioside-induced differentiation associated protein1) je jeden ze 6 genů spojených s autozomálně recesivními formami CMT (ARCMT). Dosud bylo popsáno 20 mutací GDAP1 genu u pacientů jak s CMT1, tak s CMT2.

Cílem bylo určit frekvenci a spektrum mutací genu GDAP1 u českých CMT pacientů.

Vybrali jsme pacienty z AR rodin a z rodin se sporadickým

výskytem neuropatie, jak s axonálním (19 rodin), tak demyelinizačním (16 rodin) a nerozhodnutelným typem neuropatie (9 rodin), se začátkem onemocnění před 10. rokem života. U všech pacientů byla předem vyloučena CMT1A duplikace a HNPP delecce. Přímým sekvenováním celé kódující oblasti GDAP1 genu a přilehlých intronových úseků bylo vyšetřeno 45 pacientů ze 44 rodin.

V kódující oblasti genu jsme detekovali dvě různé mutace, již popsanou 715C>T-Leu239Phe a nepopsanou 571C>T-Arg191stop, a to u celkem 4 pacientů ze 3 rodin. U dvou pacientů byly nalezeny obě kauzální mutace v homozygotním (715C>T)+ (715C>T)

a složeném heterozygotním stavu (715C>T)+(571C>T). U dvou pacientů sourozenců heterozygotů (571C>T) se nám druhou mutací použitou metodou nepovedlo identifikovat. U všech se jednalo o axonální typ neuropatie.

Mutace v genu GDAP1 jsou významnou příčinou CMT u českých pacientů s časným začátkem onemocnění a axonálním typem

neuropatie. Byly prokázány u 6,8 % vybraných rodin bez rozdílu elektrofyziologického fenotypu a u 15,8 % rodin s axonálním typem neuropatie. Popisujeme zde první nálezy mutací v GDAP1 genu u českých CMT pacientů a jejich fenotyp.

Podpořeno z grantu IGA č. IA8254-3.

Biochemická a molekulárně genetická studie u českých a slovenských pacientů s metachromatickou leukodystrofií

Berná L., Ledvinová J., Poupětová H., ¹Gieselmann V.

Ústav dědičných metabolických poruch I. LF UK a VFN, Praha

¹Institut für Physiologische Chemie, Universität Bonn, Deutschland

Metachromatická leukodystrofie (MLD) je vzácné strádavé onemocnění, způsobené deficitem lyzozomální hydrolázy arylsulfatázy A (ASA). Tato choroba je charakterizována zejména demyelinací centrálního nervového systému, která nakonec vede ke smrti pacienta. Podle věku nástupu prvních příznaků se rozlišují tři klinické formy: pozdně infantilní, juvenilní a adultní.

Biochemické potvrzení diagnózy je založeno na stanovení ASA aktivity v buňkách pacienta v kombinaci s průkazem zvýšené exkrece sulfatidů v moči nebo s dynamickými studii metabolismu sulfatidů v kultivovaných kožních fibroblastech. Celkem již bylo nalezeno více než 80 mutací způsobujících MLD. Detailní studium některých mutací ukázalo, že existuje jednoduchá genotyp-fenotypová korelace, predikce klinického průběhu však není možná.

V České a Slovenské republice bylo diagnostikováno celkem 22 pacientů (13 infantilních, 4 juvenilní a 5 adultních). Aktivita ASA v leukocytech izolovaných z periferní krve byla u pacientů v rozmezí 0–4,4 nmol 4-nitrokatechol/mg protein/15hr (kontrolní roz-

mezí 54,5–125 nmol 4-nitrokatechol/mg protein/15hr, n=28). Abnormální exkrece sulfatidů v moči byla potvrzena histochemicky a chromatograficky. Množství sulfatidů bylo u našich pacientů 10–50x zvýšeno ve srovnání se zdravými kontrolami (0,15 až 0,65 nmol sulfatidů/nmol sfingomyelinu). Kultivované kožní fibroblasty získané od několika pacientů byly použity také ke studiu poruchy degradace sulfatidů *in situ*.

Molekulární analýzou byly potvrzeny mutace u 13 pacientů. Čtyři pacienti jsou homozygoty pro prevalentní mutace 459+1A>G a P426L. Osm pacientů s pozdním nástupem choroby je heterozygotních pro další prevalentní mutaci I179S. Čtyři nové mutace D29N, C294Y, C156R a G293S byly nalezeny pouze v heterozygocii. Patogenicita těchto mutací byla potvrzena transienními transfekcemi v BHK-21 buňkách.

Tato práce byla podpořena grantovými projekty VZ 111100003 MŠMT a GAUK 16/2002/C a DAAD stipendiem.

Biochemical and Molecular Studies in Czech and Slovak Patients with Metachromatic Leukodystrophy

Berná L., Ledvinová J., Poupětová H., ¹Gieselmann V.

Institute of Inherited Metabolic Diseases, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague

¹Institut für Physiologische Chemie, University Bonn, Germany

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a rare lysosomal storage disease, caused by deficiency of arylsulphatase A (ASA). It is characterized primarily by demyelination of the central nervous system that eventually leads to the death of the patient. Based on age of onset, three clinical forms can be distinguished: late infantile, juvenile, and adult.

Biochemical confirmation of MLD is based on determination of ASA activity in patient's cells in combination with proof of increased excretion of sulphatides in urine or by dynamic studies of their metabolism in cultured skin fibroblasts. The molecular studies revealed a simple genotype-phenotype relationship. Until now more than 80 mutations causing MLD were identified.

In the Czech and Slovak Republics 22 patients have been diagnosed (13 infantile, 4 juvenile and 5 adult). Activity of ASA in leukocytes of the peripheral blood in patients was in range 0–4.4 nmol 4-nitrocatechol/mg protein/15hr (control range 54.5–125 nmol 4-nitrocatechol/mg protein/15hr, n=28). Abnormal

excretion of sulphatides in urine was proved both histochemically and chromatographically. The amount of sulphatides in our patients was 10- to 50-fold increased compared to normal controls (0.15-0.65 nmol sulphatide/nmol sphingomyelin). Cultured skin fibroblasts obtained from several patients were used to study the impaired degradation of sulphatides *in situ*.

Molecular analysis have been performed in 13 patients. Four patients are homozygous for frequent mutations 459+1A>G and P426L. Eight late-onset patients are heterozygous for another frequent mutation I179S. Four new mutations D29N, C294Y, C156R and G293S were found in heterozygosity and proved to cause a substantial deficiency of ASA using transient transfection method.

Supported by grant project VZ 111100003 of the Ministry of Education and Youth of the Czech Republic, GAUK 16/2002/C from the Grant Agency of the Charles University and DAAD Scholarship.

Molekulárně genetická analýza UGT 1A1 u Gilbertova syndromu

^{1,2}Bóday Á., ³Musil F., ¹Richterová R., ¹Janotová P., ⁴Kotaška K., ⁵Sýkora F.,
⁶Kollárová J., ¹Tavandzis S., ²Malíková M.

¹Onkologické centrum J. G. Mendla, Laboratoř molekulární biologie, Nový Jičín

²Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN, Praha

³Biolab s.r.o., Klatovy

⁴Ústav klinické biochemie a patobiochemie 2 LF UK a FN, Praha

⁵Dětská klinika LF UK a FN, Plzeň

⁶Interné oddelenie MsN, Komárno

Uridin difosfát glukoronyltransferáza 1A1 (UGT1A1) patří do rodiny enzymů uridin difosfát glukoronyltransferáz 1, kódovaných z lokusu 2q37. Gen UGT1A má 5 exonů, z nichž druhý až pátý jsou konstantní. První exon je variabilní a zajišťuje substrátovou specifitu jednotlivých izoforem. UGT1A1 katalyzuje při metabolismu hemu transfer glykozidových reziduí na bilirubin. Takto vznikající bilirubin mono- či diglukuronát je již ve vodě rozpustný a je postupně eliminován z organismu.

Snížená hladina tohoto enzymu je etiologickou příčinou Gilbertova syndromu (GS), který je benigní formou hyperbilirubinémie, beze změn jaterního parenchymu. Hladina celkového bilirubinu je zvýšená nad 20 mmol/l, u některých jedinců může dosahovat 100 mmol/l. Zvýšenou složkou je nekonjugovaný bilirubin, ostatní jaterní enzymy jsou v normě. Incidence GS je v indoevrop-

ské populaci 5–15 %. Dědičnost je AR, ale v některých publikacích je popisována také AD.

V tomto sdělení prezentujeme předběžné výsledky molekulárně genetické analýzy, která byla provedena za účelem zjištění prevalence GS v naší populaci. Z 126 náhodně vybraných, nepříbuzných jedinců byla zjištěna u 13 jedinců nejčastější mutace, TA inserce v promotorové oblasti UGT1A1, což činí více než 10% výskyt této mutace v populaci. V rámci této studie provádíme také molekulárně genetickou analýzu v selektované populaci s GS, do dnešní doby bylo analyzováno 132 pacientů – ve 124 případech byla prokázána nejčastější mutace v homozygotní formě a u 8 pacientů se tato mutace vyskytovala v heterozygotní podobě. U jedinců s heterozygotní formou GS provádíme mutační analýzu genu UGT1A1.

Akreditace a s ní spojené české a mezinárodní terminologické problémy

Brdička R.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

V roce 2003 organizovala Skupina pro genetické testování při OECD dotazníkovou akci, která odhalila v celosvětovém měřítku existující značnou terminologickou nejednotnost, která snižuje výpovědní hodnotu tímto způsobem získaných výsledků. Proto byla závěrečná jednání této skupiny zaměřena především na odstranění terminologických nejasností. Protože tyto problémy existují i na národní úrovni a mají zásadní význam pro organizační zajištění genetického testování, pro posuzování jeho funkčnosti

a kvality, je třeba věnovat jim prvořadou pozornost. Jedním ze způsobů, jak tyto nejasnosti odstranit, je vytvořit pro danou problematiku významový slovník, na jehož vzniku by se mělo podílet, co největší množství odborníků.

Jak se ukázalo, odpovídala řada českých laboratoří (nízká účast) na některé otázky tak, že vznikla pochybnost o správném porozumění zodpovídaným otázkám.

Název/term	anglické vysvětlení /definition	české vysvětlení
licence(-ovaný)/ <i>Licensed</i>	<i>Granted permission from a governmental agency to operate a laboratory</i>	vládní organizací udělené povolení provozovat laboratoř
akreditace (-ovaný)/ <i>Accredited</i>	<i>Formal recognition of the competence of a laboratory by an authoritative organisation</i>	formální uznání způsobilosti laboratoře k činnosti vydané směrodatnou organizací
certifikace/ <i>Certification</i>	<i>Procedure by which a third party gives written assurance that a product, process or service</i>	Proces, ve kterém je třetí osobou vydáno písemné potvrzení, že produkt, proces nebo služba
ověření způsobilosti – vnější kontrola kvality/ <i>Proficiency testing – External quality assessment</i>	<i>conforms to specific requirements</i> <i>Determination of laboratory testing performance by means of interlaboratory comparisons.</i>	vyhovují daným požadavkům. ověření kvality provádění laboratorního zkoušení na základě mezilaboratorního porovnávání

An Overview of X-linked Mental Retardation (XLMR) and Fragile X Syndrome

Chiurazzi P.

*Institute of Medical Genetics, Catholic University, Rome, Italy
pietro.chiurazzi@rm.unicatt.it*

Mental retardation (MR) can be defined as a failure to develop cognitive abilities and achieve a level of intelligence that would be appropriate for the age group. In most cases MR causes a deficit in the „adaptive” behaviour. A percentage of the general population, variably estimated between 0.5 and 2 %, is reported to be functioning two standard deviations below the average (ie to have an IQ of less than 70). Genetic determinants underlie many of these conditions and a prevalence of affected males has often been reported, especially in the mild-to-moderate MR range (IQ between 70 and 35). This phenomenon was eventually interpreted as being due to X-linked mutations, whose effects become more apparent in the hemizygous males who cannot compensate for deleterious mutations present on their X chromosome.

The first XLMR update was prepared by Neri et al. [Am J Med Genet 1991; 38: 186-189] and aimed at including all forms of X-linked mental retardation in their listing. The total number of conditions included in the latest update (available online at <http://xlmr.interfree.it/home.htm> or at <http://www.rm.unicatt.it/xlmr>) is 205, with 53 genes being already cloned. Herbst and Miller [Am J Med Genet 1980; 7: 461-469] estimated the frequency of X-linked mental retardation (XLMR) at 1.8/1000 males in British Columbia. The prevalence of the fragile X syndrome, probably the commonest of XLMR conditions, has been recently re-estimated at 1/4000 males and appears to represent up to 15±20 % of the total XLMR.

Fragile X syndrome is caused by an expansion of the unstable CGG repeat within the *FMR1* gene and represents the prototype of a growing list of genetic disorders due to expanding trinucleotide repeats. The *FMR1* gene is highly conserved across species and is composed of 17 exons, spanning almost 40 kb of genomic DNA and encodes an mRNA of 3.9 kb. A CGG trinucleotide repeat is present in the 5' untranslated region of exon 1. Normal individuals usually harbour 5–50 CGG repeats, that are stably transmitted to the offspring. The CGG repeat can become unstable and expand in some families for yet uncharacterized caused. Based on size of the expansion, we define four types of alleles: normal (6–50 repeats), intermediate or „grey zone” (45–50 repeats), premutation (55–200 repeats) and full mutation (≥ 200 repeats) alleles. The premutation alleles are transcribed, but translated less efficiently, possibly because of the expanded CGG tract in the 5' of the mRNA. As the expansion exceeds the threshold of 200 repeats, the entire *FMR1* CpG island becomes methylated and the gene is silenced. The absence of the *FMR1* gene product, the fragile X mental retardation protein (FMRP), finally leads to cognitive impairment and the other manifestations of the syndrome. We will review the scientific history of the fragile X syndrome from its discovery in 1991 until the most recent advances, including the elucidation of a pathological phenotype associated with the premutation.

Využití real time PCR ve sledování minimální zbytkové choroby (MRD) u leukemických pacientů

Chumchalová J., Francová H., ¹Doubek M., ¹Brychtová Y.,
¹Kuhrová V., Mayer J.

*Centrum molekulární biologie a genové terapie, IHOK, FN, Brno
¹IHOK, FN Brno.
jitusak@sci.muni.cz*

Akutní a chronické lymfoblastické leukémie jsou maligní onemocnění charakterizované klonální expanzí T nebo B lymfocytů. Molekulární analýza specifických přestaveb TCR nebo Ig genů je užitečná pro sledování přetrvávajících leukemických klonů po terapii a včasné odhalení relapsu. Na našem pracovišti pro detekci MRD využíváme real time PCR značený SYBR Greenem. Prvním krokem pro sledování MDR je nalezení klonálních přestaveb. Pro záchyt maligních klonů je nutné izolovat DNA z krve nebo kostní dřeně před zahájením terapie. Vyšetřili jsme TCR β , TCR γ a TCR δ přestavby u 9 pacientů s T-ALL, 4 pacientů s T-LGL, 11 pacientů s lymfomy a IgH přestavby u 190 CLL pacientů. U dvou pacientů s T-ALL a jednoho CLL jsme začali sledovat dynamiku maligních

klonů po terapii pomocí real time PCR (RTQ PCR). U obou T-ALL pacientů jsme v prvním odběru po terapii zaznamenali pokles maligních klonů pod hranici 5 %, a to jak v periferní krvi, tak i v kostní dřeni. Ve druhém odběru po terapii byl další pokles maligních klonů pod hranici 1 %. U jednoho pacienta pokračoval pokles i po 3 odběru a tento pacient je klinicky v remisi, zatímco u druhého pacienta jsme zaznamenali ve třetím odběru zvýšení maligních klonů v kostní dřeni a ve čtvrtém odběru i v periférii a tento pacient vykazoval klinický relaps. U jednoho pacienta s CLL máme zatím pouze jeden odběr.

Práce byla podporována VZ MZCR 00065 26 9705.

Incidence homocystinurie z deficitu CBS v České republice

Janošíková B.

Ústav dědičných metabolických poruch I. LF UK, Praha
bohumila.janosikova@lf1.cuni.cz

Homocystinurie z deficitu cystathionin-beta-syntázy (CBS) je onemocnění s autozomálně recesivním přenosem a s prevalencí 1:60.000–1:900.000 v různých populacích. V České a Slovenské republice bylo diagnostikováno do roku 2000 celkem 19 pacientů s homocystinurií z deficitu CBS, odvozená incidence je 1:349 000. V některých populacích byla na základě skríninku heterozygotů pro vybrané mutace v CBS genu odhadnuta mnohem vyšší prevalence homozygotů, než se očekávalo. Proto jsme v naší populaci vyhledali heterozygoty pro vybrané mutace v CBS genu, odhadli jsme incidenci homocystinurie a porovnali ji s incidencí zjištěnou na základě skutečně diagnostikovaných pacientů. Pro skrínink v české populaci jsme vybrali mutace I278T, IVS11-2A>C a R369C, které jsou časté mezi českými pacienty s homocystinurií a/nebo u kterých se předpokládá mírnější fenotyp. V souboru novorozenců z pražské a brněnské porodnice

(n=600–1284) jsme našli 5 heterozygotů pro I278T mutaci (q=0,002), žádného heterozygota pro IVS11-2A>C mutaci a 6 heterozygotů pro R369C mutaci (q=0,005). Frekvenci ostatních mutací v CBS genu (q=0,0015) jsme odvodili z počtu alel mezi českými pacienty s homocystinurií. Po součtu prevalencí jednotlivých mutací v CBS genu jsme za předpokladu platnosti Hardy-Weinbergova ekvilibria odhadli incidenci homocystinurie na ~1:15.500. Odhadnutá prevalence homozygotů pro mutace v CBS genu v české populaci je asi 20x vyšší než incidence vypočítaná podle skutečně diagnostikovaných pacientů. Tento výrazný rozdíl napovídá, že pouze malá část pacientů s homocystinurií z deficitu CBS je správně diagnostikovaná. Výše odhadnuté incidence homocystinurie společně se současnými možnostmi vyšetřování metabolitů vede k úvahám o zavedení novorozeneckého skríninku homocystinurie.

Báječná léta s fenylketonurií – od fenotypu ke genotypu a zpět k fenotypu

Kozák L., Hrabincová E., ¹Procházková D., ²Hejcmanová L., ²Ploranská L.,
³Šťastná S., ⁴Hyánek J.

Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno

¹I. dětská klinika FN, Brno

²Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Ústav dědičných metabolických poruch, Praha

⁴Oddělení klinické biochemie, Nemocnice na Homolce, Praha
liborkoz@hotmail.com

Fenylketonurie (PKU; OMIM 261600) je autozomálně recesivní dědičná metabolická porucha, která je způsobena snížením aktivity nebo stability enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH) (E.C.1.14.16.1). Podstatou deficitu PAH enzymu jsou mutace v genu pro PAH. Různé mutace vedou k rozdílnému stupni poškození PAH enzymu. Na fenotypové úrovni se tato skutečnost projevuje různou velikostí hladiny fenylalaninu v séru a odlišným stupněm postižení pacientů, u kterých nebyla včas zahájena dietní léčba. Z klinického hlediska rozlišujeme tři typy onemocnění: a) těžká forma – tzv. klasická fenylketonurie; b) střední forma – tzv. mírná fenylketonurie; c) lehká forma – tzv. non-PKU hyperfenylalaninémie (non-PKU HPA).

Sdělení shrnuje výsledky molekulárně genetické analýzy fenylketonurie za uplynulých patnáct let. Rekapituluje první nepřímé DNA diagnostické přístupy z počátku 90. let minulého století a dále se věnuje přímé DNA diagnostice, funkční analýze PAH proteinu, korelaci genotyp-fenotyp a výhledům do budoucna.

Vyšetřovaný soubor obsahoval celkem 492 nepříbuzných rodin s PKU z České republiky, zahrnující asi 95 % všech našich známých pacientů s fenylketonurií všech tří typů. Analýzou 13 exonů PAH genu metodami PCR a restrikční analýzy (PCR/RFLP nebo ACRS), denaturační gradientové gelové elektroforézy (DGGE), denaturační vysokoúčinné kapalinové chromatografie (DHPLC),

sekvenováním, RT PCR a long-range PCR jsme zjistili distribuci a frekvenci mutací na 984 mutantních alelách analyzovaného souboru. Bylo nalezeno celkem 70 mutací a 11 polymorfizmů. Nejvyšší frekvenci měla mutace R408W (47,4 %). Frekvence ostatních mutací nepřesáhla 5 %. Korelací mezi klinickým fenotypem a nalezeným genotypem byly identifikované mutace rozděleny na „těžké“, „lehké“ a mutace korelující jak s lehkým, tak těžkým fenotypem. Bylo zjištěno, že non-PKU HPA pacienti jsou genotypově složení heterozygoti. Na jedné alele nesli „těžkou“ mutaci vedoucí k nulové aktivitě enzymu a na druhé alele nesli „lehkou“ mutaci s mírnějším efektem na aktivitu nebo stabilitu enzymu. Funkční analýzou bylo odhaleno, že většina z převládajících missense mutací poškozuje enzymovou aktivitu nepřímo zvýšenou proteinovou nestabilitou, způsobenou nesprávným poskládáním proteinového řetězce a následnou rychlou degradací. V posledním období byla role PAH missense mutací objasněna pomocí molekulárního modelingu založeného na datech z krystalové struktury regulační, katalytické a tetramerizační domény lidské PAH. Z těchto informací lze předpovědět fenotyp pacientů na základě jejich funkčně hemizigotních genotypů.

Podporováno výzkumným záměrem CEZ MZ/98/0001/00209627 a grantem S4031209.

Wonderful Years with Phenylketonuria – from Phenotype to Genotype and Back to Phenotype

Kozák L., Hrabincová E., ¹Procházková D., ²Hejcmanová L.,
²Ploranská L., ³Šťastná S., ⁴Hyánek J.

Center of molecular biology and gene therapy FN, Brno

¹*I. Children clinic FN, Brno*

²*University hospital Královské Vinohrady, Prague*

³*Institute for Inherited Metabolic Disorders, Prague*

⁴*Department of Clinical Biochemistry, Hospital Homolka, Prague*
liborkoz@hotmail.com

Phenylketonuria (PKU; OMIM 261600) is an autosomal recessive metabolic disorder caused by reduction activity or stability of the enzyme phenylalaninehydroxylase (PAH) (E.C.1.14.16.1). Various mutations cause different degrees of PAH enzyme impairment and influence blood phenylalanine level on phenotype background. Total absence or severe reduction of PAH activity or stability results in classical PKU. Patients with classical PKU suffer with profound and irreversible mental retardation unless the dietary exposure to phenylalanine is drastically reduced. Partial reduction of PAH activity or stability gives rise to mild PKU with higher phenylalanine tolerance or non-PKU hyperphenylalaninemia (non-PKU HPA) that does not require strict treatment.

Our contribution sums results of the molecular genetics analysis of phenylketonuria from the past fifteen years. It recapitulates the first usage of indirect DNA diagnostic approach from beginning of 90th years. Further, it pays attention to the direct DNA diagnosis, functional analysis of PAH protein, genotype-phenotype correlation and to the future perspectives.

The study was carried out in 492 unrelated PKU families from Czech Republic involving about 95 % of all our known PKU patients. Mutation analysis of 13 exons of PAH gene was performed using PCR and restriction analysis (PCR/RFLP or ACRS), denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE), denaturing high pressure liquid chromatography (DHPLC), sequencing, RT PCR and long-range PCR. We determined distribution and frequency of

mutations on 978 alleles. In total, 70 different mutations and 11 polymorphisms were revealed. The most frequent mutations were R408W (47.4 %). Frequency of other mutations did not exceed 5%. It was found that non-PKU HPA patients are compound heterozygotes on the molecular level. They bore the „severe” mutation on the first allele leading to the null enzyme activity and the „mild” mutation on the second allele with slight affect to PAH activity. Recent studies established by expression analysis in several *in vitro* expression systems shown that only a few PAH missense mutations have a primary effect on PAH enzyme kinetics. The majority of them impair enzyme activity secondarily by causing increase protein instability through misfolding, aggregation and degradation. Different missense mutations cause different misfolding of the PAH protein and lead up to various degrees of PAH enzyme impairment. Thus, PAH deficiency is a highly heterogeneous trait showing a broad continuum of phenotypes because „functionally hemizygous” patients bearing two different common or rare mutations from all functional domains of PAH create broad spectrum of genotype combination. Recently, the role of PAH missense mutations were further elucidated by molecular modeling based on data from crystal structure of the regulatory, catalytic and tetramerization domains of human PAH polypeptide. From obtained information we can predict phenotype of patients from their functionally hemizygous genotype.

Supported by CEZ MZ/98/0001/00209627 and by grant S4031209

Molekulární analýza vysoce polymorfních oblastí lidské DNA: 20 let aplikací

Kraus I.

*Policie ČR, Správa Jihomoravského kraje, Služba kriminální policie a vyšetřování,
Odbor kriminalistické techniky a expertíz*

DNA fingerprinting tak, jak je ve forenzních aplikacích chápána analýza DNA, popsal v roce 1985 Alec Jeffreys, který zjistil, že některé oblasti DNA nesou vysoce polymorfní repetitivní sekvence a navrhl způsob jejich testování pro účely zjišťování lidské identity. Prvotní velkoplošné využívání single-locus RFLP prob bylo postupně nahrazeno a dnes jsou převážně používány komerč-

ní kity pro analýzu autozomálních STR polymorfizmů prostřednictvím multiplex PCR. Další doplňkové metodické přístupy, např. analýza mtDNA a STR lokalizovaných na chromozómu Y, jsou v kriminalistice používány pro získání doplňujících informací. Analyzovány jsou všechny druhy biologických stop, které mohou mít příčinnou souvislost s trestným činem.

Detekce delecí genů MSH2 a MLH1 metodou MLPA - přínos pro diagnostiku Lynchova syndromu

^{1,2}Křepelová A., ²Papežová M., ¹Pavlíková K., ¹Vasovčák P., ¹Mráková A.,
¹Krutílková V., ³Foretová L., ⁴Plevová P.

¹ÚBLG a 2. LF UK FNM, Praha

²ÚBLG 1. LF UK, Praha

³MOÚ, Brno

⁴FNSP Ostrava

Hereditární nepolypózní karcinom tlustého střeva (HNPCC, Lynchův syndrom) je autozomálně dominantně dědičná predispozice k časnému vzniku karcinomu tlustého střeva a některých dalších nádorů, způsobená poruchou proteinů zodpovědných za opravu DNA typu „mismatch repair“ (MMR). Za většinu případů HNPCC jsou zodpovědné zárodečné mutace genů MLH1, MSH2, vzácněji genu MSH6. Molekulárně genetické diagnostické metody kombinující PCR amplifikaci, elektroforézu nebo DHPLC a sekvenování zachytí bodové mutace a krátké inserce nebo delecce, nezachytí však větší genové přestavby, pozorované asi u 10 % nemocných s HNPCC. Metoda MLPA („multiple ligation-dependent probe amplification“) je nová metoda umožňující zjištění počtu kopií analyzovaného krátkého úseku DNA v genomu pacienta, která je v současné době úspěšně využívána i pro detekci částečných či kompletních genových delecí MMR genů.

Dosud jsme provedli detekci přestavby genu MLH1 a MSH2 metodou MLPA u 30 pacientů s karcinomem tlustého střeva a podezřením na HNPCC, u nichž kombinací metod PCR, DGGE

a sekvenování nebyla zjištěna zárodečná patogenní mutace v MMR genech. Čtrnáct pacientů bylo z rodin, které splňují Amsterdamská kritéria II, 16 nemocných kritéria nesplňovalo. Částečnou delecí genu MLH1 jsme identifikovali u jednoho nemocného, částečné delecce různého rozsahu v genu MSH2 jsme našli u 4 nemocných. Všichni pacienti s prokázanou delecí splňovali Amsterdamská kritéria II. V celé skupině 54 nemocných splňujících Amsterdamská kritéria II, které jsme dosud kombinací molekulárně genetických metod vyšetřili, představují pacienti s delecemi genů MSH2 nebo MLH1 9 % (5 z 54 nemocných), přičemž u 3 nemocných jsme analýzu MLPA provést nemohli. Výsledný celkový záchyt mutací v této skupině nemocných kombinací uvedených metod je 78 % (42 z 54 nemocných). Metoda MLPA je přínosná metoda, jejímž zavedením jsme dále zvýšili úspěšnost DNA diagnostiky u pacientů s HNPCC.

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NC6741-3, VZ0000064203 a GA UK č. 17/2001.

Regulácia expresie antionkogenu p53 pomocou syntetických siRNA

Kusenda B., Tichý B., Kotašková J., Štruncová S., Borská R.,
Mayer J., Pospíšilová Š.

Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická klinika FN, Brno

Utlmovanie génovej expresie (gene silencing) sprostredkované dvojreťazcovými molekulami RNA bolo popísané ako RNA interferencia (RNAi), slúžiaca ako obranný mechanizmus bunky proti vírusom a transpozónom a ako mechanizmus posttranskripčnej regulácie expresie.

Vnesenie dvojvláknovej RNA do rôznych organizmov indukuje utlmenie génovej expresie, ale vo väčšine cicavčích buniek indukuje silnú cytotoxickú odpoveď a nešpecifické zastavenie proteosyntézy. Malé interferujúce RNA – siRNA (small interfering RNA) s dĺžkou 19–23 bp vznikajú z dlhých dsRNA molekúl pôsobením enzýmu DICER a stávajú sa súčasťou komplexu RISC (RNA-induced silencing complex), ktorý sa s vysokou špecifitou viaže na komplementárne mRNA, čo spôsobuje ich deštrukciu a posttranskripčné utlmenie génovej expresie. Vysoká špecifita interakcie siRNA a mRNA, založená na komplementarite báz, umožňuje

selektívne rozpoznanie mutantných RNA a ich špecifickú inaktiváciu. To umožňuje navrhovať syntetické siRNA proti transkripčným produktom mutantných foriem génov, ktoré neindukujú cytotoxickú odpoveď. Antionkogén p53 je jeden z najdôležitejších nádorových supresorov, ktorý po aktivácii spúšťa zastavenie bunkového cyklu a/alebo apoptózu. Mutácie génu pre proteín p53 sa vyskytujú vo viac ako 50 % ľudských nádorových buniek, čo vedie k jeho neschopnosti zúčastňovať sa na regulácii bunkového cyklu a spustiť apoptotickú dráhu. Preto sa utlmenie expresie nefunkčného génu pre proteín p53 prostredníctvom siRNA javí ako progresívny postup pri selektívnej a personalizovanej génovej protinádorovej terapii.

Práca bola podporovaná grantom MŠMT 1K04017, grantom NF Elpida - Nukleus a výskumným zámerom MZ 00065 26 97 05.

Regulation of Antioncogene p53 Expression Using siRNA

Kusenda B., Tichý B., Kotašková J., Štruncová S., Borská R.,
Mayer J., Pospíšilová Š.

*Center of Molecular Biology and Gene Therapy, Department of Internal Medicine – Hematooncology,
University Hospital Brno, Czech Republic*

Gene silencing through RNA interference (RNAi) triggered by double-stranded RNA molecules was described as a mechanism for cellular protection against molecular parasites such as viruses and transposons and as a mechanism for post-transcriptional gene silencing. In several organisms, introduction of long double-stranded RNA molecules was shown to act as a powerful tool to suppress gene expression. However, in most mammalian cells this induces a strong cytotoxic response and general block of protein synthesis.

Small interfering RNA (siRNA) is a short 19-23 bp double-stranded molecule produced by processing of long double-stranded RNA by DICER enzyme. This siRNA duplex is incorporated into the RNA induced silencing complex (RISC), which recognizes and cleaves target mRNA complementary to antisense strand of siRNA. The strict dependence of specific siRNA on the complete sequence comple-

mentarity to target mRNA allows selective recognition and degradation of mutant mRNA molecules that differ from wild-type version by as few as a single nucleotide. Short synthetic siRNA molecules, that do not induce cytotoxic response molecules, can be used as a therapeutic approach towards mutant alleles of specific genes and can be used to distinguish among wild-type and mutant versions of a gene.

Antioncogene p53 is one of the most important tumor suppressors, which after activation triggers growth arrest and/or apoptosis in response to cellular stress. p53 gene is inactivated in more than half of all human cancer cells by deletion or point mutation. RNAi may be used to suppress the point-mutated p53 gene and provide the basis for selective and personalized antitumor therapy.

The project was supported by grant MŠMT 1K04017, grant NF Elpida - Nukleus and VZ MZ ČR 00065 26 97 05.

Tlumení exprese genů potenciálně přispívajících k rozvoji CML pomocí siRNA

Merkerová M., Bruchová H., Brdička R.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Chronická myeloidní leukémie (CML) je charakterizována fúzním genem BCR/ABL, který má pravděpodobně rozhodující úlohu při vzniku a rozvoji onemocnění. Abychom více porozuměli mechanismu transformace, zaměřila se naše laboratoř na hledání dalších odlišností v genové expresi hemopoetických buněk pacientů s CML. Analýzy expresního profilu provedené pomocí cDNA biočipů vedly k identifikaci několika genů se signifikantně zvýšenou expresí: MMP8, MMP9, PCNA, JNK2, MAPK p38. Význam těchto genů v leukemogenezi je možné objasnit specifickou inhibicí jejich exprese pomocí siRNA. Vliv siRNA-inhibice jednotlivých genů na dynamiku exprese bude následně sledován pomocí expresních biočipů. siRNA jsou 21nt duplexy RNA indukující degradaci homologní mRNA, čímž způsobují inhibici exprese daného genu. Jedním z nejproblematictějších kroků metody je vnesení siRNA do buněk. Z tohoto důvodu bylo vyzkoušeno několik druhů transfekčních činidel: Metafectene (Biontex), Oligofectamine (Qiagen) a ExGene 500

(Fermentas), a dále elektroporace. Účinnost transfekce byla ověřována pomocí siRNA značené fluoresceinem, míra inhibice byla sledována na úrovni mRNA pomocí RT-PCR v reálném čase a na proteinové úrovni metodou western blotů. U buněčných linií K562 a MOLM-7 bylo dosaženo pomocí Oligofectaminu nebo Metafectenu poklesu exprese genů PCNA a BCR/ABL na 30 %. U primárních buněk se genová exprese snížila o 50 % při použití elektroporace, avšak žádné z testovaných transfekčních činidel se neukázalo jako vhodné. Tlumení genové exprese pomocí siRNA se jeví jako vhodná metoda studia, a v budoucnu možná i léčby, těch onkohematologických onemocnění, u nichž byla genetická příčina již identifikována a jsou známy geny zodpovědné za transformaci.

Autoři děkují dr. Stöckbauerovi za zapůjčení linie MOLM-7.

Práce byla podpořena IGA MZ CR: NR 7989-3.

siRNA-silencing of Up-regulated Genes in Chronic Myeloid Leukemia

Merkerová M., Bruchová H., Brdička R.

Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague

Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by the fusion gene BCR/ABL which is assumed to be crucial in development of the disease. For further understanding the mechanisms of transformation we sought differences in the expression profiles of CML patients at diagnosis. Using cDNA arrays we identified several genes (PCNA, MMP8, MMP9, MAPK p38, JNK2) which expression level was deregulated. Effects of these genes on leukemogenesis could

be elucidated by their specific inhibition using siRNA. The impact of silencing on the expression dynamics will be monitored by biochips.

siRNAs are 21nt RNA duplexes, which cause degradation of homologous mRNAs and consequently the gene inhibition. One of the most problematic steps of the method is the siRNA delivery into the cells. That is why we tested several transfection reagents: Metafectene (Biontex), Oligofectamine (Qiagen) and ExGene 500

(Fermentas), and electroporation. Efficiency of the delivery was evaluated using fluorescein-labeled siRNA, the level of the mRNA degradation was monitored by real quantitative RT-PCR, and the protein decrease by western blots. 70 % reduction of PCNA and BCR/ABL gene expression was achieved in CML cell lines using Oligofectamine or Metafectene. Gene expression in electroporated primary cells was lowered up to 50 %, but any of the tested chemical reagents did not seem to be efficient.

siRNA-mediated gene silencing could contribute to understanding gene function in pathogenesis of CML and in the future might help to its treatment.

We thank to dr. Stöckbauer for providing MOLM-7 cell line.

Supported IGA MZ CR: NR 7989-3.

Sekvenování genu EGR2 u 46 českých pacientů s CMT1 odhalilo novou missense mutaci Arg359Gln

Mikešová E., ¹Hühne K., ¹Rautenstrauss B., ²Mazanec R., ²Baránková L.,
³Horáček O., ⁴Smetana P., Seeman P.

Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FNM, Praha

¹Institut lékařské genetiky, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²Neurologická klinika dospělých 2. LF UK a FNM, Praha

³Klinika rehabilitace 2. LF UK a FNM, Praha

⁴Ortopedická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

mikesova@yahoo.com

Gen pro „early growth response factor 2“ (EGR2) kóduje vazebný protein z rodiny zinkových prstů s klíčovou rolí pro myelinizaci periferních nervů. Dodnes bylo popsáno 9 mutací genu EGR2 způsobujících kongenitální hypomyelinizační neuropatii, Charcot-Marie-Tooth1 (CMT1) a Dejerine-Sottas syndrom.

Cílem bylo určit frekvenci mutací v EGR2 u vybraných českých CMT1 pacientů.

Metody: Přímým sekvenováním kódující oblasti EGR2 bylo vyšetřeno 46 nepříbuzných pacientů s demyelinizační formou CMT (kritéria výběru: MNCV n.medianus <40m/s, dominantní/sporadický výskyt, věk při začátku onemocnění 0–50 let). U všech pacientů byla vyloučena CMT1A duplikace/HNPP delece.

Identifikovali jsme novou de-novo heterozygotní missense mutaci 1076G>A (Arg359Gln) v rámci vazebné domény EGR2.

Pacientem je 17letá žena s CMT1 a výraznou skoliosou. Jde o sporadický případ CMT. Psychomotorický vývoj pacientky byl normální. Ve věku 12,5 roku se objevil oboustranný pes cavus a od 13 let je patrná porucha chůze. EMG nález je typický pro CMT1 s velmi nízkými rychlostmi vedení motorickými i senzitivními vlákny. BAEP a VEP nevykazují abnormality. Mutace Arg359Gln nebyla nalezena u rodičů a sestry pacientky ani u 69 kontrol vyšetřených restriční analýzou.

Mutace v genu EGR2 jsou detekovatelné zhruba u 2 % českých vybraných CMT1 pacientů. Popisujeme novou mutaci genu EGR2 u pacientky s demyelinizační formou CMT, výraznou skoliosou a bez zjevných známek postižení CNS.

Podpořeno granty VZ 111300003 a IGA MZ ČR.

Molekulární diagnostika pacientů s metylmalonovou acidémií

¹Mrázová L., ¹Pospíšilová E., ¹Martincová O., ¹Elleder M., ^{1,2}Zeman J.

¹Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK, Praha

²Centrum Integrované genomiky 1. LF UK, Praha

lmraz@lfl.cuni.cz

Methylmalonová acidémie (MMA) je vzácná autozomálně recesivní dědičná porucha metabolismu propionátu, doprovázená výrazně zvýšenou koncentrací kyseliny metylmalonové v krvi a moči. Manifestuje se v novorozeneckém nebo kojeneckém věku zvracením, letargií, progredující poruchou vědomí, edémem mozku, jaterním a ledvinovým selháním. V akutním stadiu je přítomna ketoacidóza a hyperamonémie.

MMA je způsobena mutacemi v genu pro metylmalonyl-CoA mutázu (*MUT*), která katalyzuje izomeraci L-methylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA nebo mutacemi v genech *MMAA* a *MMAB* pro proteiny účastnící se syntézy adenosylkobalamínu – kofaktoru metylmalonyl-CoA mutázy.

Z našeho souboru osmi pacientů jsme pět diagnostikovali na enzymatické úrovni jako deficit metylmalonyl-CoA mutázy. U tří pacientů s normální mutázovou aktivitou jsme předpokládali poruchu v syntéze adenosylkobalamínu.

Molekulárně genetickou analýzu jsme provedli na základě enzy-

matických výsledků. V genu *MUT* jsme našli šest různých mutací, z toho dvě nové jednobázové záměny c.1881T>A (H627Q) a c.1105C>T (R369C). Mutaci c.655A>T (N219Y), častou v kavkazské populaci, jsme zjistili na třech alelách. Dosud neznámá sestřihová mutace vede u jednoho pacienta k abnormálnímu sestřihu a vzniku dvou různých RNA. V prvním případě dochází k deleci exonu 4, ve druhém k deleci exonu 4 a části exonu 3. U jednoho pacienta jsme našli mutaci pouze na jedné alele.

Dva pacienti s poruchou v syntéze adenosylkobalamínu nesli mutace v genu *MMAB*. Prevalentní mutaci c.556C>T (R186W) jsme našli na třech alelách, na jedné alele jsme zjistili novou mutaci c.558_559delGGinsC. Jeden pacient nesl novou mutaci c.551insG homozygotně v genu *MMAA*.

Výsledky molekulární analýzy jsou využívány v prenatální diagnostice.

Tato studie je podporována grantem IGA MZ CR NE 7617-3.

Sledování zbytkové choroby u pacientů s akutní myeloidní leukémií

¹Pospíšilová J., ¹Berkovcová J., ²Palásek I., ²Brychtová Y., ²Krejčí M.,
²Doubek M., ³Mentzlová D., ^{1,2}Mayer J., ¹Dvořáková D.

¹Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno

²Interní hematologická klinika FN, Brno

³Oddělení lékařské genetiky FN, Brno

Akutní myeloidní leukémie (AML) představují heterogenní skupinu maligních hematologických onemocnění, sestávající z řady podskupin s různým klinickým i laboratorním nálezem, prognózou a odpovědí na terapii. Fúzní geny, které jsou výsledkem cytogenetických abnormalit zodpovědných za vznik některých subtypů leukémií, jsou označovány jako molekulární markery. Tyto diagnosticky významné geny se vyskytují přibližně u 30 % pacientů s AML a jsou vhodné pro dlouhodobé sledování molekulární minimální zbytkové choroby, tedy populace leukemických buněk, která již není detekovatelná morfolologicky. V současnosti je nejčastěji používanou metodou pro detekci zbytkové choroby na molekulární úrovni real-time RT-PCR. Zbytkové onemocnění je určováno na základě detekce a následné kvantifikace exprese molekulárního markeru AML.

Od zavedení metody pro detekci zbytkové choroby na našem pracovišti v roce 2003 jsme zachytili molekulární marker u 20 dospělých pacientů s AML. V současné době sledujeme u čtyř pacientů expresi fúzního genu zahrnujícího MLL gen, ve třech případech je sledován fúzní gen CBFβ/MYH a u šesti pacientů monitorujeme expresi AML1/ETO genu.

Z našich výsledků je zřejmé, že na základě monitorování dynamiky onemocnění u jednotlivých pacientů je možné předpovědět riziko relapsu choroby a zahájit záchrannou léčbu. Na naší klinice bylo již ve čtyřech případech přistoupeno k léčbě molekulárního relapsu.

Podporováno VZ MZ č. 00065269705.

Monitoring of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia Patients

¹Pospíšilová J., ¹Berkovcová J., ²Palásek I., ²Brychtová Y., ²Krejčí M., ²Doubek M., ³Mentzlová D., ^{1,2}Mayer J., ¹Dvořáková D.

¹Center of Molecular Biology and Gene Therapy, University Hospital Brno, Czech republic

²Department of Internal Medicine - Hematooncology, University Hospital Brno, Czech republic

³Department of Medical Genetic, University Hospital Brno, Czech republic

Acute myeloid leukemias (AML) are a heterogenous group of malignant hematological disorders, consisting of a number of subgroups with various clinical and laboratory findings, prognosis and response to a therapy. Fusion genes, they originate in cytogenetic abnormalities responsible for the development of some leukemia subtypes, are called molecular markers. Approximately one third of AML patients have chromosomal changes with molecular markers suitable for the long-term monitoring of minimal residual disease (MRD) – the leukemic population undetectable by morphologic methods. Residual disease is determined based on quantification of AML molecular marker's expression.

Since we established the real-time RT-PCR method for the MRD monitoring in our laboratory in 2003, we detected molecular marker in 20 adult AML patients. In four cases we follow the expression of fusion gene including MLL gen, three patients were test positive for an CBFβ/MYH transcript and six patients are monitored for AML1/ETO gene expression.

Based on our testing outcomes we can demonstrate an effective use of the of RQ-RT-PCR method as a predictor of the molecular relaps and as the assesment tool for treatment options in individual patients.

Supported by VZ MZ 00065269705.

Využití multiplex SNaPshot reakce k průkazu pěti nejčastějších mutací v GJB2 genu u českých prelingválně neslyšících pacientů

Sakmaryová I., Seeman P.

Klinika dětské neurologie – DNA laboratoř 2. LF UK a VNM, Praha
iva.sakmaryova@lfmotel.cuni.cz

Bialelické patogenní mutace v GJB2 genu jsou prokazatelné u 39,2 % českých prelingválně neslyšících pacientů. Tři nejčastější mutace tvoří 96,2 % všech detekovaných patogenních mutací v kódující části GJB2. Detekce mutace v intronu 1 GJB2 genu zvyšuje záchyt mutací. K detekci mutací GJB2 je dosud používáno přímé sekvenování celého kódujícího úseku i nekódujícího exonu 1, přičemž u 51,9 % pacientů není prokázána žádná mutace. Zavedení metody,

kteřá by detekovala pět nejčastějších mutací GJB2 genu současně, by mohlo urychlit a zjednodušit DNA vyšetření českých pacientů s prelingvální hluchotou. SNaPshot reakce využívá principu single-base extension reakce s primerem, který je navržen tak, aby jeho 3' konec končil přesně před místem mutace. Principem SNaPshot je sekvenční reakce obsahující pouze dye-terminator nukleotidy. Po kapilární elektroforéze lze určit genotyp ve vyšetřovaném místě.

Vyšetřovali jsme anonymizované vzorky DNA od 50 českých prelingválně neslyšících pacientů s dříve, pomocí sekvenování, vyšetřeným genotypem. 2 PCR fragmenty obsahující celý kódující exon2 i nekódující exon1 GJB2 genu jsme vyšetřili dvěma SNaPshot reakcemi (multiplex pro exon2 a singleplex pro exon1). Obě reakce jsme analyzovali současně.

Genotypy všech vyšetřených pacientů se shodovaly s již dříve, pomocí sekvenování, zjištěnými výsledky.

Multiplex SNaPshot metoda detekovala ve všech 50ti případech správný genotyp GJB2 genu a proto ji považujeme za vhodnou pro zařazení do rutinního vyšetření.

Podpořeno z grantu IGA NM 7417-3.

Use of Multiplex SNaPshot Reaction for the Detection of Five Mutations in GJB2 Gene in Czech Prelinguar Deafness Patients

Sakmaryová I., Seeman P.

*Department of child neurology – DNA laboratory, 2nd School of Medicine, Charles Universit, Prague, Czech Republic
iva.sakmaryova@lfmotol.cuni.cz*

Biallelic pathogenic mutations in GJB2 gene are detectable in 39,2 % Czech prelinguar deafness patients. The 3 most common mutations represent 96,2 % of all detected pathogenic mutations in the coding region of GJB2. Testing for mutations in intron 1 of GJB2 rises the detection rate of GJB2 mutations. GJB2 mutations are tested by direct sequencing of the entire coding region and the noncoding exon 1. In 51,9 % patients no mutation is found. We evaluated a new method for simultaneous detection of the 5 most common GJB2 mutations, which makes the DNA testing for prelinguar deafness much faster and simpler. SNaPshot reaction represents a single-base extension reaction using a primer designed so that its 3' tail ends just before the mutation. SNaPshot is a sequencing reaction containing only dye-terminator nucleotides. The genotype in the region of interest is determined by capillary electrophoresis.

We tested DNA samples of 50 Czech patients with prelinguar deafness, which were previously tested by direct sequencing. 2 PCR fragments including both the coding exon 2 and the noncoding exon 1 of the GJB2 gene were tested in 2 SNaPshot reactions (multiplex for exon 2 and singleplex for exon 1). Products of both reactions were analyzed simultaneously.

Genotypes of all patients tested with SNaPshot were in correlation with the results of previous direct sequencing analysis.

Multiplex SNaPshot detected the correct genotype of GJB2 gene in all 50 cases and therefore is suitable for routine diagnostic procedure.

Supported by Czech ministry of health grant No: IGA NM 7417-3.

Vyšetření nekódujícího exonu 1 a mutace IVS 1+1 G na A v GJB2 genu (Cx26) objasnilo prelingvální ztrátu sluchu u 45 % českých pacientů s monoalelickou mutací v kódující části GJB2

Seeman P., Sakmaryová I.

*Klinika dětské neurologie – DNA laboratoř 2. LF UK a VNM, Praha
seeman-p@lfmotol.cuni.cz*

Vyšetřením kódujícího exonu 2 GJB2 genu lze nálezem bíalelických patogenních mutací objasnit příčinu vrozené ztráty sluchu u 38 % českých pacientů a u dalších 10 % z nich je detekována pouze jedna monoalelická patogenní mutace. Frekvence slyšících heterozygotů pro nejčastější mutaci v GJB2 u nás je 3 %. 309kb GJB6 delece, častá ve Španělsku a Francii je u nás vzácná. K objasnění významu mutace IVS 1+1G na A v nekódujícím exonu 1 GJB2 u českých pacientů s prelingvální hluchotou jsme dovyšetřili všechny dosavadní neslyšící, nesoucí pouze jednu (monoalelická) patogenní mutaci v kódující části GJB2.

Přímým sekvenováním nekódujícího exonu 1 a restričním štěpením PCR produktu s exonem 1 GJB2 genu enzymem Hph I jsme vyšetřili 20 neslyšících nepříbuzných pacientů s monolalelickou mutací v exonu 2 GJB2.

Mutace IVS 1+1G na A byla prokázána oběma metodami u 9 vyšetřených pacientů (45 %). Tato mutace je v našem souboru 242 nepříbuzných neslyšících třetí nejčastější patogenní mutací a představuje 4 % z patogenních mutací GJB2 V ČR. Mezi 497 kontrolními DNA od slyšících, nepříbuzných osob českého původu jsme tuto mutaci u nikoho neprokázali.

Mutace IVS 1 +1 G na A je relativně častou příčinou prelingvální ztráty sluchu v naší populaci a její detekce může objasnit příčinu hluchoty u 45 % pacientů s monoalelickou mutací v kódující části GJB2. Vyšetření nekódujícího exonu 1 by mělo být provedeno u všech pacientů s prelingvální hluchotou s pouze jednou patogenní mutací v kódující sekvenci GJB2.

Podpořeno z grantu IGA MZ ČR č. NM 7417-3

Možnosti DNA analýzy v rodinách s autozomálně dominantní polycystickou chorobou ledvin

Štekrová J.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1.LF UK a VFN, Praha

Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD) je nejčastějším dědičným onemocněním ledvin. Onemocnění je charakterizováno progresivním růstem renálních cyst a postupnou ztrátou renální funkce. Příčinou onemocnění mohou být mutace genu PKD1 (cca 85 procent rodin s ADPKD), genu PKD2 (cca 14 procent rodin s ADPKD) nebo dosud nepopsaného dalšího genu (předpoklad cca 1 procent rodin s ADPKD).

Presymptomatická DNA diagnostika onemocnění se opírá o vazebnou analýzu obou genů s využitím vysoce polymorfních mikrosatelitních markerů. Přímá detekce mutací obou popsáných genů zodpovědných za ADPKD je prováděna v rámci výzkumu podporovaného IGA MZ ČR. Přímá detekce mutací genu PKD2 (MIM 173910) byla provedena u 133 nepřibuzných pacientů s ADPKD (124 z ČR, 9 ze Slovinska). U nepřibuzných

pacientů bylo detekováno celkem 26 mutací; 10 mutací je unikátních pro naši populaci. V současné době probíhá mutační analýza neduplikované oblasti genu PKD1 (MIM 601313) u souboru 78 nepřibuzných pacientů s ADPKD z ČR. Dosud bylo detekováno 13 různých mutací případně polymorfizmů. Z detekovaných mutací byla dosud popsána pouze inserce v intonu 41 (NT: 11534+2insGGG; AA: IVS41+2insGGG; GB: L33243). Tato mutace však nesegreguje s onemocněním v rodině. Identifikace mutací obou genů PKD1 i PKD2 a jejich korelace s fenotypem v rodinách s ADPKD přispěje ke zlepšení molekulárně genetické diagnostiky a v budoucnu může mít význam pro stanovení prognózy, prevence a léčebných zásahů u nositelů mutované alely.

Podporováno grantem IGA MZ NE/7633.

Delece mitochondriální DNA u pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií

Tesařová M., Fornůsková D., Hansíková H., Stibůrek L., Zeman J.

Klinika dětského a dorostového lékařství a Centrum integrované genomiky 1. LF UK a VFN, Praha

Přestavby mitochondriální DNA (mtDNA) – heteroplazmické delece, částečné duplikace a inserce, jejich kombinace a přítomnost sublimonů 0150 bývají nalézány u řady syndromů postihujících srdeční a kosterní svaly, mozek a další postmitotické tkáně. Tato onemocnění mohou být rozdělena do dvou kategorií podle typu dědičnosti a typu přestavby mtDNA, i když jejich klinické projevy se často překrývají. U první kategorie onemocnění (př. Kearns-Sayre syndrom, Pearsonův syndrom aj.) je typická přítomnost jednoho druhu deletovaných molekul mtDNA v postižené tkáni. Tato onemocnění jsou spojena se sporadickým výskytem, někdy i maternální dědičností. Druhá kategorie vykazuje autozomální dědičnost a mnohočetné přestavby molekul mtDNA jsou nalézány v různých tkáních. Mnohočetné delece mtDNA byly nalezeny u autozomálně dominantní progresivní externí oftalmoplegie, mitochondriální neuro-gastrointestinální encefalomyopatie a dalších.

U těchto onemocnění byly identifikovány mutace v genech nezbytných pro replikaci mtDNA.

Biochemické vyšetření svalové biopsie 22letého pacienta s hypertrofickou kardiomyopatií ukázalo sníženou aktivitu a množství komplexu I a IV dýchacího řetězce. Delece ani jiná přestavba mtDNA nebyla v bioptickém materiálu nalezena, proto byla celá mtDNA sekvenována a byly nalezeny 2 mutace 8348A>G a 12174C>T. Jejich patogenicita však nebyla potvrzena. Teprve vyšetření autoptického vzorku srdečního svalu odhalilo přítomnost mnohočetných delecí mtDNA. Tento nález opět zdůrazňuje potřebu vyšetření mtDNA ve všech postižených tkáních, jsou-li dostupné, pro přesnou diagnostiku onemocnění podmíněných změnami v mtDNA.

Podpořeno granty GA UK 41/2004/c a GA UK 153/2004/c.

DNA čipy (microarrays) – moderní metodika studia genové exprese

Tichý B., Borská R., Štruncová S., Mayer J., Pospíšilová Š.

Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická klinika FN, Brno

Rozvoj biomedicíny je stále více závislý na zavádění nových molekulárně-biologických metod, které přinášejí informace o expresi velkého počtu lidských genů. Takovou technologií jsou DNA čipy, jejichž základem je semikvantitativní stanovení hladiny mRNA, která specificky hybridizuje se sondami nukleových kyselin navázanými na solidní nosič. Měření množství navázané RNA je umožněno jejím fluorescenčním nebo radioaktivním označením. Schopnost rozlišit mezi mRNA jednotlivých genů je dána fyzickým oddělením specifických sond na nosiči.

Byly vyvinuty různé varianty čipové technologie, ale jejich základní princip zůstává zachován. Jako sondy jsou užívány cDNA nebo oligonukleotidy, které mohou být na nosič (speciálně ošetřené sklo nebo syntetická membrána) nanášeny spotováním nebo na něm přímo syntetizovány ve formě oligonukleotidů. Použití fluorescenčního značení dovoluje porovnání expresních profilů dvou vzorků na jednom čipu, při značení radionuklidu jsou porovnávány množství RNA hybridizované na dva čipy. Existují také různé postupy přípravy vzorku: RNA z tkáně se označí buď přímo, nebo

po přepisu do cDNA. V případě limitovaného množství RNA lze využít amplifikaci RNA, což umožňuje použít microarrays i pro vyšetření vzorků získaných laserovou mikrodisekcí nebo sortováním pomocí průtokové cytometrie.

Čipové technologie obecně nejsou omezeny pouze na sledování změn exprese genů, ale využívá se i ke stanovení počtu kopií genů (CGH), k detekci polymorfizmu, mutací a sestřihových variant genů. DNA čipy jsou nyní využívány především ve výzkumu základ-

ním i aplikovaném, a to jako nástroj pro vyhledávání nových nebo narušených regulačních drah, při identifikaci nových markerů onemocnění, pro určení potenciálních terapeutických cílů nebo k testování účinku nových farmak. Široké uplatnění nacházejí hlavně v onkologii.

Tato práce byla podporována grantem MŠMT IK04017, grantem Elpida – Nukleus 2004 a výzkumným záměrem MZ ČR 00065 26 97 05.

DNA Microarrays – the Powerful Tool for Gene Expression Monitoring

Tichý B., Borská R., Štruncová S., Mayer J., Pospíšilová Š.

Center of Molecular Biology and Gene Therapy, Department of Internal Medicine - Hematooncology, University Hospital Brno, Czech Republic

The development of biomedical sciences is tightly dependent on introduction of novel methodological approaches that enable monitoring of expression of large quantities of genes. These technologies are mainly represented by DNA microarrays based on semiquantitative determination of the level of mRNA, which specifically hybridizes with nucleic acid probes immobilized on a solid surface. Measurement of mRNA quantity is enabled by fluorescent or radioactive labeling. The discrimination of mRNA molecules representing expression products of different genes is enabled by spatial separation of specific probes on the array.

There exist different types of microarray technologies with same basic principle: cDNA molecules or oligonucleotides are used as the probes and can be deposited onto the array (specifically treated microscopic glass or synthetic membrane) by spotting or *in situ* synthesis. Fluorescent labeling of samples enables to compare the expression profiles of two samples on one chip; the radioactive

labeling requires two single chips. There exist also different methods of sample preparation: RNA is labeled either directly or as cDNA after the reverse transcription. If the amount of RNA is limited, RNA amplification could be incorporated to the protocol and microarrays can be finally used for samples obtained by laser capture microdissection or cell sorting.

Microarray strategies are not restricted only to gene expression monitoring, but can be used to determine the number of gene copies (CGH) or to detect physiological polymorphism, mutations and splicing variants. DNA microarrays are used in basic and applied research as a powerful tool for discovery of new and pathological regulatory pathways, identification of new markers of diseases, determination of potential therapeutic targets or for testing of effects of new drugs.

This work was supported by MŠMT IK04017, grant NF Elpida - Nukleus and by scientific project MZ ČR 00065 26 97 05.

Starý známý neznámý TP53, tentokrát u B-CLL

^{1,4}Trbušek M., ^{1,4}Malčíková J., ²Šmardová J., ^{1,4}Bukovská S., ²Svitáková M., ³Mentzlová D., ³Linková V., ³Kuglík P., ^{1,4}Kuhrová V., ^{1,4}Francová H., ⁴Doubek M., ⁴Brychtová Y., ^{1,4}Pospíšilová Š., ⁴Mayer J.

¹Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno

²Patologicko-anatomický ústav FN, Brno

³Oddělení lékařské genetiky FN, Brno

⁴Interní hematologická klinika FN, Brno

Nádorový supresor p53 je nejčastěji inaktivovaný gen u lidských nádorů. Dvě alely p53, dva strukturální homology v genomu (p63 a p73), široké spektrum mutací a spousta dalších interagujících proteinů v souhrnu znamenají, že potenciálních funkčních odchylek tohoto transkripčního faktoru je mnoho a tyto povedou ve svém důsledku k posuzování p53-defektů nejenom nádor-specificky, ale nejspíše i pacient-specificky. Postupně krystalizuje jasná potřeba nahradit (či spíše doplnit) základní mutační a deleční skřínink p53 i jeho funkčními analýzami. Inaktivace dráhy ATM/p53 vykristalizovala jako „zlé znamení“ pro pacienty s B-buněčnou chronickou lymfocytární leukémií, indikující zásadní potíže při léčbě. Kináza ATM v buňkách stabilizuje a aktivuje p53 prostřednictvím fosforylace a to v případě poškození DNA nebo v přítomnosti genotoxického stresu. Naše dosavadní průběžné výsledky s komplexní analýzou dráhy ATM/p53 u B-CLL lze shrnout následovně: inaktivaci ATM dele-

cí pozorujeme u 31 % případů (14/45), inaktivaci p53 mutací příp. delecí u 18 % případů (17/93), dosud ani jediný pacient analyzovaný pro ATM i p53 nevykazuje inaktivaci obou genů, delece ATM je zcela a inaktivace p53 z větší části asociována s nemutovaným IgH lokusem (a tedy se špatnou prognózou), preferenčním mechanismem inaktivace p53 je kombinace delece/mutace (10/17), dvě třetiny vzorků s mutovaným p53 vykazují vysokou expresi proteinu, tuto vysokou expresi ovšem nalzáme rovněž u téměř jedné čtvrtiny vzorků s wt-p53 (9/39). Dosud jsme identifikovali několik velmi zajímavých mutací p53, mezi kterými jsou krátké delece a substituční záměny v těsné blízkosti kritických míst proteinu.

Tato práce byla podporována granty MŠMT IK04017 a NF Elpida – Nukleus a VZ MZ ČR 00065269705.

The Old Known Unknown TP53, this Time in B-CLL

^{1,4}Trbušek M., ^{1,4}Malčíková J., ²Šmardová J., ^{1,4}Bukovská S., ²Svitáková M.,
³Mentzlová D., ³Linková V., ³Kuglík P., ^{1,4}Kuhrová V., ^{1,4}Francová H,
⁴Doubek M., ⁴Brychtová Y., ^{1,4}Pospíšilová Š., ⁴Mayer J.

¹Center of Molecular Biology and Gene Therapy University Hospital Brno, Czech Republic

²Institute of Pathological Anatomy University Hospital Brno, Czech Republic

³Department of Medical Genetics University Hospital Brno, Czech Republic

⁴Department of Internal Medicine – Hematooncology University Hospital Brno, Czech Republic
 mtrbusek@fnbrno.cz

Tumor-suppressor p53 is the most frequently inactivated gene in human cancer. Two alleles of p53, the two structural homologs in genome (p63 and p73), a broad spectrum of mutations and many other interacting genes together mean that there are plenty of functional deviations of this transcriptional factor and these will lead to evaluation of p53-defects not only tumor-specifically but likely patient-specifically as well. The clear need is emerging gradually to replace (or rather supply) basic mutational and LOH screening of p53 also by its functional analyses. Inactivation of ATM/p53 pathway has crystallized as a „bad hallmark“ for patients with the B-cell chronic lymphocytic leukemia, indicating substantial difficulties for treatment options. The ATM kinase stabilizes and activates p53 by means of phosphorylation in case of either DNA damage or genotoxic stress. Our up-to-date running results of complex ATM/p53 pathway analysis in B-CLL can be summarized as fol-

lows: we detect inactivation of ATM by deletion in 31% of cases (14/45), inactivation of p53 by mutation and/or deletion in 18% of patients (17/93), until now the only patient does not exhibit inactivation of both genes, deletions of ATM is completely and inactivation of p53 to a substantial extent associated with unmutated IgH locus (and thus with the bad prognosis), preferential mechanism of p53 inactivation is combination deletion/mutation (10/17), two thirds of samples with mutated p53 exhibit high expression of the protein, we see this high expression however also at one fourth of samples with wild-type p53 (9/39). We have identified several very interesting p53 mutations, among them short deletions and substitution changes within the critical regions of the protein.

This work was supported by grants MŠMT 1K04017 and NF Elpida – Nukleus and by Research proposal VZ MZ ČR 00065269705.

Molekulárně genetická diagnostika u pacientů s mukopolysacharidózou typu I

Vážna A.

Přírodovědecká fakulta UK a UDMP, Praha
 b.vazna@orangemail.sk

Mukopolysacharidóza typ I je střádavé onemocnění způsobené deficitem lyzozomální hydrolázy, -L-iduronidázy (IDUA, EC 3.2.1.76). Závažnost příznaků tohoto onemocnění souvisí se zbytkovou aktivitou enzymu IDUA. Volba léčby MPS I závisí na tíži onemocnění – u pacientů s mírnější formou onemocnění (MPS I/S) je indikována enzymová suplementační terapie, zatímco vhodným terapeutickým přístupem pro těžkou formu onemocnění s postižením CNS (MPS I/H) je transplantace kostní dřeně. Pouze rychlá a správná predikce fenotypu postiženého dítěte v počátečních fázích onemocnění, kdy nelze typ onemocnění odhadnout z klinických příznaků, umožňuje volbu optimální léčby. Cílem naší studie je proto přispět k poznání, zda a do jaké míry lze z genotypu predikovat fenotyp a v jaké míře se s genotypem asociují intragenní polymorfizmy. Ze 17 rodin s cel-

kovým počtem 17 probandů a 21 příbuzných se nám podařilo najít alespoň jednu mutaci u sedmi pacientů. Jedná se o známé prevalentní mutace Q70X a W402X a jednu novou mutaci, c.1917–1926del. U pacientů jsme identifikovali šest dříve publikovaných polymorfizmů (A8, A20, Q33H, A314, A361T a L118). Analýzu polymorfizmů Q33H, A8 a L118 jsme dokončili u všech probandů, rodinných příslušníků a stovky kontrolních alel. Určení haplotypů u pacientů bude záviset na výsledcích analýzy dalších mutací a všech šesti polymorfizmů. V příspěvku jsou diskutovány první výsledky týkající se analýzy mutací u českých a slovenských pacientů a identifikace polymorfizmů v genech pacientů i zdravých jedinců.

Podpořeno GAUK 154/2004/C/PrF.

Detekce respiračních virů u imunokompromitovaných pacientů

Volfová P., Lengerová M., Sučiková J., Berkovcová J., ¹Ráčil Z.,
Dvořáková D., ¹Mayer J.

Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická klinika FN, Brno
¹Interní hematologická klinika FN, Brno
pvolfova@fnbrno.cz

Respirační viry jsou jedním z původců infekcí horních a dolních cest dýchacích, které mohou u imunokompromitovaných pacientů vést k pneumoniím s těžkým průběhem.

Na našem pracovišti diagnostikujeme spektrum respiračních virů způsobujících nejčastější komplikace léčby pacientů s hematologickými malignitami. Jedná se o respiračně syncytiální virus (RSV), parainfluenzu typu 1–3 (PIV 1–3), adenovirus subtypy 1–7 (AD) a influenzu typ A a B (FLU). Výchozím materiálem je tekutina z bronchoalveolární laváže, případně jiný klinický materiál (nazofaryngeální výtěry). Virovou RNA izolujeme QIAamp Viral RNA Mini kitem (Qiagen) a průkaz patogenů provádíme dvěma multiplex RT-PCR metodami s použitím GeneAmp AccuRT RNA PCR kitu (Applied Biosystems). Součástí kitu je rekombinantní enzym, který virovou RNA nejpr-

ve reverzní transkripci přepíše do cDNA a ve stejné reakční směsi tuto následně amplifikuje. Nedochází tak k naředění testované RNA a snižuje se riziko kontaminace v důsledku opakované manipulace se vzorkem. Výhodou multiplex metody je stanovení několika patogenů současně. Primery specifické pro vhodné úseky virových genomů a podmínky PCR reakce jsme navrhli na základě dostupné literatury a optimalizaci metod provedli s využitím virových kmenů získaných ze Státního zdravotního ústavu, Praha.

Metoda představuje rychlý a citlivý způsob záchytu infekce. Na základě průkazu pozitivitu lze včasnou terapií předejít rozvoji onemocnění a zabránit šíření nákazy izolací pacienta.

Práce je podporována VZ MZ 00065 269705.

Detection of Respiratory Viruses in Immunocompromised Patients

Volfová P., Lengerová M., Sučiková J., Berkovcová J., ¹Ráčil Z.,
Dvořáková D., ¹Mayer J.

*Center of Molecular Biology and Gene Therapy, Department of Internal Medicine - Hematooncology,
University Hospital Brno, Czech Republic*
¹ Department of Internal Medicine - Hematooncology, University Hospital Brno. Czech Republic
pvolfova@fnbrno.cz

Respiratory viruses are responsible for upper and lower respiratory tract diseases and have been identified as important causes of severe pneumonia in immunocompromised patients.

In our laboratory we detect a group of respiratory viruses which cause most of the infectious complications in patients with hematological malignancies, namely respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenzavirus 1–3 (PIV 1–3), adenovirus subtypes 1–7 (AD1-7) and influenza virus type A and B.

RNA isolation from clinical samples (bronchoalveolar lavage fluid, nasopharyngeal swabs) is performed using QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen) and detection of the pathogens by two multiplex RT-PCR assays using GeneAmp AccuRT RNA PCR Kit (Applied Biosystems). The kit contains the AccRT recombinant enzyme, which initiates reverse transcription to synthesize

cDNA and then amplifies it in one reaction mixture. The main advantage of this one-tube system is that the concentration of tested RNA is not reduced by dilution and it eliminates the risk of carryover contamination. Primers targeted to conserved regions of individual viruses and PCR conditions were designed according to published literature and methods were optimized using viral strains kindly provided by National Institute of Public Health, Prague.

This multiplex RT-PCR method provides a rapid and highly sensitive detection of respiratory pathogens. Prompt therapy and isolation of positive patients may prevent both progress of the disease and spread of infection to other patients.

This work is supported by VZ MZ 00065 26 97 05.

Molekulárně genetická analýza genu ATP7B u pacientů s Wilsonovou chorobou

Vrábelová S., Letocha O., Borský M., Kozák L.

Centrum molekulární biologie a genové terapie, IHOK, FN, Brno
slavr@volny.cz

Wilsonova choroba (WD) je autozomálně recesivní onemocnění, charakteristické toxickou akumulací mědi, zejména v játrech a mozku. Je způsobena deficitem specifické mědi transportující ATPasy (ATP7B), která se účastní jak inkorporace mědi do ceruloplasmínu, tak exkrece mědi do žluči. Nemoc se manifestuje jaterní a/nebo neurologickou formou. Široké spekt-

rum klinických příznaků ztěžuje včasné a přesné stanovení diagnózy. Po identifikaci genu pro ATP7B přispívá významnou měrou k diagnostice Wilsonovy choroby i molekulárně genetická analýza.

V souboru českých a slovenských pacientů ze 198 rodin byla metodou ACRS nebo PCR/RFLP provedena analýza pěti mutací –

H1069Q, která je v kavkazské populaci prevalentní, a dále pak 3402delC, W779X, R778G a 1340del4, které se v naší populaci vyskytují s vyšší četností. Frekvence těchto mutací byly – 56,6 % (H1069Q), 3,8 % (3402delC), 2,7 % (W779X), 2,0 % (R778G) a 1,3 % (1340del4).

Pro detekci zbylých mutací v genu pro ATP7B byly nejprve využívány denaturační gradientová gelová elektroforéza (DGGE) a teplotní gradientová elektroforéza (TTGE). Obě metody jsou sice vysoce účinné nicméně jsou velice pracné a časově náročné. Proto jsme nakonec přešli k metodě denaturační vysokoúčinné kapalino- vé chromatografie (DHPLC). Tato technika vykazuje srovnatelnou

nebo lepší citlivost a umožňuje analýzu jednoho ampliconu během 5 minut a tím se významně urychlila analýza celého genu. Kromě 16 polymorfizmů bylo nalezeno 39 kauzálních mutací, čímž bylo identifikováno 80 % všech mutantních alel.

Molekulárně genetická analýza přispívá k zlepšení diagnostiky Wilsonovy choroby, zejména v nejasných případech. Její význam spočívá i v genetickém poradenství a v časném odhalení asymptomatických sourozenců, případně heterozygotů.

Podporováno výzkumným záměrem CEZ MZ/98/0001/00209627 a grantem S4031209.

Molecular Genetics Analysis of ATP7B Gene in Wilson Disease Patients

Vrábelová S., Letocha O., Borský M., Kozák L.

*Center of Molecular Biology and Gene Therapy, IHOK, University Hospital Brno, Czech Republic
slavr@volny.cz*

Wilson disease is an autosomal recessive disorder, characterized by toxic accumulation of copper in body, primarily in the liver and brain. It is caused by impaired function of a copper transporting P-type ATPase, encoded by the ATP7B gene, which plays a role in biliary copper excretion and incorporation of copper into ceruloplasmin. The disorder is manifested as liver disease and/or neurological impairment. There is an extensive heterogeneity of symptoms within Wilson disease. Direct mutation analysis would provide an important diagnostic tool, as well as helping to elucidate the wide spectrum of manifestations of disease.

A total of 198 Czech and Slovak Wilson disease families were analysed. Five mutations (H1069Q, 3402delC, 1340del4, R778G and W779X) were screened by amplification created restriction site (ACRS) method or PCR/RFLP. Frequencies of these mutations were – 56,6 % (H1069Q), 3,8 % (3402delC), 2,7 % (W779X), 2 % (R778G) and 1,3 % (1340del4).

First, we used DGGE and TTGE techniques for detection of other mutations in ATP7B gene. The application of these two methods was not fully successful in some exons depending on their melting profile. Therefore, we used Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) method for mutation analysis. The advantages of the DHPLC are high efficiency, good reproducibility, the short time of analysis (5 min.) and automated functioning. By this approach we identified 39 causal mutations and 16 polymorphisms and 80% of detection rate was obtained.

Molecular genetics analysis can improve the diagnosis of Wilson disease in equivocal cases, and allows early diagnosis and treatment in indistinct cases. It can help to revealed asymptomatic and heterozygote siblings at genetic counselling.

Supported by scientific project CEZ MZ/98/0001/00209627 from the Ministry of Health of the Czech Republic and grant S4031209.

Haplotypově specifická extrakce (HSE) – nová metoda pro zpřesnění analýzy DNA

Vraná M., Dobrovolná M., Loudová M., Šváblová L.

Národní referenční laboratoř DNA diagnostiku ÚHK, Praha

Diploidní genom vyšších organismů včetně člověka obsahuje dvě téměř identické kopie genů zděděné od každého z rodičů. HSE fyzicky extrahuje vybranou kopii genu z diploidního vzorku. Ta může být dále testována standardními metodami analýzy DNA.

Metoda je založena na specifické hybridizaci jednotlivých vláken DNA na základě známých bodových polymorfizmů testovaného lokusu a jejich následné extrakci ze vzorku. Použité proby jsou biotinylovány a extrakce probíhá pomocí streptavidinových magnetických kuliček. Po promytí je takto extrahovaná DNA použita pro vlastní analýzu.

Užití tohoto principu bylo navrženo pro separaci alel hlavního histokompatibilitního systému člověka (HLA). Ten je vzhledem ke své biologické funkci nejvíce polymorfním systémem lidského genomu. V současnosti je známo téměř 1900 alel HLA, největší počet v lokusu HLA-B. Přesná identifikace alel HLA je důležitou

podmínkou výběru vhodného dárce pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Genotypizace HLA metodou přímého sekvenování (SBT) je v současnosti nejpřesnějším používaným způsobem typizace. Nicméně sekvenace heterozygotních vzorků (kterých je většina) vede často k nejednoznačným výsledkům.

Metoda HSE byla testována v naší laboratoři pro lokus HLA-B kitem HaploPrep na přístroji Geno M-6 (firma GenoVision). Získaný materiál byl dále analyzován metodou SBT. Malé množství extrahované DNA si vyžádalo modifikaci doporučeného protokolu přípravy před SBT. Po této modifikaci byly získané sekvence dobré kvality a vedly k jednoznačným výsledkům.

Práce byla podpořena Institucionálním výzkumným záměrem ÚHK CEZ MZ 0023736001 a grantem IGA MZ, No. NR/7984-3.

Pletencová svalová dystrofie typu 2A - srovnání výsledků analýzy DNA a mRNA genu pro kalpain3

Zapletalová E., Fajkusová L.

Centrum molekulární biologie a genové terapie FN, Brno
eva.zapletalova@atlas.cz

Pletencové svalové dystrofie (LGMD) představují heterogenní skupinu genetických poruch charakterizovaných progresivní slabostí svalů pánevního a ramenního pletence. V současné době je známo 16 forem LGMD – 6 s autozomálně dominantním a 10 s autozomálně recesivním typem dědičnosti. LGMD2A je nejrozšířenější recesivní forma. LGMD2A je způsobena mutacemi v genu CAPN3, který kóduje proteolytický enzym kalpain3. Gen CAPN3 o velikosti 50 kb je lokalizován na chromozómu 15q, je složen z 24 exonů a jeho transkripce vzniká mRNA o velikosti 3,5 kb.

V současné době máme pozitivní záchyt mutací v CAPN3 genu u 14 pacientů s diagnózou LGMD2A. Devět pacientů bylo diagnostikováno pomocí analýzy mRNA (reverzní transkripce, amplifikace a přímá sekvenční analýza), pět pacientů pomocí analýzy DNA (amplifikace, denaturační vysokotlaká kapalinová chromatografie a sekvenční analýza).

U jednoho pacienta byl analýzou mRNA detekován homozygotní výskyt „missense“ mutace R490W. Analýza DNA tohoto pacienta homozygotní výskyt mutace R490W nepotvrdila: byl dete-

kován složený heterozygot nesoucí mutace R490W/550delA. Mutace 550delA, která se u našich pacientů vyskytuje poměrně často (9 alel z celkového počtu 28), nebyla u tohoto pacienta analýzou mRNA detekována. Je pravděpodobné, že v tomto případě dochází k degradaci mRNA nesoucí mutaci 550delA procesem zvaným „nonsense mediated decay“. V souvislosti s tímto zjištěním jsou prováděny experimenty, které u sledovaných pacientů nesoucí mutaci 550delA v kombinaci s jinou mutací vyhodnocují relativního zastoupení obou mRNA.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR 8087-3 a VZ MZ ČR CEZ MZ/98/0001/00209627.

prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

*Akreditovaná národní referenční laboratoř DNA diagnostiky
Ústav hematologie a krevní transfuze
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
e-mail: molgen@uhkt.cz*

Příští konference DNA diagnostiky se uskuteční 8. a 9. prosince 2006 v Praze.

ANALYTICKÁ CYTOMETRIE III

Česká společnost pro analytickou cytologii (ČSAC)

pořádá ve dnech 22.–26. června 2005

již třetí v sérii úspěšných konferencí určených teoreticky, experimentálně i prakticky zaměřeným pracovníkům výzkumných ústavů, klinických pracovišť a vysokých škol, kteří mají zájem o nejprogresivnější metodologie z oblasti analytické cytologie.

Konference „Analytická cytometrie III“

za účasti předních zahraničních specialistů se bude konat v atraktivním prostředí horského hotelu Červenohorské sedlo v pohoří Hrubého Jeseníku.

Další informace budou postupně uveřejňovány na webovské stránce ČSAC:
<http://www.ibp.cz/conferences/cytometrie/index.html>

OSOBNÍ ZPRÁVY

PROF. MUDr. RAJKO DOLEČEK, DrSc. OSMDESÁTILETÝ

Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., se 1. června 2005 dožívá 80 let.

Narodil se v Praze, otec byl Čech, matka Srbka z Bosny. Obecnou školu, reálné gymnázium a dva semestry lékařské fakulty absolvoval v Bělehradě, kde s rodiči prožil celou válku. V roce 1946 se přestěhovali do Československa. Promoval na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v roce 1950. Po vojně nastoupil v roce 1953 na interní oddělení KÚNZ Ostrava, kde v nynější Fakultní nemocnici ještě pracuje na zkrácený úvazek dosud. Atestoval z interny v roce 1955 a 1958, kandidátem věd je od roku 1960, docentem vnitřního lékařství se stal v roce 1965, doktorem věd v roce 1970 a profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 1993.

V roce 1968 pracoval jako výzkumný pracovník na dvou amerických univerzitách, dopsal zde knihu Doleček, R. et al.: Metabolic Response of the Burned Organism (Springfield, Thomas, C. Ill., 1969). V roce 1976 přednášel na řadě amerických univerzit o odezvě organismu na popálení, o obezitě, o stavech po operaci hypofýzy, podobně i v roce 1982, 1986.

Z oboru medicíny publikoval přes 200 odborných prací v domácím i zahraničním tisku, z toho 12 monografií, z nichž dvě vyšly v USA – druhá knižní publikace byla Doleček, R. et al.: Endocrinology of Thermal Trauma. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990).

Přednášel na četných kongresech a konferen-



cích doma i v zahraničí, na řadě univerzit. Hlavními tématy vědeckých prací byla endokrinologie včetně endokrinologie stáří, popálení, nemocí po zásahu v oblasti hypofýzy, obezita, v posledních letech osteoporóza a odezva organismu na trauma. V sedmdesátých a osmdesátých letech minulého století se účastnil jako řešitel řady státních výzkumných úkolů. Některé jeho poznatky při sledování změn po popálení jsou světově prioritní. Nyní je řešitelem výzkumného úkolu IGA MZ ČR o estrogenech a androgenech u onemocnění prostaty. Zúčastnil se klinického zkoušení řady léčiv s následným publikováním výsledků.

Je visiting professor lékařské fakulty v Bělehradě, čestný člen Gerontologické společnosti Srbska, člen Akademie věd v New Yorku, byl členem Vědecké rady Ostravské univerzity, nyní je ve Vědecké radě Zdravotně sociální fakulty této univerzity.

Kromě odborné práce se přes 40 let věnoval publicistice a zdravotnické osvětě. Psal a předná-

šel, vystupoval v rozhlase a televizi. Pro televizi připravil vícekrát opakovaný seriál Nebezpečný svět kalorií (10 dílů), který mu přinesl vysoké uznání ČST Zlatého krokodýla, Tajemný svět hormonů (7 dílů), Nemoci civilizace (10 dílů), Nemoc půl miliónu (o cukrovce, 5 dílů), Nebezpečný svět kalorií (dalších 5 dílů), více let moderoval pořad pro starší Dejte léta životu. Knižně vyšel Nebezpečný svět kalorií v sedmi vydáních a čtyřech jazycích (česky, slovensky, bulharsky, rusky). Dále je autorem knih Tajemný svět hormonů, Být štíhlým po česku, Pokyny při dodržování redukční diety. Četné seriály vycházely v řadě časopisů.

V rámci beletrie napsal Na cestách, Dopisy z Pontu, Požehnaní nahého světce, pro děti Příběhy Strakatého Billa.

Jubilant je 43 let ženatý, s ženou Dobroslavou mají syna Branka, dočkali se tří vnoučat, kontinuita je zajištěna.

Co říci závěrem? Profesor Doleček je člověk neobyčejně vzdělaný, s širokým rozhledem, jazykovými znalostmi (hoví srbsky, anglicky, německy, rusky a částečně francouzsky), vztahem k literatuře, k umění. Když je mu zle, utíká se k poezii, zasvěceně dovede meditovat o záhadách života.

Vážený pane profesore, milý Rajko, za všechny Tvé spolupracovnice i žáky Ti děkuji a jménem všech Ti přeji, aby ses ještě dlouho v kruhu své rodiny mohl těšit ze svých vnoučat a abys ještě dlouho mohl číst ve své knize života.

MUDr. Jindřich Šajnar, CSc.

Interní klinika FNŠP

708 52 Ostrava, 17. listopadu 1790/5

PROF. MUDr. JIŘÍ ŠONKA, DrSc. ZEMŘEL

Více než 50 let na klinice, prioritní výsledky v oblasti pentózového cyklu a významu dehydroepiandrosteronu a základ klinické a praktické obezitologie v České republice – to je ve stručnosti profesionální život profesora Jiřího Šonky, jehož životní dráha se uzavřela po dlouhé nemoci 9. března 2005.

Jiří Šonka se narodil 28. prosince 1920 ve středostavovské pražské rodině (jeho otec vlastnil lahůdkářství). Vychodil obecnou francouzskou školu, poté studoval na francouzském reálném gymnáziu, které absolvoval v roce 1939. Za okupace pracoval rok v továrně na léčiva a poslední tři roky války v patologickém ústavu prof. Šikla a na interně u Alžbětinek. Lékařskou fakultu dokončil jako jeden z prvních poválečných studentů již počátkem roku 1947 a po roce a půl praxe na chirurgickém a interním oddělení nemocnice v Mostě nastoupil 1. července 1948 na 3. interní kliniku prof. Charvátka. Tě zůstal věrný až do svého definitivního odchodu do důchodu 31. prosince 1999! Od počátku se zajímal o klinickou biochemii, od roku 1955 se zabýval problematikou pentózového cyklu, a to



jak jeho významem pro radiobiologii, tak pro obezitu. Na tomto tématu obhájil kandidátskou (1958) i doktorskou (1964) dizertační práci a za výzkum významu pentózového cyklu pro patofyziologii a terapii nemocí z ozáření byl v roce 1967 vyznamenán státní cenou. To již byl vědeckým pracovníkem Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus, plně atestovaný v interně a habilitovaný (1966). V tématu habilitace se objevuje druhý celoživotní zájem prof. Šonky –

obezita. Od vědecké práce v problematice energetického metabolismu, zvláště otázek adaptace na snížený příjem potravy, se dostal až k velmi praktickým aplikacím – zavedl pobytové režimy pro obezní spojené s redukční dietou, nejprve ve Zbirohu a pak dlouhá léta v Roudnici nad Labem, zabýval se hodnocením odborové rekreace a navrhl nové, vědecky podložené režimy. Vybudoval a vedl na klinice obezitologickou ambulanci a v devadesátých letech minulého století podporoval osamostatnění České obezitologické společnosti, již byl zvolen čestným předsedou.

Vědecká práce prof. Šonky se promítla do řady publikací, z nichž je nutno jmenovat především monografii „Pentózy“ a pak několik světově citovaných prací o dehydroepiandrosteronu, kterým se zabýval o dvě desetiletí dříve, než přišel jeho boom v osmdesátých letech. Koncem 70. let byly odtajněny radiobiologické práce, které konal pro armádní výzkum. V této oblasti byl natolik nepostradatelný, že mohl na klinice zůstat i jako politicky ne dost spolehlivý celá šedesátá a sedmdesátá léta. Přes ohromnou vědeckou práci však nebyl před rokem 1989 navržen na jmenování profesorem; toto řízení proběhlo až počátkem 90. let.

Osobně jsem poznal profesora Šonku v první polovině 80. let, kdy měl na klinice vlastní laboratoř se třemi vysokoškoláky a několika laborantkami; v té době končil radiobiologické výzkumy a věnoval se plně metabolickým aspektům obezity. Měl svůj dosti suchý humor, se kterým zvládal i svoji početnou, většinou dámskou klientelu. Jeho páteční ambulance pro obézní se táhly do pozdního odpoledne a v letních měsících trávil týdny s obézními v Roudnici. Byl v problematice obezity neúnavným popularizátorem a dodnes je dobře znám

generacím čtenářek ženských časopisů. Trpěl trávicími problémy a jeho hubená postava byla někdy terčem poznámek málo úspěšných pacientek – traduje se výrok jedné z nich, že „než vypadat jako pan profesor, to raději zůstanu tlustá!“

Profesor Šonka se mohl celý život spolehnout na svoje rodinné zázemí, které mu bylo tak potřebnou oporou v posledních letech života. Se svojí paní, laborantkou původně u doc. Šilinka a pak dlouho asistentkou na Fakultě tělesné výchovy a sportu, vychoval syna Karla,

který je dnes již také profesorem 1. lékařské fakulty, a dceru Kláru, vystudovanou romanistku, která se provdala do Francie, kde trvale žije.

Odešel v něm jeden z představitelů vědeckého věhlasu III. interní kliniky, který osobním příkladem dokázal, že je možné pracovat špičkově výzkumně a současně praktickou klinickou prací prospět velkému počtu nemocných.

Petr Sucharda

128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

ZEMŘEL DOC. MUDr. HANUŠ WILCZEK, CSc.

Docent Hanuš Wilczek neodmyslitelně patřil k III. interní klinice téměř 40 let, byl jejím reprezentantem nejen na poli odborném, ale zprostředkovával i četné kontakty k uměleckému světu – vzpomeňme jen pravidelné koncerty kliniky, pořádané původně v Anežském klášteře, nyní v Rudolfinu.

Cesta docenta Wilczeka na kliniku nebyla přímočará. Po absolvování gymnázia vystudoval zdravotní školu a teprve poté, co jako zdravotní laborant dva roky pracoval v tehdejšímu Institutu pro tělesnou výchovu a sport, byl přijat na lékařskou fakultu. Ostatně ke sportu měl Hanuš Wilczek velmi blízko celý život. V první polovině padesátých let 20. století závodně plaval a byl držitelem několika československých rekordů. Poté hrál vodní pólo, v němž i reprezentoval, byl v přípravě na olympiádu a celý život zůstal přízviscem pražské Slavie.

Po promoci v roce 1961 a po krátkém působení



na rtg oddělení v Teplicích pracoval v motolské nemocnici na oddělení infekčních hepatitid. V roce 1968 se přihlásil do konkurzu na kliniku prof. Charváta a setrval zde až do odchodu do důchodu začátkem roku 2002. Ani poté však medicínu neopustil a věnoval se interní problematice drogově závislých.

Odborně se docent Wilczek věnoval osteologii. V roce 1978 publikoval monografii „Vitamin D a nové poznatky o jeho metabolitech“ a o dva roky později na toto téma obhájil kandidátskou dizertační práci. Intenzivně se zajímal o Pagetovu kostní nemoc – stal se největším českým specialistou na toto onemocnění a pacienti za ním jezdili až ze Slovenska. Docentem pro obor vnitřních nemocí byl jmenován k 1. červnu 1990. Rád učil a vedl i zájmový kroužek pro zviřavé mediky.

Mnozí z nás se až v poslední době dozvěděli, že Hanuš Wilczek již dlouho vzdoruje závažnému onemocnění. Od konce minulého roku však bylo zhoršení očividné – přesto byl do poslední chvíle velmi statečný. V polovině února s námi – být v užším kruhu – ještě oslavil své sedmdesátiny.

Přesně měsíc poté, 12. března, jeho srdce dotlouklo...

Petr Sucharda

128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

KNIHY

**Dbalý, V.:
EPILEPTOCHIRURGIE DOSPĚLÝCH**

Praha, Grada, 2005, 180 s. Cena 245 Kč.
ISBN 80-247-0598-2.

Monografie MUDr. V. Dbalého Epileptochirurgie dospělých je skvělou publikací, která výrazně obohacuje naši literaturu. Velice poučná je podrobná historie epileptochirurgie, splývající v historické a renesanční době s historií neurochirurgie. Kapitola o etiopatogenezi epi-

leptochirurgie je probrána zevrubně včetně genetiky, inhibičních i excitatických mediátorů, funkcí membrán, iontových koncentrací a iontových kanálů a přehledu antiepileptik. Klasifikace epileptických záchvatů je na úrovni současného vědění o existenci kolem 40 různých forem epileptochirurgie paroxysmů. Zvláštní kapitola je věnována farmakorezistenci a její epidemiologii, další základům epileptochirurgické anatomie, vyšetřovacím metodám a předoperačnímu rozhodování a konečně poslední kapitolou jsou popisy jednotlivých operací a přístupu k nim. Autorova

snaha o „ilustrativnost textu“ se zdařile naplnila, text je psaný pěknou češtinou a čtenář v knize nalezne mnohá ponaučení.

Kniha by neměla chybět na žádném neurologickém pracovišti. Z organizačního hlediska, a to je neurochirurgům dobře známo, by se epileptochirurgii měla věnovat pouze vybraná pracoviště, vybavená adekvátním diagnostickým týmem a přístrojovým vybavením.

Jiří Tichý

128 21 Praha 2, Kateřinská 30

**Ševčík, P., Skříčková, J., Šrámek, V. et al.:
ZÁNĚTY PLIC V INTENZIVNÍ
MEDICÍNĚ**

Praha, Galén, 2004. 1. vydanie, 190 s. Cena 1000 Kč. ISBN 80-7262-278-1.

Komplexné dielo špecialistov z rôznych odborov jako kniha „Záněty plic v intenzivní medicíně“ bolo na našom trhu lekárskou komunitou netrpezlivo očakávané. Určené je tým, ktorí sa denne alebo len občas dostávajú do diagnostických úvah a k liečbe pacientov so zápalovými ochoreniami pľúc.

Po úvodných kapitolách obsahujúcich historické poznámky, rozdelenie pneumónií, epidemiologii a etiologii autori rozoberajú patogenetické a patofyziologické aspekty zápalov pľúc. Vo čtvrtéj a piatej kapitole sú uvedené vyšetřovacie metódy a diferenciálna diagnostika pneumónií. Za kapitolami venujúcimi sa komplikáciám a liečbe je pasáž o preventívnych opatreniach vo

vztahu k zápalom pľúc. Deviata kapitola je venovaná pneumóniám u pacientov s HIV/AIDS, desiatu sa zaoberá chýbami a omylmi v diagnostike a liečbe pneumónií. Závěrečné kapitoly obsahujú fotodokumentáciu a vecný register. Každá kapitola je doplnená zoznamom literatúry, z ktorej je možné získať ďalšie informácie o analyzovanej problematike. Kniha je spracovaná prehľadne, s výbornou dokumentáciou. Usporiadanie kapitol má logickú návaznosť, úzko navzájom súvisia a rozvíjajú danú problematiku. Výber témy je mimoriadne aktuálny, tak z medicínskeho, ako aj zo spoločenského a ekonomického hľadiska.

Zápaly pľúc sú trvalým predmetom záujmu lekárov pracujúcich v intenzívnej medicíne. Na takýchto pracoviskách sú liečené nielen komunálne, ale i nozokomiálne pneumonie a pneumonie u imunokompromitovaných pacientov. Dielo obsahuje farmakologické aj nefarmakologické liečebné postupy, čo obzvlášť zvyšuje jeho hodnotu. Zdravotníckym pracovníkom poskytuje

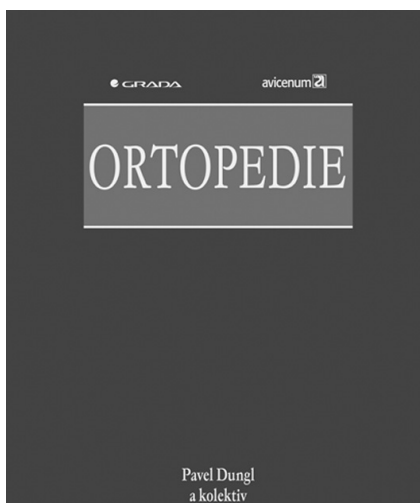
ďalšie možnosti aj v prípadoch, ktoré sa bežnými spôsobmi diagnostikujú a liečby zvládnuť nedajú.

Po publikácii iste smahnú aj lekári iných medicínskych odborov. Nájdu tu poznatky o diagnostike a liečbe zápalov pľúc, ktoré môžu využiť aj pri liečbe pacientov, ktorí nie sú kriticky chorí. Cenné sú najmä diferenciálne diagnostické informácie.

Dielo by nemalo chýbať na pracovnom stole každého, kto pracuje v oblasti intenzívnej medicíny, ale ani u tých, ktorí liečia iných pacientov ohrozených zápalmi pľúc.

Popredný svetový intenzivista profesor Jean-Louis Vincent z Krasme Hospital, Univerzity v Bruseli, v úvodnom slove tejto knihy uvádza svoje presvedčenie, že čitatelia v nej nájdu potešenie a podnety, ktoré rozšíria vzdelanie a pomôžu úspešnejšie liečiť pacientov. Nech je tomu skutočne tak.

Jozef Firmont
FN Košice

**Dungal, P. et al.:
ORTOPEDIE**

Praha, Grada, 2005, 1280 s., přes 1100 obr.
Cena 1495 Kč. ISBN 80-247-0550-8.

Nakladatelství Grada systematicky pokračuje ve vydávání oborových monografií medicínských disciplín; tak přišla na řadu už dlouho očekávaná ortopedie, jeden z oborů, který doznal v posledních desetiletích netušený rozvoj především v náhradách kloubů, ale i v dalších léčeb-

ných postupech. Vedoucí autor, prof. P. Dungal, přednosta katedry ortopedické chirurgie IPVZ v Praze shromáždil kolem sebe vybrané odborníky jednotlivých oborových úseků; v početném kolektivu nechybí ani řada pracovníků, s ortopedií úzce spolupracujících.

Rozvíjejí její základní výzkum, ubírající se do stále podrobnějších detailů života pohybového ústrojí, ale umožňují i její praktickou činnost, jako je například radiodiagnostika, nukleární medicína, genetika a řada dalších. Bylo jistě řeholí pro hlavního redaktora a pořadatele díla i pro spolupracovníky dosáhnout jednotný informační tok, a tak vysokou úroveň textů i dokumentace, jaká se podařila. Monografie tím povýšila na informační zdroj pro prakticky všechna odvětví lékařství, poněvadž podává i řadu informací o dědičných syndromech, biochemických závislostech činnosti a života tkání, hormonálních závislostech a další. Kniha, vytištěná na hlazeném papíře, zajišťuje i vyhovující (a navíc pozoruhodně početnou) reprodukci obrazů, z nichž některé jsou v tomto směru extrémně náročné (zvl. MR). I pro lékaře jiných oborů přináší monografie encyklopedicky výstižnou formou řadu povšechných i speciálních informací, jejichž zdroje jsme především v období prudkého rozmachu posledních desetiletí v domácím písemnictví v ucelené formě postrádali. Nemá smysl polemizovat o některých názorech o povaze a příčinách chorob (z nichž u řady, i obecných, je nadále nejasná například m. Scheuermann, m. Paget aj.), kde ani

ve světovém písemnictví není otázka definitivně vyřešena. Právě tak nemá smysl pít se v díle tak obsaženém po drobných nedostatcích, které jeho význam nijak nesnižují. Zcela náhodně je ve velmi podrobném věcném rejstříku opomenut odkaz na m. Scheuermann, ačkoliv nechybí údaj o Schmorlových uzlech a ani příbuzná subkapitola v textu. Které lidské dílo má dosažen ideál absolutní dokonalosti? A posuzovaná monografie splňuje hlavní rys: vyvážené, věcné informatiky, logického a výstižného podání; vyzařuje z ní v jednotlivých státech (hlavní kapitoly často zahrnují příspěvky ještě dalších autorů) vysoká odborná úroveň a věcnost podání. Širší (i neortopedická) veřejnost jistě uvítá, že se jí touto monografií dostala vyčerpávající a moderní příručka oboru, který například na poli náhrad kloubů dosáhl za posledních dvacet let netušeného a jeho pracovníci u nás patří ke světové špičce.

Nakladatelský i autorský počín zasluhuje toliko výraznou pochvalu a obdiv. Je mnoho oborů, které s pohybovým ústrojím mají co dočinění a nejsou přímo ortopedické. Nahromaděné informace jistě přivítají se stejným uspokojením a obdivem jako obor, jemuž je kniha určena především. Citlivou je i vzpomínka na nedávno zavražděného odborníka kliniky, které vrušilo a pobouřilo naši veřejnost.

prof. MUDr. Jaromír Kolář, DrSc.
180 81 Praha 8, Budínova 2

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Počínaje číslem 1/2005 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 včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

S oznámením o doručení rukopisu redakce zašle autorovi formulář objednávky k publikaci práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku.

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

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. E. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy 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., 139, 2000, č. 1. s. 31.

OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopise. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte v originále a dvou kopiích. Na kopiích uveďte pouze název práce (bez jmen autorů a pracoviště). K rukopisu přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text na disketě (Word 6.0/95 a vyšší verze, disketa 3,5", typ písma Times New Roman, velikost 12). Pište po jedné straně kvalitního bílého nelesklého papíru formátu A4, minimálně 2,5 cm od obou okrajů. Mezery mezi řádky volte všude 2 řádky; na jedné straně nesmí být více než 30 řádek po 60 úhozech. Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnovkou. Jinak text graficky neupravujte.

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvy-

klostech pracoviště. K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tužkou. Korektury vraťte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce. Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svůj e-mailovou adresu.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (SystZme international deUnités). 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 nadpise a souhrnu zkratky nepoužívejte. Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlennými příklady uveďte na zvláštním listu.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky, přeplněné daty, nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslována arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. Pěrovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podo-

bě. 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). Názvy mohou být maximálně osmimístné.

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD ...). Legendy k ilustracím je nutné přesně vyznačit, které obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou. Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany** bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, **si hradí autoři sami**. **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 jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu. V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte 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):

1. **Medková, Z., Kalousek, J., Jarčuška, P.:** Chlamydiové infekce. Praha, Triton, 2001, 111 s.

2. **Trunečka, P., Ryska, M., Bělina, F.:** Transplantace jater u dětí. In: Pozler, O. et al.: Trendy soudobé pediatrie. sv.1, Praha, Galén, 1999, s. 24–26.

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, s. 5–15.

4. **Saudek, F., Bouček, P., Adamec, M.:** Transplantace pankreatu: komu a kdy? Čas. Lék. čes., 2001, 140, s. 195–199.

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 ©). Vyzádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, eventuálně osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

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 nemocniční 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 svěřeny, budou drženy v tajnosti.

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody
Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství
Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let). Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení
Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Souhrn: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Strukturovaný abstrakt: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

Části abstraktu:

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 zkratk. Literatura.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

- krátký, výstižný název,
- zkratka křestního jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznam 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. Nepřijatá 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.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu:

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
nebo petr.bartunek@lf1.cuni.cz

VÝZVA REDAKCE

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

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

**JAN EVANGELISTA
PURKYNĚ**(18. 12. 1787 Libochovice –
28. 7. 1869 Praha)

V úvodu seriálu o nejvýznamnějších osobnostech pražské lékařské fakulty jsme se zmínili o tom, jak obtížný a subjektivní je jejich výběr. Tyto obtíže odpadají při jménu J. E. Purkyně, který je nesporně našim dosud nejvýznamnějším přírodovědcem a lékařem a zaujímá důstojné místo v dějinách světové vědy.

Jeho cesta na lékařskou fakultu nebyla přímočará. Narodil se v Libochovicích, kde byl jeho otec úředníkem na panství Dietrichsteinů. Zemřel, když Janovi nebylo celých šest let. Jeho ovdovělá matka se ocitla s dvěma dětmi v nelehké situaci. Ulevilo se jí, když nadaný Jan byl přijat na normální školu a poté gymnázium piaristické školy v Mikulově. Po absolutoriu se rozhodl vstoupit do řádu a stal se učitelem na piaristických školách. V roce 1806 začal Purkyně studovat v Litomyšli filozofii. V příštím roce se rozhodl vystoupit z piaristického řádu a zapsal se do druhého roku filozofických studií na pražské univerzitě. Ta ukončil s výtečným prospěchem v roce 1809, ale svízelná finanční situace mu nedovolila v univerzitních studiích pokračovat. Přijal místo učitele v rodině barona Hildprandta v jihočeské Blatné. Hluboký zájem o přírodní vědy ho pak v roce 1812 přivedl na pražskou

lékařskou fakultu. V prosinci 1818 zde získal doktorát medicíny po obhajobě skvělé disertace (Beiträge zur Kenntniss des Sehens in subjektiver Hinsicht), která vzbudila zaslužený obdiv ve vědeckých kruzích. V letech 1819–1822 pracoval na fakultě jako prosektor a asistent na stoličce anatomie a fyziologie, vyhlídky na další akademickou dráhu na pražské fakultě však byly špatné. Proto přijal v roce 1822 místo profesora fyziologie ve Vratislavi, která tehdy patřila do pruského státu. Zde setrval až do konce roku 1849, kdy se mu po mnohaletém úsilí konečně podařilo získat profesuru na své rodné pražské fakultě. Na ni pak působil až do své smrti. Neplodnější období J. E. Purkyně jako fyziologa a přírodovědce je spojeno s Vratislaví, jeho pražské období jak před tak zejména po Vratislavi je vedle práce odborné naplněno obětavou a neobyčejně plodnou činností v národním hnutí.

Jméno J. E. Purkyně, který mimo jiné založil první fyziologické ústavy ve střední Evropě (ve Vratislavi 1832 ze soukromých prostředků, 1839 univerzitní, v Praze 1851) je spojeno s řadou objevů. Mnohé z nich mu umožnila skutečnost, že uměl originálním způsobem využívat možností tehdejších mikroskopů, na jejichž zdokonalování se také sám podílel. Dodnes se používá například označení Purkyňův zákon závratí, Purkyňův fenomén, Purkyňovy obrázky, Purkyňovy buňky v mozečku, Purkyňova vlákna v srdci, Purkyňův osový válec nervový. První nazval živou hmotu v buňkách protoplazmou,

objevil lidské vajíčko v ovariu aj. Právně je počítán k zakladatelům biologie, moderní farmakologie, srovnávací anatomie i antropologie. Mnohem více času věnoval experimentální než publikační činnosti, mnoho jeho originálních myšlenek, metodických postupů apod. je uloženo v pracích jeho žáků.

Již v roce 1821 byl spoluzakladatelem prvního českého vědeckého časopisu Krok, trvale publikoval originální příspěvky i překlady (básně i prózu) v českých časopisech, v letech 1852–1858 byl kurátorem Matice české, v roce 1853 založil český přírodovědecký časopis Živa, od roku 1854 působil v Jednotě pro povzbuzení průmyslu v Čechách, od roku 1861 byl poslancem českého zemského sněmu, na jehož půdě zahájil boj o českou univerzitu, byl spoluzakladatelem Hlaholu, Sokola, Umělecké besedy aj. Stál u zrodu Spolku českých lékařů a Časopisu lékařů českých, institucí, které od roku 1862 dodnes hrají významnou úlohu v našem lékařském světě. V letech 1861–1863 uveřejňoval v Živě spis Akademia, v němž podal velmi moderní ucelenou představu o organizaci vědecké práce, výchově vědeckých pracovníků, úloze vědy ve společnosti i konkrétní návrh na vybudování české vědecké národní akademie.

doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.

*Ústav dějin lékařství a cizích jazyků I. LF UK
120 00 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz*



Jediná cesta k věděni je činnost.

GEORGIE BERNARD SHAW