

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 150  
2011, č. 4–5, s. 205–312  
CLC EAL 150 (4–5)  
205–312 (2011)

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

ROČNÍK 150/2011, č. 4–5

## VEDOUcí REDAKTOR

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

## REDAKČNÍ RADA

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

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

*Doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.*  
Centrum alergologie a klinické imunologie  
Nemocnice Na Homolce  
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

*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 a veřejného zdravotnictví LF  
MU  
Kamenice 5, 625 00 Brno – Bohunice

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## KONZULTANTI

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

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

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

## OBSAH

<b>Úvodník</b> .....	207	<i>Šlais M, Czinner P, Kořistková Z, Vitásek P, Dvořáček L, Stádler P.</i> Pedální bypass a jeho role v záchraně kriticky ischemické končetiny .....	289
<b>Přehledové články</b>		<b>Původní práce</b>	
<i>Klener J, Tomáš R, Šetlík M.</i> Aplikace moderní mikroneurochirurgie a současných technologií při řešení nádorových a cévních onemocnění mozku .....	209	<i>Popelová J, Černý Š, Gebauer R, Pavel P, Jehlička P.</i> Šestileté zkušenosti s operacemi vrozených srdečních vad u dospělých .....	293
<i>Kolombo I, Poněšický J, Toběrný M, Kříž R, Zemanová I, Weichet J, Vymazal J, Černohorský S, Bartůněk M.</i> Karcinom ledviny v éře nastupujících robotických technologií .....	215	<b>Speciální sdělení</b>	
<i>Urgošík D, Jech R, Růžička E, Růžička F, Liščák R, Vladyka V.</i> Hluboká mozková stimulace u extrapyramidových poruch pohybu – pražská zkušenost .....	223	<i>Čáp P.</i> Využití vydechovaného oxidu dusnatého v diagnostice astmatu .....	297
<i>Benešová M.</i> Antitrombotická terapie po operacích chlopní – současná doporučení a budoucí trendy .....	229	<b>Sjezdy</b>	
<i>Šimon J, Neužil P.</i> Syndrom časně repolarizace a idiopatická fibrilace komor .....	236	<i>Taláb R.</i> 24. český a slovenský neurologický sjezd (Hradec Králové, 24. až 27. listopadu 2010) .....	299
<i>Kubešová J, Toběrný M, Kalinová E.</i> Psychologická péče jako součást interdisciplinární přípravy pacienta k bariatrické operaci .....	240	<i>Pecka M. X. a XI.</i> Česko-slovenská konference laboratorní hematologie (Hradec Králové, 2. a 3. prosince 2010) .....	299
<i>Stádler P, Sedivý P, Dvořáček L, Šlais M, Vitásek P, El Samman K, Matouš P.</i> Minimálně invazivní výkony v cévní chirurgii .....	244	<i>Neumanová R.</i> Onkologie v gynekologii a mammologii (Brno, 7. až 8. ledna 2011) .....	300
<i>Kollová A, Liščák R, Šimonová G, Vladyka V, Urgošík D, Chytko T.</i> Význam radiochirurgie v léčbě meningiomů .....	250	<i>Ettler K.</i> 19. lipovské dermatovenerologické fórum (Lipová, 7. až 9. ledna 2011) .....	301
<i>Malíková H, Liščák R, Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I, Dbalý V, Vymazal J, Kalina M, Vladyka V.</i> Temporální epilepsie dospělých a možnosti neurochirurgické léčby: úloha magnetické rezonance .....	254	<i>Žampach P.</i> Mezioborový seminář Třeboň '11 (Třeboň, 10. až 12. ledna 2011) .....	303
<i>Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I.</i> Nekonvulzivní status epilepticus .....	260	<i>Rabišková M.</i> Pokroky v lékových formách (Praha, 18. ledna 2011) .....	304
<i>Šimonová G, Liščák R.</i> Význam radiochirurgie v léčbě mozkových metastáz .....	273	<b>Osobní zprávy</b> .....	305
<i>Marečková I, Vojtěch Z, Procházka T.</i> Současná farmakoterapie epilepsie .....	278	<b>Zprávy</b> .....	214, 222, 259, 292, 307
<i>Průcha M, Matějovič M, Sedláčková L.</i> Diagnostika sepse .....	283	<b>Knihy</b> .....	282
		<b>Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých</b> .....	309
		<b>Laureáti Nobelovy ceny</b>	
		<i>Čech P.</i> George Wald .....	310

## CONTENTS

(No. 4-5, 15<sup>th</sup> April 2011) Journal of Czech Physicians

<b>Editorial</b> .....	207	<i>Slais M, Czinner P, Kořistková Z, Vitásek P, Dvořáček L, Stádler P.</i> Pedal bypass occupies an irreplaceable position in the spectrum of vascular surgery interventions .....	289
<b>Review Article</b>		<b>Original Article</b>	
<i>Klener J, Tomáš R, Šetlík M.</i> The use of modern microneurosurgical methods and state of the art technologies in the treatment of brain tumors and neurovascular diseases .....	209	<i>Popelová J, Černý Š, Gebauer R, Pavel P, Jehlička P.</i> Six-year experience with cardiac surgery in adults with congenital heart disease .....	293
<i>Kolombo I, Poněšický J, Toběrný M, Kříž R, Zemanová I, Weichet J, Vymazal J, Černohorský S, Bartůněk M.</i> Renal cell carcinoma in the coming era of robotic technology .....	215	<b>Special Article</b>	
<i>Urgošík D, Jech R, Růžička E, Růžička F, Liščák R, Vladyka V.</i> Deep brain stimulation in movement disorders: a Prague-center experience .....	223	<i>Čáp P.</i> Measurement of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma .....	297
<i>Benešová M.</i> Antithrombotic therapy after heart valve surgery – current evidence and future trends .....	229	<b>Congresses</b>	
<i>Šimon J, Neužil P.</i> Early repolarisation syndrome and idiopathic ventricular fibrillation .....	236	<i>Taláb R.</i> 24 <sup>th</sup> Czech and Slovak Neurological Meeting (Hradec Králové, November 24 to 27, 2010) .....	299
<i>Kubešová J, Toběrný M, Kalinová E.</i> Psychological care as a complement of multidisciplinary medical approach to patients before bariatric surgery operation .....	240	<i>Pecka M.</i> 10 <sup>th</sup> and 11 <sup>th</sup> Czech-Slovak Conference of Laboratory Haematology (Hradec Králové, December 2 and 3, 2010) .....	299
<i>Stádler P, Sedivý P, Dvořáček L, Šlais M, Vitásek P, El Samman K, Matouš P.</i> Minimally invasive operations in vascular surgery .....	244	<i>Neumanová R.</i> Oncology in Gynaecology and Mammology (Brno, January 7 to 8, 2011) .....	300
<i>Kollová A, Liščák R, Šimonová G, Vladyka V, Urgošík D, Chytko T.</i> Significance of radiosurgery for the treatment of meningiomas .....	250	<i>Ettler K.</i> 19 <sup>th</sup> Dermatovenerologic Forum in Lipova (Lipová, January 7 to 9, 2011) .....	301
<i>Malíková H, Liščák R, Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I, Dbalý V, Vymazal J, Kalina M, Vladyka V.</i> Temporal lobe epilepsy in adults and possibilities of neurosurgical treatment: the role of magnetic resonance .....	254	<i>Žampach P.</i> Interdisciplinary seminar Třeboň '11 (Třeboň, January 10 to 12, 2011) .....	303
<i>Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I.</i> Nonconvulsive status epilepticus .....	260	<i>Rabišková M.</i> Advances in dosage forms (Praha, January 18, 2011) .....	304
<i>Šimonová G, Liščák R.</i> Significance of radiosurgery in the treatment of brain metastases .....	273	<b>Personal News</b> .....	305
<i>Marečková I, Vojtěch Z, Procházka T.</i> Contemporary pharmacotherapy of epilepsy .....	278	<b>News</b> .....	214, 222, 259, 292, 307
<i>Průcha M, Matějovič M, Sedláčková L.</i> Diagnostics of sepsis .....	283	<b>Books</b> .....	282
		<b>Instruction to the Authors</b> .....	309
		<b>Nobel Prize Laureates</b>	
		<i>Čech P.</i> George Wald .....	310

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

Příspěvky do Časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.

Articles Publisher in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

Tiskne: Tiskárna Prager – LD s.r.o., Kováků 9, 150 00 Praha 5. Rozšiřuje v ČR: Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR): Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O.Box 2, 142 01 Praha 4, myris@myris.cz, 234 035 205, v SR Mediaprint-Kapa Pressegresso, a.s., oddelenie inej formy predaja, P.O.Box 183, Vajnorská 137, 830 00 Bratislava 3, tel.: 004212444 588 16, 00421 244 458 821, fax: 00421 244 458 819, e-mail: predplatne@abompkapa.sk

Vychází: 12x ročně. Předplatné: na rok pro ČR je 1224,00 Kč, SR 59,40 €, jednotlivé číslo 102,00 Kč, SR 4,95 €.

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – J. Spalová, e-mail: spalova@cls.cz

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

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

Registrační značka MK ČR E77.

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

Rukopis byl předán do výroby 13. 4. 2011. Zasláné příspěvky se nevracejí.

Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití.

Otiskované příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem,

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

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

## Úvodník

*Nemocnice Na Homolce je zdravotnické zařízení s krátkou historií, ale velmi kvalitní medicínou.*

*Autorský tým tohoto čísla předkládá čtenářům Časopisu lékařů českých soubor prací odrážející nejen aktuální témata, ale i nové postupy a technologie z různých oblastí medicíny. Všichni autoři byli vedeni snahou přinést nebo aktuálně shrnout nové poznatky jak z diagnostiky, tak léčby včetně velmi náročných chirurgických metod. Činili tak s ohledem na tradici a zaměření nejstaršího časopisu u nás, tj. šířit vědění mezi lékaře nejrozličnějších oborů. Jednotlivé příspěvky neztrácejí na srozumitelnosti, aniž by slevovaly z nezbytné odborné úrovně a kvality nebo rezignovaly na hlubší souvislosti.*

*Kromě prezentace exponentů prioritních oborů Nemocnice Na Homolce (komplexní neuro-, resp. kardioprogram) se připojily i týmy ze všeobecné léčebné péče ilustrující snahu celého personálu angažovat se i mimo rámec běžné rutinní péče.*



*Jsou zde zastoupeny příspěvky shrnující poznatky v oblasti epileptologie dospělých doplněné o úlohu magnetické rezonance v diagnostice, neuronavigaci a v monitoringu pooperačních změn. Přinášejí výsledky mezioborové spolupráce radiodiagnostiků, oddělení stereotaktické a radiační chirurgie, neurologie a neurochirurgie.*

*Neurochirurgický tým nabízí aktuální pohled na aplikace moderní mikroneurochirurgie a současných technologií při řešení nádorových a cévních onemocnění mozku. Odborníci z oddělení Leksellova gama nože prezentují různé problematiky tohoto úzkého oborového zaměření v České republice.*

*Další práce jsou zaměřeny na minimálně invazivní výkony v cévní chirurgii s využitím nejnovější robotické technologie. Číslo zahrnuje i velmi pozoruhodnou originální práci o vlastních šestiletých zkušenostech s operacemi vrozených srdečních vad u dospělých a praktický přehled o antikoagulačním zajištění pacientů při a po operaci srdce.*

*V několika pracích je zmíněno různé využití technologie robotické medicíny doplněné i o publikaci psychologů, dokreslující potřebu věnovat se i duševnímu rozměru některých onemocnění.*

*Mimo oblasti operativy jsou zastoupena i témata jako sepse na JIP či v ambulantní sféře nová progresivní a rychlá diagnostika neinvazivního vyšetřování alergického zánětu u astmatu.*

*Nemocnice Na Homolce disponuje významnými lidskými zdroji s potenciálem dalšího rozvoje ve snaze usilovat o špičkovou diagnostiku a léčbu, a přispět tak v souladu se světovými trendy a v návaznosti na nejlepší tradice medicíny v naší zemi k rozvíjení tradice vlastní započaté právě před 20 lety.*

*Zda se podařil záměr autorů zaujmout, inspirovat a obohatit, posoudí nejlépe laskavý čtenář sám.*

*doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.  
člen redakční rady ČLČ*

*Centrum alergologie a klinické imunologie Nemocnice Na Homolce*

## Úvodník

# Nemocnice Na Homolce – dvacet let špičkové medicíny

*Nemocnice Na Homolce se v roce 2010 umístila v žebříčku českých nemocnic Health Care Institute jako absolutní vítěz z pohledu pacientů i zaměstnanců. Je to krásný dárek ke dvacetiletému výročí naší existence.*

*Nelze se ubránit reminiscenci na rok 1990, tedy před oněmi 20 lety, kdy tuto nemocnici nikdo neznal a z pohledu českého systému veřejného zdravotnictví se zařízení jevílo jako zcela zbytné. Byl to rok, v němž se budova Nemocnice Na Homolce po sametové revoluci a po čtyřech jepičích měsících života v roli Sanopzu (neboli Státního sanatoria pro nomenklaturní komunistické špičky a vládní činitele) otevřela z rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR celé české veřejnosti, ale náplň její činnosti a služeb byla příslušně „ve hvězdách“.*

*Ještě v témže roce však ministerstvo tento otazník vyřešilo svým rozhodnutím o specializaci nemocnice na kardiovaskulární a neurologické obory. A zde by mohl stručný příběh skončit konstatováním, že experiment se povedl. Nemocnice nejen žije, ale dokonce dlouhodobě prosperuje ku prospěchu svých nemocných i zaměstnanců.*

*Jako však asi každý ředitel, který se svou firmou žije a je na ni hrdý, si dovolím uvést pro čtenáře tohoto vydání Časopisu lékařů českých o něco více faktů.*

*Cílem Nemocnice Na Homolce se od samého počátku devadesátých let 20. století stalo vytvoření špičkového a žádaného pracoviště, které bude součástí systému veřejného zdravotnictví v České republice. Do původní struktury státního sanatoria byly na počátku devadesátých let implementovány rozhodnutím vlády nemocniční funkce, které byly v pražském regionu tehdy nedostatkové – cévní chirurgie, kardiologie, neurologie a neurochirurgie, a to zejména v jejich intenzivní a chirurgické podobě. Tuto skladbu oborů však bylo potřeba zasadit do životaschopné struktury, vytvořit týmy odborníků, celou instituci reorganizovat jak fyzicky, tak lidsky a zajistit klientelu. Ze svým způsobem roztržité struktury byly během první poloviny devadesátých let sestaveny tři odborné programy s charakteristikou vysoké kvality péče a zajištěním úplné komplexnosti:*

*Neurologicko-neurochirurgický program pro pacienty z celé České republiky s onemocněním či poraněním nervového systému. Jeho součástí je také léčba nemocí a poranění páteře.*

*Kardiovaskulární program pro pacienty z celé České republiky s onemocněním kardiovaskulárního systému.*

*Program všeobecné léčebné péče, který poskytuje všeobecnou zdravotní péči se službami rozsáhlé polikliniky a na ni navazujícím lůžkovým zázemím.*

*Tato vize se naplnila a Nemocnici Na Homolce se v uplynulých 20 letech podařilo stát se moderním a žádaným centrem v rámci českého zdravotnictví. Vlastními investičními prostředky a povětšinou malými státními dotacemi bylo vybudováno funkční zdravotnické zařízení vybavené zdravotnickou technikou, materiálem a týmy odborníků na srovnatelné úrovni s předními pracovišti v Evropě i v USA, schopné rozvíjet se ve vybraných směrech, tzn. poskytovat akutní a vysoce specializovanou péči v oblasti neurologicko-neurochirurgických a kardiovaskulárních onemocnění pro pacienty z celé České republiky, a současně nabídnout zázemí základní medicíny vysokého standardu.*

*Rozvoj nemocnice dlouhodobě podřizujeme třem principům: poskytování vysoce odborné a profesionální péče, poskytování kvalitních a bezpečných služeb a budování ekonomicky stabilní firmy. Výsledkem vyrovnané koexistence těchto tří faktorů pak musí být dobře léčený a spokojený pacient.*

*K prvnímu principu si dovolím uvést, že díky vysoké koncentraci moderního diagnostického a léčebného vybavení a díky kvalitním týmům je dnes Nemocnice Na Homolce zařízením schopným řešit komplexně všechny problémy související s léčbou nemocí povahy kardiovaskulární a neurologicko-neurochirurgické. Aplikujeme nové metody včetně miniinvasivních postupů a robotické operativy a jsme připraveni přinášet do českého prostředí další novinky. Řada našich pracovišť patří k renomovaným špičkám ve svém oboru, namátkou lze jmenovat komplexní léčbu nemocí aorty, léčbu vrozených srdečních vad v dospělosti, operace srdečních chlopní, robotickou cévní operativu, léčbu poruch srdečního rytmu, epileptologický program, program léčby CMP, léčbu Leksellovým gama nožem či spondylochirurgickou péčí. Naší nemocnici byl během dvou posledních let udělen statut Komplexního kardiovaskulárního centra a Komplexního cerebrovaskulárního centra.*

*Ke druhému principu poznamenávám, že samozřejmou součástí poskytování zdravotní péče je dnes pro nás respekt a slušnost vůči pacientům a aplikace systému, který jim v co nejvyšší možné míře garantuje kvalitu a bezpečnost této péče. Máme radost z toho, že se nám podvkrát podařilo obhájit mezinárodní akreditaci JCI a v letošním roce se o udělení jejího certifikátu budeme ucházet potřetí. Věříme, že největší benefit z toho budou mít naši pacienti.*

*A ke třetímu principu rád uvádím, že Nemocnici Na Homolce se během dosavadní existence vždy dařilo být ekonomickou jistotou v nejistých podmínkách stále se měnícího českého zdravotnictví. Loňský rok pro nás skončil ziskem 28 milionů Kč, které budou použity na investice do vybavení nemocnice a také do platů našich zaměstnanců.*

*Představuje-li současné vedení nemocnice v její historii druhou generaci, pak je na místě uvést, že vytvoření výše uvedené vize a její uvedení do života zůstane nezpochybnitelným vkladem první generace vedení Nemocnice Na Homolce z let 1992–2006. Záměrem současného vedení nemocnice je rozhodně další rozvoj výše uvedeného programu realizovat a zpřístupňovat moderní medicínu široké patientské veřejnosti. Chci věřit, že nás na tomto poli čeká ještě řada dalších příležitostí.*

*MUDr. Vladimír Dbalý, MBA  
ředitel Nemocnice Na Homolce*

# Aplikace moderní mikroneurochirurgie a současných technologií při řešení nádorových a cévních onemocnění mozku

Jan Klener, Robert Tomáš, Michal Šetlík

Neurochirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Nádorová a cévní onemocnění mozku představují svojí četností i závažností nejvýznamnější oblasti intrakraniální neurochirurgie. Moderní vývoj mikroneurochirurgie směřuje k pokud možno kompletnímu ošetření léze (tj. radikálnímu odstranění nádoru, kompletnímu uzávěru cévní malformace) při minimální invazivitě pro nemocného a snížení rizik a následků operačního výkonu na minimum. Hlavními nástroji pro dosažení tohoto cíle jsou jednak aplikace moderních mikroneurochirurgických postupů umožňující operace i složitých a hluboko uložených lézí s minimální retrakcí mozku a rizikem poškození nervových a cévních struktur, jednak využití moderních technologií. Neuronavigace a funkční neuronavigace tak umožňují přesné předoperační plánování a peroperační orientaci, fluorescenční metody poskytují peroperační zobrazení cévních struktur či reziduální nádorové tkáně v operačním poli a intraoperační magnetická rezonance nabízí přesné morfologické zobrazení intrakraniálních struktur během operačního výkonu a zvyšuje přesnost neuronavigace. Elektrofyziologický monitoring zvyšuje bezpečnost neurochirurgického výkonu průběžným sledováním mozkových a nervových funkcí. Teprve kombinace a spolupráce výše uvedených metod „šitá na míru“ konkrétní patologické lézi u daného pacienta maximalizuje efekt pro zdárný průběh operace. Prezentujeme přehledné sdělení o aplikaci těchto metod a vlastních zkušenostech na neurochirurgickém oddělení Nemocnice Na Homolce a uvádíme ilustrativní příklady.

**Klíčová slova:** mikroneurochirurgie, retrakce mozku, neuronavigace, intraoperační magnetická rezonance.

## SUMMARY

**Klener J, Tomáš R, Šetlík M. The use of modern microneurosurgical methods and state of the art technologies in the treatment of brain tumors and neurovascular diseases**

Brain tumors and neurovascular diseases represent the most frequent and serious areas of intracranial neurosurgery. The recent advances in microneurosurgery aim at the complete treatment of the lesions (i.e. radical removal of the tumor, total occlusion of the vascular malformation) while respecting the minimal invasivity for the patient and avoiding risks and morbidity of the surgical procedure. The main tools used in order to accomplish this end are partly meticulous application of recent microneurosurgical principles that enable to treat complicated and deep lesions with minimal retraction and risk of injury to nerves and vascular structures, partly the use of contemporary technologies. Neuronavigation and functional neuronavigation facilitate exact preoperative planning and intraoperative orientation, methods based on fluorescence help to display intravascular blood flow or residual tumor in the operative field and intraoperative magnetic resonance allows exact morphological imaging of the intracranial structures during surgical procedure and increases accuracy of navigation. Electrophysiological monitoring helps to increase the safety of the procedure by continuous tracking of selected brain and nerve functions. Tailored combination and cooperation of aforementioned methods maximizes effect for the uneventful outcome. We present review paper on application of these methods and our experiences in the neurosurgical department Na Homolce hospital and show illustrative cases.

**Key words:** microneurosurgery, brain retraction, neuronavigation, intraoperative magnetic resonance.

Kl.

Čas Lék čes 2011; 150: 209–214

## ÚVOD

Neurochirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce patří počtem výkonů (v posledních letech provádíme přes 2500 operací za rok) i jejich spektrem k předním neurochirurgickým pracovištím v České republice. V širokém spektru neu-

rochirurgických onemocnění zaujímají nádorová a cévní onemocnění mozku významnou roli svojí četností, závažností i náročností jejich řešení. Proto si dovoluujeme na této podskupině onemocnění demonstrovat aplikaci moderních mikroneurochirurgických postupů v součinnosti s využitím moderních technologií na našem pracovišti, a ilustrovat tak náš přístup k těmto zpravidla složitým diagnózám.

Obecným cílem moderní neurochirurgie i cílem naší péče je poskytnout nemocným pokud možno kompletní vyřešení jejich neurochirurgické diagnózy při minimální invazivitě léčby a zachování všech neurologických funkcí. Jakkoliv je radikální odstranění nádoru či kompletní uzávěr cévní leze ideálním technickým výsledkem operace, na prvním místě je vždy snaha o zachování všech funkcí nemocného a zlepšení či zachování kvality jeho života.

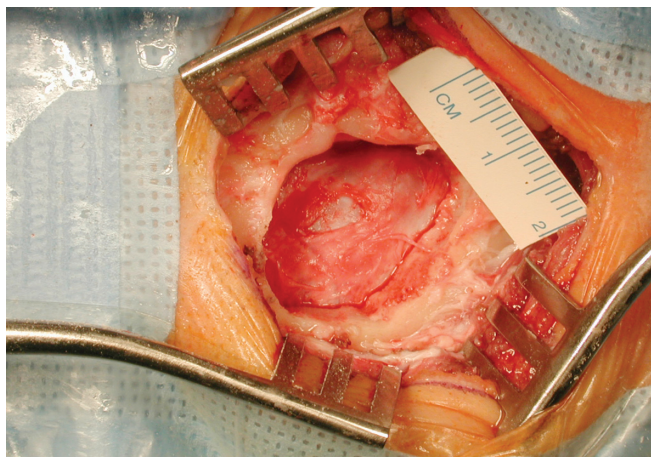
### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Jan Klener  
Neurochirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 159 02 Praha 5  
fax: +420 257 273 091  
e-mail: jan.klener@homolka.cz

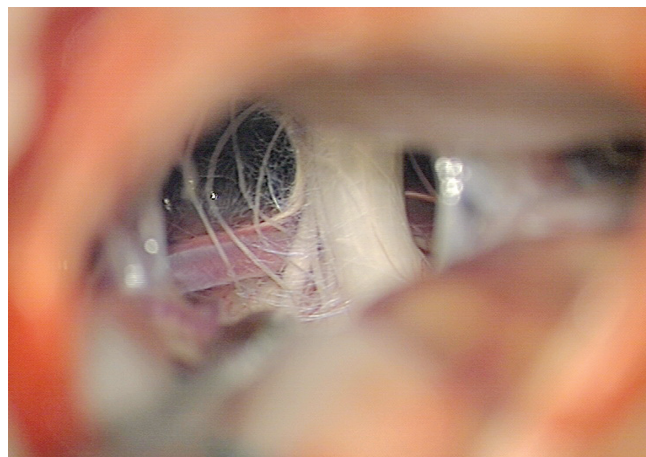
## APLIKACE MIKRONEUROCHIRURGICKÝCH PRINCIPŮ, MINIMALIZACE RETRAKCE, „KEY HOLE“ OPERACE, CHIRURGIE LEBNÍ BÁZE

Mikroneurochirurgie je základem a nejdůležitějším principem moderní neurochirurgie. Neznamená jen použití operačního mikroskopu a mikrochirurgických nástrojů, ale především „know how“ zahrnující mimo jiné volbu adekvátního přístupu,

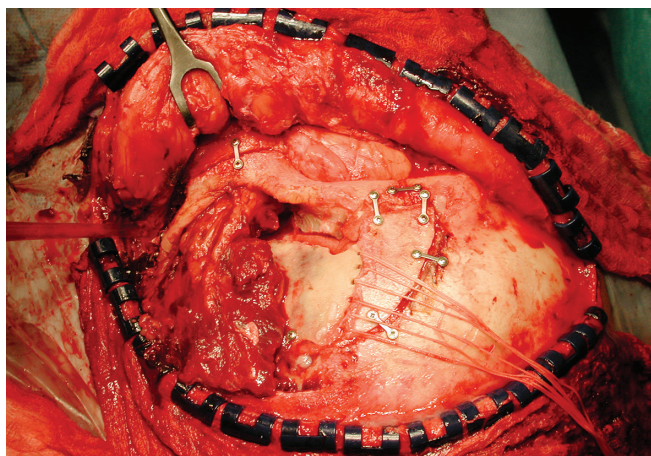
správnou operační polohu a vlastní mikrochirurgickou techniku intradurálního přístupu a řešení vlastní patologické léze (1, 2). První fází operace je indikační rozvaha a předoperační plán, kde nám již v předoperační fázi pomáhá neuronavigace (viz dále). Na základě lokalizace patologické léze a jejího vztahu k funkčním strukturám plánujeme **adekvátní přístup**, tedy kraniotomii. V některých případech lze použít v rámci co nejmenší invazivity tzv. „key hole“ approach, tedy operaci z velmi malého otevření lebky – tam, kde tento přístup není na úkor



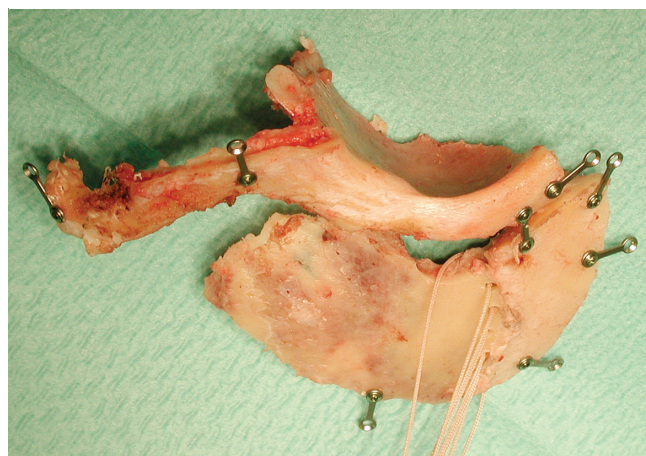
**Obr. 1a.** Key hole kraniotomie pro mikrovaskulární dekompresi trojklaného nervu



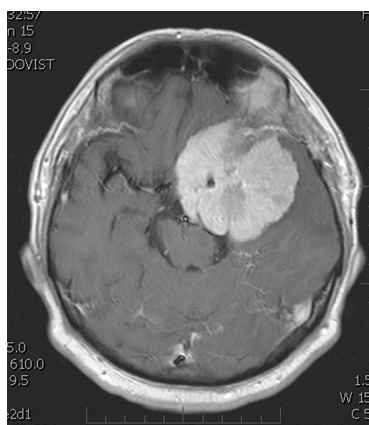
**Obr. 1b.** Přístup do mostomozečkového koutku bez retrakce mozečku – patrný kontakt trojklaného nervu s horní mozečkovou tepnou způsobující neuralgii



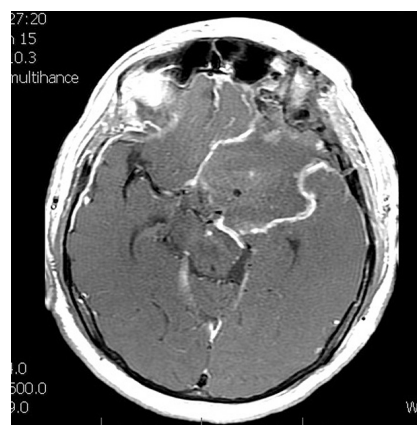
**Obr. 2a.** Chirurgie lební báze – orbitozygomatický přístup



**Obr. 2b.** Orbitozygomatický přístup – trepanační ploténka a orbitozygomatický kostní fragment



**Obr. 2c.** Rozsáhlý meningeom křídla, vnitřní varianta, operovaný orbitozygomatickým přístupem



**Obr. 2d.** Časná pooperační MR prokazující totální odstranění nádoru, průběh bez neurologického zhoršení



**Obr. 3a.** Hluboko uložený meningeom pineální krajiny, operovaný bez-retrakční technikou



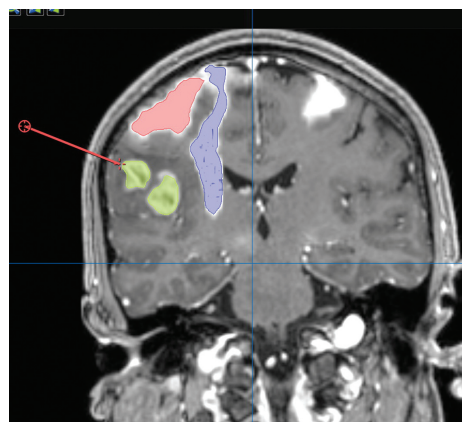
**Obr. 3b.** Pooperační MR prokazující totální odstranění nádoru, průběh bez neurologického zhoršení

šetřnosti k nervovým strukturám a bezpečnosti pro nemocného. Příkladem je mikrovaskulární dekomprese pro neuralgii trigeminu v zadní jámě lební, kterou provádíme standardně z 2 cm kraniotomie bez použití retrakce mozku (obr. 1). Ve zdánlivém protikladu může být koncept chirurgie lební báze (skull base surgery), kdy provádíme právě z důvodu snížení rizika poškození nervových či cévních struktur retrakcí extenzivní přístupy přes lebeční spodinu (obr. 2). Raději tedy volíme rozsáhlejší kraniotomii, která umožní extracerebrální přístup k lézi než transcerebrální operaci z malého řezu. **Poloha nemocného** na operačním stole má mimořádnou důležitost. Umožňuje jednak adekvátní relaxaci mozku zvýšenou pozicí hlavy, jednak vhodnou polohou dosáhneme poklesu příslušné oblasti mozku v důsledku gravitace, která nám ve většině případů umožní šetrné operování přirozenými arachnoidálními prostory bez použití mozkových retractorů. V intradurálním prostoru se pohybujeme zásadně s pomocí operačního mikroskopu **ostrou arachnoidální preparací**, kdy využíváme přirozených arachnoidálních prostor jako cestu k hluboko uloženým lézím. **Časná evakuace mozkomíšního moku** z cisteren i komor dále prohloubí relaxaci mozku a přispěje k šetrnějšímu operování. Také **vlastní odstraňování nádoru** se řídí určitými principy. Není cílem odstranit nádor jako celek v jedné porci, protože takto bychom během preparace jeho hranic byli nuceni odtahovat mozkovou tkáň. Nádor nejprve zmenšíme zevnitř (tzv. debulking) pomocí ultrazvukového aspirátoru, tj. vytvoříme dutinu v masě nádoru, do které poté postupně vtahujeme zbylou slupku nádorové tkáně a uvolňujeme ji od okolních struktur, takže nutnost retrakce mozku je minimální. Nedílným předpokladem šetrného operování s využitím výše zmíněných principů je dokonalá **neuroanestezie** umožňující dobrou relaxaci mozkové tkáně i její určitou ochranu neuroprotekcí.

Aplikace těchto zdánlivě jednoduchých principů představuje stupňovitý dynamický proces vyžadující týmovou práci. Na našem oddělení se snažíme o systematický přístup k této problematice po řadu let a zřetelně registrujeme neustálý vývoj směřující k řešení stále složitějších případů s minimální invazivitou, často zcela bez retrakce mozku (obr. 3). To přispívá ke snížení morbidity na minimum a k rychlejší pooperační rekonvalescenci nemocných.

## NEURONAVIGACE, FUNKČNÍ NEURONAVIGACE

Hlavním smyslem neuronavigace je zpřesnit orientaci při operaci. Celý proces začíná předoperačním vyšetřením hlavy magnetickou rezonancí (MR; lze použít i jiné zobrazovací metody nebo jejich fúzi), kdy počítačový systém vytvoří z MR dat trojrozměrný virtuální model. Tento lze použít již v předoperační fázi na nesmírně důležité předoperační plánování – volbu přístupu a trajektorie s ohledem na cévní a nervové struktury, případně i funkční centra při použití funkční neuronavigace. Na začátku operace je pak několikaminutovou registrací korelována skutečná poloha hlavy s virtuálním 3D modelem, poté lze již pomocí hrotu speciální sondy nebo polohy zaměřovacího kříže mikroskopu s vysokou přesností určit přesnou polohu libovolného místa v operačním poli jako bodu na MR obrazu na navigačním monitoru (3). Využití neuronavigace tak začíná již při volbě kožního řezu a přesném zacílení kraniotomie na míru; hlavní význam pak spočívá v přesné orientaci v oblasti mozku. Vlivem například odstra-



**Obr. 4.** Funkční neuronavigace – zobrazení nádoru (zeleně) a trajektorie přístupu, primární motorické arey pro ruku (červeně) a pyramidové dráhy (fraktografie – DTI, modře)

nění velkého objemu nádoru nebo evakuací většího množství likvoru může dojít v průběhu operace k mírnému zneprůhlednění (tzv. shift), který lze korigovat s pomocí intraoperační MR (viz dále). Funkční neuronavigace se liší v tom, že do virtuálního anatomického MR modelu jsou superponována předoperačně získaná funkční data, nejčastěji zobrazením aktivovaných korových oblastí metodou BOLD (blood oxygen level dependent) nebo traktografie mozkových drah (DTI – diffusion tensor imaging). To umožní plánování i peroperační použití nejen s ohledem na anatomické, ale i funkční struktury (obr. 4). Význam a přínos neuronavigace se zásadně potence v kombinaci s dalšími metodami zmíněnými v dalším textu – fluorescenčními metodami, intraoperační MR a elektrofyziologickým monitoringem.

Neuronavigační systémy se začaly v neurochirurgické praxi rozšiřovat koncem osmdesátých let 20. století, naše pracoviště začalo operovat s pomocí navigačního systému jako první v republice v roce 1995 a doposud jsme provedli téměř 5000 navigovaných operací mozku. Jsme mezinárodní školicí centrum pro neuronavigace společnosti Medtronic a stáli

jsme u zrodu použití funkční neuronavigace v neurochirurgické praxi u nás, v prvních letech ve spolupráci s IKEM a neurologickou klinikou 1. LF UK (4). V současné době pracujeme se dvěma navigačními systémy nové generace na každodenní bázi a většina mozkových operací probíhá za kontroly neuronavigací.

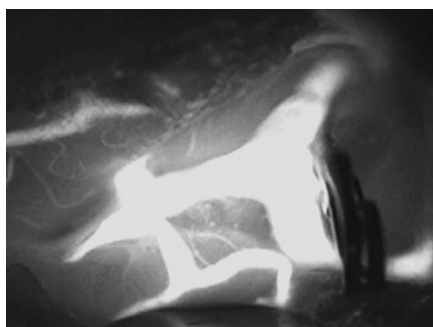
## OPERAČNÍ MIKROSKOP A INTRAOPERAČNÍ FLUORESCENČNÍ METODY

Operační mikroskop je základním mikroneurochirurgickým nástrojem umožňujícím kromě zvětšení i dokonalé osvětlení, přesné elektromagnetické vyvážení stavu i dokumentaci operačních nálezů. Moderní mikroskopy umožňují spojení s neuronavigací, takže bod zaostření mikroskopu (zaměřovací kříž v zorném poli) je zobrazován na MR obrazu navigačního systému, a určuje tak naši polohu, obraz z monitoru lze navíc injektovat do obrazu v okuláru mikroskopu.

Nejnovější mikroskopy přinášejí nové možnosti peroperačního zobrazení cévních struktur a nádorové tkáně.



**Obr. 5a.** Intraoperační fluorescenční angiografie – výduť na střední mozkové tepně



**Obr. 5b.** Stav po zaklípování výduť, patrné vyřazení vaku z oběhu a dobrá průchodnost cév

**Intraoperační videoangiografie** je založena na fluorescenčních vlastnostech intravenózně aplikovaného barviva – indocyaninové zeleně (ICG). Optický filtr a speciální kamera zabudovaná do operačního mikroskopu umožňují zobrazení a zaznamenání průtoku krve v cévách, moderní software nabízí i semikvantitativní měření průtoku (obr. 5). Metoda se využívá zejména u cévních malformací – mozkových výduť a arteriovenózních malformací (AVM). Její výhodou je jednoduchost, možnost opakování a zejména rychlost, která dává dostatek času na řešení případně zjištěného problému – např. zúžení či uzavěru cévy (5). U mozkových aneuryzmat nás informuje v řádech sekund po intravenózním podání ICG o vyřazení vaku výduť z oběhu a průchodnosti magistralních cév i perforátorů. Určitou nevýhodou je zobrazení průtoku pouze v cévách viditelných v operačním mikroskopu, kombinace s dalšími metodami jako mikrodopplerografie a elektrofyzi-

logický monitoring je proto žádoucí. Od roku 2008 máme k dispozici operační mikroskop umožňující toto vyšetření. V tomto období jsme metodu využili při mikrochirurgickém řešení více než 100 mozkových aneuryzmat a řady dalších cévních anomálií a vaskularizovaných nádorů, její přínos pro bezpečnost a technicky dokonalé ošetření cévních lezí je jednoznačný (5).

**Fluorescenční zobrazení nádorů** se využívá při operacích některých typů primárních mozkových neoplazií, kde ohraničení nádoru proti okolní mozkové tkáni bývá neostře, a případné zbytky nádoru mohou být v běžném pohledu operačního mikroskopu nerozpoznatelné. Po perorálním podání 5-aminolevulinové kyseliny (ALA) několik hodin před operací dojde k její metabolické přeměně na protoporphyrin IX s fluorescenčními vlastnostmi v modrém spektru. Nádorovou tkáň pak lze zobrazit jako fluoreskující oblast v zorném poli operačního mikroskopu (6). Přestože je metoda jednoznačně přínosná, na našem pracovišti ji používáme z důvodu vysoké finanční nákladnosti ALA selektivně u komplikovaných případů. K dosažení maximální radikality resekce nádoru přispívá významně i neuronavigace a intraoperační rezonance, ideální je kombinace všech těchto modalit.

## INTRAOPERAČNÍ MAGNETICKÁ REZONANCE V PROSTŘEDÍ POLYFUNKČNÍHO OPERAČNÍHO SÁLU

Intraoperační magnetická rezonance patří mezi jednu z posledních novinek v neurochirurgii (7). V roce 2009 se podařilo v naší nemocnici otevřít polyfunkční operační sál (obr. 6) vybavený touto technologií. Jedná se o výkonný MR scanner se silou pole 1,5 T umístěný v bezprostřední prostorové návaznosti na operační sál a umožňující snadný transport nemocného během neurochirurgického výkonu (s „otevřenou hlavou“) do gantry přístroje. Poté je provedeno detailní intraoperační MR vyšetření a na základě jeho výsledku je pokračováno v případě uspokojivého nálezu uzavřením rány a ukončením operace, v případě nalezeného



**Obr. 6.** Polyfunkční sál neurochirurgického oddělení Nemocnice Na Homolce

zbytku nádoru je pomocí čerstvých MR dat aktualizována, a tím zpřesněna navigace a s její kontrolou resekce nádoru dokončena a případně znovu zkontrolována intraoperační MR. Hlavní využití metody je u primárních mozkových nádorů (tzv. „gliomů“) a nádorů v okolí tureckého sedla, zejména transsfenoidálně operovaných adenomů hypofýzy. Na základě naší zkušenosti u přibližně 70 nemocných s mozkovými nádory vidíme jednoznačný přínos pro radikální resekci nádorů bez zásadnějších technických problémů či komplikací spojených s provedením intraoperačního vyšetření.

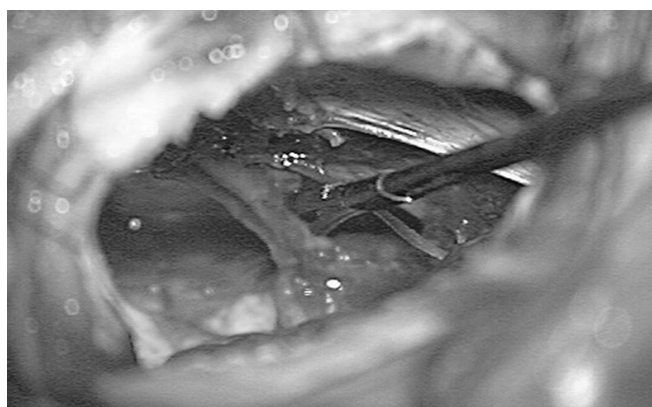


Unikátností instalace MR přístroje v naší nemocnici je jeho využití nejen pro intraoperační vyšetření, ale i pro nemocné neurochirurgické jednotky intenzivní péče, která je v bezprostřední prostorové návaznosti, jednak pro běžný provoz pro hospitalizované i ambulantní nemocné.

V prostředí polyfunkčního operačního sálu tak vzájemné propojení intraoperační MR, navigačního systému a operačního mikroskopu s fluorescenčními moduly umožňuje využití metod a jejich kombinace cíleně „na míru“ daného pacienta.

## INTRAOPERAČNÍ ELEKTROFYZIOLOGICKÉ MONITOROVÁNÍ V MOZKOVÉ NEUROCHIRURGII

Monitorování a mapování funkcí mozku a hlavových nervů se v průběhu neurochirurgických výkonů provádí kombinací



**Obr. 7a.** Stimulace lícního nervu po odstranění vestibulárního schwannomu IV. stupně

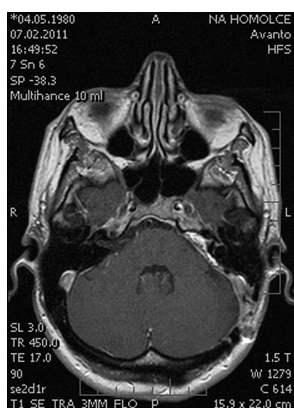
zachovaný užitečný sluch, i na monitoraci n. VIII. pomocí kmenových sluchových evokovaných potenciálů (BAEP) (obr. 7).

U tumorů v tzv. centrální krajině (primární sensorimotorická oblast) je cílem lokalizovat precentrální a postcentrální gyrus a určit jejich vztah k nádoru. K určení polohy centrálního sulku využíváme jevu, při kterém se při registraci evokovaných potenciálů přes centrální sulcus mění polarita odpovědi (tzv. zvrátí fázi). Poté pomocí přímé kortikální stimulace lokalizujeme oblast pro obličej, ruku a nohu v precentrálním gyru. Následně opakovanou stimulací a registrací myogenních motorických evokovaných potenciálů (MEP) na kontralaterálních končetinách a v obličeji monitorujeme funkčnost kortikospinální dráhy v průběhu resekce. Její blízkost místu resekce opakovaně ověřujeme subkortikální stimulací.

V cévní neurochirurgii používáme především monitoraci somatosenzorických evokovaných potenciálů (SEP) při operacích aneurysmat a AVM na střední mozkové tepně. Pokles



**Obr. 7b.** Vestibulární schwannom IV. stupně, předoperační MR



**Obr. 7c.** Pooperační kontrola prokazující totální odstranění nádoru



**Obr. 7d.** Funkce lícního nervu po operaci

evokovaných potenciálů a elektromyografie (EMG). Méně se využívá elektroencefalografie (EEG). K monitoraci se používají speciálně upravené zesilovače schopné měřit změny elektrických potenciálů o velikosti zlomků mikrovoltů. Výběr konkrétní modality závisí na typu operace a úrovni nervové soustavy, na které se operuje (8).

Intraoperační monitoring využíváme nejčastěji u operací nádorů báze a zadní jámy lební, nádorů v blízkosti primární sensorimotorické krajiny a u operací na mozkových cévách.

U nádoru báze lební včetně vestibulárních schwannomů monitorujeme funkci hlavových nervů, ze kterých nádor roste nebo je obrůstá. Volba monitorovaných nervů závisí na poloze nádoru. U vestibulárních schwannomů se zaměřujeme na monitoraci n. VII pomocí stimulační EMG, a pokud je u pacienta

amplitudy korové odpovědi SEP pod 50 % nebo vymizení odpovědi dobře koreluje s ischemií vzniklou v primární sensorimotorické krajině.

## LÉČBA „ŠITÁ NA MÍRU“

Výše uvedené metody a postupy se v ojedinělých případech „sejdou“ u jedné mozkové operace – příkladem může být složitý nádor spodiny lebeční, kdy využijeme neuronavigaci a fluorescenční videoangiografii k lokalizaci zavaztých cév, elektrofyziologicky monitorujeme kmenové funkce a funkce hlavových nervů a radikalitu ověříme intraoperač-

ní MR. Jiným příkladem bude eloquentně uložená AVM, kde rovněž využijeme všechny popsané metody. Častěji při předoperačním plánování zvolíme vhodný výběr kombinace metod na míru dané patologie u daného nemocného. Efekt metod sledujících stejný cíl různými mechanismy se tak sčítá, ne-li potencuje. Pro ochranu motorických funkcí u centrálně uloženého intraaxiálního nádoru je tak vhodné kombinovat funkční neuronavigaci s elektrofyziologickou kontrolou, pro radikalitu resekce neuronavigaci, intraoperační MR a fluorescenční zobrazení reziduální nádorové tkáně. U mozkových aneurysmat kombinujeme ICG videoangiografii s elektrofyziologickým monitoringem, případně mikrodopplerografií – vše s cílem předejít nechtěnému uzávěru či omezení průtoku cévou. Obecné mikrochirurgické principy jsou pak základem platným u všech typů mozkových operací.

## ZÁVĚR

Smyslem našeho sdělení je seznámit širší lékařskou veřejnost s nejdůležitějšími principy moderní neurochirurgie a využitím moderních technologií tak, jak jsou vnímány a praktikovány týmem našeho pracoviště s daným technickým vybavením. Vybrali jsme postupy využívané zejména u cévních a nádorových onemocnění mozku, které představují jakýsi vrchol neurochirurgie na základě našich zkušeností s přibližně čtyřmi sty výkony tohoto typu ročně. Považujeme za důležité zdůraznit, že jakkoliv dokonalé technické možnosti nám současný vývoj nabízí, v centru našeho zájmu zůstává individuální nemocný a základem naší práce je dobrá indikační rozvaha a pečlivý předoperační plán zohledňující stanovisko nemocného k léčbě, jeho aktuální obtíže, věk i celkový zdravotní stav.

## Zkratky

ALA	– aminolevulová kyselina
AVM	– arteriovenózní malformace
BAEP	– sluchové evokované potenciály
EEG	– elektroencefalografie
EMG	– elektromyografie
ICG	– indocyaninová zeleň
MEP	– motorické evokované potenciály
MR	– magnetická rezonance
SEP	– somatosenzorické evokované potenciály

## LITERATURA

1. **Yaşargil MG.** A legacy of microneurosurgery: memoirs, lessons, and axioms. *Neurosurgery* 1999; 45(5): 1025–1092.
2. **Hernesniemi J, Niemelä M, Dashti ?, et al.** Principles of microneurosurgery for safe and fast surgery. *Surg Technol Int* 2006; 15: 305–310.
3. **Alexander III E, Maciunas RJ.** *Advanced Surgical Navigation.* New York: Theime 1999.
4. **Klener J, Urgošik D, Tintěra J.** Využití funkční magnetické rezonance v neurochirurgii centrální krajiny. Část I. Obecné principy. *Čes slov Neurol Neurochir* 2003; 5: 329–334.
5. **Raabe A, Nakaji P, Beck J, et al.** Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2005; 103(6): 982–989.
6. **Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ.** ALA Glioma Study Group Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392–401.
7. **Albayrak B, Samdani AF, Black PM.** Intra-operative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(6): 543–556.
8. **Stejskal L, et al.** Intraoperační stimulační monitorace v neurochirurgii. Praha: Grada Publishing 2006.

## Zprávy

### DUBEN 14. dubna 2011 SSLB

Místo: Praha  
čtyři jarní semináře o bolesti 2011  
„BOLEST VE STÁŘÍ“  
*Další termíny:*  
12. 5. 2011 Plzeň,  
2. 6. 2011 Hradec Králové  
16. 6. 2011 Brno

**15. dubna 2011**  
**Nové postupy v ORL oboru  
v první dekádě III. Tisíciletí**  
Místo: Opava  
Pořadatel: Spolek lékařů v Opavě ČLS  
JEP a Oddělení otorinolaryngologie  
Slezské nemocnice v Opavě

### Plánované akce odborných složek ČLS JEP – duben 2011

**15. dubna 2011**  
**Celostátní konference – XVII.  
pracovní den sekce NLP ČSNM  
ČLS JEP a ČAS**  
Místo: Praha  
Pořadatel: Sekce NLP (SZP) ČSNM  
ČLS JEP, Oddělení nukleární medicíny  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

**15. až 16. dubna 2010**  
**14. seminář mladých patologů  
a 38. český sjezd patologů**  
Místo: Litomyšl  
Pořadatel: Společnost českých patologů  
ČLS JEP

**15. až 16. dubna 2011**  
**3. Preslavy dny – Celostátní  
konference Endokrinologická sekce  
České gynekologické  
a porodnické společnosti**  
Místo konání: Poděbrady  
Pořadatel: Endokrinologická sekce  
České gynekologické a porodnické společnosti

**16. dubna 2011**  
**10. konference dětské pneumologie**  
Místo: Praha  
Pořadatel: Česká společnost dětské  
pneumologie ČLS JEP

# Karcinom ledviny v éře nastupujících robotických technologií

<sup>1</sup>Ivan Kolombo, <sup>1</sup>Jiří Poněšický, <sup>1</sup>Michal Toběrný, <sup>2</sup>Radko Kříž, <sup>3</sup>Iva Zemanová, <sup>2</sup>Jiří Weichet, <sup>2</sup>Josef Vymazal, <sup>1</sup>Stanislav Černohorský, <sup>1</sup>Milan Bartůněk

<sup>1</sup>Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup>Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>3</sup>Patologicko-anatomické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Karcinom ledviny je nejmalignějším tumorem v uroonkologii a Česká republika má nejvyšší výskyt na světě. Nově jej vnímáme jako metabolické onemocnění spojené se sedmi odlišnými geny. Zlepšení diagnostiky a nové léčebné metody umožňují větší individualizaci péče. Článek seznamuje s novými možnostmi a trendy. Značná heterogenita nálezů vyžaduje individuální přístup. Diagnostika je umožněna ultrasonografií a výpočetní tomografií, ale také magnetickou rezonancí či novými hybridními metodami využívajícími pozitronovou emisní tomografii. Kromě konvenční chirurgie se stále více uplatňují miniinvasivní postupy typu laparoskopie, robotické chirurgie, radiofrekvenční ablace, kryoablace a další. Při generalizaci je novým standardem cílená biologická léčba, kterou dle potřeby kombinujeme s lokální léčbou (resekce metastáz, radioterapie, selektivní embolizace, radiochirurgie, cementoplastika, vertebroplastika). Přesnější metody diagnostiky spolu s komplexně vedenou léčbou, integrující konvenční postupy a nové miniinvasivní postupy s cílenou biologickou léčbou umožňují individualizovat a zkvalitnit léčbu karcinomu ledviny.

**Klíčová slova:** karcinom ledviny, laparoskopie, robotická chirurgie, vertebroplastika, cementoplastika, selektivní embolizace, radiofrekvenční ablace, biologická léčba.

## SUMMARY

**Kolombo I, Poněšický J, Toběrný M, Kříž R, Zemanová I, Weichet J, Vymazal J, Černohorský S, Bartůněk M. Renal cell carcinoma in the coming era of robotic technology**

Renal cell carcinoma is the most malignant urological tumour and the incidence in the Czech Republic is currently highest in the world. Kidney cancer is associated with seven different genes and is characterized nowadays as metabolic disease. Authors present some current facts about advances in diagnosis and new treatment methods. Different findings required individual approach. Diagnosis improved with more sophisticated ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography etc. Apart from standard surgery new alternative methods of minimally invasive procedures also assert (laparoscopy, robotic surgery, radiofrequency ablation, cryoablation) and are incorporated in current complex treatment strategies. Systemic therapy with new targeted antiangiogenics drugs is a new standard of treatment for metastatic kidney cancer. Complex care with integration of local treatment (surgery, radiotherapy, selective embolization, radiosurgery, cementoplasty, vertebroplasty etc.) and systemic medication with best supportive care is optimal for a metastatic kidney cancer. More accurate diagnostic methods and complex interdisciplinary approach with integration of systemic therapy with new targeted drugs and new minimally invasive procedures represent new possibilities for patients with kidney cancer.

**Key words:** kidney cancer, laparoscopy, robotic surgery, vertebroplasty, cementoplasty, selective embolization, metastasectomy, radiofrequency ablation, targeted therapy. Ko.

Čas Lék Čes 2011; 150: 215–222

## ÚVOD

Karcinom ledviny (renal cell carcinoma – RCC) je nejmalignějším urologickým nádorem a Česká republika má největší výskyt RCC na světě (1, 2). Incidence v České republice trvale narůstá. Celosvětově je diagnostikováno více než 200 000 nových případů RCC a přibližně 100 000 nemocných každý rok na toto onemocnění zemře. Největší incidence je hlášena z vyspělých zemí (Severní Amerika, Evropa a Aust-

ralie) (3–5). V zemích Evropské unie je ročně diagnostikováno více než 40 000 nových případů RCC. Maximum jeho výskytu je okolo 60 a 70 let věku, postihuje však bohužel i mladé (6, 7), jinak zdravé pacienty.

Generalizace se v době diagnózy vyskytuje až u jedné třetiny pacientů a u více než u poloviny nemocných s původně lokalizovaným onemocněním dojde v dalším průběhu k progresi. RCC má letalitu přes 40 % (8, 9).

V současnosti je na RCC pohlíženo jako na onemocnění, kde genetické faktory sehrávají klíčovou roli při jeho vzniku a rozvoji (10). Bylo již popsáno několik forem hereditárně vázaného RCC a v současnosti je již známo přinejmenším sedm odlišných genů, které mají spojitost s RCC (11). Jedná se o následující geny: tumor supresorový von Hippel-Lindauův gen (VHL gen), MET gen – protoonkogen, tumor supresorový BHD gen (Birtův-Hoggův-Dubeho syndrom) označovaný také jako FLCN (jedná se o gen kódující protein folliculin), tumor supresorový FH (fumaráthydratázy) gen, tumor supre-

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU  
Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: kolomboi@seznam.cz

sorový SDH (sukcinátdehydrogenázy) gen a tumor supresorové TSC1 a TSC2 geny komplexu tuberózní sklerózy (TSC – Tuberous Sclerosis Complex známé také jako morbus Bourneville). Každý z těchto genů je spojen s jistými odlišnostmi u RCC, které se projevují v rozdílné histologii, jiném klinickém průběhu a také rozdílné odpovědi na léčbu. Nicméně patofyziologické uplatnění těchto genů má obdobný společný vliv ve smyslu ovlivnění základních metabolických procesů v buňkách a tkáních a nově je na RCC pohlíženo jako na metabolické onemocnění (11). Většina případů je řazena mezi sporadické RCC. Při delším sledování však lze až u 85 % pacientů nalézt příbuzné, u kterých byl také diagnostikován RCC (10). Proto je diskutována také problematika familiárního RCC (12), kdy však tento není dosud přesně stanovenou jednotku.

## VYŠETŘOVACÍ METODY A MOŽNOSTI LÉČBY

Přesná příčina vzniku RCC není úplně známa. V současnosti jsou velké naděje vkládány do nových poznatků a lepšího pochopení molekulární patofyziologie rozvoje RCC, čehož se využívá pro následnou cílenou biologickou léčbu pokročilých případů. Mutace a následná abnormální funkce tumor-supresorového von Hippelova-Lindauova genu (VHL) má za následek absenci VHL genového produktu (pVHL) v buňkách, což vede ke zvýšení tvorby HIF faktoru (hypoxic-inducible factor – hypoxií indukovaný faktor). Další molekulární konsekvencí těchto změn je především nadměrná produkce VEGF faktoru (vascular endothelial growth factor – vaskulární endotelový růstový faktor), což je významný mediátor angiogeneze a k aktivaci řady dalších signálních cest (13). VEGF je zřejmě nejdůležitějším růstovým faktorem nádorové angiogeneze u RCC, což ovlivňují preparáty působící na subcelulární úrovni. Jako nejslibnější v tomto ohledu se jeví využití TKI – tyrozinkinázových inhibitorů (sorafenib, sunitinib, pazopanib). Další možností je neutralizace cirkulujícího VEGF prostřednictvím monoklonálních protilátek (bevacizumab), nebo inhibice signální cesty zprostředkované pomocí mTOR proteinu – (mammalian target of rapamycin – savčí rapamycinový cílový receptor) ovlivnitelného preparáty (temsirolimus, everolimus) (14). Tato léčba vede k inhibici angiogeneze a nádorové proliferace.

Mezi uznávané rizikové faktory RCC patří především kouření cigaret, hypertenze nebo její medikamentózní léčba (antihypertenziva, diuretika) a také obezita (9, 15, 16), kdy definitivní roli obezity a dlouhodobého užívání antihypertenziv jako rizikového faktoru RCC je třeba definitivně prokázat.

RCC má několik odlišných variant (17). Nejčastější variantou je světlobuněčný RCC, který vychází z epitelálních buněk proximálního tubulu. Druhou nejčastější variantou je papilární RCC, který vychází z epitelálních buněk distálního tubulu a který představuje asi 10–15 % případů. Chromofobní RCC představuje jen 5 % RCC a jedná se o další histologický subtyp RCC, který vyrůstá z kortikální části společných vývodů. Ostatní varianty RCC, mezi které patří karcinom ze sběrných kanálků (Belini), jsou ještě vzácnější. Světlobuněčný RCC je typicky mikroskopicky tvořen velkými vodojasnými buňkami (vysoký obsah glykogenu a tuků), případně buňkami s granulózní cytoplazmou. Vzácněji mohou být přimíšeny buňky vřetenovité nebo sarkomatoidní. Právě sarkomatoidní transformace nádoru, která může postihnout všechny histologické subtypy RCC, je spojena obvykle se špatnou prognózou v důsledku značné agresivity takto sarkomatoidně diferencovaného RCC. Tento nález tedy jednoznačně upozorňuje na horší prognózu. Struktura nádoru nebývá vždy jednotná a může se lišit místo od místa. Na řezu má typickou žlutavou až okrovou barvu s ložisky hemoragií, případně dutin s koaguly nebo nekrotickými ložisky. Žlutá barva u RCC je způsobena přítomností tukových látek v nádorových buňkách. Pokud je nádor makroskopicky na řezu tuhý a bělavý, může

tento nález svědčit pro již zmíněnou sarkomatoidní transformaci nádoru.

Anatomicko-patologické faktory zahrnují velikost nádoru, přítomnost žilní invaze, infiltrace renální kapsuly a nadledviny. Postižení uzlin či přítomnost metastáz představují významné prognostické faktory u RCC, které mohou být klasifikovány pro klinické a vědecké účely. V tomto ohledu je obecně doporučováno využití TNM (tumor; uzlina = node; metastáza) klasifikace RCC, která je průběžně upravována a zpřesňována tak, aby vyhovovala stávajícím poznatkům. U RCC došlo k zavedení nové TNM klasifikace v roce 2009 (18).

Pro RCC je běžné metastazování krevní cestou. Nejčastější jsou plicní metastázy, ale časté je metastazování také do jater, skeletu a mozku. Ojediněle byla zjištěna spontánní regrese metastáz (zejména plicních) po provedení nefrektomie (19, 20) pro primární RCC (< 1 %).

V počátečních stadiích bývá nádor asymptomatický a klíčové se tak staly zobrazovací metody (21, 22), které umožní diagnostiku RCC ještě v době, kdy nemocní nemají žádné obtíže (23). U 30 % pacientů s RCC nacházíme paraneoplastické projevy. V minulosti před érou moderních zobrazovacích metod (ultrasonografie – USG, výpočetní tomografie – CT vyšetření) byl RCC poměrně často diagnostikován právě na základě paraneoplastických projevů lékaři interních oborů – tzv. „nádor internistů“. Později s nástupem moderních technik (USG, CT, magnetická rezonance – MRI atd.) se primárně tyto nádory zjišťovaly v rámci těchto vyšetření na radiodiagnostických odděleních, tzv. „nádor radiologů“. I dnes se můžeme setkat s paraneoplastickými projevy RCC. Patří mezi ně: hypertenze, polycytémie, anémie, hyperkalcémie, amyloidóza nebo hepatopatie (známá také jako Staufferův syndrom). Aby se jednalo o Staufferův paraneoplastický syndrom, což je reverzibilní paraneoplastická hepatická dysfunkce, která je obvykle charakterizována abnormálními jaterními testy, hepatomegalií, horečkami, leukopenií a nekrotickými zónami v játrech, je nutné vyloučit metastatické postižení jater. Po provedení nefrektomie se jaterní funkce normalizují asi u 60–70 % nemocných. Perzistující nebo recidivující hepatopatie obvykle svědčí pro špatnou prognózu onemocnění. Bohužel se stále setkáváme s případy mladých nemocných okolo 40 let věku, kteří přijdou pro jiné potíže a jako vedlejší nález je zjištěn RCC, jenž má již vytvořeny vzdálené metastázy (24). RCC může být podobně jako expanze v oblasti nadledvin zcela náhodným nálezem při USG prováděném z jiné indikace (incidentalomy). CT s podáním kontrastní látky, kromě potřebné diferenciální diagnostiky, vede k upřesnění nálezu RCC a umožňuje navíc posouzení stavu a funkce kontralaterální ledviny. CT dále zpřesňuje údaje o stavu regionálních lymfatických uzlin a nadledvin. Dvoufázová CT angiografie dovoluje zobrazit přesněji vztah k velkým cévním strukturám retroperitonea, upřesní topografii hilových cév před operační revizí.

Fyzikální vyšetření bývá často u pacientů s lokalizovaným RCC zcela negativní. U štíhlých pacientů s velkým RCC můžeme pozorovat vyklenutí břišní stěny a vyhmátat rezistenci. Lokálně pokročilý nádor může vést ke vzniku varikokély u mužů nebo k tvorbě otoků dolních končetin při nádorové trombóze v dolní duté žíle.

U pacientů se zvýšenou hladinou kreatininu nebo alergických na kontrastní látku můžeme indikovat MRI. Také při podezření na nádorový trombus v dolní duté žíle nebo při současném postižení páteře se považuje doplnění MRI za přínosné k přesnějšímu posouzení nálezu. Lze rovněž provést celotělové vyšetření pomocí moderních hybridních přístrojů PET/CT (PET – pozitronová emisní tomografie). Stran přesnějšího posouzení mozkových metastáz RCC má zatím nedostatečný význam MRI. Pro PET/CT v této indikaci se jeví jako velmi slibný marker mitotické aktivity fludeoxythymidin (FLT) značený fluorem <sup>18</sup>F (25).

Operační léčba RCC je dosud nezastupitelná (9, 16, 26, 27). U RCC je úplné vyléčení obvykle možné pouze v časných stadiích nemoci. V současnosti je otevřená radikální nefrektomie indikována především pro velké nádory kategorie T2 nebo pro pokročilejší tumory T3 a T4.

Operace pro RCC v sobě zahrnuje několik důležitých zásad (tab. 1) vyplývajících z běžně uznávaných onkologických pravidel chirurgické léčby.

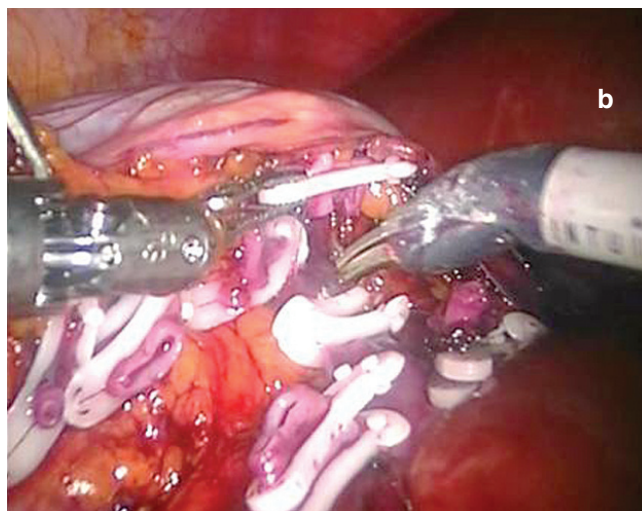
Při nefrektomii, kdy je současně řešen také radikálně nádorový trombus, je základem výkonu předchozí pečlivá preparace dolní duté žíly, kdy je také obvykle provedena ligace a přerušeni gonadální žíly. U nádorového trombu stupně I, případně také u menšího trombu stupně II je možné si při operaci vystačit s naložením Satinského cévní svorky na dolní dutou žílu v místě odstupu příslušné renální žíly. U většího nádorového trombu stupně II bývá již nutné naložení turniketů na dolní dutou žílu pod a nad trombem a na kontralaterální renální žílu. Při větším rozsahu nádorového trombu, kdy se jeho horní okraj šíří již do retrohepatické části dolní duté žíly musí být ještě rozsáhleji uvolněna dolní dutá žíla. Multioborová spolupráce a provedení výkonu ve spolupráci s cévními chirurgy je velmi výhodné (28, 29). Nejnáročnějším je operační výkon u nádorového trombu stupně IV. Za standardní metodu je v tomto případě považováno odstranění nádorového trombu při použití mimotělního oběhu (30, 31). Kardiochirurg odstraňuje trombus z pravé síně v kardiopulmonálním bypassu (CPB) za současné atriotomie a kavotomie, kdy během CPB může být využita také hypotermie.

Chirurgická léčba neztratila svůj význam ani v době, kdy byla do klinické praxe zavedena imunoterapie a později biologická léčba RCC. Klinický benefit cytoredukční nefrektomie (CNE, tedy nefrektomie u nemocného s pokročilým či metastatickým – mRCC) je zřejmý při řešení lokálních projevů onemocnění (31), mezi které patří krvácení, bolesti, případně paraneoplastické projevy či mechanické obtíže a dyskomfort působené objemným tumorem. CNE je spojena s rizikem nezanedbatelné morbidita (13–16 %) a dokonce mortality (0 až 4 %) a s rizikem, že některé symptomy mohou perzistovat. Vzhledem k těmto okolnostem je kromě otevřeného výkonu (32) vhodné také zvážit ve vybraných případech další modality a invazivní metody s menší invazivitou. Jedná se o možnost laparoskopického či robotického výkonu, angioembolizace nebo také perkutánní radiofrekvenční ablace tumoru či kryoablace atd. (33, 34). Nicméně CNE může vést ke zlepšení kvality života a je důležitým momentem pro psychiku nemocných. Přínosem je také znalost přesné histologie, která bude zřejmě ovlivňovat výběr léčebné strategie i při užití cílené biologické léčby (31, 35, 36). Role CNE se upevnila v době, kdy základem systémové léčby mRCC byla imunoterapie (37–39). V případě, že nebyla provedena CNE a nemocní byli léčeni pouze cytiky, byla odpověď pouze u 6 % případů, což upozornilo na negativní imunopresivní efekt ponechaného primárního tumoru. Následně byly provedeny dvě velmi kvalitní randomizované studie hodnotící CNE + interferon (IFN) versus samotnou aplikaci IFN (37, 38). Průměrná doba přežití v první skupině (CNE + IFN) byla 13,6 měsíců, ve druhé skupině pouze s IFN byla 7,8 měsíce. Význam chirurgické léčby je zřejmý také ze studie hodnotící 91 nemocných s limitovaným rozsahem metastatického postižení. U 61 nemocných kromě CNE byla také provedena kompletní resekce zjevných metastáz a průměrná doba přežití byla u této skupiny pacientů 30 měsíců oproti druhé skupině 30 nemocných, kdy byla provedena pouze CNE se jednalo pouze o 12 měsíců (39). Přínos CNE je zřejmý i při použití biologické léčby, jak je patrné ze studie III. fáze srovnávající sunitinib versus IFN- $\alpha$  podávaných v 1. linii léčby u mRCC z roku 2007 (40). Do studie bylo zařazeno celkem 750 nemocných s mRCC a ve větvi se sunitinibem se jednalo o 375 pacientů. CNE byla provedena u 339 (90 %) nemocných, zatímco 36 (10 %) pacientů bylo léčeno sunitinibem bez předchozího provedení CNE. Při porovnání období bez progresu choroby (PFS – progression-free survival) u těchto dvou podskupin nemocných léčených biologickou léčbou bylo zjištěno, že PFS byl delší u nemocných

**Tab. 1.** Základní onkologická pravidla otevřené radikální nefrektomie pro RCC

• včasná kontrola a podvaz renálních cév ještě před manipulací s nádorem*
• široká resekce celé ledviny včetně okolního tukového pouzdra s Gerotovou fascií
• prevence traumatizace nebo ruptury nádoru v průběhu výkonu
• zajištění intaktní extrakce preparátu pro následné histologické vyšetření

\* Manipulace s nádorem ještě před podvazem renálních cév může indukovat metastatické šíření nádoru.



**Obr. 1.** Využití daVinci® robotické nefrektomie pro komplikovaný případ RCC s vícečetným anomálním cévním zásobením postižené ledviny

Technika laparoskopické daVinci® roboticky asistované pravostranné nefrektomie pro karcinom pravé ledviny se dvěma renálními tepnami a žilami se zachováním tradičního operačního principu radikálního uroonkologického postupu. V první fázi jsou preparovány a mezi bezpečnostními zamykatelnými Hemolock® klipy (a) nejprve přerušeny obě renální tepny. Následuje obdobné ošetření a ostré přerušeni obou renálních žil při jejich odstupu z vena cava interiér (b), kdy centrální pahýl všech magistrálních cév bezpečně zajištěn dvěma naloženými Hemolock® klipy. Dokončení výkonu, kdy mezi Hemolock klipy jsou již ostré přerušeny obě renální tepny a žíly. Před ukončením výkonu zůstává laterálně od vena cava inferior ve spodině patrný pouze musculus psoas (foto z operačního videa).

po CNE – 11měsíců (rozmezí 11–13 měsíců) versus 6 měsíců (rozmezí 4–11 měsíců) u nemocných léčených pouze sunitinibem ( $p = 0,0889$ ) (41). Tyto údaje podporují provedení CNE před zahájením cílené biologické léčby jako 1. linie pro mRCC. Biologická léčba může být podána před CNE, kdy by mohlo dojít ke zlepšení resekability tumoru (35, 42).

Radikální nefrektomie otevřeným přístupem představuje poměrně rozsáhlý výkon s nezanedbatelným rizikem vzniku

Tab. 2. Porovnání laparoskopie a robotiky

Laparoskopie	Robotika (daVinci®)
2-rozměrný obraz	3-rozměrný obraz
pevné (rigidní) instrumenty	ohybné (flexibilní) instrumenty (Endowrist®)
limitovaná ergonomika	výborná ergonomika
únava (třes nástrojů)	eliminace fluktuací (třesu)
nestabilní držení kamery	klidný obraz
dlouhá „learning curve“	kratší „learning curve“

Nový daVinci® robotický operační systém disponuje celou řadou zřejmých technických výhod, díky kterým se daVinci® roboticky asistovaná chirurgie stává pro vhodné vybrané typy výkonů pro nemocného i operátora bezpečnějším a šetrnějším. Robotika v urologii postupně nahrazuje předchozí operační techniky. Například v Belgii, která má přibližně stejný počet obyvatel jako Česká republika, se používá více než 20 daVinci® robotů. V poslední době řada specializovaných pracovišť preferuje v praxi právě daVinci® roboticky asistované resekce ledvin (48, 49, 52).

kýly v jizvě či s rizikem parézy přilehlé části lumbální oblasti a břišní stěny a také celou řadou dalších peroperačních i pooperačních úskalí (32). Nyní se RCC diagnostikuje mnohem častěji ještě ve fázi s menším rozsahem samotného nádoru a onemocnění. Hledaly se proto podobně jako pro další chirurgické postupy alternativní způsoby řešení, které by byly méně invazivní. Vhodným miniinvazivním postupem pro provedení radikální nefrektomie se ukázala být laparoskopie. V rukou zkušených operátorů (9, 33, 43–45) je laparoskopická nefrektomie považována za zlatý standard v péči o pacienty s lokalizovaným RCC a je jednou z možností v léčbě lokálně pokročilého RCC T3a (45). Ve složitějších situacích je pro operátora velmi cenné použít místo rigidních laparoskopických nástrojů, novou generaci flexibilních instrumentů, kterými disponuje robotická daVinci® technologie (Intuitive Surgical®, USA). Endoskopické laparoskopické či retroperitoneoskopické techniky operačních výkonů v oblasti horních močových cest se stávají oblíbenou miniinvazivní metodou využívanou v řadě indikací k náročným komplexním výkonům, kdy urychlují rekonvalescenci nemocných. Jako příklad lze, kromě výkonů pro nádory ledvin, zmínit také operace pro tumory nadledvin, pyeloplastiky či odběr štěpu pro transplantaci ledviny od živého dárce apod. (33, 43, 44, 46, 47). Laparoskopie s rigidními instrumenty má své limity pro některé složitější situace. Řadu limitů standardní laparoskopie umožňují překonat technické přednosti robotického systému daVinci® (48–52). Robotický daVinci® systém využívá vysoce flexibilní endowrist nástroje, což umožňuje zkrátit délku ischemie při resekčních výkonech a velmi precizní preparaci jednotlivých cév v oblasti renálního hilu, což je důležité zvláště v případě anatomických cévních (obr. 1a,b) abnormalit (16) atd.

Robotická chirurgie představuje nové odvětví chirurgie vycházející z miniinvazivních operačních přístupů. Využívá velmi přesných počítačem kontrolovaných nástrojů, které přenášejí pohyb operátora ruky do dutiny břišní a umožňují provést operaci bezpečněji. Při robotické operaci má operátor trojrozměrný pohled, obraz je velmi dobře osvětlený a zvětšený (až desetinásobně). To nám umožňuje lépe šetřit všechny důležité struktury. Hlavní rozdíl oproti laparoskopii spočívá v tom, že při laparoskopii máme obraz pouze dvou rozměrný a rigidní nástroje, kdy vzhledem k velké náročnosti je třeba se tyto operace dlouho učit (dlouhá learning curve). Robotický daVinci® systém nabízí trojrozměrný obraz, nástroje typu endowrist mají velkou flexibilitu pohybu i v omezeném prostoru a počítač navíc eliminuje třes operátorovy ruky, operace je bezpečnější a není tak těžké se s ním naučit pracovat. Limitem je absence taktilního vjemu pro operátora, se kterým se musí operátor naučit pracovat (mluvíme někdy o nové chirurgické dovednosti v tomto ohledu). Cenovou náročnost robotiky se daří postupně překonávat, podobně jako tomu bylo v minulosti u klasické laparoskopie. Porovnání základních parametrů konvenční laparoskopie a daVinci® ro-

botického operačního systému (Intuitive Surgical®, USA) poskytuje tabulka 2.

Resekce RCC šetřící tkáň ledviny (nephron sparing surgery) je výkon, který byl úspěšně využíván chirurgy již několik desítek let. Pro větší technickou náročnost jej někteří chirurgové dlouho odmítali. Nejprve byla potvrzena bezpečnost těchto resekcí pro RCC do velikosti 4 cm v průměru, kdy výsledky z onkologického hlediska (četnost recidiv, generalizace atd.) byly plně srovnatelné s provedením radikální nefrektomie (9, 53). Navíc bylo u těchto malých tumorů ledvin hlášeno poměrně významné procento (až kolem 20 %) benigních tumorů. Resekční výkony šetřící tkáň ledviny

se staly součástí oficiálních urologických guidelineů. Standardní indikace pro nephron sparing surgery jsou dle European Association of Urology (EAU Guidelines) rozdělena do následujících kategorií (9):

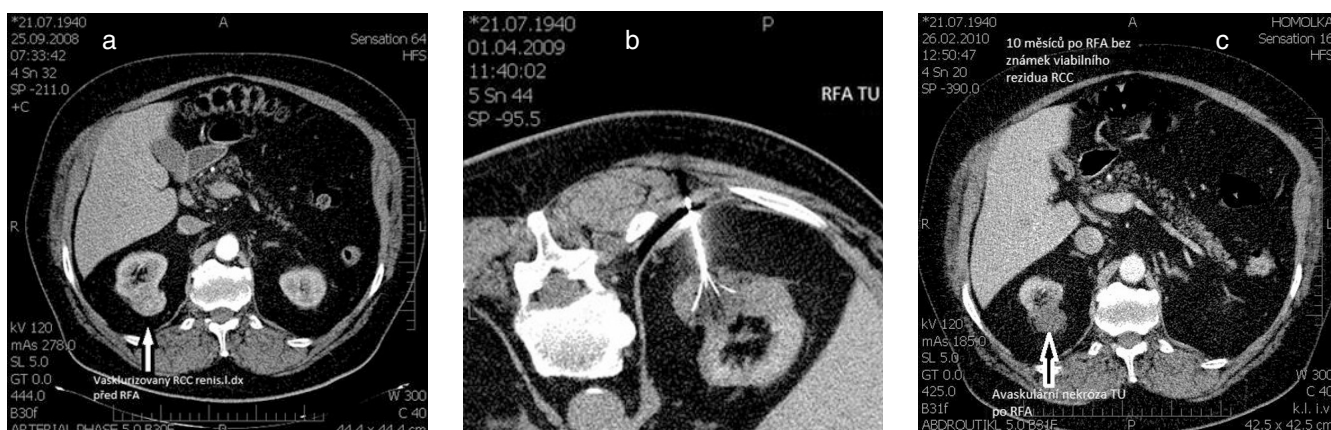
- absolutní (anatomicky nebo funkčně solitární ledvina),
- relativní (fungující protějšek ledvina, jež by mohla v budoucnosti zmenšit svoji funkci),
- elektivní (lokalizovaný jednostranný renální karcinom se zdravou protilehlou ledvinou).

Resekce ledviny je zavedený léčebný postup vhodný pro pacienty se solitárním RCC, do velikosti 4 cm v maximálním průměru. Výsledky dlouhodobého přežití jsou obdobné jako po radikální nefrektomii. Dále mnohé studie prokazují, že pacienti, u kterých byla provedena radikální nefrektomie, mají ve srovnání s nemocnými po provedené resekci ledviny zvýšené riziko zhoršení renálních funkcí, které může vyústit až v chronické selhání ledvin a řadu dalších především kardiovaskulárních komorbidit se zvýšeným rizikem úmrtí na tyto příhody, právě v důsledku zhoršených renálních funkcí (53–56).

Standardní technikou pro resekční výkony je otevřený výkon. Rovněž při resekcích pro RCC se řadě pracovišť a také nám z nových technologií jeví jako slibná a velmi užitečná právě metoda daVinci® robotické techniky (43, 47, 49), která zkracuje learning curve, a tím se výkon stává také bezpečnějším. V posledním období se nám osvědčilo pro nephron sparing surgery také využití radiofrekvenčního ablačního – Habibova® nože, který ve vhodných případech umožňuje resekce bez vaskulární okluze renálních cév, a tím bez negativního vlivu ischemie (29, 43, 57, 58). Nadále pokračuje vývoj miniinvazivních technik a nástrojů a mezi nové alternativy patří operační výkony provedené také na ledvinách metodou tzv. klíčové dírkky (single keyhole surgery) nebo operační přístupy využívající přirozené tělní vstupy (Natural orifice transluminal endoscopic surgery – NOTES), které zatím patří mezi zkoumané techniky, ale při sofistikovanějších nástrojích a ve zkušených rukou jsou první hlášené výsledky pro vybrané případy povzbudivé (59–61).

Alternativní miniinvazivní postupy lokální léčby RCC se stále více uplatňují v rutinní praxi.

Standardní operační techniky vyžadující celkovou anestezii mohou být v individuálních případech pro nemocného neúměrně zatěžující a rizikové. Pro tyto případy se stále více používají alternativní méně invazivní techniky, které mohou být proveditelné v lokální anestezii či v kombinaci s analgosedací. Příkladem může být provedení selektivní embolizace pro krvácení z centrálně uloženého tumoru v solitární ledvině, které by při akutním operačním výkonu vedlo k nefrektomii s nutností tvalé další dialýzy. Mezi miniinvazivní techniky patří radiofrekvenční ablace (RFA) či kryoablace (31, 34, 62). Metody se dají vhodně kombinovat, takže například u objemnějšího tumoru je nejprve provedena selektivní embolizace a následně pak dokončeno ošetření metodou RFA, provádě-



**Obr. 2.** Příklad radiofrekvenční ablace karcinomu ledviny, kdy pro přidružená komplikující interní onemocnění by konvenční chirurgické léčba představovala pro nemocného neúměrně vysokou zátěž a riziko  
 a – nález vaskularizovaného karcinomu vycházejícího z dorzální části pravé ledviny při CT vyšetření, b – miniinvasivně vedená léčba pomocí perkutánní RFA navigovanou pod CT kontrolou, c – výsledný nález avaskulární nekrózy tumoru, který se nesytí po aplikaci RTG kontrastní látky; dobrý výsledek léčby bez známek viabilního reziduálního karcinomu pravé ledviny s odstupem 10 měsíců po RFA

**Tab. 3.** Faktory a kritéria pro výběr systémové léčby RCC

Předchozí léčba	Prognostické kategorie	Histologický typ RCC	Terapie	Možnosti
bez systémové léčby	příznivá		sunitinib †beva + INF- $\alpha$	HD IL-2 INF- $\alpha$ sorafenib, pazopanib
	intermediální		dtto	sorafenib, pazopanib
předchozí léčba	nepříznivá	#papilární (PRCC) chromofobní (ChRCC)	temsirolimus	sunitinib, pazopanib klinické studie
	cytokiny		sorafenib	sunitinib, pazopanib bevacizumab
	*VEGR/mTOR inhibitory		everolimus	sekvenčně MKI

†bevacizumab + IFN- $\alpha$  – redukce dávky interferonu (IFN- $\alpha$ ) vede ke snížení toxicity této kombinace při zachovaném přínosu této kombinace

#papilární (PRCC) a chromofobní (ChRCC) – asi menší efektivita léčby sorafenibem a sunitinibem; naopak užití temsirolimusu u PRCC se jeví se sklonem k většímu benefitu než u světlobuněčného RCC

\*rezistence na VEGF automaticky neznamená rezistenci na inhibitory mTOR, jakým je everolimus

nou perkutánně pod CT navigací (obr. 2a,b,c). RFA působí lokální destrukci a nekrózu tkáně vlivem expozice zvýšené teploty. Dle našich zkušeností je metoda obvykle velmi dobře tolerována i staršími nemocnými. RFA má u nás zatím dominantní využití především pro nižší ekonomickou náročnost oproti kryoablacii.

Resekce metastáz, které se u RCC mohou vyskytnout prakticky v jakémkoliv orgánu, patří ke standardním postupům. Nejčastějším místem metastatického postižení jsou plíce. Skelet, mozek, nadledviny a játra patří mezi další častá místa možných metastáz. Odstraňování vzdálených solitárních metastáz je považováno za optimální postup, pokud je výkon technicky možný (31, 36). Provádí se metastazektomií v retroperitoneu, játrech a dalších vnitřních orgánech či ve skeletu (63). Příznivé výsledky je možné dosáhnout i při dalších resekcích v rámci druhé či třetí recidivy metastáz. Výsledky již nejsou tak dobré jako po primární metastazektomii, ale i tak je možné dosáhnout 5letého přežití v 29 %. Závažným nálezem jsou metastázy RCC v nosném skeletu. U RCC se jedná především o osteolytická, vysoce vaskularizovaná a destruktivně se chovající metastatická ložiska (16). Z jejich podstaty pak vyplývá příslušná symptomatologie s algickými syndromy, patologickými frakturami, kdy nejsou vzácností radikulopatie či myelopatie při infiltraci nervových struktur s rizikem paréz či plegií při infiltraci páteřního kanálu. Při konvenčním chirurgickém ošetření je například při provádění somatektomie obratlového těla nutné počítat se značnými krevními ztrátami a se stabilizací páteře pomocí osteosyntetického materiálu mnohdy z obou přístupů (předního i zadního), a tedy se značnou zátěží pro nemocného.

Obdobně jako při ošetření primárního RCC patří do komplexní péče miniinvasivní techniky pro ošetření metastatických ložisek. Jedná se opět především o selektivní embolizaci a RFA. V případě, že se jedná o metastázu ve skeletu, pak je miniinvasivní výkon označován jako vertebroplastika či cementoplastika v závislosti na lokalizaci metastázy (31). Po úvodní embolizaci se používá RFA doplněná o následnou cementoplastiku, která stabilizuje místo ve skeletu po předchozí destrukci nádorového ložiska. Jedná se o modalitu minimální invaze s aplikací nízké viskózního kostního cementu pod CT navigací perkutánně zavedenou jehlou přímo do destruovaného skeletu postiženého nádorem. Kromě stabilizačního efektu přímo aplikovaného cementu se na protinádorovém efektu podílí chemické složení a fyzikální tepelný efekt vznikající při tuhnutí cementového akrylátového polymeru. Metody jsou vhodné zejména u strukturálních osteolytických změn skeletu s proběhlou nebo hrozící patologickou frakturou (obratle, skelet pánve atd.). Kromě lokální léčby kostních metastáz se v komplexním přístupu k této problematice uplatňuje snaha o časné vytipování nemocných ohrožených kostními komplikacemi (24, 66) a jejich systémová léčba (67, 68) novými efektivními bisfosfonáty (zoledronát).

Zcela novou a principiálně odlišnou ablační metodou se slibnými klinickými výsledky je technika vyvinutá pod označením Nanoknife®. Z aktivní části zavedených jehel do oblasti tumoru se šíří vysokonapěťové pulzy do celého ložiska, které vedou k destrukci buněčných membrán s následnou apoptózou buněk v nádorovém ložisku. Jde o tzv. ireverzibilní elektroporaci (64), tedy „studenou ablacii“, kdy nedochází

k tvorbě tepla a nedochází k poškození nervů a velkých cév (> 2 mm) ani dalších tubulárních struktur (např. močovod) v blízkosti intervenovaného ložiska. Po provedené intervenci není narušena struktura pojivové tkáně, kterou obsahují všechny tyto důležité struktury (močová trubice, ureter atd.).

Biologická léčba představuje nový zlatý standard systémové léčby mRCC a překonává výsledky (9, 37, 65) v minulosti zaznamenané při režimech používajících imunoterapii. Mezníkem ve vývoji systémové léčby mRCC se stala studie publikovaná v roce 2007 (40), porovnávající efektivitu do té doby standardně používaného interferonu alfa (IFN- $\alpha$ ) s novým preparátem – sunitinib (Sutent®). Sunitinib je selektivní oxindol tyrozin kinázový inhibitor (TKI), který řadíme k preparátům tzv. biologické léčby. Principem biologické léčby blokující angiogenezi je inhibice určitých proteinů tyrozin kinázy a jejich receptorů, mezi které patří především vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) a také receptor pro růstový faktor z destiček (PDGFR). Následkem a hlavním mechanismem účinku antiVEGF terapie je silná inhibice angiogeneze a následná proliferace nádorových buněk. Jednalo se o studii III. fáze srovnávající sunitinib (50 mg/den podávaném v cyklu 4 týdnů a následovaném 2 týdny bez léčby) versus IFN- $\alpha$  podávaných v 1. linii léčby mRCC, kdy byla zaznamenána objektivní odpověď (RR – response rate) na léčbu ve 31 % (sunitinib) versus 6 % (IFN- $\alpha$ ). Při podání sunitinibu došlo ke statisticky významnému prodloužení PFS, který byl ve větvi se sunitinibem více než dvakrát delší (11 měsíců versus 5 měsíců,  $p < 0,000001$ ). Jednalo se o první jasný důkaz, že sunitinib je účinnější v 1. linii systémové léčby u mRCC než konvenční imunoterapie (40). Tento zřejmý pokrok v systémové léčbě mRCC, který přináší pro nemocné biologická léčba, se odrazil do nových standardních postupů a biologická léčba se stala doporučenou v 1. i ve 2. linii léčby mRCC již v roce 2007 v platných doporučeních EAU Guidelines pro léčbu mRCC. Další analýzou dat, kdy pokud byli zhodnoceni pacienti léčení pouze samotným sunitinibem či INF, bylo potvrzeno statisticky významně delší přežívání nemocných léčených sunitinibem (69). Kromě sunitinibu (Sutent®) (40), byly do klinické praxe pro léčbu mRCC zavedeny další preparáty, které se staly součástí léčebných algoritmů (70–75), mezi ně patří: sorafenib (Nexavar®), bevacizumab (Avastin®), temsirolimus (Torisel®), everolimus (Afinitor®) a pazopanib (Votrient®). Rovněž u těchto dalších preparátů byl zjištěn klinický benefit léčby oproti předchozím režimům systémové léčby. Cílená biologická léčba (tab. 3) je v současnosti standardem v 1. a ve 2. linii léčby mRCC. Molekulární diagnostika a léčba podobně jako u dalších malignit představuje v současnosti velmi slibný a intenzivně zkoumaný přístup také u RCC (76).

## ZÁVĚR

Pro dosažení optimálních výsledků léčby RCC (kontrola nádoru při zajištění dobré kvality života) je třeba uplatňovat komplexní multioborový přístup. Jedná se o integraci chirurgické léčby včetně miniinvazivních technik (laparoskopie a robotika) s režimy efektivnější cílené biologické léčby. Ve vhodných případech použití radioterapie, radiochirurgie, radiofrekvenční ablace, selektivní embolizace, použití bisfosfonátů či radionuklidů při prevenci a terapii skeletálních komplikací v kombinaci s ortopedickými intervencemi a stabilizacemi včetně miniinvazivních cementoplastik a vertebroplastik atd. Je zřejmé, že jednotlivé histologické typy RCC s jejich genetickými a molekulárními odlišnostmi budou mít jinou odpověď na nové preparáty biologické léčby. Všechny současné trendy spějí ke komplexnímu, ale přitom individuálnímu přístupu k nemocným. Pro kvalitní diagnostiku a léčbu RCC je nezbytná úzká spolupráce řady specialistů. Je nutné využít celé spektrum nových možností v rutinní péči o nemocné s RCC.

## Zkratky

CNE	– cytoredukční nefrektomie
CPB	– kardiopulmonální bypass
CT	– výpočetní tomografie (computed tomography)
EAU	– Evropská urologická společnost (European Association of Urology)
FLT	– fludeoxythymidin
HIF faktor	– hypoxií indukovaný faktor (hypoxic-inducible factor)
ChRCC	– chromofobní karcinom ledviny
IL	– interleukin
INF	– interferon
mRCC	– metastatický karcinom ledviny (metastatic renal cell carcinoma)
MRI	– magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
mTOR	– savčí rapamycinový cílový receptor (mammalian target of rapamycin)
NOTES	– operace využívající přirozených tělních vstupů (natural orifice transluminal endoscopic surgery)
OS	– doba přežití (overall survival)
PDGF faktor	– růstový faktor z destiček (platelet-derived growth factor)
PET	– pozitronová emisní tomografie
PFS	– období bez progresu choroby (progression-free survival)
PRCC	– papilární karcinom ledviny
pVHL	– von Hippel-Lindauův protein
RCC	– karcinom ledviny (renal cell carcinoma)
RFA	– radiofrekvenční ablace (radiofrequency ablation)
RR	– objektivní odpověď (response rate)
TKI	– tyrozinkinázový inhibitor (tyrosine kinase inhibitor)
TNM	– nádorová klasifikace (tumor; uzlina = node; metastáza)
TSC	– komplex tuberózní sklerózy (tuberous sclerosis complex)
USG	– ultrasonografie
VEGF faktor	– vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VHL	– von Hippel-Lindauova choroba

## LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita [2005] (cit. 18. 2. 2011). Dostupný z [www: http://www.svod.cz](http://www.svod.cz). Verze 7.0 [2007].
2. Novotvary v České republice. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2009 (cit. 18. 2. 2011) Dostupné z: ÚZIS ČR (Institute of health information and statistics of the Czech republic – IHIS CR) <http://www.svod.cz>.
3. GLOBOCAN 2002, Cancer incidence, Mortality and revalence Worldwide. IARC Cancer Base, Lyon IARC 2002.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56: 106–130.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74–108.
6. Abou El Fettouh HI, Cherullo EE, El-Jack M, et al. Sporadic renal cel carcinoma in young adults: presentation, treatment, and outcome. Urology 2002; 60: 806–810.
7. Kolombo I, Poněšický J, Poršová M, et al. Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (1. část). Urologie pro Praxi 2009; 10: 182–189.
8. Kawaciuk I. Epidemiologie karcinomu ledviny, Urologie pro praxi 2005; 6: 248–252.
9. Ljunberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Mersenburger AS, Mulders PFA, Patard J-J, Sinescu IC. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, EAU, Update 2009, [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org).
10. Gudbjartsson T, Jonasdottir TJ, Thoroddsen A, et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. Int J Cancer 2002; 100: 476–479.
11. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Uro 2010; 7: 277–285.
12. Zbar B, Klausner R, Linehan WM. Studying cancer families to identify kidney cancer genes. Annu Rev Med. 2003; 54: 217–233.
13. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma – molecular pathways and therapies. NEJM 2007; 356: 185–187.



14. **Thomas GV, Tran C, Mellinger IK, et al.** Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat Med* 2006; 12: 122–127.
15. **Babjuk M, Matoušková M, Fínek J, et al.** Zhoubné nádory ledvinového parenchymu dospělého věku; 37–43. In: Konsenzuální doporučené postupy u uroloogicko-onkologii. Praha: Galén 2009.
16. **Kolombo I, Hanuš T, Odrážka K, et al.** Karcinom ledviny. Praha: Mladá Fronta – Aeskulap 2010; 1–279.
17. **Michal M, Hes O, Mukenšnabl P.** Nádory ledvin dospělého věku. 1. vyd. Plzeň: Euroverlag 2000.
18. **Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds).** TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. London: Wiley-Blackwell 2009: 255–257.
19. **Kavoussi LR, Levine SR, Kadmon D, Fair WR.** Regression of metastatic renal cell carcinoma: A case report and literature review. *J Urol* 1986; 135: 1005–1007.
20. **Thoroddsen A, Gudbjartsson T, Geirsson G, et al.** Spontaneous regression of pleural metastases after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 396–398.
21. **Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al.** Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada Publishing 2003
22. **Weichet J, Vymazal J.** Zobrazovací metody (sono, CT, MRI) In: Kolombo I, Hanuš T, Odrážka K, et al. Karcinom ledviny. Praha: Mladá Fronta – Aeskulap 2010; 83–93.
23. **Klener P, Abrahámová J.** Nádory ledvin. In: Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén a Karolinum 2002; 435–442.
24. **Kolombo I, Kolombová J, Dvořáček J, Hanuš T, et al.** Skeletální postižení v uroonkologii. Praha: Galén 2005.
24. **Bělohávek O.** Nukleárně medicínské zobrazovací metody. In: Kolombo I, Hanuš T, Odrážka K et al. Karcinom ledviny. Mladá Fronta – Aeskulap Praha 2010; 94–103.
26. **Hora M.** Nádory ledvin. *Urologie pro Praxi* 2005; 1: 28–30.
27. **Rovný A, Filipenský P, Šabacký I, et al.** Nádory ledvin. In: Adam Z, Vorlíček J. Speciální onkologie. Brno: Masarykova Univerzita 2002; 139–149.
28. **Hanuš T.** Surgical management of renal tumours with vena cava involvement: is it a job of urologists? *Ces Urol* 2009; 13: 25–28.
29. **Kolombo I, Kolombová J, Beňo P, Toběrný M, et al.** Mezioborová spolupráce v urologii. *Urologie pro Praxi* 2007; 8: 262–267.
30. **Morávek P.** Nádory ledvin a horních močových cest. Chirurgická terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M, et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum 2005; 44–56.
31. **Kolombo I, Poněšický J, Poršová M, et al.** Pokročilý karcinom ledviny – současné trendy terapie (2. část). *Urologie pro Praxi* 2009; 10: 218–230.
32. **Mejean A, Vogt B, Quazza JE, Chretien Y, Dufour B.** Mortality and morbidity after nephrectomy for renal cell carcinoma using a transperitoneal anterior subcostal incision. *Eur Urol* 1999; 36: 298–302.
33. **Eret V, Hora M, Ferda J, Chudáček Z, Hes O, Ůrge T, Klečka J.** Nejnovější metodiky v chirurgické léčbě nádorů ledvin. *Ces Urol* 2009; 13: 24–25.
34. **Kolombo I, Kříž R, Janoušková L, et al.** Selective embolization and radiofrequency ablation of renal mass in polymorbid and elderly patients – our experience. *Eur Urol Meetings* 2007; Abstracts of the EAU 7th Central European Meeting 26–27 October 2007, Zagreb, Croatia, Vol 2, Issue 7, Abstract 26.
35. **Barocas DA, Chang SS.** The role of cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapy. *AUA News* 2008; 13: 1–6.
36. **Rini BI, Campbell SC.** The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007; 177: 1978–1984.
37. **Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al.** Nephrectomy followed by interferon  $\alpha$ -2b compared with interferon  $\alpha$ -2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655–1659.
38. **Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al.** Radical nephrectomy plus interferon  $\alpha$ -based immunotherapy compared with interferon  $\alpha$  alone for metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 966–970.
39. **Russo P, Synder M, Vickers A, et al.** Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Scientific World Journal* 2007; 7: 768.
40. **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.** Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.
41. **Motzer RJ, Figlin RA, Hutson TE, et al.** Sunitinib versus interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl): abstract 5024.
42. **Margulis V, Martin SF, Tannir N, et al.** Surgical morbidity associated with administration of targeted molecular therapies before cytoreductive nephrectomy or resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008; 180: 94–98.
43. **Gronka L, Poršová M, Kolombo I, et al.** Karcinom ledviny současné trendy. *Urologie pro Praxi* 2008; 9: 120–127.
44. **Hartmann I, Študent V, Grepl M, et al.** Laparoskopická nefrektomie – zlatý standard? *Ces Urol* 2008; 12: 116 – abstract 58.
45. **Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al.** Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007; 177: 862–866.
46. **Kaplan O, Köhler O, Kočárek J, et al.** Roboticky asistované resekcí tumoru ledvin – první zkušenosti. *Ces Urol* 2008; 12: 118 – abstract 62.
47. **Kolombo I, Toběrný M, Černožský S, et al.** Laparoskopické roboticky asistované operace ledvin. *Endoskopie* 2008; 17: 35–42.
48. **Rogers C, Patard J.** Robotic partial nephrectomy is better than open partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009; 56: 568–570.
49. **Benway BM, Bhayani SB.** Robot-assisted partial nephrectomy: evolution and recent advances. *Curr Opin Urol* 2010; 20: 119–124.
50. **Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, et al.** Robot-assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: A multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2009; 182: 866–872.
51. **Guillonneau B, Jayet C, Tewari A, Vallancien G.** Robot assisted laparoscopic nephrectomy. *J Urol* 2001; 166: 200–201.
52. **Kolombo I, Toběrný M, Černožský S, et al.** Robotická chirurgie v urologii. *NEUMM* 2008; 2: 84–93
53. **Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al.** Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors – is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009; 181: 55–61, discussion 61–62.
54. **McKiernan J, Simmons R, Katz J, et al.** Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59: 816.
55. **Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, et al.** Urologic Diseases in America Project. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 2008; 112: 511–520.
56. **Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al.** Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 179: 468–471, discussion 472–473.
57. **Andonian S, Adebayo A, Okeke Z, Lee BR.** Habib laparoscopic bipolar radiofrequency device: a novel way of creating an avascular resection margin in laparoscopic partial nephrectomy. *J Laparoendo Adv Surg Tech* 2008; 18: 853–856.
58. **Navrátil P, Pacovský J, Všeticka J, Podhola M, Matějková M, Zachoval R.** Resekce ledvin radiofrekvencním nožem – radikální a destrukce funkčního parenchymu. *Ces Urol* 2008; 12: 120 – abstract 64.
59. **Gill IS, Canes D, Aron M, et al.** Single port transumbilical (E-NOTES) donor nephrectomy. *J Urol* 2008; 180: 637–641.
60. **Kaouk JH, Goel RK.** Single-port laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009; 55: 1163–1170
61. **Raman JD, Bensalah K, Bagrodia A, et al.** Laboratory and clinical development of single keyhole umbilical nephrectomy. *Urology* 2007; 70: 1039–1042.
62. **Mahnken AH, Rohde D, Brkovic D, et al.** Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: preliminary results. *Acta Radiol* 2005; 46: 208–214.
63. **Kolombo I, Chrobok J, Poněšický J, et al.** Our first experience with replacement for vertebral body by Synex® device for spine metastatic disease of urooncological patients. *Eur Urol Meetings* 2007; Abstracts of the EAU 7th Central European Meeting 26–27 October 2007, Zagreb, Croatia, Vol 2, Issue 7, Abstract 98.
64. **Rubinsky B.** Irreversible Electroporation: A New Ablation Modality – Clinical Implications. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2007; 6: 37–47.
65. **Zachoval R, Urban M, Heráček J, et al.** Současný pohled na metastazující karcinom ledviny z hlediska přežití v závislosti na druhu terapie. *Urologie pro Praxi* 2003; 5: 190–192.

66. **Kolombo I, Hanuš T, Kolombová J.** Možnosti laboratorní diagnostiky metabolických změn skeletu. Čas Lék čes 2005; 144: 162–167.
67. **Jarolím J, Abrahámová, J, Buncová M, et al.** Kostní metastázy. Program urologie a onkologie Elektronické Univerzity. 2007 www.euni.cz.
68. **Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T.** Místo bisfosfonátů při skeletálním postižení v uroonkologii, Urologie pro Praxi, 2006; 5: 228–242.
69. **Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyer M, et al.** Sunitinib and bevacuzimab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. Br J Cancer 2009; 101: 238–243.
70. **Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.** Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 2271–2281.
71. **Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al.** First-line bevacuzimab combined with reduced dose interferon-alpha 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2008; 19: 1470–1476.
72. **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449–456.
73. **Odrážka K, Kolombo I, Hanuš T.** Algorytmus léčby. In: Kolombo I, Hanuš T, Odrážka K et al: Karcinom ledviny. Praha: Mladá Fronta – Aeskulap 2010, 242–247.
74. **Petruželka L.** Nové možnosti systémové léčby karcinomu ledviny. Remedia 2008; 18: 35–45.
75. **Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al.** Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1061–1068.
76. **Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, et al.** Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. Ann Rev Med 2010; 61: 329–343.

## Zprávy

# Plánované akce odborných složek ČLS JEP – duben 2011

### DUBEN

**18. dubna 2011**  
**VI. jednodenní konference**  
**imunologických laborantů**  
 Místo: Pardubice  
 Pořadatel: Sekce imunologických laborantů ČSAKI ČLS JEP

**20. dubna 2011**  
**Novinky v anesteziologii, intenzivní medicíně a léčbě bolesti**  
 Místo: Olomouc, Teoretické ústavy LF UP  
 Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci ve spolupráci s Klinikou anesteziologie a resuscitace FNOL a LF UP v Olomouci

**19. dubna 2011**  
**Pracovní den posudkových lékařů**  
 Místo: Lékařský dům, Praha 2  
 Pořadatel: Společnost posudkového lékařství ČLS JEP

**19. dubna 2011**  
**Alergie na bílkovinu kravského mléka *Colitis ulcerosa***  
 Místo konání: Pelhřimov, hotel Slávie  
 Pořadatel: Spolek lékařů Pelhřimov

**20. dubna 2011**  
**Sezonní alergická onemocnění, možnosti prevence průběhu respiračních onemocnění**  
 Místo konání: Kladno, Trojanova 309  
 Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

**21. dubna 2011**  
**Diagnostika a léčba chronické plicní hypertenze**  
 Místo: Liberec, knihovna  
 Pořadatel: Spolek lékařů českých Liberec

**27. dubna 2011**  
**Přednáškový večer Spolku lékařů ČLS JEP v Olomouci**  
 Místo konání: Olomouc, Teoretické ústavy LF UP  
 Pořadatel: Spolek lékařů Olomouc

**21. dubna 2011**  
**Diferenciální diagnostika záchvatových stavů**  
 Místo: Písek  
 Pořadatel: SL v Písku ČLS JEP

**21.a 22. dubna 2011**  
**10. brněnské dny přednemocniční neodkladné péče**  
 Místo: Mikulov, hotel Galant  
 Pořadatel: Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP

**27. dubna 2011**  
**ORL problematika v ordinaci dětského lékaře**  
 Místo: Liberec  
 Pořadatel: Česká pediatrická společnost ČLS JEP

**27. dubna 2011**  
**Přednáškový večer Spolku lékařů v Olomouci na téma OSTEOLOGIE**  
 Místo: Olomouc  
 Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci ve spolupráci se III. interní klinikou FNOL a LF UP v Olomouci

**28. dubna 2011**  
**371. přednáškový večer SL Litomyšl na téma: Novější pohled na paracetamol - přehodnotíme jeho současné indikace k léčbě ?**  
 Místo: Litomyšl, hotel Zlatá Hvězda  
 Pořadatel: Spolek lékařů českých Litomyšl

**28. až 30. dubna 2011**  
**XVII. sympozium o morfologii a funkci střeva**  
 Místo: Staré Splavy u Máchova jezera  
 Pořadatel: Česká pediatrická společnost ČLS JEP, Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP

**29. a 30. dubna 2011**  
**VI. sympozium o léčbě bolesti**  
 Místo: Brno  
 Pořadatel: Česká neurologická společnost ČLS JEP, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

**29. a 30. dubna 2011**  
**Freudovy dny**  
 Místo: Příbor  
 Pořadatel: Psychiatrická ambulance Příbor, Psychiatrická klinika FN Olomouc

**29. a 30. dubna 2011**  
**Projekt ABI**  
 Místo: Horní Cerekev  
 Pořadatel: Angiologická společnost ČLS JEP a Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK Praha

# Hluboká mozková stimulace u extrapyramidových poruch pohybu – pražská zkušenost

<sup>1,2</sup>Dušan Urgošík, <sup>2</sup>Robert Jech, <sup>2</sup>Evžen Růžička, <sup>1</sup>Filip Růžička, <sup>1</sup>Roman Liščák, <sup>1</sup>Vilibald Vladyka

<sup>1</sup>Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd VFN

## SOUHRN

Hluboká mozková stimulace v bazálních gangliích má své nezastupitelné místo v léčbě extrapyramidových poruch pohybu. Nejčastěji jsou takto léčeni pacienti s Parkinsonovou chorobou (PN), esenciálním třesem (ET) a vybranými typy dystonií. Standardně jsou elektrody zaváděny do nucleus subthalamicus (STN), vnitřního pallida (GPi) a ventrálního intermediálního jádra thalamu (VIM). STN je hlavním cílem stimulace pro PN, GPi je využíváno pro léčbu dystonií a PN, stimulace VIM dobře ovlivňuje třes. Při správné indikaci nemocných a přesně provedené implantaci stimulace odstraňuje nebo snižuje rigiditu (PN), hypokinezi (PN), třes (ET, PN) a dyskinezi (dystonie, PN). V Centru pro extrapyramidové poruchy pohybu v Praze podstoupilo hlubokou mozkovou stimulaci 127 nemocných. Z toho 86 pacientů léčeno pro PN, 19 nemocných pro dystonii (jedenáct primárních generalizovaných dystonií, pět primárních cervikálních dystonií, jedna segmentová dystonie kraniocervikální, dvě sekundární generalizované dystonie) a 22 nemocných pro tremor (20 ET, dva jiné typy tremoru). Intraoperačně se nám podařilo odstranit rigiditu u PN v 95 % případů a třes u ET v 93 %. Pozitivní efekt stimulace se u dystonií objevil v 95 % s latencí týdnů. Přechodná peroperační morbidita se objevila v 8 %, intrakraniální krvácení v 1 %, infekční komplikace v 6 % a problémy se stimulačním materiálem v 7 %.

**Klíčová slova:** hluboká mozková stimulace, stereotaxe, Parkinsonova nemoc, tremor, dystonie.

## SUMMARY

**Urgošík D, Jech R, Růžička E, Růžička F, Liščák R, Vladyka V. Deep brain stimulation in movement disorders: a Prague-center experience**

Deep brain stimulation (DBS) in the basal ganglia plays an irreplaceable role in the treatment of Parkinson's disease (PD), essential tremor (ET), and some types of dystonia. Electrodes are typically inserted into the subthalamic nucleus (STN), the internal globus pallidus (GPi) and the ventral intermediate nucleus of the thalamus (VIM). Stimulation of the STN is the main objective in PD, GPi in the treatment of dystonia and PD, and VIM stimulation is effective against tremor. In patients indicated for DBS treatment, stimulation eliminates or reduces rigidity (PD), hypokinesia (PD), tremor (ET, PD) and dyskinesias (dystonia, PD). At the Center for Movement Disorders in Prague, DBS has been performed in 127 patients: in 86 patients for PD, 19 patients for dystonia (11 primary generalized dystonia, 5 primary cervical dystonia, 1 segmental craniocervical dystonia), and in 22 patients for tremor (20 ET, 2 other types of tremor). Intraoperatively we have succeeded in eliminating rigidity in 95% of cases of PD, and tremor in 93% of cases of ET. The positive effect of stimulation on dystonia appeared in 95% with a latency of weeks. Transitory intraoperative morbidity occurred in 8%, intracranial hemorrhage in 1%, infectious complications in 6%, and problems with hardware in 7%.

**Key words:** deep brain stimulation, stereotaxy, Parkinson's disease, tremor, dystonia.

Ur.

Čas Lék čes 2011; 150: 223–228

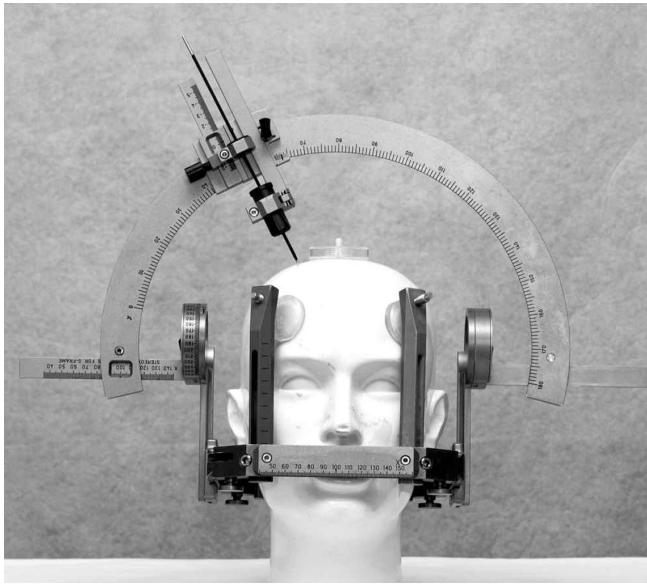
## ÚVOD

Hluboká mozková stimulace (DBS – deep brain stimulation) se stala v současné době dominantní chirurgickou léčbou různých forem extrapyramidových poruch pohybu (movement disorders). Jde o funkční stereotaktickou neurochirurgickou metodu, která používá miniinvasivní přístup do nitrolebního prostoru, specifické zařízení – stereotaktický rám (obr. 1) – a zobrazovací metody k přesné lokalizaci místa operačního zásahu. DBS se rozvíjela nejvíce v průběhu posledních dvou dekád zejména při neurochirurgickém řešení Parkinsonovy choroby (PN) a různých forem třesu (1–7). Chronická stimulace bazálních ganglií (STN –

nucleus subthalamicus, VIM – ventrální intermediální jádro thalamu a GPi – ventroposterolaterální oblast vnitřního pallida) pomocí intracerebrálně (obr. 2) zavedených elektrod a implantovaného neurostimulátoru (obr. 3) se tak stala rutinní metodou léčby pro vybrané pacienty s PN a esenciálním třesem (ET). Indikace DBS se záhy rozšířily i pro další extrapyramidové poruchy pohybu, konkrétně na různé formy dystonií. Výběr místa pro implantaci léčebných elektrod vychází ze zkušeností s ablativními (destruktivními) výkony (nejčastěji radiofrekvenční termoléze), které v dané lokalizaci vedly k dobrému efektu, ale často také k nežádoucím příznakům. Ukázalo se, že účinek chronické stimulace o vysoké frekvenci (130 Hz) vede k podobným výsledkům, které jsou však reverzibilní. To se týká jak pozitivních, tak i vedlejších nežádoucích příznaků. Účinek trvá jen po dobu elektrického dráždění. Další výhodou DBS je, že úprava stimulačních parametrů může zvýšit efekt stimulace a snížit vedlejší příznaky. Způsob jak chronická stimulace ovlivňuje jednotlivé projevy nemoci však není zcela jasný. Permanentní stimulace při DBS vede pravděpodobně k aktivaci okruhu mezi daným jádrem, thalamem a kortexem spíše než k lokální inhibici v místě elektrického dráždění (8, 9). Přes-

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

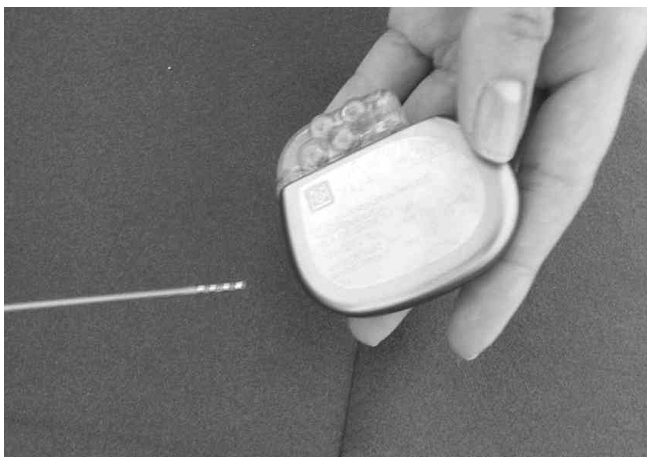
MUDr. Dušan Urgošík, CSc.  
Stereotaktická a radiační neurochirurgie  
Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
fax: +420 257 272 972, e-mail: dusan.urgosik@homolka.cz



Obr. 1. Leksellův stereotaktický rám a oblouk



Obr. 2. RTG zobrazení intracerebrálních elektrod



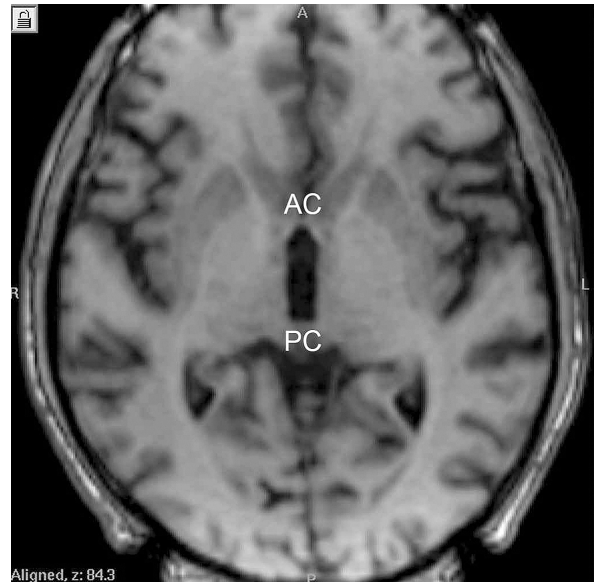
Obr. 3. Intracerebrální stimulační elektroda a implantabilní neurostimulátor

tože mechanismus účinku chronické elektrické stimulace v bazálních gangliích je stále předmětem diskuze, empirie ukazuje na velmi dobrý efekt této neurochirurgické metody u rozličných extrapyramidových poruch hybnosti.

## HLUBOKÁ MOZKOVÁ STIMULACE – OPERAČNÍ VÝKON

Operační výkon se skládá ze dvou fází. V první fázi dochází k implantaci intracerebrálních léčebných elektrod a ve druhé k implantaci neurostimulátoru.

První fáze probíhá většinou (mimo nemocné s těžkými dystonickými příznaky) v lokální anestezii ve spolupráci s nemocným. Operace začíná nasazením stereotaktického rámu, který je v lokálním znecitlivění upevněn transdermálně šrouby do lamina externa kalvy.



Obr. 4. Přední (AC) a zadní (PC) komisura na horizontálním řezu magnetické rezonance



Obr. 5. Schéma implantovaného stimulačního systému (elektroda, spojovací kablík, neurostimulátor)

Další fází je zaměření cíle. K ní se dnes v naprosté většině neurochirurgických center používá magnetická rezonance (MRI). Společným zobrazením intrakraniálního prostoru a stereotaktického rámu můžeme přesně definovat (stanovením koordinát) libovolný bod v hloubi mozku. K určení, která část mozku je náš cíl (samotná nervová jádra jsou v některých případech obtížně zobrazitelná), slouží tzv. vnitřní vztažné body, anatomicky definované nervové struktury, které jsou pomocí zobrazovacích metod dobře viditelné – nejčastěji commissura

anterior (AC) a posterior (PC) (obr. 4). Po zadání jejich polohy do stereotaktického atlasu (10) lze určit, v jaké vzdálenosti se vzhledem ke vztažným bodům nachází cílová struktura (např. GPi, VIM nebo STN), a stanovit její souřadnice. Po stanovení souřadnic cíle dochází k samotné operaci. Z trepanačního návrtu frontálně před koronárním švem jsou do bazálních ganglií stereotakticky zavedeny testovací elektrody, které slouží k funkčnímu potvrzení vypočítaného cíle. Nejlepší pozice pro implantaci chronické léčebné elektrody je pak ověřena elektrofyziologicky pomocí mikroregistrace, tj. snímáním elektrické aktivity neuronové populace v bazálních gangliích a klinickou odpovědí na intracerebrální diagnostickou stimulaci (11). Poté jsou testovací elektrody zaměněny za trvalé.

Druhá fáze probíhá v celkové anestezii a spočívá v implantaci neurostimulátoru do podkožní kapsy na hrudníku a jeho spojení s elektrodami pomocí spojovacích kablíků vedených podkožním tunelem přes šíji a skalp. Ve vybraných případech (např. u dystonií) je první i druhá fáze prováděna v jedné době v celkové anestezii (obr. 5).

Za třetí fázi operace můžeme považovat nastavení stimulačních parametrů neurostimulátoru, která se provádí transkutánně pomocí magnetické hlavice programovací konzole. Stimulace se zahajuje zpravidla od 4. týdne po implantaci, tj. v době, kdy odezní případný otok mozkové tkáně obkružující stimulační kontakty elektrody. Parametry stimulace se pohybují v tomto rozmezí: amplituda 0,5 až 4 V, šíře pulzu 60 až 450  $\mu$ s, frekvence 130–180 Hz. V několika ambulantních sezeních se nastaví dle klinického stavu optimální hodnota stimulace a upraví se farmakologická léčba. Stabilizace stavu se obvykle dosahuje za 3–6 měsíců od implantace. Parametry stimulace a léčby pak zpravidla zůstávají dlouhodobě bez větších změn. Stimulace může pokračovat doživotně, přičemž jediným omezením je kapacita bateriových článků napájejících stimulator, který proto musí být cca za 4–6 let vyměněn, aniž by bylo nutné manipulovat se stimulační intracerebrální elektrodou.

## VÝBĚR PACIENTŮ PRO DBS

Výběr pacientů u různých chorob se řídí různě složitými kritérii, základem však zůstává pravidlo, že k neurochirurgickému zákroku jsou indikováni ti nemocní, u nichž selhává konzervativní léčba. Nejsložitější indikací pro DBS je PN. Mimo tuto chorobu budeme hovořit o tremoru a dystoniích.

### Parkinsonova nemoc

Indikace k DBS vzniká především v těch případech, kde farmakoterapie selhává pro výrazné pozdní komplikace, jako je kolísání hybnosti a dyskineze v souvislosti s léčbou L-DOPA. Při rozvaze, zda je nemocný vhodný pro implantaci DBS systému, se řídíme v současné době uznávanými kritérii (12). Protože implantace elektrod je u PN nejčastěji cílena do STN, budeme hovořit o indikacích pro toto jádro.

#### Hlavní indikační kritéria (v heslech):

1. klinicky jistá diagnóza idiopatické PN podle všeobecně přijímaných kritérií,
2. trvání onemocnění nejméně 3 roky,
3. invalidizující fluktuace hybnosti nebo dyskineze nevládnutelné všemi dostupnými prostředky farmakoterapie,
4. výrazná hybná odpověď na dopaminergní podnět,
5. intaktní kognitivní funkce.

#### Pomocná indikační kritéria:

1. věk pacienta do 60 let (relativní kritérium, které zvyšuje úspěšnost a funkční přínos výkonu),
2. trvání PN do 10 let (opět relativní kritérium),

3. nepřítomnost deprese (anamnestická depresivní epizoda pacienta nevylučuje, ale snižuje úspěšnost výkonu),
4. pacient musí být schopen plně pochopit možný přínos a rizika operace, musí chtít a být schopen dokonale spolupracovat před, při a po operaci, včetně dlouhodobého pooperačního sledování a častých kontrol.

#### Hlavní vylučovací kritéria (stavy a projevy, které jsou neslučitelné s vlastním výkonem nebo prokazatelně vedou k pooperačním komplikacím a k neúčinnosti DBS):

1. anamnéza a příznaky svědčící pro jiné onemocnění než je PN,
2. demence,
3. psychotické projevy včetně polékových,
4. nedostatečná odpovědnost PN příznaků na farmakologickou dopaminergní stimulaci.

#### Pomocná vylučovací kritéria (stavy, které komplikují vlastní výkon a pooperační funkční restituci, některé je ale možno farmakoterapií, psychoterapií upravit):

1. ischemické léze či jiné strukturální změny bazálních ganglií nebo výrazná ischemie mozku,
2. floridní deprese,
3. nepřiměřené očekávání efektu úzdravy,
4. nedostatečná vůle pacienta a pečovateli (rodiny) ke spolupráci.

### Tremor (mimo parkinsonský třes)

Indikace k DBS je podstatně méně sofistikovaná než u samotné Parkinsonovy nemoci. Stimulace vybraného cíle pozitivně ovlivňuje třesy různých etiologií (ET, mozečkový třes, Holmesův (rubrální) třes či tremor u periferních neuropatií (např. monoklonální gammopatie IgM a IgG) (13). Nejčastěji se indikuje k operaci ET. Parkinsonský třes se řeší v komplexu celé nemoci a klasický thalamický cíl není vhodným cílem, protože ostatní příznaky na tuto stimulaci příliš nezabírají. Obecně lze říci, že vhodným kandidátem je nemocný s takovým třesem, který mu znemožňuje společenské uplatnění (široký pojem zahrnující obtíže při výkonu zaměstnání i ztrátu samoobsluhy v běžném životě) a adekvátní medikamentózní terapie je bez efektu. Hlavním indikačním kritériem je tedy těžký invalidizující akční třes stupně 3–4 dle příslušné škály (14). Lépe se stimulačně odstraňuje třes akrálních částí končetiny než tremor vycházející z proximálních partií, z hlavy a trupu.

### Dystonie

Dystonie je heterogenní onemocnění. Jednotlivé formy dystonie jsou klasifikovány na základě etiologie (primární, sekundární – včetně heredodegenerativní příčiny), začátku onemocnění (časný, pozdní nástup) a oblasti postiženého těla (fokální, multifokální, segmentové, hemidystonie, generalizovaná), proto je také obtížné najít společná indikační kritéria. Konzervativní léčba není obecně příliš úspěšná s výjimkou aplikace botulotoxinu, která má především efekt u fokálních dystonií. DBS metoda proto našla své uplatnění i u mnohých typů dystonií, a to především u primárních a některých s heredodegenerativní etiologií nemocí (15). Přestože v literárních odkazech je možné najít úspěšnou aplikaci DBS u různých typů dystonií, kdy počet pacientů s implantací nepřesahuje několik zmíněných případů, nejčastěji je tato metoda používána u primárních generalizovaných (16) a cervikálních dystonií.

### Výběr stereotaktických cílů pro implantaci elektrod

Pro dobrý úspěch operace je důležitý správný výběr místa, kam zavedeme mozkové elektrody. Ačkoliv je patrná snaha mnoha center nacházet nové cíle pro DBS u stávajících indikací a využívat stávající anatomické cíle pro nové nemoci, zůstává zlatým standardem pro stereotaktickou neurochirurgii následná trias anatomických struktur používaných pro im-

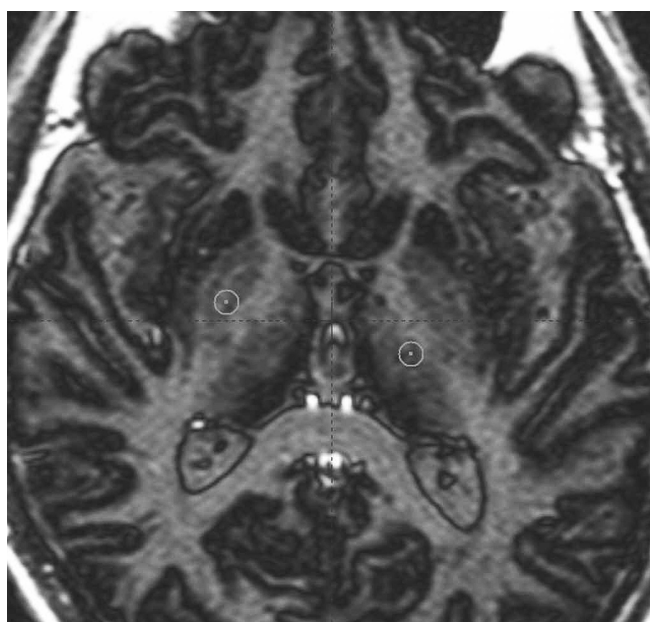
**Tab. 1.** Ovlivnění příznaků extrapyramidových poruch dle místa DBS stimulace

Nemoc	Příznak	Cíl		
		VIM	GPI	STN
Parkinsonova nemoc	třes	+++	++	++
	hypokineze	-	++	+++
	rigidita	+	++	+++
	L-DOPA indukované dyskineze	-	+++	++ nepřímo snížením dopaminergní léčby
tremor jiné etiologie	třes	+++	-	-
dystonie	dystonické příznaky	-	+++	-

DBS – deep brain stimulation, VIM – ventrální intermediální jádro thalamu, GPI – vnitřní pallidum, STN – nucleus subthalamicus



**Obr. 6.** Nucleus subthalamicus (STN): koronální řez T2 vážené sekvence, šipka označuje STN jádro



**Obr. 7.** VIM jádro thalamu a oblast vnitřního pallida v AC – PC rovině  
Magnetická rezonance – sekvence inversion recovery: levý přední kroužek (z pohledu čtenáře) na hranici vnitřního pallida zobrazuje trajektorii pro zacílení ventroposterolaterální části pallida; pravý zadní kroužek ukazuje cílový bod pro implantaci elektrody do VIM jádra thalamu

plantaci intracerebrálních elektrod u extrapyramidových poruch (10). Každý cíl má možnost ovlivnit jiné příznaky nemoci (tab. 1):

1. Nucleus subthalamicus (STN) – univerzální jádro (obr. 6) pro komplexní ovlivnění příznaků PN; velice dobře ovlivňuje, rigiditu, třes i hypokinezi. STN je užíván jako cíl hlavně u PN (5, 7).

2. Ventroposterolaterální (VPL) oblast vnitřního pallida (GPI) v blízkosti odstupe ansa lenticularis ze senzomotorické projekční oblasti bazálních ganglií (obr. 7). Zásah v GPI nejlépe ovlivňuje dopaminergně indukované dyskineze u PN, rigiditu, méně pak třes a hypokinezi (17). V současné době je dominantním cílem pro léčbu dystonií (16, 18, 19).

3. Ventrální intermediální (VIM) jádro thalamu (obr. 7), které je součástí ventrálního laterálního (VL) jádra. Zásah má suverénní účinek na tremor různé etiologie, lehce ovlivňuje i rigiditu. Nejčastěji používán u léčby ET (3).

## KLINICKÝ EFEKT HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE

### Parkinsonova nemoc a esenciální třes

Redukce rigidity, hypokineze a třesu nastává v řádu sekund až hodin po začátku stimulace a relativně velmi rychle je patrný i efekt na komplexní pohyb nemocného. Pro celkové vyhodnocení klinického efektu léčby u PN jsou používány různé škály hodnotící jak motorické, tak nemotorické příznaky. Základem zůstává škála Unified Parkinson's Disease Rating score (UPDRS), která v podobě jednotlivých podskupin mimo jiné shrnuje hodnocení motorických příznaků včetně dyskinez (UPDRS III a IV) a denní aktivity nemocného (UPDRS II). Komplexní hodnocení PN nemocných je relativně komplikované, proto pro rychlejší orientaci bývají ve zkratce uváděny především výsledky motorických funkcí nemocných. DBS s cílem v STN a GPI významně redukuje všechny kardinální motorické příznaky (viz tab. 1) až na poruchy chůze a stoje, které před operací nebylo možno ovlivnit L-DOPA preparáty. Dobrý efekt stimulace dokumentují četné práce. Podle různých studií se hybné funkce nemocných (UPDRS III) při DBS zlepšily v průměru o 31 % (20) až 56 % (21) ve srovnání se stavem před operací, dyskineze (UPDRS IV) se v průměru zredukovaly o 64 % (21) až 76 % (22) a denní aktivita (UPDRS II) zlepšila o 32 % (20) až 50 % (23). Stimulace v STN navíc vedla k významné redukci antiparkinsonské medikace (24).

U ET je hodnocení stavu nemocného jednodušší. Základem je klasifikace intenzity třesu ve škále 0–4. Podle různých autorů DBS u ET vedla k signifikantní dlouhodobé redukci třesu končetin od 86 % (25) do 90 % (26).

### Dystonie

Efekt DBS na dystonie nastupuje s latencí několika týdnů až měsíců. Tento fakt spolu s různorodostí obrazů jednotlivých

dystonií poněkud komplikuje hodnocení účinku DBS. U některých typů dystonií počet nemocných léčených pomocí DBS nepřesahuje rámec kazuistik a obecně je počet hodnocených nemocných v publikované literatuře malý. Je však i přesto zřejmý až vynikající efekt DBS u primárních generalizovaných (GD) a cervikálních (CD) dystonií hodnocený škálou Burke-Fahn-Marsden dystonia rating scale (BMFDRS) pro generalizované příznaky (27) a Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) pro cervikální dystonické příznaky (28). Zkušenosti ukazují, že DBS u GD zlepšuje BMFDRS více u dětí než u dospělých. Například Vasques et al. (15) uvedli pozitivní změnu o 79 %. U CD vedla DBS ke zlepšení příznaků cca o 60 % dle TWSTRS (29, 30).

## RIZIKA A VEDLEJŠÍ EFEKTY DBS

DBS je neurochirurgická operace, při které jsou intracerebrálně zaváděny elektrody a implantován další cizorodý materiál. Operace s sebou tedy nese v první řadě rizika vzniku intrakraniálního krvácení a vyšší incidence infekčních komplikací. Intrakraniální hematomy jsou popisovány v 1–5 % (31–33), infekce v 1–15 % (34–36), přechodná intraoperační morbidita až v 21 % (36), komplikace se stimulačním materiálem (hardware) až v 15 % (37).

### Vedlejší efekty

Stejně jako léčebné, tak i nežádoucí účinky DBS jsou reverzibilní, trvají jen po dobu stimulace. Navíc se dají ovlivnit změnou stimulačních parametrů. Charakter vedlejších příznaků závisí na poloze stimulační elektrody a jejímu vztahu k funkčně důležitým oblastem mozku, zejména jde o vnitřní kapsulu, optický a okulomotorický nerv. Stimulace příliš blízká k těmto strukturám evokuje typickou kapsulární odpověď, okohybné poruchy či fosfeny. Dalším problémem DBS je skutečnost, že nemocní mají implantované elektronické zařízení, které je může limitovat v dalším životě. Nemocní jsou například omezení při vyšetření MRI, při rehabilitační léčbě mikrovlnou diatermií, při léčebné aplikaci ultrazvuku.

## ZKUŠENOSTI CENTRA PRO EXTRAPYRAMIDOVÉ PORUCHY POHYBU V PRAZE

Výsledek DBS závisí na správném výběru nemocných a správné implantaci elektrod. Výsledek intraoperační stimulace dobře ukazuje, jaká bude pooperační odezva na elektrické dráždění. Pokud intraoperační pokles rigidity, tremoru či hypokineze při intraoperační stimulaci testovacími elektrodami nejsou uspokojivé, nemůžeme implantovat trvalou léčebnou elektrodu a musíme pro ni najít jinou pozici. Výjimkou jsou nemocní s dystonií operovaní v celkové anestezii. V tomto případě jsou vyhodnocovány jen vedlejší nežádoucí příznaky a z výběru pro implantaci léčebné elektrody je vyloučena ta pozice, kde příliš nízká amplituda stimulu vyvolává závažné vedlejší příznaky.

Od roku 1998 do roku 2010 jsme provedli DBS u 127 nemocných: 86 nemocných s PN, 19 nemocných s dystonií (jedenáct primárních GD, dvě sekundární GD, pět CD a jedna segmentová dystonie šíje a trupu) a 22 nemocných s třesem (20 s ET a dva s jinou etiologií třesu).

U nemocných s PN a ET můžeme souhlasně s literaturou (viz výše) potvrdit dobrý postoperační klinický efekt. První naše zkušenosti s nemocnými s PN jsme publikovali v našem tisku v roce 2004 (12). Intraoperačně se nám podařilo u PN zcela odstranit jeden z nejdůležitějších příznaků, tj. rigidity v 95 % případů a u ET třes v 93 % případů. U dystonií se pozitivní efekt stimulace objevil v 95 % případů, ale s latencí několika týdnů až měsíců po operaci. Tyto zkušenosti

s první stovkou nemocných jsou přijaty k tisku do Česk Slov Neurol N (38).

Komplikace se v našem souboru objevily ve srovnání s literaturou (viz výše) na dolní hranici výskytu a v závislosti na typu v tomto zastoupení: přechodná intraoperační morbidita v 8 %, intrakraniální krvácení v 1 %, infekce ve 3 %, komplikace se stimulačním materiálem (hardware) v 7 % (38).

## ZÁVĚR

Hluboká mozková stimulace má své nepochybné místo v léčbě Parkinsonovy nemoci, různých forem třesu a určitých typů dystonií, a to jako speciální symptomatický postup u vybraných nemocných, u nichž je účinek medikamentózní léčby nedostatečný a u nichž vzhledem k charakteru jejich postižení a k celkovému biologickému stavu toto řešení skýtá naději na dlouhodobé zlepšení stavu. Předpokladem úspěšného efektu DBS je správný výběr pacientů dle stanovených indikačních kritérií, adekvátní předoperační vyšetření, provedení operace a pooperační sledování zkušeným multidisciplinárním týmem ve specializovaném centru.

### Zkratky

AC	– commisura anterior
BMFDRS	– Burke-Fahn-Marsden dystonie rating scale
CD	– cervikální dystonie
DBS	– deep brain stimulation (hluboká mozková stimulace)
ET	– esenciální třes
GD	– generalizovaná dystonie
GPi	– vnitřní pallidum
MRI	– magnetická rezonance
PC	– commisura posterior
PN	– Parkinsonova nemoc
STN	– nucleus subthalamicus
TWSTRS	– Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale
UPDRS	– Unified Parkinson's Disease Rating score
VIM	– ventrální intermediální jádro thalamu

## LITERATURA

1. Benabid AL, Pollak P, Lhoteau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation): stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 344–346.
2. Blond S, Siegfried J. Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 52 (Suppl): 109–111.
3. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337(8738): 403–406.
4. Siegfried J. Therapeutic stereotactic procedures on the thalamus for motor movement disorders. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 124: 14–18.
5. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 1993; 149: 175–176.
6. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35: 1126–1129; discussion 1129–1130.
7. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 76–84.
8. Jech R, Urgosik D, Tintera J, Nebuzelsky A, Krasensky J, Liscak R, Roth J, Ruzicka E. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in four patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1126–1132.

9. **Walker HC, Watts RL, Schrandt CJ, Huang H, Guthrie SL, Guthrie BL, Montgomery EB Jr.** Activation of Subthalamic Neurons by Contralateral Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *J Neurophysiol* 2010; 105: 1112–1121.
10. **Schaltenbrand G, Wahren W.** Atlas for stereotaxy of the human brain. Stuttgart: Georg Thieme Publishers 1977.
11. **Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL.** Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 3): S145–S149.
12. **Růžička E, Urgošík D, Jech R, Serranová T, Volfová M, Roth J, Vymazal J, Mečíř P, Nováková L, Nováková O, Ullmanová O, Brožová H, Dušek P, Špačková N, Liščák R, Vladyka V.** Hluboká mozková stimulace v léčbě Parkinsonovy nemoci a třesu: Pražská zkušenost 1998–2003. *Cesk Slov Neurol N* 2004; 67/100: 423–436.
13. **Ruzicka E, Jech R, Zarubova K, Roth J, Urgosik D.** VIM thalamic stimulation for tremor in a patient with IgM paraproteinaemic demyelinating neuropathy. *Mov Disord* 2003; 18: 1192–1195.
14. **Fahn S, Tolosa E, Maria C.** Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins 1993; 271–280.
15. **Vasques XA, Cif L, Biolsi B, Coubes P.** Central procedures for primary dystonia. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag 2009; 1801–1834.
16. **Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, Picot MC, Tuffery S, Claustres M, Echenne B, Frerebeau P.** Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101: 189–194.
17. **Volkman J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A, Lehrke R, Heffer H, Freund HJ.** Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 953–961.
18. **Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM.** Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999; 53: 871–874.
19. **Castelnaud P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A, Digiorgio A, Coubes P.** Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 57: 738–741.
20. **Kumar R, et al.** Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(Suppl 6): S34–S39.
21. **Volkman J, et al.** Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 871–875.
22. **Rodrigues JP, et al.** Globus pallidus stimulation improves both motor and nonmotor aspects of quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1866–1870.
23. **Ghika J, et al.** Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation. in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998; 89: 713–718.
24. **Krause M, et al.** Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 464–470.
25. **Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK Jr, Ondo WG, Tarsy D, et al.** Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 2006; 104: 506–512.
26. **Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al.** Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203–214.
27. **Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J.** Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73–77.
28. **Consky E, Basinkí DJ, Ranawaya R, Lang AE.** The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology* 1990; 40(Suppl 1): 445.
29. **Krauss JK, Loher TJ, Pohle T, Weber S, Taub E, Bärlocher CB, Burgunder JM.** Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(2): 249–256.
30. **Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O.** The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007; 130: 2879–2886.
31. **Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Vitek JL, Sharan AD, Limousin P, Benabid AL.** Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical issues. *Mov Disord* 2006; 21(Suppl 14): S197–S218.
32. **Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM.** Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 50: 1268–1274; discussion 1274–1276.
33. **Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, Kopell B.** Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 73–78.
34. **Goodman RR, Kim B, McClelland S 3rd, Senatus PB, Winfield LM, Pullman SL, Yu Q, Ford B, McKhann GM.** Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 12–17.
35. **Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F, Lozano B.** Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 867–875; discussion 876. Epub 2007 Aug 14.
36. **Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkha G.** Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients—analysis of outcome and complications. *BMC Neurol* 2007; 7: 7.
37. **Blomstedt P, Hariz MI.** Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 1061–1064; discussion 1064. Epub 2005 Jul 25.
38. **Urgošík D, Jech R., Růžička E.** Hluboká mozková stimulace u nemocných s extrapyramidovými poruchami pohybu – stereotaktická procedura a intraoperační nálezy. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107.



# Antitrombotická terapie po operacích chlopní – současná doporučení a budoucí trendy

Miroslava Benešová

Kardiochirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

V současné době vzhledem k zvyšujícímu se počtu degenerativních chlopenních vad ve stárnoucí populaci stoupají i počty operací chlopní. Každý rok se v současnosti naimplantuje přibližně 300 000 chlopenních protéz a předpoklad je že v roce 2050 se bude nahrazovat přibližně 850 000 chlopní ročně. Po operacích chlopní je zvýšené riziko tromboembolických komplikací, a proto je indikována antikoagulační nebo antiagregační léčba. Výběr preparátů a dávkování závisí na typu provedené operace a na individuálním riziku daného pacienta v dané situaci. V přehledovém článku jsou uvedena jednotlivá schémata léčby vycházející s doporučení kardiologických a kardiochirurgických společností českých, evropských a amerických s upozorněním na výhody a rizika dané léčby.

**Klíčová slova:** mechanické chlopenní náhrady, bioprotézy, plastiky chlopní, antikoagulace, antiagregace, warfarin, nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin, kyselina acetylsalicylová, embolie, trombóza.

## SUMMARY

### Benešová M. Antithrombotic therapy after heart valve surgery – current evidence and future trends

Degenerative valve disease is a growing problem because of the rising amount of degenerative heart valve disease and valve replacement operations among the elderly. More than 300,000 prosthetic heart valve replacements are performed each year worldwide and this rate is projected to increase to as many as 850,000 per year by 2050. There is a higher risk of thromboembolic events following heart valve surgery; and anticoagulation and antiplatelet therapies are necessary. The drug therapy selection depends on the type of surgery performed and the individual risk of the patient in any given situation. This article review assesses the benefit and risks of various therapy schemes as recommended by the Czech, European and American Associations of Cardiologists and Cardiac Surgeons.

**Key words:** mechanical heart valve prosthesis, bioprosthesis, plastic valves, anticoagulation, antiaggregation, warfarin, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, aspirin, embolism, thrombosis.

Čas Lék čes 2011; 150: 229–235

## ÚVOD

Onemocnění srdečních chlopní postihuje více než 100 milionů lidí na celém světě a je stále rostoucím problémem vzhledem k zvyšujícímu se počtu degenerativních chlopenních vad ve stárnoucí populaci. Během posledních 50 let bylo celosvětově naimplantováno kolem 4 milionů chlopenních protéz, každý rok se v současnosti naimplantuje přibližně 300 000 chlopenních protéz a předpoklad je že v roce 2050 se bude nahrazovat přibližně 850 000 chlopní ročně.

Nejčastěji se chlopně nahrazují umělými protézami mechanickými nebo biologickými, dále homografty, autografty. V posledních letech se čím dále více upřednostňují plastiky chlopní. Mechanické protézy mají výhodu, že jsou trvanlivější, jejich nevýhodou je, že jsou více trombogenní. Biologické protézy mají ve srovnání s mechanickými protézami fyziologičtější průtok kve a nevyžadují antikoagulaci. Jejich nevýhodou je, že podléhají degeneraci. V poslední době díky novým technologiím mají bioprotézy delší životnost a jsou odolnější ke strukturální deterioraci. Ve větší míře než dříve jsou implantovány stále mladším pacientům. Homografty jsou preparáty z lidské tkáně, jsou odolnější vůči infekcím, nevyžadují antikoagulaci, nicméně opět mají omezenou životnost a po 10–20 letech podléhají degeneraci. Autografty se používají u Ros-

sovy operace, kdy aortální chlopně je nahrazena vlastní pulmonální chlopní a do pulmonální pozice je implantován homograft (obr. 1, 2).

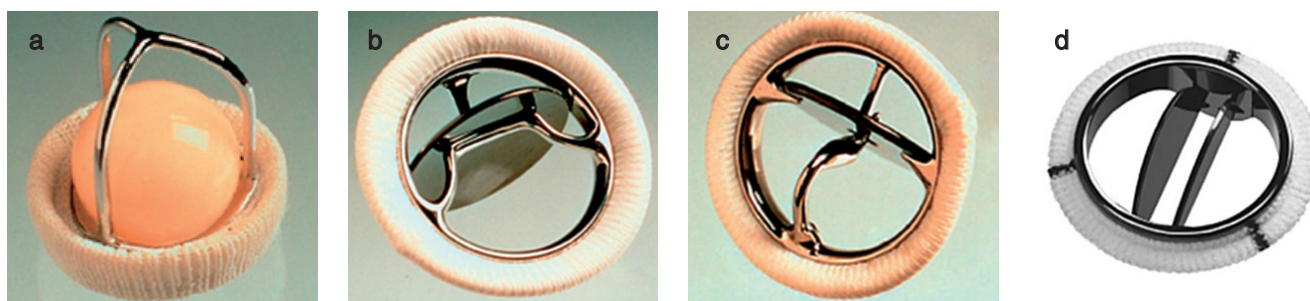
Po všech srdečních operacích je indikována antitrombotická léčba (antikoagulační nebo antiagregační), která se liší v délce a dávkování podle individuálního rizika tromboembolie a rizika krvácení pro daného pacienta (1). Doporučená schémata pro antitrombotickou léčbu po operacích chlopní byla publikována v Doporučených postupech pro diagnostiku a léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti (Česká kardiologická společnost 2007) (2). Vycházejí z doporučení Evropské kardiologické společnosti (Guidelines on the management of valvular heart disease – ESC 2007) (3) a Americké kardiologické společnosti (Guidelines for management of patients with valvular heart disease – ACC/AHA 2006) (4). Další doporučení byla publikována Evropskou společností srdečních a hrudních chirurgů (Guidelines on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery – EACTS 2008) (5) a Americkou společností hrudních lékařů (Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic – ACCP 2004) (6). V zásadních principech jsou doporučené postupy shodné, nicméně existuje několik oblastí, ve kterých se evropská a americká doporučení liší. Je to proto, že všechna doporučení jsou založena převážně na retrospektivních a observačních studiích, protože randomizované prospektivní studie chybí.

Pro volbu správného schématu antitrombotické léčby pro daného pacienta je nutné stanovit individuální riziko tromboembolie, které závisí na tom, zda byla pacientovi provedena plastika chlopně nebo náhrada chlopně, jaký typ protézy byl zvolen a jaký je časový odstup od operace.

U chlopenních náhrad závisí riziko tromboembolie na typu náhrady (homograft, autograft, mechanická protéza, bioprotéza). Dalším kritériem pro stanovení rizika je pozice, v jaké je náhrada

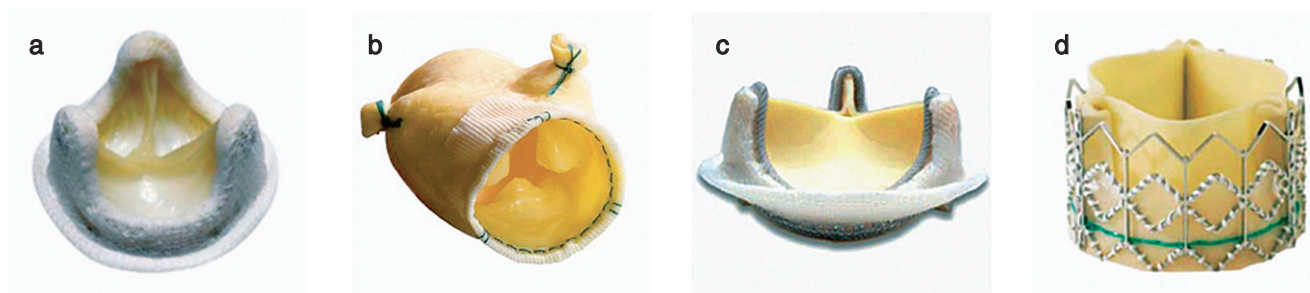
### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Miroslava Benešová  
Kardiochirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
fax: +420 257 272 587  
e-mail: miroslava.benesova@homolka.cz



Obr. 1. Příklady mechanických protéz

a – Starr-Edwards caged-ball, b – Bjork-Shiley tilting disc, c – Medtronic Hall tilting disc, d – Medtronic Hall tilting disc



Obr. 2. Příklady biologických protéz

a – Medtronic HK II ultra porcine, b – Medtronic Freestyle porcine, c – Carpentier-Edward Perimount bovine, d – Edwards Sapien transcatheter

Tab. 1. Rizikové faktory tromboembolie

Rizikové faktory tromboembolie spojené s pomalým krevním tokem:
• fibrilace síní
• dilatace levé síně (> 50 mm)
• snížená funkce levé komory (ejekční frakce < 35 %)
• funkční třída NYHA IV
Rizikové faktory tromboembolie spojené s onemocněním tepen nebo endoteliální dysfunkcí:
• systémová hypertenze
• diabetes mellitus
• aortická a/nebo karotická ateroskleróza
Rizikové faktory tromboembolie spojené se zvýšenou koagulací a/nebo agregací destiček:
• diabetes mellitus
• kouření
• hyperlipidémie
• chronický zánět/infekce
• chronická hemolýza
• hyperkoagulační stavy
• maligní onemocnění

implantována (aortální, mitrální, trikuspidální, pulmonální). Aby byla antitrombotická léčba komplexní a co nejúčinnější, musí zohledňovat další rizikové faktory tromboembolie pro daného pacienta. Vyšší riziko tromboembolie je spojené s pomalým krevním tokem v srdečních oddílech (fibrilace síní, dilatace levé síně > 50 mm, snížená funkce levé komory s ejekční frakcí < 35 %, funkční třída NYHA IV), dále je vyšší riziko u onemocnění tepen nebo u endoteliální dysfunkce (systémová hypertenze, diabetes mellitus, aortická a/nebo karotická ateroskleróza) a stavy spojené se zvýšenou koagulací a/nebo agregací destiček (diabetes mellitus, kouření, hyperlipidémie, chronický zánět/infekce, chronická hemolýza, hyperkoagulační stavy, maligní onemocnění) (tab. 1).

Trombogenicita jednotlivých protéz závisí na konstrukčním ty-

pu, použitých materiálech a proudění krve přes náhradu. Všechny mechanické chlopenní protézy mají abnormální průtok krve. Téměř všechny chlopenní protézy jsou stentované, a tudíž mají menší efektivní ústí než nativní chlopeč, a proto vzniká na protéze průtokový gradient. Konstrukce zavíracího mechanismu chlopně způsobuje, že jsou přítomny zóny s pomalejším průtokem a stagnací krve s tendencí k agregaci destiček a naopak zóny s velmi urychleným tokem, který působí aktivaci destiček. Dále dochází k aktivaci hemostázy poškozením cévních stěn během operace a dále při expozici umělých povrchů (šicí prstence, stehy, kostra chlopně, zavírací mechanismy) cirkulující krvi.

Bioprotézy jsou méně trombogenní než mechanické protézy, nicméně rovněž se na nich mohou tvořit tromby, ať již na šicím prstenci, nebo cípech, a to zvláště první měsíce po operaci. Trombus se může vytvořit i na bezstentové bioprotéze. Častější je výskyt trombózy v mitrální pozici. Faktory, které ke vzniku trombózy přispívají, jsou nízký srdeč-

ní výdej a zachovalé šlašinky mitrální chlopně.

Vhojování šicího prstence protézy ať již mechanické či biologické začíná pokrytím prstence tenkou vrstvou trombu, který se postupně organizuje. Fibroblasty migrují do trombu a vytvářejí kolagen. Tenká vrstva kolagenu je postupně překryta endotelem. Proces endotelizace šicích prstenců a stentů chlopenních protéz probíhá přibližně po dobu 3 měsíců po operaci. V tomto období je riziko tromboembolie nejvyšší a po této době klesá. Tloušťka nové tkáně pokrývající šicí prsteneček závisí na původní tloušťce trombu a může být minimalizována antikoagulací. Excesivní přerůstání tkáně přes šicí prsteneček známé jako pannus může poškodit chlopeč jak mechanickou, tak biologickou (7).

## ANTIKOAGULAČNÍ A ANTIAGREGAČNÍ LÉČBA

V současnosti jsou z perorálních antikoagulancií dostupné pouze antagonisté vitamínu K. Jejich velmi úzké terapeutické rozpětí, nepředvídatelná biologická odpověď a řada interakcí s léky a potravinami limituje jejich klinické využití a vyžaduje přesnou monitoraci INR. Nedostatečný antikoagulační efekt může zapříčinit trombozu chlopně, zatímco předávkování je spojeno se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací. I při správném dávkování je riziko krvácení 2–4% a musí být vyváжено snížením rizika tromboembolie.

Perorální antikoagulace warfarinem je doporučena v těchto situacích:

1. Doživotně pro všechny pacienty s mechanickými chlopněmi bez ohledu na typ protézy a dobu implantace.
2. Doživotně pro pacienty s bioprotézami nebo po plastikách chlopní, implantaci homograftů, autograftů v případě, že mají jinou indikaci pro antikoagulaci, např. fibrilaci síní, srdeční selhání nebo dysfunkci levé komory (ejekční frakce < 30 %).
3. První 2–3 měsíce po operaci pro všechny pacienty s biologickou protézou v mitrální pozici nebo po plastice mitrální chlopně s použitím anuloplastického prstence. Pro aortální bioprotézy není doporučení jednoznačné. Evropská kardiologická společnost doporučuje po dobu 3 měsíců antikoagulaci warfarinem, zatímco Americká kardiologická společnost doporučuje pouze antiagregační terapii (8). Podle doporučení ČKS je možné použít obě schémata léčby. V současné době probíhají studie ACTION, ANSWER, jejichž cílem je prokázat, že ASA v nízké dávce je adekvátní alternativou k warfarinu první 3 měsíce po operaci u aortálních bioprotéz (9).
4. Prvních 6 měsíců po operaci po provedení MAZE procedury (peroperační chirurgická ablace fibrilace síní buď radiofrekvenční, nebo kryo) a léčba se prodlužuje déle, pokud není stabilní setvalý sinusový rytmus prokázán opakovanou holterovskou monitorací nebo výpisem z implantabilního rekorderu zaznamenávajícího aytmie (Reveal).

Pacienti s bioprotézami nebo po plastikách mitrální chlopně, kteří nejsou antikoagulováni, mají být pečlivě sledováni nejenom pro zjištění eventuální degenerace chlopně, ale též pro časné zjištění vzniku fibrilace síní.

Úvodní režim antikoagulace ihned po operaci není podložen žádnými randomizovanými studiemi, a je tudíž poměrně variabilní. Na základě observačních studií, které prokázaly nejvíce tromboembolických příhod velmi časné po operaci, je doporučováno zahájit léčbu perorálními antikoagulancií co nejdříve, pokud pomine riziko krvácení (10). Nejčastěji se terapie warfarinem zahajuje 6–24 hodin po operaci, a současně se aplikuje nízkomolekulární nebo nefrakcionovaný heparin. Dávkování heparinu je třeba pečlivě monitorovat. Dávkování nefrakcionovaného heparinu se řídí podle APTT (rozmezí 1,5–2,0, nebo 55–70 s). Nízkomolekulární heparin se doporučuje podávat v plné terapeutické dávce podle váhy, což je relativně bezpečné do BMI 30,0. Opatrnosti je třeba při podávání nízkomolekulárního heparinu obézním pacientům a pacientům s renální insuficiencí, u kterých je dávkování velmi obtížné pro možnost kumulativního účinku a riziko krvácení. Proto se doporučuje monitorování dávek nízkomolekulárního heparinu podle hladiny antifaktoru Xa (0,7–1,2 j/ml odebrané 4–6 hodin po aplikaci ranní dávky). Heparin se vysazuje po dosažení cílo-

vé hladiny INR, v případě, že je tato hladina stabilní alespoň po dobu 2 dnů.

Výběr optimálního cílového INR musí zahrnovat pacientovy rizikové faktory a trombogenicitu dané protézy, která je uváděna jako četnost tromboembolických příhod pro danou protézu a dané INR. U nových typů protéz chybí v literatuře dostatek údajů, které by dokládaly trombogenicitu pro danou protézu při daném INR. Konvenční kategorizace mechanických protéz se opět rozchází mezi evropskými a americkými doporučeními. Americká doporučení zařazují všechny dvoulisté protézy a Medtronic Hall tilting disc (jednolistá protéza) mezi chlopně s nízkým rizikem tromboembolie, mezi protézy se středním rizikem zařazuje všechny jednolisté chlopně kromě Medtronic Hall a s vysokým rizikem všechny kuličkové chlopně. Evropská doporučení kategorizují jednotlivé protézy individuálně (tab. 2). V amerických guidelines ACC/AHA z roku 2008 je doporučována kombinace nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg) a warfarinu u všech antikoagulovaných nemocných s mechanickou chlopní náhradou. Tato kombinace snižuje riziko tromboembolických komplikací a celkovou mortalitu, nicméně výrazně stoupá riziko významných krvácivých komplikací. Proto v evropských i českých doporučení je kombinace warfarinu a ASA doporučena pouze cíleně u pacientů se zvýšeným rizikem tromboembolie. Doporučené hodnoty INR pro chlopní protézy jsou uvedeny v tabulce 3.

V individuálních případech, kdy se u pacienta opakuje krvácení z patologického zdroje, který není možné odstranit, má být doporučená cílová hodnota INR revidována a snížena.

Antiagregační léčbu kyselinou acetylsalicylovou (ASA) je doporučeno podávat doživotně po ukončení léčby warfarinem v těchto indikacích:

- a) aortální bioprotéza v případě, že byla podávána antikoagulace časné po operaci,
- b) mitrální, trikuspidální, pulmonální bioprotézy,
- c) mitrální plastika,
- d) MAZE procedura.

Antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou časné po operaci bez předchozí terapie warfarinem je doporučena v těchto indikacích:

- a) bioprotézy v aortální pozici (v případě že ne zvolíme úvodní časnou léčbu warfarinem),

Tab. 2. Kategorie chlopních protéz podle trombogenicity

<b>Nízké riziko</b>
• Medtronic Hall, St.Jude Medical (bez Silzonu), Carbomedics AVR
<b>Střední riziko</b>
• dvoulisté chlopně s nedostatečnými údaji o trombogenicitě, Bjork-Shiley
<b>Vysoké riziko</b>
Lillehey Kaster, Omniscience, Starr Edwards

Tab. 3. Doporučené hodnoty INR pro chlopní protézy

Cílové INR podle – intrakardiálních poměrů – trombogenicitu protézy		Bez rizikových faktorů	S rizikovými faktory
		SR LS 0 MVgr 0 LV normal SEK 0 AVR	AF LS > 50 mm MVgr + EF < 35% SEK + MVR, TVR, PVR
trombogenicita protézy	nízká střední vysoká	2,5 (2,0–3,0) 3,0 (2,5–3,5) 3,5 (3,0–4,0)	3,0 (2,5–3,5) 3,5 (3,0–4,0) 4,0

nízká = Medtronic Hall, St.Jude Medical (bez silzonu), Carbomedics AVR, bioprotézy

střední = dvoulisté chlopně bez dostatečných údajů o trombogenicitě, Bjork-Shiley

vysoká = Lillehey Kaster, Omniscience, Starr Edwards

SR – sinusový rytmus, LS – levá síň, MVgr – gradient na mitrální chlopně, EF – ejekční frakce,

SEK – spontánní echoktrast, AVR – aortální náhrada, MVR – mitrální náhrada, TVR –

trikuspidální náhrada, PVR – pulmonální náhrada

Tab. 4. Antitrombotická léčba po operaci chlopně

Indikace	Léčba	Důkazní třída
<b>První 3 měsíce po náhradě chlopně</b>		
mechanická mitrální protéza	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
mechanická aortální protéza - bez RF*	antikoagulace, INR 2–3	I
- s RF	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
bioprotéza v aortální pozici - bez RF	antikoagulace, INR 2–3 nebo antiagregace ASA 200 mg/d	IIa
- s RF	antikoagulace INR 2–3	IIb
bioprotéza v mitrální pozici - bez RF	antikoagulace INR 2–3	I
- s RF	antikoagulace, INR 2,5–3,5	IIa
bioprotéza v pulmonální pozici	antiagregace, ASA 200 mg/den	IIa
bioprotéza v trikuspidální pozici	antikoagulace, INR 2,5–3,5	IIb
homograft v aortální pozici	heparin během hospitalizace, poté bez léčby nebo ASA 100–200 mg/den	IIb
homograft v pulmonální pozici	antiagregace, ASA 200 mg/den	IIb
autograft	heparin během hospitalizace, poté bez léčby	IIb
plastika s použitím prstence		IIb
plastika bez použití prstence		IIb
současný MAZE výkon	antikoagulace, INR 2–3 heparin během hospitalizace, poté bez léčby nebo ASA 100–200 mg/den antikoagulace 3 měsíce i více do dosažení stabilního sinusového rytmu	IIa
<b>Více než tři měsíce po náhradě chlopně</b>		
<b>A. Mechanické protézy</b>		
aortální bez RF (dvoulisté chlopně St. Jude Medical, Carbomedics nebo Medtronic Hall )	antikoagulace, INR 2,0–3,0	I
- bez RF	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
- s RF		I
Jiné aortální diskové chlopně, Starr-Edwards, mitrální mechanická - bez RF	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
- s RF	antikoagulace, INR 3,0–4,0	I
<b>B. Bioprotézy</b>		
aortální bioprotéza - bez RF	antiagregace ASA 100–200 mg/den	I
- s RF	antikoagulace, INR 2,0–3,0	I
mitrální bioprotéza - bez RF	antiagregace ASA 100–200 mg/den	I
- s RF	antikoagulace, INR 2,5–3,5	I
pulmonální bioprotéza	antiagregace, ASA 100–200 mg/den	IIb
trikuspidální bioprotéza	antiagregace, ASA 100–200 mg/den	IIa
<b>C. Homografty</b>		
	bez antitrombotické léčby	IIb
<b>D. Plasty chlopní s použitím prstence</b>		
bez použití prstence	antiagregace ASA 100–200 mg/den bez léčby nebo ASA 100–200 mg/den	IIa
		IIb
<b>Pacienti s vysokým rizikem tromboembolie**</b>	antikoagulace, INR 3,5–4,5 nebo kombinace antikoagulace a antiagregace (INR 2–3) + ASA 80–100 mg	IIa
<b>Pacienti s alergií na ASA***</b>	clopidogrel 75 mg/den nebo antikoagulace	IIb
<b>Mechanické chlopně</b>	pouze ASA	III
<b>Bioprotézy</b>	bez antitrombotické léčby	III

\*RF – rizikové faktory: fibrilace síní, významná dysfunkce levé komory, tromboembolie v anamnéze, hyperkoagulační stavy, velká dilatace levé síně, spontánní echoktrast v levé síni, mitrální stenóza

\*\* – výskyt tromboembolie při účinné antikoagulační léčbě nebo nejde-li udržet INR v doporučeném terapeutickém rozmezí, trikuspidální nebo pulmonální mechanická protéza

Důkazní třída I: existuje jasný průkaz a/nebo obecný konsenzus, že zvolený postup je užitečný a účinný;

Důkazní třída II: není jasný průkaz a/nebo jsou rozdílné názory na užitečnost a účinnost daného postupu;

Důkazní třída IIa: není jasný průkaz, ale je obecný konsenzus s daným postupem;

Důkazní třída IIb: užitečnost léčby je méně podpořena důkazy a obecně přijímaným názorem;

Důkazní třída III: jsou důkazy a/nebo obecná shoda, že léčba není užitečná a v některých případech může být škodlivá.

b) homografty v pulmonální pozici po dobu 6–8 týdnů,

c) homografty (allografty) v aortální pozici po dobu 6–8 týdnů po operaci, variantou je podat pouze heparin v prvních pooperačních dnech a antiagregaci ani antikoagulaci nepodávat pokud pro ni neexistují jiné důvody,

d) záchovné operace aortální chlopně.

Léčba kyselinou acetylsalicylovou se zahajuje nejčastěji první pooperační den, pokud není riziko pooperačního krvácení. Stej-

ně jako u warfarinu se zároveň podává heparin nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární k prevenci tromboembolických příhod, které jsou nejčastější v prvních 10 dnech po operaci a jsou způsobeny prokoagulačními stavy způsobenými samotnou operací. Heparin současně s ASA se podává pouze krátkodobě, tj. 5–7 dnů (tab. 4).

Pacient musí být o antikoagulační léčbě podrobně poučen, aby znal důležitost pravidelných kontrol INR, měl by znát své doporučené rozmezí INR, zásady navyšování a snižování dávkování war-

farinu. Důležité je, aby znal dietní opatření, rizika interakce s jinými léky, potravinami a aby znal rizikové stavy, při kterých může dojít ke kolísání INR. Musí znát příznaky krvácení, při kterých musí neprodleně navštívit lékaře. Případná nespoupráce pacienta by měla být zohledněna při indikaci srdeční chlopně k náhradě a při výběru protézy.

## TROMBOEMBOLICKÉ PŘÍHODY PŘI ADEKVÁTNÍ DOPORUČENÉ LÉČBĚ

I při doporučeném dávkovacím schématu se mohou vyskytnout tromboembolické příhody. Evropská a americká doporučení se opět liší v léčbě této komplikace. Podle amerických doporučení se navyšuje dávka warfarinu na cílové INR o jednu jednotku vyšší, než bylo původně doporučeno, nebo se přidává malá dávka kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg) k dosud podávané dávce warfarinu. Evropská doporučení se více zabývají příčinou tromboembolických příhod a možnostmi ovlivnění této příčiny.

Nejčastějším zdrojem embolizace bývá samotná protéza, ale jsou možné i jiné zdroje, které je nutné vyloučit, např. trombus v levé síni, v levé komoře, ateroskleróza aorty, stenóza karotid. Relativními indikacemi pro přidání ASA k warfarinu jsou: arteriální nemoc, zvláště koronární nemoc a opakované systémové embolizace po podrobném vyšetření zdroje, nemožnosti ovlivnit rizikové faktory a po optimalizaci kontrol INR. Doporučuje se přidat malou dávku ASA k nižším dávkám warfarinu ( $\leq 3,0$ ).

Pokud je zdrojem embolizace samotná protéza, je nutné definovat mechanismus trombózy odpovědný za embolizaci. Je nutné diagnostikovat a lokalizovat trombus, zda je přítomný na šicím prstenci díky nekompletnímu vhojení nebo na jiném místě protézy a zda nebrání pohybu lístků protézy. Mírnou restrikci pohybu lístků lze jen velmi obtížně rozlišit pomocí echokardiografie, a proto je nutné doplnit fluoroskopii. U protéz v mitrální pozici se malé tromby mohou rozpustit po podání intravenózního heparinu a/nebo intenzivnější antikoagulaci s vyššími hodnotami INR. Významná obstrukční trombóza protézy vyžaduje téměř vždy reoperaci. Při degeneraci bioprotézy mohou být ztlustělé a kalcifikované cípy místem pro ukládání trombů. Dalším zdrojem embolizace může být endokarditida. V mnoha případech se zdroj embolizace nepodaří prokázat buď proto, že trombus již embolizoval celý, nebo jeho zbytky zůstávají pod rozlišovací schopností echokardiografie.

Vedle rizikových faktorů jako je samotná protéza, diabetes mellitus, dysfunkce levé komory existují ještě tzv. trigující neboli spouštěcí faktory tromboembolie, které se mohou objevit v podstatě ze dne na den. Jsou to například dehydratace se zvýšenou viskozitou plazmy, plicní infekce s řadou protrombotických mechanismů, náhlý výskyt fibrilace síní, pokles INR na subterapeutické hodnoty. Léčbou rizikových a/nebo trigujících faktorů v rámci prevence tromboembolie se můžeme vyhnout nutnosti navyšovat antikoagulaci, a tím zvýšenému riziku krvácení.

Warfarin je nepřímé a nedokonalé antikoagulans s úzkým terapeutickým rozpětím a řadou potravinových a lékových interakcí. Standardizace antikoagulace pomocí stanovení INR je velkým přínosem, přesto měření INR stejného vzorku krve se může v závislosti na laboratoři odlišovat až o 0,5. Nedokonalá suprese faktoru VII i při terapeutických hladinách INR byla prokázána jako další faktor tromboembolie po mitrálních náhradách. Proto by měl být faktor VII vyšetřen před prostým navýšením antikoagulace. Kolísání INR během léčby je dalším významným faktorem ať již trombózy, nebo krvácení. Zlepšení kontroly INR může být často větším přínosem pro pacienta než prosté navýšení dávek warfarinu. Nejlepší kontrola INR, a tím i nejnižší četnost tromboembolických i krvácivých komplikací byla dokumentována u selfmonitoringu (11).

Warfarin společně s duální antiagregací může být nevyhnutelný po plastikách koronárních tepen s implantací koronárních stentů, nicméně riziko krvácení je vyšší. Proto se doporučuje neimplantovat drug eluting stenty u mechanických protéz, aby bylo možné zkrátit dobu podávání trojnásobné antikoagulace na

co nejkratší dobu. Relativní kontraindikací přidání kyseliny acetylsalicylové k warfarinu je u osob s anamnézou krvácení do gastrointestinálního traktu, špatně korigovanou hypertenzí na kombinované terapii, u pacientů, kteří jsou často léčeni antibiotiky, u pacientů se špatně kontrolovaným INR. V těchto situacích se vyskytuje časté kolísání INR a bylo prokázáno, že časté epizody vysokého INR výrazně zvyšují riziko krvácení při kombinované terapii s ASA. Evropská doporučení nabádají k velké obezřetnosti při přidávání ASA k adekvátní léčbě warfarinem, protože je vždy spojeno s vyšším rizikem závažného krvácení, a je tudíž třeba vybalancovat přínos a riziko pro daného pacienta individuálně.

Pokud je zvýšené riziko tromboembolie, které nelze jinak eliminovat, pak je doporučeno zvýšit dávku antitrombotické terapie, pokud je tento postup klinicky bezpečný:

- warfarin, INR 2–3: zvýšit dávku warfarinu na cílové INR 2,5–3,5;
- warfarin, INR 2,5–3: zvýšit dávku warfarinu na cílové INR 3,5–4,5;
- warfarin bez ASA: přidat kyselinu acetylsalicylovou v dávce 75–100 mg ke stávající terapii;
- warfarin + ASA 75–100 mg: dávka ASA může být navýšena až na 325 mg v případě, zvýšení dávky warfarinu nemá kýžený klinický efekt;
- pouze ASA 75–100 mg: zvýšit dávku ASA až na 325 mg přidat clopidogrel 75 mg a/nebo přidat warfarin.

## EXCESIVNÍ ANTIKOAGULACE A KRVÁCENÍ

U většiny pacientů s INR nad terapeutickým rozmezím postačí vynechat warfarin a monitorovat hladinu antikoagulace pomocí častých, nejlépe každodenních odběrů INR. Excesivní antikoagulace (INR > 5) velmi výrazně zvyšuje riziko krvácení. Na druhou stranu rychlý pokles INR, který vede až k poklesu INR pod terapeutické rozmezí, zvyšuje riziko tromboembolie. Pacienti s INR > 6 mají být hospitalizováni, léčba warfarinem přerušena a INR má poklesat pomalu. Pokud je INR vyšší než 10, doporučuje se podat čerstvě mraženou plazmu.

Pacienti s chlopenními protézami s INR 5–10, kteří nemají známky krvácení, mohou být léčeni vysazením warfarinu a podáním perorálního vitamínu K v dávce 1–2,5 mg. INR musí být provedeno za 24 hodin a následně dle potřeby, nejlépe denně. Po poklesu INR do terapeutického rozmezí se pokračuje v terapii warfarinem a dávky jsou adekvátně upravovány tak, aby byla jistota, že INR je v terapeutickém rozmezí.

Krvácení při INR v terapeutickém rozmezí má většinou jinou patologickou příčinu, kterou je třeba rozpoznat a léčit.

V emergentních situacích se podává mražená plazma. Pokud je pacient v ohrožení života při pokračujícím krvácení a nemožnosti lokálního ošetření (např. intrakraniální krvácení), podává se současně s vysazením warfarinu protrombinový komplex a intravenózní vitamin K. Obojí, tj. koncentráty koagulačních faktorů i vyšší dávky vitamínu K i.v., zvyšuje riziko chlopenní trombózy, protože stoupá riziko překorigování do hyperkoagulačního stavu. Malá dávka vitamínu K (1 mg) podaného i.v. je v této indikaci bezpečná.

## PŘEKLENOVACÍ TERAPIE PŘI NUTNOSTI PŘERUŠENÍ TERAPIE WARFARINEM PRO NEKARDIÁLNÍ OPERACE, INVAZIVNÍ PROCEDURY NEBO DENTÁLNÍ OŠETŘENÍ

Přechodné přerušování antikoagulační terapie kvůli jiné operaci je častou příčinou prostetické trombózy, která se klinicky nemusí manifestovat po dobu několika týdnů po přerušování. Riziko je však vyšší u operací pro nádor a infekci, při přítomnosti hyperkoagulačních stavů, u protéz s vyšším rizikem tromboembolie, u všech protéz v mitrální pozici, při přítomnosti nitrosrdečních protrombógenických podmínek, jako je fibrilace síní, dilatace levé síně nebo zhoršená funkce levé komory. Pro stanovení rizika tromboembo-

**Tab. 5.** Tromboembolický rizikový profil pacienta podstupující operaci, biopsii, perkutánní vaskulární procedury, biopsie, dentální chirurgické zákroky

Nízké riziko
• biologická chlopenní protéza > 3 měsíce po implantaci
• mitrální plastika > 3 měsíce
• fibrilace síní bez vysokého rizikového faktoru
• žilní tromboza > 3 měsíce a mírná trombofilie
Vysoké riziko
• mechanická chlopenní náhrada
• bioprotéza < 3 měsíce
• mitrální plastika < 3 měsíce
• žilní trombóza < 3 měsíce a závažná trombofilie

**Tab. 6.** Kategorie procedur podle rizika krvácení

Nízké riziko
• diagnostická endoskopie
• operace katarakty
• extrakce zubů
• arthrocentéza
• kožní chirurgie
• operace hernie
• operace skrota
• koronární angiografie
Vysoké riziko
• abdominální operace
• vaskulární operace
• velké ortopedické operace
• prostatektomie, operace močového měchýře
• neurochirurgické operace
• srdeční operace
• nitrohruční operace
• operace nádorů
• implantace pacemakerů
• biopsie v místech bez možnosti komprese
• punkce artérií v místech bez možnosti komprese

lie je možné použít stejných parametrů jako pro stanovení optimální hladiny INR (viz tab. 1, tab. 5).

Při vysokém riziku trombózy a u všech mechanických protéz má být zahájena léčba intravenózním heparinem, když INR klesne pod 2,0 a má se podávat až do doby 5–6 hodin před výkonem a znovu nasadit co nejdříve po výkonu a pokračovat dokud INR nedosáhne terapeutického rozmezí. U mnoha menších procedur, kde je možné krvácení snadno kontrolovat včetně dentálních procedur, není přerušování antikoagulační terapie nutné. Překlenující terapie nízkomolekulárním heparinem v terapeutických dávkách se jeví jako bezpečná, jednoduchá a levnější než nefrakcionovaným heparinem, nicméně pokud je pacient v kritickém stavu, kdy hrozí urgentní chirurgický zákrok, je upřednostňován nefrakcionovaný heparin kontinuálně podávaný intravaskulárně za častých kontrol APTT či ACT (po 4 hod.). U procedur s nízkým rizikem krvácení není nutné antikoagulační terapii přerušit (tab. 6).

## TROMBÓZA CHLOPENNÍCH NÁHRAD

Trombóza chlopenní náhrady se může vyskytnout u jakékoliv náhrady, ať již mechanické nebo biologické, může se vyskytnout i u bezstenotvé bioprotézy i u aortálního homograftu. Podezření na obstrukční trombózu protézy musíme mít vždy, když se ob-

jeví nová dušnost nebo embolické příhoda. Podezření je vyšší, byla-li recentně antikoagulace neadekvátní anebo vznikla další příčina zvýšené koagulace (např. dehydratace, infekce apod.). Diagnóza chlopenní trombózy má být ověřena pomocí transtorakální echokardiografie a/nebo transezofageální echokardiografie nebo fluoroskopie. Jakákoliv trombóza protézy a její řešení je velmi rizikové. V úvahu připadá buď chirurgické řešení, nebo trombolýza. Chirurgické řešení je rizikové proto, že se většinou jedná o emergentní situaci a vždy se jedná o reoperaci. Fibrinolýza je naopak spojena s rizikem krvácení, systémové embolie a rekurentní trombózou. Analýza rizika a přínosu trombolýzy musí být provedena na základě komplexního zhodnocení stavu pacienta individuálně s přihlédnutím na lokální možnosti léčby.

Urgentní nebo emergentní náhrada chlopně je metodou volby při obstrukční trombóze chlopenní náhrady u pacientů v kritickém stavu bez vážných komorbidit. Pokud trombogenicita protézy byla hlavním faktorem trombózy, má být nahrazena méně trombo-

genní náhradou. Fibrinolýza má být zvážena u pacientů kriticky nemocných, kteří mají minimální šanci přežít operaci z důvodu komorbidit nebo špatné srdeční funkce, která byla přítomna dříve, než se vyvinula trombóza.

Fibrinolýza má být dále zvážena u pacientů, kde není rychle dostupná chirurgická léčba a transport na kardiokirurgické oddělení není možný nebo je velmi obtížný.

Fibrinolýza má být dále zvážena u trombózy trikuspidální a pulmonální náhrady, protože v této pozici bývá úspěšnější a riziko embolie je menší. Fibrinolýza má menší naději na úspěch u chlopni v mitrální pozici, u chronické trombózy, při přítomnosti pannu, který může být obtížně odlišitelný od trombu na echokardiografii (12).

Diagnóza neobstrukční protetiké trombózy je stanovena na základě jícnové echokardiografie provedené po embolické příhodě nebo při vyšetření v rámci systematického sledování pacientů po náhradách chlopni. Léčba závisí hlavně na tom, zda se manifestovala embolická příhoda a na velikosti a morfologii trombu. Nevyhnutelné je pečlivé echokardiografické sledování a/nebo sledování pomocí fluoroskopie. Prognóza je příznivá u malých trombů do 10 mm, léčených medikamentózně. Chirurgická léčba ani fibrinolýza nejsou nutné, pokud je odpověď na zintenzivněnou medikamentózní antitrombotickou léčbu příznivá s postupným rozpouštěním trombu.

Chirurgická léčba je doporučena u trombů velikosti  $\geq 10$  mm, u neobstrukční trombózy komplikované embolizací nebo pokud trombus přetrvává navzdory optimální antikoagulační terapii.

Fibrinolýza může být zvážena u neobstrukční trombózy jako alternativa k operaci u vysoce rizikových pacientů. Protože však výrazně zvyšuje riziko krvácení a tromboembolie, její použití v této indikaci by mělo být zcela výjimečné.

## RIZIKO ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY V TĚHOTENSTVÍ

Těhotenství pacientky s mechanickou chlopenní náhradou je vždy rizikové a při antikoagulační léčbě stojí proti sobě vždy riziko tromboembolických komplikací matky a poškození plodu. Ideální léčba neexistuje (13, 14). Mateřská mortalita u žen s chlopenní protézou je 1–4%, většinou na podkladě tromboembolických komplikací (15).

Warfarin prochází placentární bariérou, jeho podávání v těhotenství ve vyšších dávkách (> 5 mg) zvláště v prvním trimestru způsobuje embryopatie a je spojeno se spontánními aborty, předčasným porodem a porodem mrtvého plodu. Výskyt embryopatie se pohybuje mezi 4–10 % a je nevyšší mezi 6. a 12. týdnem těhotenství. Podle názoru některých autorů lze užívat warfarin v průběhu celého těhotenství s výjimkou období před porodem, pokud stačí k dosažení cílového INR dávka do 5 mg denně. Warfarin je relativně bezpečný ve II. a III. trimestru, kdy lze k léčbě warfarinem ještě přidat malou dávku kyseliny acetylsalicylové (75–100 mg denně), která sníží riziko trombózy, avšak zvýší riziko krvácivých komplikací. Podávání warfarinu musí být přerušeno

no 2–3 týdny před termínem porodu pro riziko intracerebrálního krvácení u plodu při porodu. Nefrakcionovaný heparin je bezpečný pro plod, neprochází placentární bariérou. Jeho podávání zvyšuje riziko uteroplacentárního krvácení a je popsán vysoký výskyt tromboembolických komplikací (12–24 %) u mechanických protéz. Dávku nefrakcionovaného heparinu je třeba monitorovat pomocí aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT), který by měl být 2–3× prodloužen oproti normě. APTT může být nízké při zvýšené koncentraci faktoru VIII a fibrinogenu v těhotenství. Nefrakcionovaný heparin je podáván buď subkutánně 2× denně, nebo v kontinuální infuzi, obojí s kontrolami APTT.

Nízkomolekulární heparin má predikovatelnější účinek než nefrakcionovaný heparin a nezpůsobuje heparinem navozenou trombocytopenii, má pohodlnější aplikaci, neprochází placentární bariérou a je bezpečný pro plod. Nízkomolekulární heparin je podáván 2× denně.

Při jeho podávání je nutná kontrola plazmatické koncentrace anti-Xa za 4–6 hodin po ranní dávce s cílovou hodnotou anti-Xa 0,7–1,2 j/ml. Avšak u těhotných žen s mechanickou chlopní byl popsán při užívání nízkomolekulárního heparinu vysoký výskyt fatálních tromboembolických komplikací, a to až v 25 %. Důvodem těchto tromboembolických komplikací může být nedostatečná průběžná aktivita anti-Xa, která nedosahuje terapeutického rozmezí při doporučeném vrcholovém anti-Xa (0,7–1,2 j/ml) (16). Nízkomolekulární heparin nesmí být v těhotenství podáván ženám s mechanickou chlopní bez kontrol anti-Xa. Po porodu by měl být podán nefrakcionovaný heparin v kontinuální infuzi opětně za 4–6 hodin a přechod na warfarin by měl být proveden až po vyloučení rizika krvácení. Warfarin není kontraindikován v době kojení.

## PERSPEKTIVY DO BUDOUCNOSTI

Po operacích chlopní, zvláště po náhradách přetvárá riziko tromboembolie a krvácení. Tromboembolické příhody a krvácení v důsledku antikoagulační léčby zaujímají 75 % všech komplikací mechanických chlopnenních náhrad. Zatím chybí ideální protéza, která by nebyla trombogenní, i když výzkum materiálů se tímto směrem ubírá a trombogenicita nových protéz klesá. Zatím neznáme ideální antikoagulans a ideální antitrombotikum, které by zamezilo tromboemboliím a přitom neohrožovalo pacienta krvácením. I na poli farmakologie probíhá intenzivní výzkum. Slibné byly výsledky s přímými inhibitory trombinu, zatím jsou však stále ve fázi klinického zkoušení.

Nejnovější výzkum na poli genetiky prokázal význam polymorfismu genu pro cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) a vitamin K oxydoreduktázový komplex 1 (VKORC1) pro individuální odpověď na kumariny. Perspektivou do budoucnosti je dávkovací schéma, které by zahrnuje genotypizaci CYP2C9 a VKORC1 a mohlo by pomoci optimalizovat výběr úvodních dávek warfarinu, a tím redukovat komplikace spojené s úvodním dávkováním.

Zatím však nezbyvá, než optimalizovat terapii na základě pečlivého zvažování rizik tromboembolie a krvácení a pečlivě pacienty monitorovat pomocí laboratorních testů tak, aby se vyloučilo kolísání hladin léků. Jako nejideálnější s nejmenšími výkyvy INR se ukazuje samostatná monitorace pacientem (self-monitoring) pomocí přístroje podobnému glukometru (Coagu-Check). Pacient si sám odebere krev z prstu a pomocí papírku určí INR a sám nebo po telefonické konzultaci s centrem si upravuje dávky warfarinu. Tato metoda není dosud široce rozšířena, ale je již s úspěchem používána a přispívá ke zlepšení kvality antikoagulace, tudíž snížení rizik a přináší i komfort pro pacienta, protože nemusí docházet na odběry krve do ordinace (17).

K minimalizaci komplikací antitrombotické léčby je nutná zvýšená odpovědnost praktických lékařů, jejich edukace a zlepšený praktický výcvik tak, aby bylo široce zajištěno individuální a adaptivní dávkování, které dále může přispět k zlepšení kvality života pacientů s chlopnenními protézami.

## Zkratky

ACT	– aktivovaný čas srážlivosti
APPT	– aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ASA	– kyselina acetylosalicylová
AVR	– náhrada aortální chlopně
BMI	– body mass index
EF	– ejekční frakce
INR	– international normalized ratio
LS	– levá síň
MVgr	– gradient na mitrální chlopně
MVR	– náhrada mitrální chlopně
PVR	– náhrada pulmonální chlopně
SEK	– spontánní echoktrast
SR	– sinusový rytmus
TVR	– náhrada trikuspidální chlopně

## LITERATURA

1. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, et al. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374: 565–576.
2. Popelová J, Benešová M, Brtko M, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu chlopnenních srdečních vad v dospělosti. *Cor Vasa* 2007; 49(7–8): Kardio.
3. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–268.
4. American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC. AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1–148.
5. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 73–92.
6. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic. *Chest* 2004; 126: 457S–482S.
7. Butchart EG. Antithrombotic management in patients with prosthetic valves: a comparison of American and European Guidelines. *Heart* 2009; 95: 430–436.
8. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1024–31.
9. Colli A, et al. ACTION registry survey results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 531–536.
10. Laplace G, Lafitte S, Labèque JN, et al. Clinical Significance of Early Thrombosis After Prosthetic Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1283–1290.
11. Henneghan C, et al. A useful meta-analysis of the many trials of anticoagulation self monitoring with discussion of benefits and limitation in practice. *Lancet* 2006; 367: 404–411.
12. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf Ch, Antunes MJ, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005; 26: 2463–2471.
13. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191–196.
14. Oakley C, Child A, lung B, et al. Expert consensus document on management of cardiovascular disease during pregnancy. The task force on management of cardiovascular disease during pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–768.
15. Elkayam U. Valvular heart disease and pregnancy. Part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 403–410.
16. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 3: 1024–1029.
17. Herijgers P, Verhamme P. Improving the quality of anticoagulant in patients with mechanical heart valves: what are we waiting for? *EJH* 2007; 28: 2424–2426.

# Syndrom časná repolarizace a idiopatická fibrilace komor

Jaroslav Šimon, Petr Neužil

Kardiologické oddělení Komplexního kardiologického centra Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Syndrom časná repolarizace je relativně vzácná odchylka EKG s typicky elevovanou J vlnou většinou ve svodech II, III a VF a V3–V6. Mnozí se důkazem, že časná repolarizace může souviset se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti u jinak zdravých jedinců. Identifikace rizikové skupiny jenom podle EKG kritérií není dostatečné pro určení rizika náhlé srdeční smrti. Potenciální riziko náhlé srdeční smrti musíme vždy zvažovat u jedinců s anamnézou náhlé srdeční smrti či srdeční zástavy v rodině.

**Klíčová slova:** časná repolarizace, idiopatická fibrilace komor, náhlá srdeční smrt.

## SUMMARY

### Šimon J, Neužil P. Early repolarisation syndrome and idiopathic ventricular fibrillation

Syndrome of early repolarisation is a relatively not common electrocardiographic pattern with typically elevated J wave in most of the cases in lead II, III, aVF and V3–V6. There is increasing evidence that the early repolarisation might be associated with increased risk of sudden cardiac death in otherwise healthy individuals. Early repolarisation ECG pattern in inferolateral leads is associated with sudden death in younger otherwise healthy individuals. Identification of this risky group based on pure ECG criteria is still challenging but it must be considered in individuals with family history of sudden cardiac death or cardiac arrest.

**Key words:** early repolarisation-idiopathic ventricular fibrillation-sudden cardiac death.

Ši.

Čas Lék čes 2011; 150: 236–239

## ÚVOD

Kardiologům a internistům je pojem časná repolarizace (ER) znám téměř 60 let.

Tato odchylka byla na standardním 12svodovém EKG nedávna považována za zcela benigní variantu. Výskyt syndromu časná repolarizace v běžné populaci se udává 2–5 %. Častěji se vyskytuje u mužů, sportovců, černošské populace a v jihovýchodní Asii (1). Charakteristické pro ER je zvýšení QRS-ST junkce (J bodu) nad isoelektrickou linii o 1 mm ve svodech II, III, aVF, o 2 mm ve svodech V3–V6 (typický bývá uzlík v elevovaném junkčním bodě). Jsou známy i další varianty ER, nicméně tato varianta bývá nejčastěji pozorována u idiopatické fibrilace komor (IFK). O IFK hovoříme, pokud je vyloučeno organické onemocnění srdce a všechna další známá onemocnění srdce. IFK se prezentuje synkopou či srdeční zástavou na podkladě polymorfní komorové tachykardie (PKT). Arytmie bývají spouštěny komorovými extrasystolami (KES) s krátkými párovými intervaly.

Experimentální práce ukazují, že tento EKG obraz není benigní (2). V experimentu blokátory natriových a kalciových kanálů, aktivace IK-ATP, hyperkalcémie a hypotermie zvyšují IK-ATP (potenciálový) gradient a jsou arytmogenní (3).

Haissaguerre jako první upozornil na možnou souvislost IFK a ER v klinické praxi, do té doby byl tento syndrom popsán

nahodile v ojedinělých kazuistikách (4). Hassaguerre provedl analýzu dat z 22 center (5). Do studie bylo zařazeno 206 pacientů (123 mužů a 83 žen, průměrného věku  $36 \pm 11$  let). Všichni byli resuscitováni pro IFK. Kontrolní skupinu tvořilo 412 osob (270 mužů a 142 žen, průměrného věku  $36 \pm 12$  let). ER byla přítomna u 64 osob (31 %) ve skupině s IFK. V kontrolní skupině u 21 osob (5 %). Elevace J bodu byla  $2,0 \pm 0,9$  mm v souboru s IFK, v kontrolní skupině byla elevace J bodu  $1,21 \pm 0,4$  mm.

## SOUBOR PACIENTŮ S IDIOPATICKOU FIBRILACÍ KOMOR

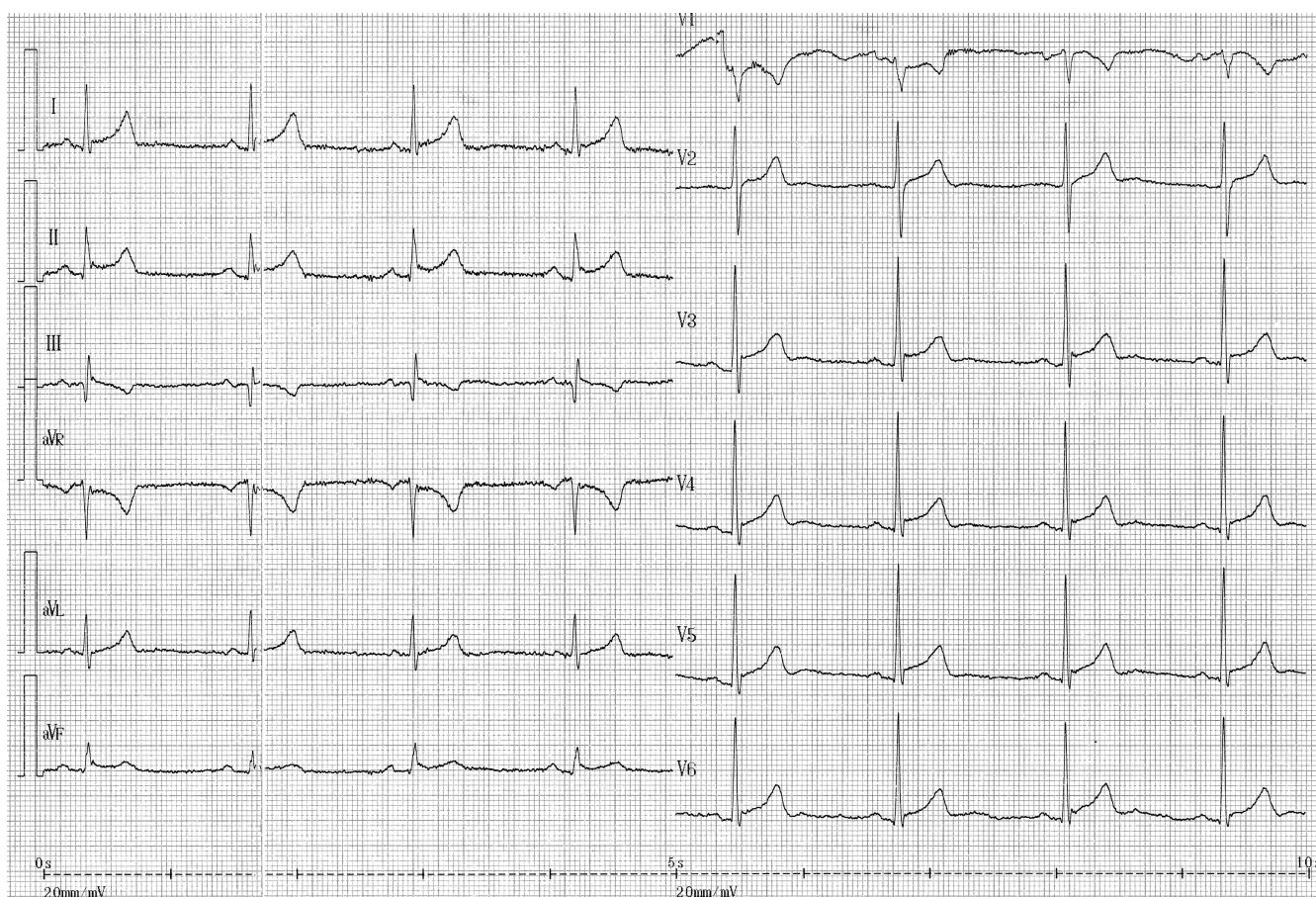
Náš soubor tvoří celkem 30 pacientů s implantovaným kardiovertem defibrilátorem (ICD) pro IFK. Z toho je 20 mužů (průměrného věku 49,9 let) a 10 žen (průměrného věku 36,2 let). Sedmnáct mužů a šest žen měli dokumentovanou ER v inferolaterálních svodech na standardním 12svodovém EKG. Celkem tedy 23 pacientů mělo ER a sedm pacientů mělo normální EKG. U všech bylo vyloučeno strukturální onemocnění srdce. Všichni měli normální nález na echokardiografii a koronarografii. Z indikace kardiologa byli léčeni betablokátory, sotalolem a amiodaronem. Počet synkop před fibrilací komor byl 1–23.

V rodinné anamnéze byla zaznamenána dvě náhlá úmrtí. U jednoho z pacientů sestra zemřela NS v 6. měsíci života a u druhého matka NS ve 42 letech. Doba sledování ICD byla v rozmezí 9–112 měsíců. U dvou mužů byla zaznamenána sportovní aktivita více jak 10 hodin týdně. Dvě ženy a jeden muž trpěli posthypoxickou encefalopatií v důsledku protrahované resuscitace. Šíře QRS komplexu byla u obou pohlaví 80–136 ms, QTc u žen  $0,40\text{--}0,44$  s ( $\bar{\varnothing}$  0,41 s). QTc

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Jaroslav Šimon  
Kardiologické oddělení Komplexního kardiologického centra  
Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5  
fax: +420 257 272 302, e-mail: jaroslavsimon@yahoo.com





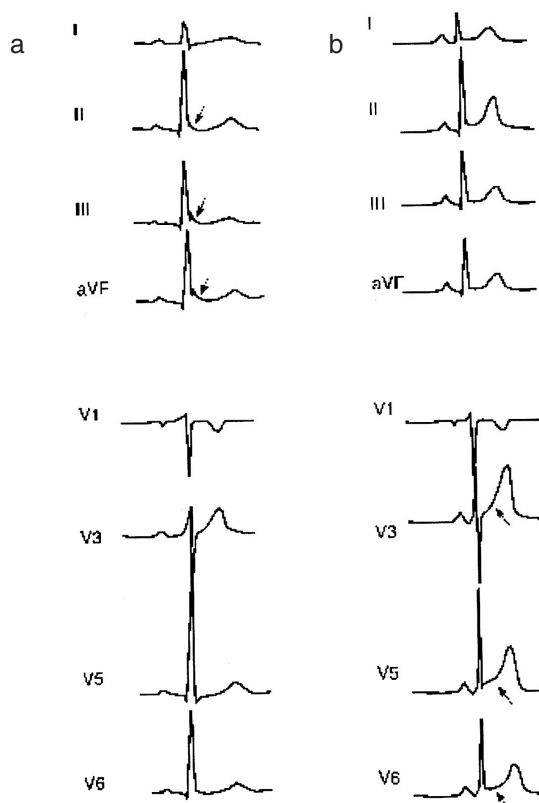
**Obr. 1.** Popis EKG: sinusové vlny P, frekvence komor 52/minutu. P-Q 0,20 s. Komplexy QRS široké 0,08 s, elektrická osa 45 stupňů, ve V1 komplex rS, přechodová zóna V3-4. Úseky S-T jsou v povrchové svodech elevovány až o 2 mm a ve většině svodů začínají uzlíkem v elevovaném junkčním bodě. Vlny T jsou vysoké, asymetrické.

u mužů 0,34–0,44 s ( $\bar{x}$  0,37 s). Znamky svědčící pro ER byly přítomné v našem souboru u 76 % nemocných. Za dobu sledování od identifikace syndromu ER měly ženy 11 adekvátních výbojů ICD, ať již jako výboj v rámci terapie detekované fibrilace komor, nebo rychlé komorové tachykardie, 50× byla arytmie detekovaná jako komorová tachykardie a účinně ukončena antitachykardickou stimulací (ATP). Muži měli 40 adekvátních výbojů a 28× komorovou tachykardii úspěšně terminovala ATP.

V souboru popsaným Haissaguerre et al. byli pacienti s ER sledováni 51 měsíců. Opakované ataky IFK se vyskytly u 41 % pacientů. U pacientů bez ER se opakované ataky IFK objevily ve 23 %. Tři pacienti s vysokým J bodem-elevace více než 5 mm měli více než 50 epizod FK. Jeden pacient zemřel na arytmiickou bouři. Pacienti s vysokým J bodem jsou patrně více ohroženi epizodami maligních arytmií. U čtyř pacientů s mnohočetnými paroxysmy FK byl podán chinidin, který jako jediný lék snížil depolarizační abnormality a počet epizod FK (5).

Ostatní konvenční antiarytmika selhala (amiodaron, sotalol, verapamil). Doposud známá optimální léčba je chinidin v perorální formě, isoprenalin pro intravenózní aplikaci v akutní fázi implantace ICD jako prevence náhlé srdeční smrti (NSS), katetrizační ablace komorových extrasystol, které spouštějí komorovou fibrilaci, což je již v literatuře dostatečně popsána metoda (5). V krajních případech lze také uvažovat o provedení srdeční transplantace, a to zvláště v případech, kdy uvedenými prostředky nelze ovlivnit arytmiické bouře (1, 5).

Stratifikace rizika NSS u pacientů se syndromem časné repolarizace na EKG je velmi problematická. Neumíme ještě dostatečně přesně odlišit „benigní“ a „maligní“ J vlnu. U sportovců se synkopou nebo srdeční zástavou, která je



**Obr. 2a.** ER, která souvisí s NSS  
**Obr. 2b.** Juvenilní ER bez souvislosti s NSS

**Tab. 1.** Denní aktivity v době výskytu maligní arytmie

	Muži ER pos	Muži ER neg	Ženy ER pos	Ženy ER neg	Celkem
spánek klid	5	1	0	0	6
standardní denní aktivita	9	1	6	4	20
sport	2	0			2
sex akt	1	0			1
námaha	0	1			1
celkem	17	3	6	4	30

**Tab. 2.** Věkové rozložení pacientů s ER a bez ER na EKG

	ER pozitivní	ER negativní	Věk ER pozitivní	Věk ER negativní	Celkem
muži	17	3	Ø = 49 let (22–69)	Ø = 35 let (20–63)	20
ženy	6	4	Ø = 35 let (25–56)	Ø = 38 let (25–66)	10
celkem	23	7	–	–	30

neobjasněna i po detailním vyšetření a vyloučení všech možných kardiologických příčin včetně neurokardiogenního mechanismu, zejména pokud je na EKG přítomna ER v infero-laterálních svodech, je nutné uvažovat o IFK (6). Velmi důležitá je i anamnéza, zejména náhlá neobjasněná úmrtí v rodině a synkopy. Naopak význam invazivního elektrofyziologického vyšetření je sporný a pro další vyšetření jako alternans T vlny, pozdní potenciály či farmakologické provokační testy nejsou žádná data. Další cestou, jak určit rizikovou skupinu, se zdá genetická analýza.

## EPIDEMIOLOGIE

Položili jsme si otázku, jaká je souvislost mezi ER a IFK v populačních souborech. Analyzovali jsme soubor studie **PILS II** získaný ve spolupráci s Centrem preventivní kardiologie II. interní kliniky LK UF Plzeň. Jde o velmi dobře dokumentovaný soubor 500 mužů a 500 žen, kteří byli náhodně vybráni v roce 1984 z registru zaměstnanců tehdejšího koncernového podniku Škoda Plzeň. Výběr provádělo výpočetní Centrum Škoda tak, aby byly proporcionálně zachyceny jak dělnické, tak administrativní profese. Šlo o osoby narozené v roce 1935–1945. Tato kohorta byla podrobně klinicky, laboratorně i antropometricky vyšetřena včetně EKG. K dispozici jsou 12svodové EKG křivky v papírové formě. K dispozici byla i mortalitní data celé kohorty. Analýzou EKG křivek jsme zjistili u tohoto souboru výskyt ER v 5 %. Statistická analýza dat Studie **Pils II** z hlediska ER ukazuje, že nebyl žádný rozdíl v 17leté celkové úmrtnosti. Charakter dat neumožňuje hodnocení z hlediska NSS. ER se v populačním hledisku neprojevuje a má význam u specifických skupin. Zajímavá je zatím jediná epidemiologická práce Tikkanen et al. (7), kteří hodnotili prevalenci a prognostický význam ČR na 12svodovém EKG v populaci 10 864 osob průměrného věku 44 ± 8 let. Primárním cílem byla identifikace úmrtí na podkladě srdečního onemocnění. Sekundárním cílem pak byla úmrtí z jiných příčin a úmrtí na podkladě srdeční arytmie. Doba sledování byla 30 ± 11 let. ER byla přítomna v inferiorních nebo laterálních svodech na EKG (0.1mV nebo 0.2mV). Autoři konstatují, že přítomnost ER v inferiorních svodech na 12svodovém EKG souvisí se zvýšeným rizikem úmrtí na podkladě srdečního onemocnění u osob středního věku.

## DISKUZE

V souboru popsáným Haissaguerem et al. byli pacienti s ER sledováni po dobu 51 měsíců. Opakované ataky IFK se vyskytly u 41 % pacientů. U pacientů bez ER se opakované ataky IFK objevily ve 23 %. Tři pacienti s vysokým J bodem-elevace více než 5 mm měli více než 50 epizod FK. Jeden pacient zemřel na arytmiickou bouři. Pacienti s vysokým J bodem jsou patrně více ohroženi epizodami maligních arytmií. U čtyř pacientů s mnohočetnými paroxysmy FK byl podán chinidin, který jako jediný lék snížil depolarizační abnormality a počet epizod FK (5). Ostatní antiarytmika selhala (amiodaron, sotalol, verapamil). Již výše zmíněná farmakologická léčba (chinidin, isoprenalin), implantace ICD v prevenci NSS a provedení katetrizační ablace komorových extrasystol, které spouštějí FK, by měla být u ne-

mocných s vysokým podezřením na syndrom časně repolarizace zvažována a v krajních případech i zařazení nemocného jako kandidáta srdeční transplantace, zvláště pokud nejdou zvládnout arytmiické bouře (1, 5). Stratifikace rizika NSS u pacientů s ER pouze podle EKG kritérií je velmi problematická. Neumíme odlišit „benigní“ a „maligní“ J vlnu. U sportovců se synkopou nebo srdeční zástavou, která je neobjasněna i po detailním vyšetření a vyloučení všech možných kardiologických příčin včetně neurokardiogenního mechanismu, pokud je na EKG přítomna ER v infero-laterálních svodech, je nutné uvažovat o možnosti IFK (6). Velmi důležitá je i anamnéza, zejména náhlá neobjasněná úmrtí v rodině a synkopy. Naopak indikace k invazivnímu elektrofyziologickému vyšetření je sporná, pro jeho nevyhovědnost. Další neinvazivní vyšetření jako alternans T vlny, pozdní potenciály či farmakologické provokační testy jsou rovněž sporné. Další cestou, jak určit rizikovou skupinu, se zdá genetická analýza.

## ZÁVĚR

IFK je onemocnění mladších jedinců (více postihuje muže). Incidence atak IFK pravděpodobně koreluje s výškou elevace J bodu. Dosud nejsou k dispozici data založená na přesném měření. Nevíme jak rozlišit „arytmogenní“ a „normální“ J vlnu. Exogenní klinické faktory a genetické abnormality nejsou dosud zcela objasněny. Výskyt náhlé smrti ve spánku poukazuje na důležitou roli parasymphatiku (1). V celkové populaci mladých lidí a sportovců je ER fyziologická a benigní odchylka EKG (6). Specifickou rizikovou skupinu patrně tvoří jedinci s genetickou variantou KCNJ8/KATP. V klinické praxi je vhodné zaměřením na jedince s nevysvětlitelnou synkopou či srdeční zástavou s EKG obrazem ER inferolaterálně. Máme vyhledávat v klinické praxi pacienty s ER, zejména sportovce a vyšetřovat je provokačními testy? Máme stratifikovat pacienty pomocí elektrofyziologického vyšetření? (indukce FK je sporná pro předpověď spontánních arytmií). Bude čekat tyto pacienty profylaktická implantace ICD? Potenciální indikací by byla asymptomatická J vlna na EKG s inducibilní fibrilací komor? Můžeme doufat, že tyto pacienty nepotká stejný osud jako pacienty s asymptomatickým syndromem Brugádových. Je třeba řešit následující hypotézy:

Syndrom časně repolarizace je vždy spojen s vyšším rizikem fibrilace komor.

Fibrilace komor s prominentní ER souvisí se vzácnou variantou KCNJ8/ KATP kanálu.

#### Zkratky

ATP	– antitachykardická stimulace
ER	– časná repolarizace
ICD	– implantabilní kardioverter defibrilátor
IFK	– idiopatická fibrilace komor
KES	– komorové extrasystoly
NSS	– náhlá srdeční smrt
PKT	– polymorfní komorová tachykardie

#### LITERATURA

1. **Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al.** Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. *N Engl J Med* 2008; 350: 2016–2023.
2. **Gussak I, Antzelevitch C.** Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000; 33: 299–309.
3. **YAN GX, Antzelevitch C.** Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1990; 93: 372–379.
4. **Shinohara T.** Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart rhythm* 2006; 3: 1082–1084.
5. **Hassaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al.** Characteristics of Recurrent Ventricular Fibrillation Associated With Inferolateral Early Repolarization. *JACC* 2009; 7: 612–619.
6. **Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchle H, et al.** Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *EHJ* 2010; 31: 243–259.
7. **Tikkanen JT, Anttonen O, Juntilla MJ, et al.** Long-Term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361: 2529–2537.
8. **Viskin S.** Idiopathic Ventricular Fibrillation „Le Syndrome d’Haissaguerre“ and the fear of J waves *JACC* 2009; 7: 620–622.
9. **Chen Q, Kirsch EG, Zhang D, et al.** Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296.
10. **Nam BG, Ho-Ko K, Kim J, et al.** Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *EHJ* 2010; 31: 330–339.
11. **Wang Y, Chen J, Joyner WR, et al.** Remodeling of Early-Phase Repolarization. *Circulation* 2006; 113: 1849–1856.
12. **Riera AR, Uchida AH, Schapachnik E, et al.** Early repolarization variant: epidemiological aspects, mechanism, and differential diagnosis. *Cardiol J* 2008; 15: 203.
13. **Potse M, Coronel R, Opthof T, et al.** The positive T wave. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007; 1: 164–167.
14. **James AF, Choisy SC, Hancox JC.** Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol* 2007; 94: 265–319.
15. **Haissaguerre M, Chatel S, Sacher F, et al.** Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 93–98.
16. **Alders M, Koopmann TT, Christians I, et al.** Haplotype-sharing analysis implicates chromosome 7q36 harboring DPPS in familial idiopathic ventricular fibrillation. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 468–476.
17. **Shu J, Zhu T, Yang L, et al.** ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. *J Electrocardiol* 2005; 38: 26–32.
18. **Di Grande A, Tabita V, Lizzio MM, et al.** Early repolarization syndrome and Brugada syndrome: is there any linkage. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 236–240.
19. **Yan GX, Antzelevitch C.** Cellular basis for the Brugada syndrome and the other mechanism of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 15: 1660–1666.

*Zvláštní poděkování patří MUDr. Pavlovi Henyšovi za grafickou úpravu obrázků, prof. MUDr. J. Šimonovi, DrSc. sr. a doc. MUDr. O. Mayerovi, PhD. za poskytnutí dat ze studie PILS II.*



## Česká lékařská společnost JEP

nabízí k pronájmu  
kancelářské prostory

Sokolská 31, Praha 2

Podrobnější informace na tel.:

224 266 217

606 624 165

## Přehledový článek

# Psychologická péče jako součást interdisciplinární přípravy pacienta k bariatrické operaci

<sup>1</sup>Jana Kubešová, <sup>2</sup>Michal Toběrný, <sup>3</sup>Eliška Kalinová

<sup>1</sup>Oddělení klinické psychologie Nemocnice na Homolce, Praha

<sup>2</sup>Oddělení všeobecné chirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>3</sup>Interna – obezitologická ambulance Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Bariatrická chirurgie se stala součástí léčby obezitologických pacientů Nemocnice Na Homolce od roku 2004. V posledních letech dochází k prohlubování spolupráce mezioborové. Součástí lékařského týmu se stává nejen chirurg, zdravotní sestra a anesteziolog, ale i internista, nutriční terapeut, psycholog a v indikovaných případech i psychiatr. Sdělení prezentuje přínos psychologa v bariatrickém týmu, popisuje možnosti a význam jeho psychologické intervence v období předoperačním i pooperačním. Sdělení je doplněno přehledem psychodiagnostických metod používaných při předoperačním psychodiagnostickém vyšetření pacienta a uvádí rizikové faktory, které by u pacienta mohly snížit účinnost bariatrické léčby obezity, jako je výskyt hlubší patologie v jídelním chování, osobnostní porucha, nízká pravděpodobnost pacientovi compliance po operaci a jiné. V případě psychologické kontraindikace, psycholog navrhuje postup psychotherapeutické, případně psychiatrické předoperační léčby.

**Klíčová slova:** obezita, bariatrická chirurgie, psychodiagnostické vyšetření, psychogenní záchvatovitě přejídání, syndrom nočního přejídání, kontinuální jení.

## SUMMARY

**Kubešová J, Toběrný M, Kalinová E. Psychological care as a complement of multidisciplinary medical approach to patients before bariatric surgery operation**

Bariatric surgery has complemented the medical care of patients with obesity at Hospital Na Homolce since 2004. Multidisciplinary cooperation becomes essential. The bariatric team consists not only of a surgeon, a nurse and an anaesthetist, but also an internist, a nutritionist, a psychologist, and possibly a psychiatrist. Our article brings contributions of the psychologist in the bariatric team, and describes the possibilities and importance of his psychological intervention and treatment, both preoperatively and postoperatively. The article offers a review of the methods used in the psychodiagnostic examination prior to surgery, and also mentions the risk factors, such as in cases of deeper pathology in eating behaviour, a personality disorder, low probability of the patient's postoperative compliance and so on, which can decrease the effectiveness of bariatric treatment. In cases where there is psychological contraindication for surgery, the psychologist should offer suitable psychotherapeutic or psychiatric alternative treatment.

**Key words:** obesity, bariatric surgery, psychodiagnostic examination, binge eating disorder, night-eating syndrome, grazing.

Ku.

Čas Lék čes 2011; 150: 240–243

## ÚVOD

Lékařská péče o obezitologické pacienty vždy zahrnovala léčbu mezioborovou, a to především z důvodu častého výskytu přidružených onemocnění (metabolická a endokrinní onemocnění, kardiovaskulární onemocnění, syndrom spánkové apnoe, vyšší incidence tumorů, infertilita, poruchy sexuálních funkcí apod.). Bariatrická chirurgie začíná do léčby obezity zasahovat od padesátých let 20. století (1). Na jejím rozvoji se od roku 1954 podíleli K. Kremen a J. Linner z USA, kteří publikovali práci o možném využití jejunoileálního bypassu. Ve stejné době v Gothenbergu ve Švédsku provedl

V. Henriksson resekci části tenkého střeva. Významný přínos přinesl také E. E. Mason z USA, který postupně v letech 1966–1980 experimentálně vyzkoušel a uvedl do klinické praxe metodu gastrického bypassu (1966), horizontální gastroplastiky (1971) a vertikální gastroplastiky (1980). První pokusy o neadjustabilní bandáž realizoval L. Wilkinson v USA (1978), později adjustabilní bandáž P. Frostell (1984) ve Švédsku a L. Kuzmak (1986) v USA. První bariatrický výkon v Čechách byl pravděpodobně proveden na počátku osmdesátých let ve Fakultní Thomayerově nemocnici skupinou MUDr. J. Sváčka a kol. Na I. chirurgické klinice v Praze začala od poloviny osmdesátých let operovat profesorka Marie Pešková vertikální gastroplastiku a neadjustabilní bandáž žaludku. Od té doby se postupně rozvíjela spolupráce obezitologů a chirurgů, převážně zásluhou profesora Jiřího Šonky, docenta Vojtěcha Hainera, profesorky Marie Peškové a dalších významných osobností.

V Nemocnici Na Homolce je bariatrická chirurgie rozvíjena od roku 2004, od té doby bylo odoperováno 261 pacientů. Nejčastěji prováděnými výkony byly minigastrický bypass (166) a sleeve gastrektomie (64), v menší míře adjustabilní gastrická

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

Mgr. Jana Kubešová  
Oddělení klinické psychologie Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 3, 150 30 Praha 5  
e-mail: jana.kubesova@homolka.cz

bandáž (31). V interdisciplinární péči o bariatrické pacienty vycházíme z publikovaných doporučení několika lékařských společností, např. European Association for the Study of Obesity (EASO), International Association for the Study of Obesity (IASO) a International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO), European Childhood Obesity Group (ECOG) a International Obesity Task Force (IOTF) (2–4). Výše zmíněná odborná doporučení přehledně popisují standardizovanou interdisciplinární péči o morbidně obézního pacienta, která zahrnuje spolupráci internisty, chirurga, anesteziologa, psychologa, nutričního dietologa, v indikovaných případech psychiatra, podle potřeby sociálního pracovníka.

Rozhodnutí k bariatrické operaci předchází komplexní interní vyšetření. Na základě zahraničních doporučení je k operaci možné indikovat pacienta ve věku 18–60 let s BMI přes 40 nebo s BMI 35–39,9 v přítomnosti komplikujících onemocnění, u kterých je výhled na jejich zlepšení po redukci váhy navozené operací a kde operační riziko nepřevyšuje rizika vyplývající z obezity. Dále též pacienty, u kterých selhaly neinvazivní pokusy o redukci váhy (2–4). Na základě klinických zkušeností s variabilní compliance pacientů v pooperačním období preferujeme předoperační observaci a konzervativní redukci váhy, a to i u pacientů, kteří udávají zkušenosti s opakovanými redukčními pokusy v minulosti. Hlavním důvodem je nejen snaha o ukotvení jídelních a režimových zvyklostí, ale i prohloubení vztahu a spolupráce mezi pacientem a bariatrickým týmem. V této fázi navazujeme spolupráci s klinickou psychologičkou a nutriční terapeutkou, pacienty opakovaně edukujeme a motivujeme. S cílem zredukovat množství intrahepatálního a intraabdominálního tuku, a tím minimalizovat perioperační a pooperační rizika dodržují pacienti těsně před výkonem nízkokalorickou dietu. Preferujeme dvoutýdenní nízkokalorickou dietu ve formě nutričně definované tekuté stravy s energetickým obsahem 600–800 kcal/den (5).

## PSYCHOLOGICKÁ PÉČE O BARIATRICKÉHO PACIENTA

Léčba obezity chirurgickou cestou vyžaduje intenzivní a dlouhodobou spolupráci pacienta s celým lékařským týmem. Od pacienta očekáváme nejen zodpovědnost v dodržování obecných pooperačních režimových a jídelních doporučení a spolehlivost v docházení na pravidelné kontroly po operaci, ale i upřímné referování o vlastním jídelním chování, aktivní sebeexploraci při sestavování vlastního jídelníčku, identifikaci potravin v jídelníčku, které jeho organismus intoleruje, a praktikování adekvátní pohybové aktivity. Psychologická péče o bariatrického pacienta je doplňkem v průběhu celého léčebného procesu (6, 7). Ve fázi předoperační zahrnuje psychodiagnostické vyšetření osobnosti a jídelních návyků pacienta, a psychologickou intervenci před operací (psychologické poradenství, psychoterapii). Ve fázi pooperační jde především o následnou psychologickou péči s cílem prohloubit adherenci pacienta k dodržování jídelních doporučení a psychologickou intervenci v případě psychické dekompenzace pacienta. Na základě dosavadních výzkumných studií a klinických zkušeností s bariatrickými pacienty je v zahraničí doporučováno vytvořit konkrétní postupy předoperační a pooperační péče o konkrétního pacienta s ohledem na rizikové faktory, které u něj byly psychologem před výkonem identifikovány, a zvýšit tak pravděpodobnost následného redukčního úspěchu (8).

## PŘEDOPERAČNÍ PSYCHOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Standardizace psychologického předoperačního vyšetření u pacientů před bariatrickou operací v České republice prozatím chybí. Vzhledem ke zvyšujícímu zájmu lékařů o spolu-

práci při léčbě obezitologických (bariatrických) pacientů a k nedostatku publikovaných empirických i klinických dat týkajících se této problematiky u českých pacientů, se NNH ve spolupráci s kolegy klinickými psychology z jiných bariatrických pracovišť v roce 2007 zasloužila o založení Psychologické sekce Obezitologické společnosti ČLS JEP (6, 9). Posláním bylo nejen standardizovat postup psychodiagnostického předoperačního vyšetření, ale i zmapovat možnosti psychologické léčby obezity a zahájit výzkumnou vědeckou činnost k prohloubení poznatků týkající se psychologických aspektů bariatrie a obezitologie v České republice. Současný postup psychologického předoperačního vyšetření je proto sestaven na základě zkušeností a doporučení ze zahraničí. Z publikovaných prací bych zmínila: doporučení užívaná v centrech „The Massachusetts General Hospital Weight Center“/ Harvard Medical School, Boston a „Boston Healthcare System“/ Boston University School of Medicine (dotazník „Boston structured interview for gastric bypass“) (10), dále doporučení užívaná v programu „Weight and Eating Disorders Program“/ University of Pennsylvania School of Medicine (dotazník Weight and Lifestyle Inventory – WALI) (11), dále doporučení z Montefiore Medical Center/ Albert Einstein College of Medicine v New Yorku (12) a doporučení pro předoperační vyšetření kandidátů na bariatrickou operaci vydané Americkou společností pro bariatrickou chirurgii v roce 2004 (13). Základním záměrem těchto doporučení je důkladné mapování výskytu jídelní patologie u žadatelů na bariatrický výkon. Nejčastěji se jedná o Emotional Eating (14) (emoční jedení, typické konzumací jídla v reakci na přítomnost specifických spouštěčů, kterými bývají konkrétní negativní i pozitivní emoce), dále Binge Eating Disorder BED (15) (psychogenní záchvatovitě přejídání, diagnostikováno v DSM IV jako porucha příjmu potravy, při které jedinec konzumuje nadměrné množství jídla, během krátkého časového úseku, s přítomným pocitem ztráty kontroly nad příjmem potravy) a Night Eating Syndrom NES (16) (syndrom nočního přejídání, porucha, která prozatím nebyla zařazena do mezinárodní klasifikace nemocí DSM IV, ale byla diagnostikována A. Stunkardem jako biobehaviorální porucha příjmu potravy spjatá s narušením cirkadiálního rytmu, u které pacienti konzumují nejméně 25 % denního příjmu kalorií po večeři a nebo v noci po probuzení). V zahraniční literatuře se u žadatelů na výkon setkáváme s výskytem NES v rozmezí 5–20 % (17), s BED v rozmezí 10–25 % (17) a s Emotional Eating v 38,7 % (14). Přítomnost BED i NES bývá u pacientů spjata s vyšším výskytem depresivní symptomatiky v prožívání (17). Z klinicky nově sledovaných symptomů spjatých s jídelní patologií bývá uváděn „Grazing“ (kontinuální jedení). Grazing jako porucha příjmu potravy typická kontinuální konzumací menšího množství potravy doprovázená negativním pocitem ztráty kontroly nad příjmem potravy. Nové zahraniční výzkumy přinášají zajímavou souvislost mezi předoperačním výskytem symptomů BED a jejich pooperační konverzí do symptomů imponujících jako grazing (18, 19).

## Soubor psychodiagnostických metod

V NNH používáme k psychologickému předoperačnímu vyšetření několik psychodiagnostických metod. Základem vyšetření je polostrukturovaný rozhovor vytvořený v roce 2008 Psychologickou sekcí Obezitologické společnosti ČLS JEP, který byl inspirován nejen klinickou zkušeností s obézními českými pacienty, ale i výše zmíněnými zahraničními publikacemi (10–13). Polostrukturovaný rozhovor je zaměřen na klíčové oblasti:

1. psychosociální parametry (aktuální zmapování vztahového systému a rodinného zázemí pacienta),
2. anamnéza zdravotního stavu (compliance pacienta při léčbě v minulosti, současný zdravotní stav),
3. rodinná a osobní anamnéza hmotnosti,
4. jídelní chování (popis současného jídelního chování včetně screeningu patologie v jídelním chování v minulosti – jídelníček, jídelní preference, jídelní návyky, abúzus alkoholu,

změny v jídelním chování při stresu, výskyt emočního jedení, mentální bulimie, BED, NES, grazing, dále zkušenosti s dietami a pohybovou aktivitou aj.),

5. znalosti morbidní obezity a motivace k bariatrické intervenci (porozumění principu operace, rizikům operace a pooperačnímu režimu, motivace pacienta k operaci a jeho očekávání),

6. životní situace (psychiatrická a psychoterapeutická anamnéza, suicidální ideace, aktuální stresory v životě aj.).

Rozhovor a klinické pozorování pacienta by však nebylo k posouzení duševního stavu pacienta dostačující. Dle zahraniční literatury až 45 % pacientů má tendenci informace o sobě podávat zkresleně (20), což můžeme interpretovat jako pacientovu vědomou disimulaci obtíží s cílem snížit riziko psychologické kontraindikace k operaci, nebo jako pacientovo nevědomě zkreslené vnímání reality, sebeobrazu a vlastního jídelního chování způsobené zvýšeným užíváním obranných mechanismů „popření“ a „disociace“ v prožívání u obézní populace (12). Použitím dotazníkových a projektivních metod proto doplníme informace o aktuálním duševním stavu pacienta, o přítomnosti duševní či osobnostní psychopatologie (o schopnosti sebereflexe a možnosti simulace, disimulace či agravace obtíží pacienta při vyšetření), o poruchách v jídelním chování (mentální bulimie, BED, NES, grazing) a o kvalitě života pacienta. Z psychodiagnostických metod v NNH užíváme Dotazník jídelních zvyklostí (Stunkard AJ, et al.), graf vývoje váhy, Beckův dotazník depresivity (Beck Depression Inventory BDI-II), Symptom Checklist 90 (SCL-90), Inventář stylů osobnosti a poruch osobnosti (PSSI), dotazník kvality života pro obézní populaci (QWLQOL a WRSM). Fakultativně je psychologické vyšetření doplněno o Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2), Rorschachův test (ROR), Tematicko-apercepční test (TAT) a další neuropsychologické metody s cílem diagnostikovat hlubší osobnostní poruchu, závažnější psychopatologii či organicitu. Dle zahraničních doporučení jsou z řad kandidátů na výkon vyloučeni pacienti s vážnou neléčenou psychopatologií, s hlubší depresivní poruchou, alkoholovou a drogovou závislostí, s mentální bulimií, se suicidálními ideacemi a sebepoškozováním, pacienti ve floridní fázi psychotického onemocnění, případně pacienti s těžkou kognitivní poruchou, která by vážně narušila schopnost pacienta dodržet pooperační režim (21, 22). Pokud však pacient zahájí psychologem doporučené léčení a jeho duševní stav se stabilizuje, je možné v odstupu času individuálně indikaci k operaci přehodnotit (21). V případě pochybností týkajících se schopnosti dodržet pooperační jídelní režim, je vhodné operaci odložit a pacienta sledovat v rámci předoperační redukce (12). Bližší popis psychodiagnostického předoperačního vyšetření by nyní přesahoval možnosti dnešního sdělení, ale je plánován k publikaci v rámci připravovaných českých Guidelines Psychologickou sekci Obezitologické společnosti ČLS JEP.

### Význam psychologického předoperačního vyšetření

Závěr psychologického vyšetření by měl lékařskému týmu přispět k odpovědím na několik otázek:

1. Jaký je duševní stav pacienta, jaké jsou jeho aktuální stresové zátěže (13)?
2. Jaké jsou rizikové faktory pro chirurgickou léčbu obezity u konkrétního pacienta (11)?
3. Je obézní pacient z psychologického hlediska aktuálně vhodný kandidát na léčbu obezity chirurgickou metodou (21)?
4. Jaký typ výkonu může být u pacienta účinný? Jaký typ chirurgického výkonu by psycholog na základě výsledku psychologického vyšetření doporučil?
5. Jaká je pravděpodobnost pooperační compliance pacienta s lékařským týmem? Je pacient schopen adherence v pooperačním dodržování jídelního a pohybového režimu (12)?
6. V jaké oblasti může obézní pacient profitovat z předoperační psychologické péče (21)?

7. V jaké oblasti může obézní pacient profitovat z pooperační psychologické péče (21)?

8. Je pacient aktuálně dostatečně psychicky stabilizovaný a informovaný o možnosti přechodné psychické dekompenzace či emoční krize po operaci a je uvědomělý v takové situaci vyhledat psychologickou pomoc (13)?

9. Je pacient schopen tolerovat stres spojený s chirurgickým výkonem (12)?

10. Jaká je doporučená léčba obezity pro pacienta aktuálně kontraindikovaného k chirurgické léčbě obezity? (Psychoterapeutická léčba, psychiatrická, ambulantní, stacionární, hospitalizace aj.) (21).

## PSYCHOLOGICKÁ INTERVENCE JAKO PŘÍPRAVA PACIENTA K OPERACI

Dostupnost psychologické péče před realizací bariatrické operace může mít pro obézního pacienta významný přínos. Dle našich klinických zkušeností s českými pacienty se shodujeme s výsledky švýcarské empirické studie z roku 2010, která potvrdila význam interdisciplinární péče o bariatrické pacienty. Po 8 letech od operace gastrického bypassu byla u pacientů s vyšším počtem předoperačních psychologických konzultací prokázána statisticky významně vyšší pooperační redukční úspěšnost. Předoperační psychologická péče v této studii zahrnovala nejen předoperační psychodiagnostické posouzení psychického stavu pacienta a jeho jídelních návyků, ale i psychoedukace a psychologická podpůrná péče a příprava pacienta k adaptaci na nový životní styl (23).

Psychologická příprava k operaci může být v horizontu krátkodobém, střednědobém i dlouhodobém. Její hlavní přínosy shrnujeme takto:

1. psychoedukační (orientace v možných postupech léčby obezity, hlubší porozumění principu operace a konkrétním nezbytným změnám v životě pacienta, případně důsledkům pro celou rodinu, orientace ve změnách v jídelním a pohybovém chování apod.) (22),
2. motivační (pojmenování redukčních očekávání, prohloubení motivace k redukci, práce s reálnými cíli, facilitace rozhodnutí o volbě léčby obezity, prohloubení důvěry k lékařskému týmu apod.),
3. podpůrná (pojmenování klíčových obav a pochybností pacienta, práce se stresem, psychologická podpůrná péče),
4. redukční (využití kognitivně behaviorální psychoterapie pro usnadnění předoperačního redukčního režimu – využitím behaviorálních technik (sebeopozorování a identifikace spouštěčů jídelního chování, aktivní kontroly podnětů, techniky sebezposilování, kontroly aktu jedení aj.) a kognitivních technik (identifikace automatických nevhodných myšlenkových schémat, porozumění souvislosti mezi myšlením, emocemi a jídelním chováním aj.)) (23),
5. přípravná (psychologická příprava na stres spojený s operačním zákrokem, nácvik relaxačních technik, psychologická podpůrná péče, navázání důvěry před operací s příslibem konziliární návštěvy po operaci pro poskytnutí krizové intervence či psychické podpory),
6. psychoterapeutická (zmírnění či vyléčení rizikových symptomů týkajících se patologie jídelního chování využitím kognitivně behaviorální psychoterapie (11, 24, 25), případně jiných psychoterapeutických přístupů jako psychoanalytické psychoterapie (26), hlubinně dynamické psychoterapie (27), logoterapie a existenciální analýzy (28), rodinné psychoterapie (29)).

Součástí psychologické přípravy pacienta k operaci je nezbytné navázat spolupráci s jiným zdravotnickým zařízením, např. s psychiatrií, s rodinnými poradnami nebo s odbornými psychoterapeutickými centry. Jedná se především o pacienty nemocné mentální bulimií, s poruchou osobnosti, s hlubší depresivní poruchou či s projevy jiné akutní psychické dekompenzace.

## NÁSLEDNÁ PSYCHOLOGICKÁ PÉČE

Význam dostupné psychologické péče po operaci spočívá v usnadnění adaptace na nový životní styl. Psycholog pomáhá pacientovi pojmenovat jeho obavy spjaté s pooperačním režimem, hledat a utvářet nové životní, jídelní i pohybové návyky, prohlubuje jeho motivaci k redukci, adherenci k dodržování doporučeného pooperačního jídelního režimu a posiluje jeho celkovou compliance s léčbou. Psycholog utváří s pacientem důvěrný terapeutický vztah, poskytuje mu psychologickou podporu a povzbuzení a posiluje jeho odvalu v případech zdravotních i psychických problémů lékařský tým kontaktovat (11, 12). V ideálním případě pacient vyhledá psychologickou péči včas, již při prvních příznacích stresu, a tím předejde rozvoji hlubší psychopatologie v prožívání, např. hlubší deprese, která pak bývá u pacientů s obezitou velmi často spjatá s prohlubujícími patologií v jídelním chování.

## ZÁVĚR

Psychologická péče o bariatrického pacienta je poskytována nejen v období předoperačním, ale i pooperačním. Jako součást mezioborové péče zvyšuje efektivitu chirurgické léčby obezity. Mezioborovou spoluprací je proto možné vnímat i jako jedno z důležitých kritérií kvality poskytované péče na bariatrickém pracovišti.

### Zkratky

BDI-II	– Beck Depression Inventory
BED	– Binge Eating Disorder
BMI	– body mass index
DSM IV	– Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch
EASO	– European Association for the Study of Obesity
ECOG	– European Childhood Obesity Group
IASO	– International Association for the Study of Obesity
IFSO	– International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders
IOTF	– International Obesity Task Force
MMPI-2	– Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2
NES	– Night Eating Syndrom
NNH	– Nemocnice Na Homolce
PSSI	– Inventář stylů osobnosti a poruch osobnosti
QWLQOL a WRSM	– dotazníky kvality života pro obézní populaci
ROR	– Rorschachův test
SCL-90	– Symptom Checklist 90
TAT	– tematicko-apercepční test
WALI	– Weight and Lifestyle Inventory

## LITERATURA

- Fried M.** Bariatrická chirurgie-historie a současnost I. část. Mini-invasivní chirurgie a endoskopie 2005; 1: 9–13.
- Melissas J.** IFSO Guidelines for Safety, Quality, and Excellence in Bariatric Surgery. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders, 2007; [http://www.eac.bs.com/eacbs\\_files/sqe\\_guidelines/ifso\\_guidelines\\_for\\_sqe\\_in\\_bariatric\\_surgery.pdf](http://www.eac.bs.com/eacbs_files/sqe_guidelines/ifso_guidelines_for_sqe_in_bariatric_surgery.pdf)
- Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al.** Interdisciplinary European Guidelines on Surgery of Severe Obesity. Obesity Facts 2008; 1: 52–59.
- Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al.** Interdisciplinární evropská doporučení pro chirurgickou léčbu těžké obezity; [http://www.obesitas.cz/download/doporučení\\_lecba\\_tezke\\_obezity.pdf](http://www.obesitas.cz/download/doporučení_lecba_tezke_obezity.pdf)
- Edholm D, Kullberg J, Haenni A, et al.** Preoperative 4-Week Low-Calorie Diet Reduces Liver Volume and Intrahepatic Fat, and Facilitates Laparoscopic Gastric Bypasses in Morbidly Obese. Obes Sur 2010; published on line 22 December.
- Kubešová J.** Možnosti spolupráce s psychologem v bariatrii. Medical Tribune 2009; 25 (V): B5.
- Šporcrová I, Jeřábek J, Kubešová J.** Možnosti práce psychologů, podílejících se na řešení obezity formou bariatrické intervence. E-psychologie 2009; 3(1): 43–47; [http://e-psycholog.eu/pdf/sporcrova\\_et al.pdf](http://e-psycholog.eu/pdf/sporcrova_et al.pdf)
- Greenberg I, Perna F, Kaplan M, et al.** Behavioral and Psychological Factors in the Assessment and Treatment of Obesity Surgery Patients. Obes Res 2005; 13: 244–249.
- Psychologická sekce Obezitologické společnosti ČLS JEP** – [http://www.obesitas.cz/?pg=psychologicka\\_sekce](http://www.obesitas.cz/?pg=psychologicka_sekce)
- Sogg S, Mori DL.** The Boston interview for gastric bypass: determining the psychological suitability of surgical candidates. Obes Surg 2004; 14: 370–380.
- Wadden TA, Sarwer DB.** Behavioral Assessment of Candidates for Bariatric Surgery: a Patient Oriented Approach. Surg Obes Relat Dis 2006; 2: 171–179.
- Glinski J., Wetzler S., Goodman E.:** The Psychology of Gastric Bypass Surgery. Obes Surg 2001; 11: 581–588.
- LeMont D, Moorehead MK, Parish MS, et al.** Suggestions for the Pre-Surgical Psychological Assessment of Bariatric Surgery Candidates. American Society 2004; <http://www.asbs.org/html/pdf/PsychPreSurgicalAssessment.pdf>
- Guerdjikova IA, West-Smith L, McElroy LS, et al.** Emotional Eating and Emotional Eating Alternatives in Subjects Bariatric Surgery. Obes Surg 2007; 17: 1091–1096.
- Williamson DA, Martin CK, Stewart T.** Psychological aspects of eating disorders. Best Practise & Research Clinical Gastroenterology 2004; 18: 1073–1088.
- Stunkard AJ, Allison KC, Geliebter A, et al.** Development of criteria for a diagnosis: lessons from the night eating syndrome. Comp Psychiatry 2009; 50: 391–399.
- Wadden TA, Sarwer DB, Fabricatore AN, et al.** Psychosocial and Behavioral Status of Patients Undergoing Bariatric Surgery: What to Expect Before and After Surgery. Med Clin N Am 2007; 91: 451–469.
- Saunders R.** Grazing: a high risk behavior. Obes Surg 2004; 14: 98–102.
- Kravarová E, Slabá Š, Svačina Š.** Poruchy příjmu potravy u obézních – problematika psychiatrická, nebo interní? Vnitř Lék 2010; 56: 1093–1095.
- Boutacoff LI, Thompson J, Rupp WM, et al.** Using MMPI-2 test to stratify bariatric surgery candidates into meaningful subgroups. Unpublished monograph. In: Diane LeMont et al. Suggestionas for the Pre-Surgical Psychological Assessment of Bariatric Surgery Candidates. American Society 2004; <http://www.asbs.org/html/pdf/PsychPreSurgicalAssessment.pdf>
- Elder KA, Wolfe BM.** Bariatric Surgery: A Review of Procedures and Outcomes. Gastroenterology 2007; 132: 2253–2271.
- Kalarchian MA, Marcus MD.** Management of the Bariatric Surgery Patient: Is There a Role for the Cognitive Behavior Therapist? Cognitive and Behavioral Practice 2003; 10: 112–119.
- Kruseman M, Leimgruber A, Zumbach F, et al.** Dietary, Weight, and Psychological Changes among Patients with Obesity, 8 Years after Gastric Bypass. Journal of American Dietetic Association 2010; 110(4): 527–534.
- Málková I.** Kognitivně behaviorální přístup k léčbě obezity. In: Hainer V, et al. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada Publishing 2004; 215–236.
- Krch FD.** Poruchy příjmu potravy. Praha: Grada Publishing 2005.
- Kocourková J.** Mentální anorexie a mentální bulimie v dětství a dospívání. Praha: Galén 1997.
- Poněšický J.** Neurózy, psychosomatická onemocnění a psychoterapie. Praha: Triton 1999.
- Wagenknecht M.** Úloha psychologické péče při léčbě obezity. In: Hainer V, et al. Základy klinické obezitologie. Praha: Grada 2004; 241–257.
- Chvála V, Trapková L.** Poruchy příjmu potravy z hlediska rodinného systému. Česká a slovenská psychiatrie 1998; 94: 252–262.

# Minimálně invazivní výkony v cévní chirurgii

Petr Štádler, Petr Šedivý, Libor Dvořáček, Marek Šlais, Petr Vitásek,  
Khaled El Samman, Pavel Matouš

Oddělení cévní chirurgie, Robotické centrum, Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Minimálně invazivní operace představují atraktivní alternativu ve srovnání s klasickými chirurgickými přístupy a u pacientů jsou oblíbeny, zvláště z důvodu příznivého kosmetického efektu. K minimalizaci operačních vstupů dochází řadu let i v cévní chirurgii, která se inspirovala chirurgií všeobecnou. Kromě klasických laparoskopických technik se nejčastěji setkáváme s endovaskulární léčbou výdutí břišní a hrudní aorty a nejnověji i s roboticky asistovanými operacemi v oblasti břišní aorty a pánevních tepen. Miniinvazivní chirurgické zákroky mají i další přednosti, ke kterým patří šetrnější preparace tkání, redukce pooperační bolesti, zkrácení doby pobytu na jednotce intenzivní péče i v nemocnici, časnější návrat k běžnému životu a v konečném důsledku i snížení celkových nákladů na léčbu.

**Klíčová slova:** minimálně invazivní operace, laparoskopické techniky, endovaskulární léčba, roboticky asistované cévní operace.

## SUMMARY

**Štádler P, Šedivý P, Dvořáček L, Šlais M, Vitásek P, El Samman K, Matouš P. Minimally invasive operations in vascular surgery**

Minimally invasive surgery provides an attractive alternative compared with conventional surgical approaches and is popular with patients, particularly because of its favourable cosmetic results. Vascular surgery has taken its inspiration from general surgery and, over the past few years, has also been reducing the invasiveness of its operating methods. In addition to traditional laparoscopic techniques, we most frequently encounter the endovascular treatment of aneurysms of the thoracic and abdominal aorta and, most recently, robot-assisted surgery in the area of the abdominal aorta and pelvic arteries. Minimally invasive surgical interventions also have other advantages, including less operative trauma, a reduction in post-operative pain, shorter periods spent in the intensive care unit and overall hospitalization times, an earlier return to normal life and, finally, a reduction in total treatment costs.

**Key words:** minimally invasive operations, laparoscopic techniques, endovascular therapy, robot-assisted vascular surgery.

Št.

Čas Lék čes 2011; 150: 244–249

## ÚVOD

První historické zmínky o léčení cévních chorob pocházejí ze starověkého Egypta a týkají se převážně ošetřování raného krvácení. Řecký chirurg Antyllus ve 2. století našeho letopočtu provedl první racionální zaznamenaný chirurgický zákrok, když podvázal přívodnou a odvodnou tepnu, otevřel vak tepenné výdutě, odstranil tromby a dutinu tamponoval (1). Po dlouhém období temného starověku a středověku byla prvním skutečně rekonstrukčním výkonem v cévní chirurgii až endoaneurysmorhafie Rudolpha Matase (1860–1957) v roce 1888. Možnosti zobrazení a vyšetření anatomických, a tedy i cévních struktur umožnil vynález paprsků X v roce 1895 Röntgenem (1845–1923). Rekonstrukce nativního tepenného řečiště byly umožněny díky rozvoji techniky šití cévní anastomózy. Od poloviny šedesátých let 20. století Edwards, DeBakey a Szilágyi na svých pracovištích experimentovali s nylonem, teflonem, orlonem a portisanem a uvedli do používání umělou cévní protézu. Cévní protézy se postupně zdokonalovaly, ale k léčení rizikových a pro klasickou operaci neúspěšných pacientů bylo zapotřebí jiné spolehlivé metody, která

by umožnila vyhnout se velkému operačnímu přístupu a s ním spojené zátěži.

## LAPAROSKOPICKÁ LÉČBA

Laparoskopická chirurgie se začínala rozvíjet od roku 1901, kdy byla provedena první laparoskopie na zvířeti. Laparoskopické techniky, které se velice rychle uplatnily ve všeobecné chirurgii, ovlivnily s určitým zpožděním i chirurgii cévní. Hlavním důvodem byla technická obtížnost cévní anastomózy, která vedla k váhavému přijetí laparoskopických přístupů cévními chirurgy. Vzhledem k jednoznačným přednostem miniinvazivních přístupů, mezi které patří redukce pooperační bolesti, časnější návrat k běžnému životu a snížení celkových nákladů na léčbu, se nakonec laparoskopie uplatňuje i v cévní chirurgii. Laparoskopické techniky zahrnují plně laparoskopické výkony, kdy je preparace i anastomóza provedena laparoskopicky, a laparoskopicky asistované zákroky, které zahrnují rukou asistované laparoskopie (speciálním vstupem pro nedominantní ruku je ulehčena vlastní laparoskopická operace), a laparoskopicky asistované výkony (laparoskopická preparace je kombinovaná s minilaparotomií s konvenčně provedenou cévní anastomózou).

Zkušenosti s laparoskopickými výkony na aortě začaly v roce 1993 (Dion), který provedl první laparoskopicky asistovaný aortobifemorální bypass (2). První úspěšná laparoskopická resekce výdutě břišní aorty byla pak provedena v roce 2001 (Dion). V České republice byla první laparoskopická iliakofemo-

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Petr Štádler, Ph.D.  
Oddělení cévní chirurgie Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: petr.stadler@homolka.cz



rální rekonstrukce provedena v roce 1997 (Dostalík) a první laparoskopická resekce výdutě břišní aorty v roce 2005 (Štádlér).

## LAPAROSKOPICKÁ CÉVNÍ CHIRURGIE

Všechny typy laparoskopických cévních rekonstrukcí jsou prováděny v pneumoperitoneu, kdy je intraabdominální tlak udržován na hodnotě 12–15 torrů. Při torakoskopii je tlak v hrudníku udržován na hodnotách kolem 6 torrů.

Kromě běžného laparoskopického instrumentária jsou použity speciální cévní laparoskopické nástroje, mezi které patří cévní svorky, raspatorium, háček na dotahování stehů anastomózy, endoskopický skalpel, endoskopické jehelce a další. Mezi základní přístupy patří transperitoneální, retroperitoneální, transperitoneo-retroperitoneální nebo nejnověji modifikovaný transperitoneální přístup (3).

Tab. 1. Soubor pacientů po laparoskopické cévní operaci

	2003–2005	6–12/2010
počet	53	10
věk	54 (34–71)	63 (52–71)
muži	38	7
ženy	14	3
hmotnost (kg)	75 (50–102)	79,5 (69–88)
ICHS	25 %	25 %
HN	35 %	50 %
DM	75 %	25 %
COPD	75 %	75 %

ICHS – ischemická choroba srdeční, HN – hypertenze, DM – diabetes mellitus, COPD – chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální

Tab. 3. Peroperační a pooperační sledování

	2003–2005	6–12/2010
počet výkonů	53	10
svorka (min)	69 (35–150)	61 (48–90)
čas operace (min)	259 (150–420)	213 (170–250)
JIP (dny)	1,9 (1–7)	2 (1–4)
hospitalizace (dny)	6,6 (3–21)	6,7 (6–8)
běžná dieta (dny)	2,6 (2–5)	2,3 (2–4)
morbidity	7,7 %	10 %
mortalita	0	0
krevní ztráta (ml)	395 (50–1500)	1020 (100–6500)
konverze	5 (9,6 %)	2 (20 %)
průchodnost	100 %	100 %

Vlastní prezentovaný soubor pacientů v letech 2003–2006 zahrnuje 53 pacientů a od června 2010 dosud pak dalších 10 pacientů operovaných laparoskopicky (tab. 1).

Provedli jsme celkem 35 aortofemorálních, 24 iliofemorálních rekonstrukcí, dvě resekce výdutě břišní aorty (AAA) a dvě endarterektomie aorty (tab. 2).

Z pacientů indikovaných k této metodě jsme vyřadili pacienty, u kterých je možné endovaskulární řešení, dále pak pacienty s vysokým ASA > III (významné riziko kardiální insuficience při naložení svorky na aortu) a respirační insuficience dané kapnoperitoneem a s ním spojeným útlakem nitrohrudních orgánů. Z dalších kritérií vylučujících tuto metodu jsou předchozí chirurgický výkon na aortoiliackém řečišti, stav po intraabdominálním krvácení, těžká kalcifikace aorty (porcelánová aorta) a morbidní obezita.

Tab. 2. Typy laparoskopických cévních operací

	2003–2005	6–12/2010
IF	15	9
AUF	18	1
ABF	16	0
AAA	2	0
EAA	2	0
celkem	53	10

IF – iliofemorální rekonstrukce, AUF – jednostranná aortofemorální rekonstrukce, ABF – oboustranná aortofemorální rekonstrukce, AAA – resekce výdutě břišní aorty, EAA – endarterektomie aorty

V souboru celkem 63 výkonů, které jsou rozděleny časově a s ohledem na dva různé operátory, jsou sledované parametry srovnatelné (tab. 3). Rozdílné krevní ztráty a počet konverzí je dán komplikací v průběhu jednoho výkonu, kdy došlo k poranění pánevní žíly, které bylo úspěšně ošetřeno.

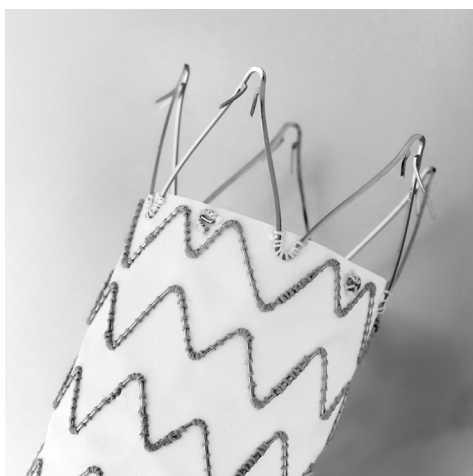
Výsledky souboru 63 operací korespondují s celosvětovými výsledky publikovanými v poslední době (4, 5). Poukazují na miniinvazivitu laparoskopických výkonů a nadále se u tohoto typu výkonů potvrzuje hledisko learning curve a potřeba jejich soustředění na pracoviště a chirurgy se zkušenostmi jak ve všeobecné laparoskopii, tak v cévní chirurgii, zejména při řešení komplikací.

## ENDOVASKULÁRNÍ LÉČBA

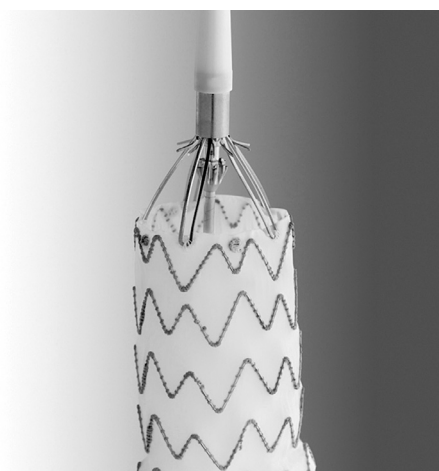
Sven-Ivar Seldinger (1921–1998) v roce 1953 vymyslel metodu atraumatického zavádění katetru do cévy po vodiči, která poprvé umožnila zobrazení řečiště pomocí vstříku kontrastní látky. Tímto vynálezem začal rozkvět intervenční radiologie. Charles Dotter (1920–1985) počátkem šedesátých let nejprve úspěšně dilatoval pomocí konického katétru ateroskleroticky zúženou tepnu a později začal do tepen zavádět spirály za účelem remodelace lumina tepny. Různě tvarované drátěné výstuže dokázaly udržet lumen tepny průchodné. Bylo možné je komprimovat do zaváděcího katétru, zavést na místo určení a tam uvolnit. Tyto výstuže byly nazvány stenty podle dentisty Charlese Stenta (1807–1885), jenž podobně používal k napínání kožních transplantátů. Díky tvarové paměti se dokázaly po uvolnění v tepně rozepnout a přitlačit proti stěnam cévy. Odtud už byl jen krůček k nápadu připevnit na povrch stentu cévní protézu, která by po uvolnění v tepně a rozvinutí krevním tlakem vytvořila intraluminální protetikou trubici. První podobné pokusy provedli Balko, Yoshioka a Lawrence, kteří zavedli protézou potahované stenty. Následně, na dvou nezávislých pracovištích, Volodos v Kyjevě (1986) a Parodi v Buenos Aires (1990) zdokonalili postup endovaskulární léčby aneurysmat pomocí kompozitního materiálu, který poprvé nazvali stentgraftem (SG). Parodi použil jako nosič protézy balonem expandovaný Palmazův stent, nejprve jako kotvení proximální části, takže protéza volně vlála v lumen aorty, a později i jako kotvení distální části. V dalším vývoji stentgraftu se ale podstatně více uplatnila koncepce samoexpandibilního stentu, konstruovaného Gianturcem (1905–1995) a Röschem (1925). Výrobě a dalšímu vývoji stentgraftů se věnuje mnoho renomovaných firem.

## STENTGRAFTY V CÉVNÍ CHIRURGII

V posledních 15 letech došlo k mohutnému rozvoji léčení arteriálních onemocnění pomocí stentgraftů. Endovaskulární léčba totiž představuje atraktivní alternativu klasické otevřené operace s výrazně nižší krátkodobou morbiditou a mortalitou. To je zejména významné pro dnešní stárnoucí a významně



Obr. 1. Hrdlo stentgraftu s transrenálním kotvením a zpětnými háčky



Obr. 2. Hrdlo stentgraftu se definitivně uvolní a zakotví do krčku až po ověření jeho správné polohy

polymorbidní populaci (6). Mezi choroby indikované k endovaskulární léčbě patří v oblasti hrudní aorty pravá i falešná aneurysmata, traumatické transekce, disekce a akutní intramurální hematomy. V oblasti subrenální aorty a pánevních tepen jsou to zejména aneurysmatické dilatace, ale také falešné výdutě infekčního původu.

Původní koncepce tubulárního aortálního stentgraftu je nyní používána zejména v hrudní aortě. Do břišní oblasti se nejčastěji zavádí stentgraft bifurkační. Při neprostupnosti jedné z pánevních tepen, při výrazném vinutí a těsných stenózách pánevního řečiště nebo při urgentním zavádění stentgraftu do prasklé AAA je možno zavést stentgraft aortouniliakální, krevní přítok pro druhostrannou končetinu je zajištěn pomocí extraanatomického zkříženého bypassu femoro-femorálního nebo ilio-femorálního, který umožňuje zpětné plnění druhostranné zevní a vnitřní pánevní tepny (7). Přítomnost extraanatomického bypassu ovšem přináší určité nevýhody rizika zalomení protězy v anastomózách, infekce v operačních ranách v třísele a trombózy zkříženého bypassu. Bifurkační SG tyto situace řeší nebo jim předchází. Starší generace stentgraftů měla subrenální kotvení, které vyžadovalo nejméně 1,5 cm dlouhou tzv. kotvicí zónu. Kotvení SG k vnitřnímu povrchu tepny je částečně zajištěno vzlakem samoexpandibilní kovové kostry, ale zejména radiálně působícím vlastním krevním tlakem. Novější generace s transrenálním kotvením, kde úplet protězy dolehne těsně pod ústím renálních tepen a pevnost spojení s cévní stěnou je zajištěna nekrytým hrdlem stentu přes ústí renálních tepen a nad nimi, umožňuje kotvení do krátkých a nepravidelných subrenálních krčků. Kotvicí úseky

hrdla stentgraftu se do tepny nevhodí, jsou tedy spojeny nedokonale. Kotvicím mechanismem je zejména krevní tlak a v menší míře i radiální síla vlastního stentu, podpořená většinou u proximálního hrdla zpětnými háčky, které brání distálnímu posunu stentgraftu, tzv. migraci (obr. 1). Výsledná délka a větvení stentgraftu se nastaví až uvnitř tepen skládáním z jednotlivých modulů. Navíc mají nejnovější stentgrafty možnost řízeného kotvení a repositionování hrdla již rozvinutého stentgraftu (obr. 2).

## POSTUP IMPLANTACE STENTGRAFTU

Implantace stentgraftu se může provádět v celkové, spinální nebo lokální anestezii. Vzhledem k vysokému věku pacientů a početnosti vedlejších závažných diagnóz je nejčastěji používána anestezie spinální. Pacient je připraven stejně jako na klasickou laparotomickou operaci, protože riziko případného technického neúspěchu při zavádění a vynucenou konverzi na otevřený výkon nelze zcela vyloučit. Přístupovými tepnami pro implantaci SG jsou jedna nebo obě arteria femoralis communis, v případě jejich nedostatečného průsvitu je možné použít arteria iliaca communis nebo arteria iliaca externa. V technicky mimořádně složitých případech je možné použít i tepnu axilární. Výkon se provádí na rentgenovém stole pod fluoroskopickou kontrolou.

Cílem výkonu by mělo být vyřazení celého aneurysmaticky změněného úseku aorty. K zachycení stentgraftu v tepně je nutné využít zdravou nerozšířenou část tepny nad výdutí, tzv. krček. V hrudní aortě, začíná-li postižení těsně za levou arteria subclavia, je nutné tuto kotvicí zónu hledat až v místě odstupů větví oblouku a překryté větve předem přemostit pomocí intratorakálních nebo extratorakálních bypassů. Překrytí samotné a. subclavia sinistra většinou k ischemii levé paže nevede (8). Maximální průměr aorty, do kterého lze hrudní stentgraft zakotvit, je 44 mm.

V abdominální oblasti je kotvicí zóna typicky v subrenálním úseku aorty, který bývá po dlouhou dobu patologickou dilatací nepostižený. Průměry sériově vyráběných stentgraftů umožňují kotvení v proximálním krčku od vnitřního průměru 19 mm do 32 mm. Distální kotvení nožiček běžnými průměry je možné od 8 mm do 19 mm, a díky zvláštnímu rozšířenému zakončení některých extenzí („flared“, „bell bottom“) je kotvení zajištěno až do 25 mm vnitřní šíře pánevních tepen.

Tepenné větve, které ústí do úseku překrytého stentgraftem, je někdy nutné uzavřít pomocí embolizačního materiálu, aby se předešlo zpětnému přítoku krve do vaku výdutě, označovaného jako endoleak II. typu (9). Endoleak I. typu znamená netěsnost proximálního nebo distálního hrdla stentgraftu, endoleak III. typu netěsnost ve spojení jednotlivých komponent. Výjimečně docházelo u starších výrobků k prosakování úpletu protězy (endoleak IV. typu). Jen velmi vzácně dochází k endotenzi, kdy se endoleak nedá prokázat, ale přesto narůstá tlak ve vaku výdutě, která se pozvolna zvětšuje. Aneurysmata vyloučená ze systémové cirkulace se po implantaci SG obvykle zmenšují, a to tím ochotněji, čím menší je jejich průměr v době operace. Vak výdutě není po výkonu díky stentgraftu vystaven krevnímu tlaku, riziko ruptury a krvácení je tedy minimalizováno, a to i v případě, že se výduť po operaci nezmenšuje.

Vzhledem k tomu, že přístupovými operačními ranami jsou obvykle dvě malé incize v tříselech, je doba pobytu na intenzivním lůžku omezena na jeden pooperační den a pacient je schopný propuštění do ambulantní péče obvykle od 5. až 7. pooperačního dne. První kontrola správné polohy stentgraftu se provádí CT angiografií za několik dní po implantaci. Ambulantní kontroly se běžně provádějí v intervalu 1, 3, 6 a 12 měsíců, poté jednou ročně. Pro kontroly stentgraftu v abdominální pozici stačí sonografie, v hrudní pozici je zapotřebí CT.

## ROBOTIKA V CÉVNÍ CHIRURGIÍ

Robotická chirurgie představuje provádění operací s využitím počítačem řízeného robotického systému. Tato technika nevyžaduje přímý mechanický kontakt operátora s pacientem. Robotický systém umožňuje výrazně zlepšit přesnost, eliminovat třes rukou, pomocí 3D vjemu zajistit dokonalý obraz operačního pole, minimalizovat invazivitu při zachování maximální efektivity, snižovat rozsah operačního traumatu a v cévní chirurgii může významně ulehčit provedení vlastní cévní anastomózy.

### ROBOTICKÝ SYSTÉM daVINCI

Operační robot je založen na principu multimotorického víceramenného systému, vlastního výkonného dílu (systémový počítač) a pracoviště operátora, který na dálku ovládá (10). Robotická ramena s vysoce specializovanými nástroji jsou připojena k počítačem řízenému mechanismu, který je ovládán operátorem sedícím u řídicí konzole (obr. 3). Vlastní operace je prováděna přes ovládací konzole, které uvádí v pohyb robotická ramena s instrumenty provádějícími nejméně šší manipulace v klasické laparoskopii nemyslitelné (obr. 4). Všechny pohyby jsou zpracovány a interpretovány počítačem tak, aby zpřesnily a zabezpečily bezpečný pohyb chirurgických nástrojů v pacientově těle. To vše přispívá k eliminaci peroperačních rizik a výrazně překonává klasickou laparoskopii. Nejedná se o klasického robota v užším slova smyslu, ale operaci provádí chirurg, který využívá této technologie násobící chirurgickou dovednost. První cévní robotem asistovaná rekonstrukce byla provedena v roce 2002 (Wisselink) a v České republice pak v roce 2005 (Štádlér).

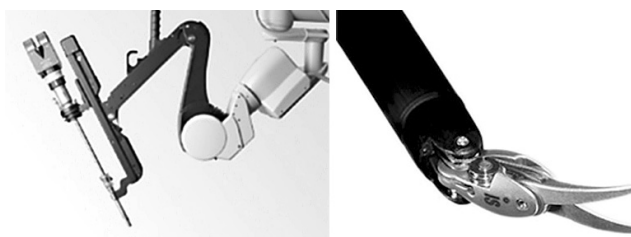
Robotické operační systémy zvyšují přesnost, kontrolu a zručnost provedení chirurgického zákroku na úroveň, která není dosažitelná pouhým lidským faktorem. Zároveň umožňuje chirurgovi provádět takové typy minimálně invazivních operací, které nejsou proveditelné s použitím dosud existujících technologií. Pro pacienta pak představují dosažení nejvyšší možné bezpečnosti operace. V současné době se robotické operační systémy používají na předních pracovištích ve světě (11–13). Koncept robotického hybridního operačního sálu je do budoucna považován za standard určitých specializovaných operačních výkonů.

### SOUČASNÉ MOŽNOSTI VYUŽITÍ ROBOTICKÉHO SYSTÉMU V CÉVNÍ CHIRURGIÍ

Na základě našich dosavadních zkušeností s více než 190 operacemi lze roboticky úspěšně provádět cévní anastomózu na aortě i na pánevní tepně, a to dokonce snadněji než při klasické laparoskopické operaci. Další možností je odstranění aterosklerotických hmot z lumen aorty nebo pánevních tepen, které mohou způsobit jejich zúžení a robotický systém je tedy možné využít k tromboendarterektomi velkých tepen a následně i pro uzávěr takto desobliterovaných tepen cévní záplatou. Neméně zajímavou oblastí pro robotickou cévní chirurgii jsou operace výdutí břišní aorty (tab. 4). V tomto případě se jedná o provádění cévních anastomóz, odstranění trombotických hmot z vaku výdutě, uzávěru lumbálních tepen, které po otevření vaku výdutě zpětně krvácejí a nakonec i uzávěr vaku výdutě aorty po rekonstrukci. V dutině břišní je pak na závěr u všech výše popsaných výkonů provedena robotická sutura retroperitonea. Velice zajímavé je použití robotického systému při rekonstrukci viscerálních tepen například při operaci výdutě slezinné tepny nebo rekonstrukce ledvinové tepny či první hybridní výkony, které patří také do spektra našich robotických cévních operací (14).



Obr. 3. Robotický systém da Vinci



Obr. 4. Robotické rameno s nástrojem a detail robotických nůžek

Tab. 4. Spektrum roboticky asistovaných cévních operací, celkem 190

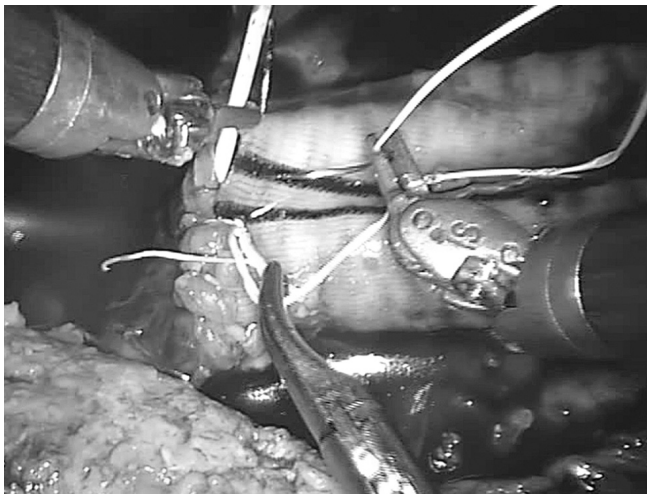
Listopad 2005 – prosinec 2010	
1. <b>IFB</b> (iliakofemorální bypass)	<b>24</b>
2. <b>AUFB</b> (aortofemorální bypass)	<b>63</b>
3. <b>ABFB</b> (aortobifemorální bypass) (1× hybridní výkon: ABFB + kýla v jizvě)	<b>61</b>
4. <b>AIE</b> (aortoiliacká endarterektomie)	<b>5</b>
5. <b>AAA</b> (výduť břišní aorty)	<b>31</b>
6. <b>CIAA</b> (výduť pánevní tepny)	<b>2</b>
7. <b>SAA</b> (výduť slezinné tepny)	<b>2</b>
8. <b>IRB</b> (iliakorenální bypass) (1× hybridní výkon: IRB + hrudní stentgraft)	<b>2</b>

Robotické cévní operace je možné rozdělit podle lokalizace na výkony v pánevní oblasti, na břišní aortě, na viscerálních tepnách nebo na hrudní aortě (obr. 5). Toto rozdělení však neodpovídá stupni obtížnosti, protože na pánevní tepně může být prováděna jednoduchá roboticky asistovaná centrální anastomóza iliakofemorální rekonstrukce nebo poměrně složitější náhrada výdutě aorty nebo pánevní tepny, kdy jsou roboticky našívány obě anastomózy (obr. 6). Příznivější rozdělení se nabízí podle typu onemocnění, kdy se může jednat o robotické operace v aortoiliacké oblasti z důvodu aterosklerotického postižení nebo aneurymatického postižení. Obecně náročnější výkony na viscerálních tepnách, hybridní výkony v kombinaci s endovaskulárními technikami a robotické operace hrudní aorty zcela jistě patří jen do rukou zkušených vaskulárních chirurgů s dobrými zkušenostmi laparoskopie a robotiky.

Roboticky asistované cévní operace je možné provádět kombinovaně za použití standardní laparoskopie a robotického systému da Vinci anebo plně roboticky. Při kombinovaném postupu je laparoskopicky provedena preparace tepen a následně pak roboticky vlastní cévní anastomóza. V případě plně robotické operace jsou všechny kroky uskutečněny



**Obr. 5.** Robotická centrální anastomóza „end-to-side“ aortobifemorální rekonstrukce



**Obr. 6.** Robotická periferní anastomóza „end-to-end“ (výduť břišní aorty, aorto-aortální náhrada)

jen roboticky. Při operaci jsou většinou využívána tři robotická ramena, jen při operacích výduť pánevní tepny bývá čtvrté rameno použito pro robotický nástroj, který slouží jako retractor k vytvoření dostatečného prostoru pro šití anastomózy.

Robotická chirurgie se dnes většinou vyvíjí jako multidisciplinární obor zahrnující různé operační obory a zároveň využívá veškerých předností minimálně invazivních metod. Jedná se zejména o urologii, kardiologii, cévní chirurgii, všeobecnou břišní chirurgii, gynekologii, hrudní chirurgii a onkologii.

V centrech robotické chirurgie bývá převážně multidisciplinární operační sál, na kterém se střídají jednotlivé chirurgické obory. S dalším rozvojem robotické chirurgie se ale začínají objevovat i jednooborová pracoviště v důsledku prudšího rozvoje určité robotické chirurgické specializace. Do budoucna si lze v oblasti cévní chirurgie jistě představit využití robotických systémů i na hrudní aortě a hlavně v kombinaci s endovaskulárními technikami při tzv. hybridních výkonech, které by mohly nahradit některé typy velice náročných výkonů v oblasti hrudní a břišní aorty (15–17).

## ZÁVĚR

Minimálně invazivní výkony v cévní chirurgii splňují obecné výhody miniinvazivní chirurgie. Patří k nim především příz-

nivý kosmetický efekt, snížení pooperační bolestivosti, redukce morbidity a mortality, dále zkrácení pooperační závislosti na ventilátoru i pobytu na JIP, zkrácení celkové doby hospitalizace, snížení nákladů na léčbu a časnější návrat pacienta k běžnému životu. Tyto nové metody představují efektivní zlepšení nebo alternativní náhradu tradičních chirurgických přístupů při zlepšení celkového komfortu pro pacienta.

K nevýhodám laparoskopických a robotických výkonů v cévní chirurgii může patřit delší operační čas, který je ale závislý na zkušenostech chirurga. S narůstajícími zkušenostmi i zde dochází k významné redukci délky operace. Zvláště u laparoskopických a torakoskopických výkonů je důležitý nácvik cévní anastomózy na treňažeru a na zvířeti před zahájením vlastní klinické operativy. Nezanedbatelná není ani laparoskopická zkušenost v obecné chirurgii, která může významně urychlit zvládnutí techniky laparoskopie v cévní chirurgii. Další nevýhodou těchto výkonů jsou i vyšší pořizovací náklady zmíněných technologií i vyšší cena vlastní operace. Na druhé straně ale zkrácení hospitalizace a rychlejší návrat k běžnému životu může v konečném důsledku tyto chirurgické zákroky zlevnit. Hlavní výhodou endovaskulárních technik je možnost použití lokální nebo svodné anestezie, což je důležité hlavně u pacientů s četnými přidruženými chorobami a také doba hospitalizace ve srovnání s klasickými chirurgickými operacemi je kratší. Na druhou stranu jsou tyto přednosti kompenzovány nutnými častějšími kontrolami a větším počtem reinterencí z důvodu endoleaku nebo pokračující dilatace nativního řečiště například v místě viscerálních tepen atd. Technologický vývoj však pokračuje dál a objevují se nové typy stentgraftů s větvením pro tepny zásobující orgány i stentgrafty fenestrované, které se ve zmíněných oblastech začínají také používat.

Komplikace u minimálně invazivních cévních výkonů (zvláště laparoskopických nebo torakoskopických) mohou být obecné a specifické.

Mezi obecné patří komplikace v důsledku insuflace  $\text{CO}_2$  a zvýšeného tlaku v dutině břišní nebo hrudní. Při obvyklém intraabdominálním tlaku (12–15 torr) používaném při laparoskopii vzniká jen mírná hyperkapnie a respirační acidóza, které jsou dobře tolerovány. Vysoký intraabdominální tlak může způsobit kolaps kapacitních cév, snížit cévní rezistenci a krevní tlak, zapříčinit těžkou hyperkapnií, která má kardiodepresivní efekt popřípadě může být příčinou embolizace plynu. Během endoskopických operací je třeba průběžně kontrolovat přístroj pro insuflací  $\text{CO}_2$ , zajistit dostatečnou relaxaci břišní stěny, intermitentní desuflací dutiny břišní a úplnou desuflací  $\text{CO}_2$  po operaci. Další možnou komplikací může být poranění v důsledku zavádění trokářů. Instalace prvního trokáru musí být prováděna opatrně a v případě jizvy po předcházející operaci zcela mimo tuto oblast. Další trokáry je nutné již striktně instalovat za přímé vizuální kontroly kamerou. Ke specifickým komplikacím patří kvácení, které může být jednak z oblasti anastomózy, z nedostatečně těsnících cévních svorek, neošetřených drobných větví aorty (např. lumbální tepny) atd. Konverze laparoskopických a torakoskopických výkonů na klasický nebo kombinovaný výkon bývá podle literárních údajů kolem 5–10 %. Nejčastějším důvodem konverze je technická obtížnost nebo pooperační komplikace.

Zavedení pravidelného programu laparoskopické operativy zkrátí „learning curve“ a sníží četnost technických chyb a komplikací.

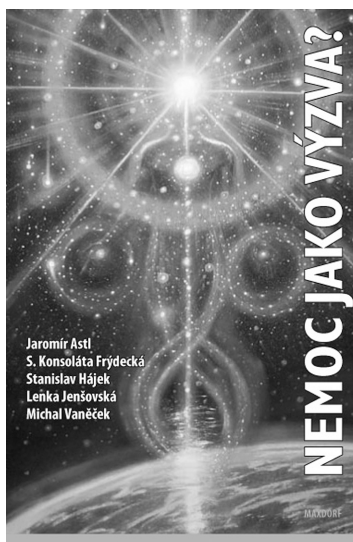
### Zkratky

AAA	– výduť břišní aorty
ABF	– oboustranná aortofemorální rekonstrukce
ASA	– American Society of Anesthesiologists
AUF	– jednostranná aortofemorální rekonstrukce
$\text{CO}_2$	– oxid uhličitý
COPD	– chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální
CT	– computed tomography
DM	– diabetes mellitus
EAA	– endarterektomie aorty

HN – hypertenze  
 IF – iliakofemorální rekonstrukce  
 ICHS – ischemická choroba srdeční  
 JIP – jednotka intenzivní péče  
 SG – stentgraft

## LITERATURA

1. **Thompson JE.** History of vascular surgery, Surgery, basic science and clinical evidence. Norton JA et al. New York: Springer 2008.
2. **Dion YM, Kathouda N, Rouleau C, Aucoin A.** Laparoscopy-assisted aortobifemoral bypass. Surg Laparosc Endosc 1993; 3: 425–429.
3. **Štádlér P, Šebesta P, Vitásek P, Matouš P, El Samman K.** A modified technique of transperitoneal direct approach for totally laparoscopic aortoiliac surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 3: 266–269.
4. **Cau J, Ricco JB, Corpataux JM.** Laparoscopic aortic surgery: Techniques and results. J Vasc Surg 2008; 48: 37S–45S.
5. **Nio D, Diks J, Bemelman WA, Wisselink W, Legemate DA.** Laparoscopic Vascular Surgery: A Systematic Review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33: 263–271.
6. **Alberto P, Maddalena G, Giuseppe G, Ilaria Q, Franci B, Campagna MS, Eugenio N, Antonio B, Carlo S, Ranuccio N.** Prevalence of risk factors, coronary and systemic atherosclerosis in abdominal aortic aneurysm: comparison with high cardiovascular risk population. Vasc Health Risk Manag 2008; 4(4): 877–883.
7. **Hobo R, Sybrandy JE, Harris PL, Buth J, EUROSTAR Collaborators.** Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with concomitant common iliac artery aneurysm: outcome analysis of the EUROSTAR Experience. J Endovasc Ther 2008; 15(1): 12–22.
8. **Gawenda M, Brunkwall J.** When is safe to cover the left subclavian and coeliac arteries. Part I: left subclavian artery. J Cardiovasc Surg (Torino). 2008; 49(4): 471–477.
9. **Šedivý P, El Samman K, Bartík K, Mach T, Šlais M, Štádlér P, Přindišová H.** Prevence endoleaku II. typu pomocí peroperačního coiling vaku aneuryzmatu abdominální aorty během implantace stentgraftu. Rozhl Chir 2010; 89(1): 18–23.
10. **Martinez BD, Wiegand CS.** Robotic in vascular surgery. Am J Surg 2004; 188: 57–62.
11. **Štádlér P, Dvořáček L, Vitásek P, Matouš P.** Robotic vascular surgery, 150 cases. Int J Med Robot 2010; 6(4): 394–398.
12. **Fernandez JD, Garrett HE Jr, Cal N.** Robot-assisted minimally invasive procedure for descending aorta–bifemoral bypass: a case report. Vasc Endovasc Surg 2009; 43(1): 93–95.
13. **Kolvenbach R, Schwierz E, Wasilljew S, Miloud A, Puerschel A, Pinter L.** Total laparoscopically and robotically assisted aortic aneurysm surgery: a critical evaluation. J Vasc Surg 2004; 39(4): 771–776.
14. **Štádlér P, Vitásek P, Matouš P, Dvořáček L.** Hybridní roboticky asistovaná operace, aortobifemorální bypass s rekonstrukcí kýly v jizvě. Rozhl Chir 2008; 11: 590–592.
15. **Ishikawa N, Sun Y S, Nifong LW, Ohtake H, Watanabe G, Chitwood WR Jr.** Robotic replacement of the descending aorta in human cadaver. Artif Organs 2006; 30: 719–721.
16. **Wahlgren CM, Skelly C, Shalhav A, Bassiouny H.** Hybrid laparoscopic debranching and endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysm. Ann Vasc Surg 2008; 22: 285–289.
17. **Katz MR, Van Praet F, de Canniere D, Murphy D, Siwek L, Seshadri- Kreaden U, Friedrich G, Bonatti J.** Integrated coronary revascularization: percutaneous coronary intervention plus robotic totally endoscopic coronary artery bypass. Circulation 2006; 114: (1 Suppl): 1473–1476.



## NEMOC JAKO VÝZVA?

Jaromír Astl, S. Konsoláta Frýdecká, Stanislav Hájek,  
 Lenka Jenšovská, Michal Vaněček

Maxdorf 2010, 96 str.

ISBN 978-80-7345-227-8

Cena: 195 Kč

Formát: 135 x 205 mm, váz.

Problémy života, smrti, zdraví, nemoci a věcí souvisejících nemají jednoduchá řešení. Vlastně asi ani na žádnou obecně položenou otázku neexistuje jasná odpověď. Tato kniha chce především inspirovat čtenáře k otázkám. K otázkám, které si následně sám zodpoví. Nebo si je možná sám nezodpoví, ale objeví třeba nový prostor ve své mysli pro vlastní úvahy a bude si klást své vlastní otázky, na které bude hledat odpověď.

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

# Význam radiochirurgie v léčbě meningiomů

<sup>2</sup>Aurélia Kollová, <sup>1</sup>Roman Liščák, <sup>1</sup>Gabriela Šimonová, <sup>1</sup>Vilibald Vladyka, <sup>1</sup>Dušan Urgošík, <sup>1</sup>Tomáš Chytka

<sup>1</sup>Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup>UPJŠ Košice, Univerzita L. Pasteura, Neurochirurgická klinika

## SOUHRN

Léčba intrakraniálních meningiomů by vzhledem k jejich benignímu (v 90 %) charakteru měla zajistit minimální riziko recidivy, nenavodit nový neurologický deficit a nezhorsit kvalitu života. Stereotaktická radiochirurgie prokázala svoji dlouhodobou efektivitu a bezpečnost s nízkým výskytem komplikací. Může se uplatnit jako metoda první volby u meningiomů v lokalizacích, které jsou pro mikrochirurgický výkon příliš rizikové, obvykle pokud nepřesahují průměr 3 cm a v ostatních případech u pacientů, kteří nejsou kvůli přidruženým onemocněním kandidáty pro otevřenou operaci. Dále je součástí multimodální léčby pro recidivu po resekcii anebo po parciálním odstranění rozsáhlých meningiomů, kde by radikální operace představovala velké riziko postoperační morbidita a mortality. Indikaci radiochirurgické léčby intrakraniálních meningiomů je třeba zvažovat pro každého pacienta individuálně s cílem volit metody, případně jejich kombinaci s nejnižším rizikem komplikací.

**Klíčové slova:** meningiom, gama nůž, stereotaktická radiochirurgie, dlouhodobé výsledky.

## SUMMARY

**Kollová A, Liščák R, Šimonová G, Vladyka V, Urgošík D, Chytka T. Significance of radiosurgery for the treatment of meningiomas**

Treatment of intracranial meningiomas in the light of their benignity (90%) should ensure minimal risk of recurrence, avoid new neurological deficit and preserve quality of life. Stereotactic radiosurgery has proved its long-term effectiveness and safety with a low complication rate. It can be applied as a method of choice for meningiomas in locations that are too risky for microsurgical removal, meningiomas that usually do not exceed 3 cm in diameter and in patients, who are not candidates for microsurgery because of associated disease. It is a part of multimodal treatment for recurrence after operative resection or after partial removal of large meningiomas, where radical surgery represents a high risk of postoperative morbidity and mortality. Indication of radiosurgical treatment of intracranial meningiomas should be considered for each patient individually in order to choose methods or their combination with the lowest risk of complications.

**Key words:** meningioma, gamma knife, stereotactic radiosurgery, long term results.

Ko.

Čas Lék čes 2011; 150: 250–253

## INTRAKRANIÁLNÍ MENINGIOMY

Meningiomy mají svůj původ v arachnoidální výstelce a představují kolem 25 % intrakraniálních tumorů. Jejich incidence v populaci je 2,6–6/100 000 obyvatel. Až v 90 % jsou to tumory benigní, WHO Grade I. Biologicky agresivnější chování vykazují atypické meningiomy WHO Grade II (4,7–7,2 %) a anaplastické meningiomy WHO Grade III (1–2,8 %) (1–3). Dle posledních zjištění je možné identifikovat meningiomy náchylnější k časným recidivám nejenom histologickým stupněm definovaným počtem mitóz, invazí mozkové tkáně, přítomností nekrotických jader a vaskulární proliferací, ale také podle specifických chromozomových aberací detekovatelných pomocí fluorescenční hybridizace *in situ* (4). Meningiomy se vyskytují více u žen, u mužů jsou pak častější meningiomy s biologicky agresivnějším chováním, u dětí jsou vzácné. Vyskytují se také jako součást neurofibromatózy 2. typu, kdy je jejich vý-

skyt obvykle mnohočetný. Mnohočetné meningiomy se mohou objevit také sporadicky (1–3).

Meningiomy se vyskytují v různých lokalizacích, nejčastěji na konvexitě, na bázi lební a na durálních duplikaturách (falx, tentorium), ale také intraventriculárně, intraorbitálně anebo ektopicky. Klinická symptomatologie meningiomů je dána jejich velikostí, lokalizací a přítomností kolaterálního edému. I když se jedná o bohatě vaskularizované nádory, krvácení způsobují jen velmi vzácně. V diagnostice meningiomů se uplatňuje v rámci první diagnostické etapy výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI) má pak nezastupitelné místo v detailním zobrazení meningiomu a jeho vztahu k sousedním strukturám a ke změnám v přilehlé mozkové tkáni, např. otoku. V málo častých případech diagnostických rozpaků je potřebné doplnit stereotaktickou biopsii. Pokud je ale nález na CT a MRI zcela typický a diagnóze meningiomu odpovídá také klinický průběh onemocnění, není histologická verifikace nádoru vyžadována. Na MRI je meningiom typický s hladkými okraji, dobře ohraničen proti okolní mozkové tkáni. Na T1 vážené sekvenci je meningiom izodenzní a po podání kontrastní látky se výrazně sytí. Typický je „durální ocásek“ přiléhající k hlavní mase nádoru. Častá je přítomnost kolaterálního edému (asi v 60 %), dobře patrného zejména na T2 vážené sekvenci, na které je intenzita signálu meningiomu vzhledem k mozkové tkáni nejčastěji izointenzní až lehce hyperintenzní. Na CT jsou patrné kalcifikace asi u jedné čtvrtiny případů (5).

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Roman Liščák, CSc.  
Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie  
Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: roman.liscak@homolka.cz

## LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

Operační resekce nádoru je tradiční léčebnou metodou a jistě stojí na prvním místě u pacientů s velkým anebo klinicky symptomatickým meningiome, kde je potřebná dekomprese a u meningiomů s výrazným kolaterálním edémem (1–3, 6–12). Otevřená operace je metodou volby u snadno dostupných nádorů na konvexitě a u mladších a interně nezátížených nemocných, kteří mohou podstoupit operační zákrok v celkové anestezii. Výskyt meningiomu je ale nejčastější v 6. až 7. deceniu, kdy může být takovýto zatěžující léčebný postup již problematický.

Radikální resekce je však možné dosáhnout jen u části intrakraniálních meningiomů, lokalizovaných na konvexitě mozku a mozečku (11). Meningiomy báze lební jsou často v kontaktu s vitálními nervovými a cévními strukturami, nebo je dokonce obrůstají, což dělá jejich radikální resekci technicky velmi obtížnou až nemožnou. Dostatečná resekce přilehlé tvrdé pleny v oblasti báze lební je obzvlášť technicky náročná (11, 13–15). I radikálně resekované meningiomy mohou recidivovat po pěti letech až v 4–20 %, subtotálně resekované v 18,4–37 %; po 15 letech je to nejméně dvakrát tolik. Součástí pooperačního sledování jsou proto pravidelné MR kontroly (16–19). Meningiomy jsou z hlediska své lokalizace heterogenní skupinou a dosahované operační výsledky jsou na lokalizaci nádoru výrazně závislé, proto je nelze jednoduše srovnávat.

Prvotním cílem léčby by mělo být uchování kvality života, a pokud ji nelze zajistit mikrochirurgickou operací, je vhodné poohlédnout se po méně rizikových alternativách (20). U parciálně resekovaných nádorů se zvažuje frakcionovaná radioterapie, radiochirurgie anebo sledování pacienta s reoperací při další prokázané progresi nádoru.

Pohled na význam frakcionované radioterapie v léčbě benigních meningiomů není zcela jednotný. Převládá stanovisko, že frakcionovaná radioterapie lze zabránit nebo oddálit recidivu subtotálně odoperovaných meningiomů (21, 22). Na druhé straně některé práce význam frakcionované radioterapie v léčbě reziduálních meningiomů zpochybňují (23) a závažné komplikace byly pozorovány u 56–75 % parciálně resekovaných a následně frakcionovaně ozářených meningiomů (24–26). Provedení frakcionované radioterapie v léčbě maligních meningiomů má nezastupitelné místo, je však nutné ji považovat za paliativní, nikoliv kurativní léčbu (17).

U meningiomů v blízkosti zrakové dráhy se v poslední době stále častěji indikuje frakcionovaná stereotaktická radioterapie – kvůli minimalizaci rizika poškození zraku (27–31).

Jiný způsob fokusovaného ozáření představuje intersticiální brachyterapie. V současnosti u benigních nádorů není ale brachyterapie rozšířeným způsobem léčby. Chemoterapie v léčbě benigních meningiomů nemá zatím uplatnění v praxi (1, 3).

Poslední možností je pouhá dispenzarizace pacienta bez jakékoli léčby. Poznatky o přirozeném průběhu onemocnění v případě meningiomu jsou omezené. Jde o pomalu rostoucí nádor a k průkazu progresu nádoru je nezřídka potřebný interval sledování delší než 10 let (17). Růst nádoru při průměrné délce sledování 42–85 měsíců byl pozorován ve 22–76 % (32–35). Roční zvětšování nádoru může být v průměru 2,4 mm, ale až o 10 mm ročně (32). Observace je metodou volby u starších pacientů s kalcifikovanými meningiomy, bez kolaterálního edému, zejména na konvexitě, protože jejich velikost bývá často stacionární, resp. jejich růstová aktivita je velice nízká (33, 36).

## RADIOCHIRURGICKÁ LÉČBA GAMA NOŽEM

Radiochirurgický výkon na gama noži pozůstává z připevnění stereotaktického rámu k lebce pacienta v lokální ane-



**Obr. 1.** Třicetičtyřletá pacientka s meningiome kavernózního splavu vpravo, který se manifestoval diplopií, okraj nádoru je bezpečně vzdálen od zrakové dráhy (T1 vážená sekvence po podání kontrastní látky) (a); 10 let po radiochirurgické léčbě je patrné zmenšení nádoru, trvá diplopie při pohledu do stran (b)

stézii. Následně je realizováno MR vyšetření s vhodným indikátorovým boxem, které umožňuje kromě vizualizace meningiomu zobrazit kontrastní značky tohoto indikátoru a snímky tak stereotakticky nadefinovat. Snímky z MR jsou importovány do plánovacího softwaru. Příprava plánu ozáření spočívá ve vytvoření prostorové distribuce dostatečně účinné dávky, která velmi přesně konturuje nádor třeba i velmi nepravidelného tvaru a přitom se vyhýbá kritickým strukturám v okolí nádoru. Prudký spád dávky za hranici nádoru umožňuje aplikovat dávku záření jednorázově, čím se znásobí efekt ozáření na samotný nádor (stejná dávka aplikovaná jednorázově má mnohonásobně vyšší biologický efekt než stejná dávka aplikovaná frakcionovaně), současně ale integrální dávka do okolní zdravé tkáně je natolik nízká, že nevyvolá nežádoucí komplikující odezvu. Podle připraveného léčebného plánu se následně uskuteční samotné ozáření v ozařovací jednotce gama nože. Po jejím ukončení je sňat stereotaktický rám z hlavy nemocného a pacient může ještě tentýž den opustit nemocnici.

Meningiom byl léčen gama nožem poprvé v roce 1971 (37). Cílem radiochirurgické léčby není odstranění tumoru a jeho úplná regrese, ale ovlivnění proliferativní schopnosti buněk meningiomu, které tak ztrácejí možnost dalšího dělení. Pro výsledný efekt léčby je důležité, aby byla aplikována dostatečně vysoká dávka do cílového objemu (27, 38). Dosavadní klinické zkušenosti s radiochirurgickou léčbou meningiomů ukazují, že k zastavení růstu meningiomu lze považovat za dostatečnou a současně bezpečnou dávku na

okraj nádoru v rozmezí 12–15 Gy (39–42). Kontrola růstu meningiomu po radiochirurgické léčbě byla zaznamenaná u 84,3–100 % léčených pacientů. Publikované studie uvádějí 3–13% riziko dočasných komplikací a 1–7% riziko trvalých komplikací (43–55). Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby gama nožem je rozvoj, nebo akcentace již existujícího kolaterálního edému. Pokud dojde ke zhoršení klinické symptomatologie v důsledku rozvoje kolaterálního edému, je podávána antiedémová léčba kortikoidy do vymizení příznaků, nejčastěji po dobu 6–8 týdnů. Zvýšené riziko komplikací mají pacienti s větším objemem nádoru (27, 41, 56, 57). Co se týče lokalizace, vyšší riziko nežádoucích účinků po léčbě gama nožem mají pacienti s meningiomy lokalizovanými parasagitálně a frontobazálně (27, 58, 59, 60). Slabým místem dosavadních studií je doba sledování, která v průměru nepřekračuje dobu 5 let a publikované výsledky jsou proto střednědobé. Na našem pracovišti jsme analyzovali výsledky léčby 400 meningiomů u 368 nemocných léčených do konce roku 1999 (40). Medián sledování byl u těchto nemocných 5 let. V 70 % byla léčba gama nožem primární, předchozí mikrochirurgickou léčbu podstoupilo 30 % pacientů a k radiochirurgické léčbě byl indikován reziduální anebo recidivující nádor. Ve 3 % případů byla léčba vzhledem k velikosti nádoru rozdělena do dvou etap, kdy v odstupu obvykle 6 měsíců se léčila nejdříve jedna a poté druhá polovina objemu nádoru. Dávka na okraj nádoru se pohybovala nejčastěji v intervalu 12–13 Gy. Kontroly nádoru (žádný růst anebo zmenšení meningiomu) bylo při pětiletém sledování dosaženo v 98 %. Zmenšení nádoru jsme pozorovali u 70 % nemocných (obr. 1). Pokračující růst nádoru byl zaznamenan u 2,5 % léčených pacientů a tyto nemocní podstoupili další léčbu (polovina z nich otevřenou operaci, zbytek opakovanou léčbu gama nožem, frakcionovaná radiotherapie byla doporučena u jednoho pacienta).

K dispozici máme také analýzu dlouhodobých výsledků u pacientů, kde od léčby uplynulo nejméně 10 let (60). Ve skupině 226 pacientů s 249 meningiomy byla kontrola růstu nádoru 10 let od léčby v 94,7 %. K partiální regresi nádoru došlo v 68 %, stabilizace byla zaznamenaná ve 29 % a progresse ve 3 %.

## INDIKACE K RADIOCHIRURGICKÉ LÉČBĚ

K léčbě meningiomů je nutné přistupovat u každého pacienta individuálně. Rozhodnutí o léčebném postupu, resp. o sledu použitých léčebných modalit musí brát v úvahu velikost a lokalizaci meningiomu, přítomnost kolaterálního edému, věk a klinické symptomy pacienta. Nezřídka je nejvýhodnější multimodální přístup.

Stereotaktický radiochirurgický výkon na gama noži by měl být metodou volby u pacientů s meningiomy báze lebni s velikostí do 3 cm, eventuálně do 10 cm<sup>3</sup> objemu. V ostatních, neurochirurgicky snadněji dostupných lokalizacích, se k radiochirurgické léčbě přikloní také starší anebo interně nemocní pacienti, pro které by byla celková anestezie a dlouhý otevřený operační výkon příliš riskantní. Další skupinou pacientů indikovaných k radiochirurgickému výkonu jsou pacienti po resekcím výkonu, při kterém byla ponechána část meningiomu v blízkosti vitálně důležitých struktur, vzhledem na riziko progresse tumoru, eventuálně při dokázané progresi růstu na kontrolním MRI vyšetření. Radiochirurgický výkon je indikován také u parafalcinních a parasagitálních meningiomů, je však třeba pamatovat na zvýšené riziko v případě výskytu perifokálního edému, resp. při objemu větším než 10 cm<sup>3</sup>. Tehdy je vhodné zvážit provedení frakcionované radiotherapie, nejlépe stereotakticky anebo moderní konformní ozařovací technikou. Další, narůstající skupinou jsou pacienti, u kterých je víc možností léčby a kteří se rozhodnou pro danou alternativu po prokonzultování všech možností a jejich rizik.

## ZÁVĚR

Dlouhodobé výsledky léčby benigních meningiomů gama nožem potvrzují, že je to efektivní a bezpečná metoda léčby. Kontroly růstu tumoru je dosaženo po 10 letech podle naší zkušenosti ve 94,7 % s dočasnou morbiditou 13,8 % a trvalou morbiditou 6,4 % (60). Rozhodnutí o neoptimálnější léčbě meningiomu, resp. o následnosti užití jednotlivých léčebných modalit by mělo být posuzováno pro každého pacienta individuálně.

## LITERATURA

1. **DeMonte F, Marmor E, Al-Mefty O.** Meningiomas. In: Kaye AH, Laws ER Jr (eds.). Brain tumors. London: Churchill Livingstone 2000; 719–750.
2. **Sanson M, Cornu P.** Biology of meningiomas. Review article. *Acta Neurochir* 2000; 142(5): 493–505.
3. **Whittle IR, et al.** Meningiomas. *The Lancet* 2004; 363(9420): 1535–1543.
4. **Pfisterer WK, et al.** Fluorescent in situ hybridization and ex vivo 1H magnetic resonance spectroscopic examinations of meningioma tumor tissue: is it possible to identify a clinically-aggressive subset of benign meningiomas? *Neurosurgery* 2000; 61(5): 1048–1059.
5. **Drevelgas A, et al.** Meningeal tumors. In: Drevelgas A (ed) *Imaging of brain tumors with histological correlations*. Berlin: Springer 2002; 177–214.
6. **Couldwell WT, et al.** Petroclival meningiomas: surgical experience in 109 cases. *J Neurosurg* 1996; 84(1): 20–28.
7. **Cudlip SA, et al.** Posterior fossa meningiomas: Surgical experience in 52 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140(10): 1007–1012.
8. **Fahlbush R, Schott W.** Pterional surgery of meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: surgical results with special consideration of ophthalmological and endocrinological outcomes. *J Neurosurg* 2002; 96: 235–243.
9. **Hirsch WL, et al.** Meningiomas involving the cavernous sinus: Value of imaging for predicting surgical complications. *AJR* 1993; 160: 1083–1088.
10. **De Jesus O, et al.** Long-term follow up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression and quality of life. *Neurosurgery* 1996; 39: 915–920.
11. **Schaller B, et al.** Premeatal and retromental cerebellopontine angle meningioma. Two distinct clinical entities. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 465–471.
12. **Jung HW, et al.** Long term outcome and growth rate of subtotally resected petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2000; 46: 567–574.
13. **Kotapka M, et al.** Infiltration of the carotid artery by cavernous sinus meningioma. *J Neurosurg* 1994; 81(2): 252–255.
14. **Larson JJ, et al.** Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1995; 83(4): 596–599.
15. **Sindou MM, Alaywan M.** Most intracranial meningiomas are not cleavable tumors: Anatomic-surgical evidence and angiographic predictability. *Neurosurgery* 1998; 42(3): 476–480.
16. **Jung HW, et al.** Long term outcome and growth rate of subtotally resected petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2000; 46: 567–574.
17. **Mathiesen T, et al.** Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 1996; 39: 2–9.
18. **Yamashita J, et al.** Recurrence of intracranial meningiomas, with special reference to radiotherapy. *Surg Neurol* 1980; 14: 33–40.
19. **Simpson D.** The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 22–39.
20. **Steiner L, et al.** Clinical aspects of gamma knife stereotactic radiosurgery. In: Gildenberg P, Tasker R. (eds.) *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill 1997; 772–774.
21. **Goldsmith BJ, et al.** Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. *J Neurosurg* 1994; 80: 192–201.
22. **Lunsford LD.** Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? *J Neurosurg* 1994; 80: 187–190.



23. **Yamashita J, et al.** Recurrence of intracranial meningiomas, with special reference to radiotherapy. *Surg Neurol* 1980; 14: 33–40.
24. **Mathiesen T, et al.** Potential complications following radiotherapy for meningiomas. *Surg Neurol* 2003; 60: 193–200.
25. **Lunsford LD.** Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? *J Neurosurg* 1994; 80: 187–190.
26. **Girvigian MR, et al.** Comparison of early complications for patients with convexity and parasagittal meningiomas treated with either stereotactic radiosurgery or fractionated radiotherapy. *Neurosurgery* 2008; 62(5 Suppl): A19–A27.
27. **Liščák R, a kol.** Radiochirurgie gama nožem. Praha: Grada Publishing 2009.
28. **Andrews DW, et al.** Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without prior surgery. *Neurosurgery* 2002; 51(4): 890–902.
29. **Selch MT, et al.** Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 59: 101–111.
30. **Shrieve DC, et al.** Dose fractionation in stereotactic radiotherapy for parasellar meningiomas: radiobiological considerations of efficiency and optic nerve tolerance. *J Neurosurg (Suppl)* 2004; 101: 390–395.
31. **Morita A, et al.** Risk of injury to cranial nerves after Gamma Knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 42–49.
32. **Olivero WC, et al.** The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 1995; 83: 222–224.
33. **Niuro M, et al.** Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 25–28.
34. **Van Havenbergh T, et al.** Natural history of petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2003; 52: 55–62.
35. **Yoneoka Y, et al.** Growth of incidental meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 507–511.
36. **Nakamura M, et al.** The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003; 53: 62–72.
37. **Leksell L.** Stereotactic Radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 797–803.
38. **Gildenberg PL, Tasker RR.** Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. New York: McGraw-Hill 1998.
39. **Ganz JC, et al.** Radiation-induced edema after gamma knife treatment for meningioma. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996; 66(Suppl 1): 129–133.
40. **Kollová A, et al.** Gamma knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg* 2007; 107: 325–336.
41. **Liščák R, et al.** Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta Neurochir* 2004; 91(Suppl): 65–74.
42. **Liščák R, et al.** Gamma knife radiosurgery of meningiomas in the cavernous sinus region. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 473–480.
43. **DiBiase SJ, et al.** Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 60(5): 1515–1519.
44. **Iwai Y, et al.** Gamma knife surgery for skull base meningiomas. The effectiveness of low-dose treatment. *Surg Neurol* 1999; 52 (1): 40–45.
45. **Lee JY, et al.** Stereotactic radiosurgery providing long term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002; 97(1): 65–72.
46. **Roche PH, et al.** Gamma knife radiosurgical management of petroclival meningiomas result and indications. *Acta Neurochir* 2003; 145(10): 883–888.
47. **Shafron DH, et al.** Linac radiosurgery for benign meningiomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 43 (2): 321–327.
48. **Spiegelmann R, et al.** Linear accelerator radiosurgery for meningiomas in and around the cavernous sinus. *Neurosurgery* 2002; 51(6): 1373–1380.
49. **Stafford SL, et al.** Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 2001; 49(5): 1029–1037.
50. **Subach BR, et al.** Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42(3): 437–443.
51. **Pollock BE.** Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results. *Neurosurg Focus* 2003; 14(5): Article 4.
52. **Aichholzer M, et al.** Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 42(6): 647–653.
53. **Hakim R, et al.** Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998; 42(3): 446–454.
54. **Selch MT, et al.** Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 59: 101–111.
55. **Shrieve DC, et al.** Dose fractionation in stereotactic radiotherapy for parasellar meningiomas: radiobiological considerations of efficiency and optic nerve tolerance. *J Neurosurg (Suppl)* 2004; 101: 390–395.
56. **Patil CG, et al.** Predictors of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery of supratentorial meningiomas. *Neurosurgery* 2008; 63 (3): 435–440.
57. **Novotný J Jr, et al.** Prediction of intracranial edema after radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 2006; 105(Suppl): 120–126.
58. **Kondziolka D, et al.** Judicious Resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. *Neurosurgery* 1998; 43(3): 405–414.
59. **Kim DG, et al.** Gamma knife surgery of superficially located meningioma. *J Neurosurg* 2005; 102(Suppl): 255–258.
60. **Kollová A, et al.** Dlhodobé výsledky liečby meningeómov Leksellovým gama nožom. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2010; 73/106(4): 415–421.

# Temporální epilepsie dospělých a možnosti neurochirurgické léčby: úloha magnetické rezonance

<sup>1</sup>Hana Malíková, <sup>2</sup>Roman Liščák, <sup>3</sup>Zdeněk Vojtěch, <sup>3</sup>Tomáš Procházka, <sup>3</sup>Iva Marečková, <sup>4</sup>Vladimír Dbalý, <sup>1</sup>Josef Vymazal, <sup>3</sup>Miroslav Kalina, <sup>2</sup>Vilibald Vladyka

<sup>1</sup>Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup>Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>3</sup>Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>4</sup>Neurochirurgické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Temporální epilepsie je nejčastějším typem fokální epilepsie u dospělých. Podle místa vzniku epileptické aktivity se rozděluje na mesální temporální epilepsii a laterální neokortikální temporální epilepsii. Diagnóza temporální epilepsie je stanovena na základě klinického projevu parciálních komplexních záchvatů, skalp video EEG monitoringu, nálezů na magnetické rezonanci (MR) a interiktální fluoro-deoxy-glukóza pozitronové emisní tomografii. Nejčastější nález na MR u mesální temporální epilepsie je mesální temporální skleróza. Temporální epilepsie je chirurgicky nejlépe řešitelný typ fokální epilepsie, dlouhodobě je chirurgická léčba úspěšná ve více než 70 %, přičemž efekt léčby mesální temporální epilepsie s detekovatelnou mesální temporální sklerózou je neúspěšnější. Kromě standardních mikrochirurgických resekcí, jako je přední temporální resekce a selektivní amygdalohippokampektomie, se v našem epileptickém centru provádí rovněž stereotaktická termokoagulační amygdalohippokampektomie, která má při dvouletém klinickém sledování srovnatelné klinické výsledky s ohledem na redukci epileptických záchvatů jako klasická mikrochirurgická léčba. MR nemá význam pouze v diagnostice, ale i v neuronavigaci operačního výkonu, perioperační kontrole rozsahu výkonu a pooperačním sledování zejména při případném selhání chirurgické léčby.

**Klíčová slova:** temporální epilepsie, chirurgie, stereotaxe, termokoagulace, magnetická rezonance.

## SUMMARY

**Malíková H, Liščák R, Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I, Dbalý V, Vymazal J, Kalina M, Vladyka V. Temporal lobe epilepsy in adults and possibilities of neurosurgical treatment: the role of magnetic resonance**

Temporal lobe epilepsy is the most common type of focal epilepsy diagnosed in adult patients. According to the location of seizure generation it is classified as mesial temporal lobe epilepsy and neocortical lateral lobe epilepsy. Diagnosis of temporal lobe epilepsy can be proved by the combination of the clinical manifestation of partial complex seizures, scalp-video EEG monitoring, results of magnetic resonance imaging (MRI) and imaging of interictal fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography. Mesial temporal sclerosis is the most common finding on MRI. Temporal lobe epilepsy is the most surgically amenable diagnosis and results of surgery treatments are clearly superior to the prolonged medical therapy; surgical treatment of the mesial temporal epilepsy with mesial temporal sclerosis has the best clinical results. Except for standard microsurgical approaches such as anterior temporal resection and selective amygdalo-hippocampectomy, stereotactic thermocoagulation amygdalo-hippocampectomy is provided in our epilepsy centre. This alternative approach has comparable clinical outcome to the standard surgery approaches in 2 years clinical follow-ups. MRI is important not only in diagnostic procedures, but also in neuronavigation of surgery approaches, per operation control of the extent of resections and postoperative follow-ups, especially in failed epilepsy surgery.

**Key words:** temporal lobe epilepsy, surgery, stereotactic, thermocoagulation, magnetic resonance.

Ma.

Čas Lék čes 2011; 150: 254–259

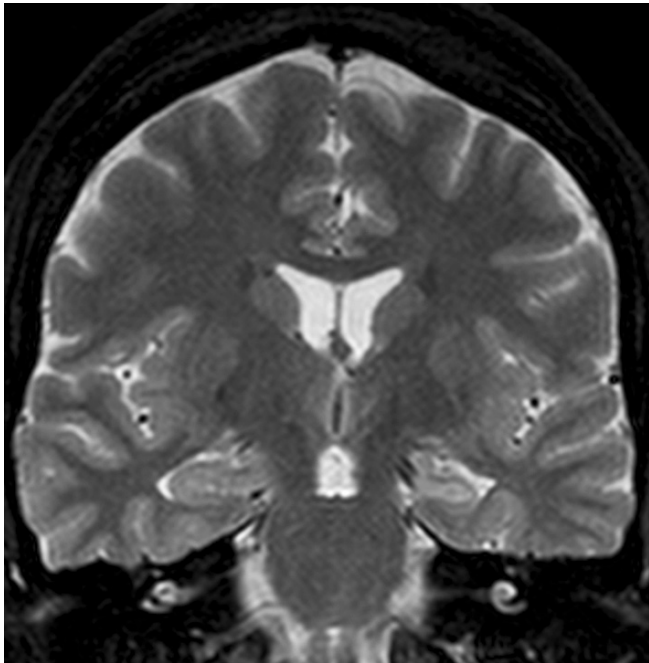
## TEMPORÁLNÍ EPILEPSIE

Epilepsie je onemocněním definované opakovanými epileptickými záchvaty. Ačkoliv prevalence epilepsie v populaci je odhadována na 1,3–3,1 %, jeden epileptický záchvat v životě prodělá asi 1–10 % populace (1).

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Hana Malíková, Ph.D.  
Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
fax: +420 257 272 604, e-mail: hana.malikova@homolka.cz

Temporální epilepsie (TLE) je nejčastějším typem fokální epilepsie u dospělých pacientů. TLE je klasifikována jako lokalizačně vázaný epileptický syndrom a je obvykle rozdělována na dvě kategorie: mesální temporální epilepsie (MTLE) a laterální neokortikální temporální epilepsie (NTLE) (2). U MTLE záchvaty vycházejí z mediálních struktur temporálního laloku, u NTLE jsou záchvaty generovány laterálním neokortexem. Ovšem mezi oběma typy TLE se vyskytuje určitý přesah v symptomatologii, léčbě a etiologii záchvatů (3). Pokud nejsme schopni pomocí magnetické rezonance (MR) zobrazit jasnou patologii, pak bez možnosti invazivního EEG-monitoringu není možné oba typy TLE uspokojivě rozlišit (4). Nejčastěji MR detekovaným substrátem u MTLE je mesální temporální skleróza (MTS) (obr. 1). MTLE s MTS (5, 6) je chi-



**Obr. 1.** Levostranná MTLE s MTS  
Levý hippocampus je menší a na T2 WI má zvýšený signál.

urgicky nejlépe léčitelný typ epilepsie a výsledky neurochirurgické terapie jednoznačně převyšují dlouhodobou farmakologickou léčbu (7, 8). Po chirurgické léčbě dochází k dlouhodobému odstranění záchvatů přibližně v 70 % případů (9, 10). Histologické zpracování resekovaných mesiálních struktur prokázalo úbytek a reorganizaci neuronů a gliové změny (11, 12). Studie Lencze et al. prokázala, že neuronální úbytek v oblasti hipokampální formace signifikantně koreluje s poklesem objemu hippocampu (13). Jiní autoři prokázali, že atrofie hippocampu koreluje s pooperační redukcí či odstraněním epileptických záchvatů (14). Strukturální a elektrofyziologické změny u MTLE jsou sice nejlépe poznány a popsány v oblasti hipokampální formace, avšak u MTLE dochází k rozsáhlejšímu poškození, které se týká rovněž dalších mediálních struktur temporálního laloku. Mediální temporální lalok u člověka se skládá kromě hipokampální formace ještě z amygdaly, která anatomicky patří mezi bazální ganglia, ale funkčně se řadí k limbickému systému a z okolních kortexů: entorhinálního kortexu (EC), perirhinálního kortexu (PRC), parahipokampálního kortexu a temporopolárního kortexu (15).

## ZOBRAZOVACÍ METODY V DIAGNOSTICE TEMPORÁLNÍ EPILEPSIE

V současné době je MR jistě nejvýznamnější zobrazovací metodou v diagnostice TLE. Standardní epileptologický protokol používaný na našem pracovišti se skládá z následujících sekvencí: TSE T2/PD WI axiálně, T2\* axiálně, T1 MPR 3D, T2 WI turbo FLAIR axiálně a koronárně, TSE T2 WI koronárně; koronární roviny zasazujeme kolmo na dlouhou osu hippocampu s maximálním úsilím o zachycení celého rozsahu amygdalohipokampálního komplexu (AHK).

Jak už bylo zmíněno výše, nejčastějším patologickým substrátem nacházeným na MR je MTS. MTS či rovněž hipokampální skleróza se projevuje zmenšeným objemem hipokampální formace s následnou dilatací temporálního rohu postranní komory a zvýšeným signálem na T2 WI (12). Zvýšený signál na T2 vážení je odrazem přítomné astroglie, úbytku neuronů a jejich reorganizace. Volumetrická data prováděná u pacientů s MTLE odhalila rovněž změny v objemech amygdaly, PRC a EC (16). Rovněž neuropatofyziologická vy-

šetření resekčních vzorků potvrdila histologické změny ve smyslu astroglie a neuronální ztráty v EC (17). Na MR spektroskopii mají u MTLE postižené struktury sníženou hladinu N-acetylaspartátu (NAA) (18).

Funkční zobrazování, jakožto významná součást diagnostiky MTLE, si také zaslouží krátké představení. Fluoro-deoxyglukóza pozitronová emisní tomografie (FDG-PET) mozku vykazuje interiktální hypometabolismus přibližně u 80 % pacientů s MTLE. Bylo prokázáno, že tento hypometabolismus postihuje oblast širší, než je vlastní epileptogenní zóna (19). Ačkoliv specifická FDG-PET je nízká, senzitivita je natolik vysoká, že někteří autoři zpochybňují diagnózu MTLE při absenci FDG-PET pozitivitu. Odhaduje se, že asi 30 % MTLE nemá známky zjevné MTS na standardním MR vyšetření. Patofyziologický základ FDG-PET hypometabolismu není sice objasněn, ale jasné je, že FDG-PET hypometabolismus excelentně koreluje s MTS zobrazenou na MR v určení lateralizace epileptické zóny. Řada studií se ovšem shoduje v názoru, že závažnost hypometabolismu slabě nebo vůbec nekoreluje s MR volumetrií (20, 21). Carne et al. našli v zaslepené vizuální analýze rozsáhlejší hypometabolismus v oblasti temporálního laloku u pacientů na MR MTS negativních než u pacientů na MR MTS pozitivních (22). Úskalím této studie byla samozřejmě vizuální analýza, bez přítomnosti objektivnější kvantifikace.

Z důvodu výše zmíněného překrývání symptomatologie, etiologie a léčby TLE někteří autoři (23) preferují jiné rozlišení TLE do více kategorií na a) mesiální temporální epilepsii rozuměno s přítomností MTS, b) na kryptogenní TLE bez přítomnosti jakékoli detekovatelné léze na MR a na c) lesionální TLE s detekcí jiné patologie na MR než je MTS. V případě lesionální TLE jsou neoplazie zodpovědné za asi 10–15 % TLE, vrozené vývojové vady za přibližně 20 % a konečně traumata za asi 5–10 % TLE (11). K úplnému dokreslení složitosti diagnostiky TLE je nutné zmínit rovněž duální patologie přítomné současně s MTS, tedy možnost dalšího patologického fokusu, který je schopen generovat epileptické záchvaty. Duální patologie u TLE se vyskytují přibližně v 15 % případů a může se jednat o vrozené vývojové vady, jako jsou poruchy organizace a diferenciací (dylplázie a dystopie šedé hmoty), cévní malformace (kavernomy a arteriovenózní malformace) a jiné příčiny jako např. tumory (24). Přítomnost duální patologie a její klinické podcenění či nediagnostikování může být příčinou selhání epileptochirurgické léčby.

Ačkoliv je MR jistě jednou z nejdůležitějších zobrazovacích metod v průběhu TLE, nelze se spolehnout pouze na ni. Klinická diagnóza TLE se opírá o komplexní vyšetřovací protokol, který kromě MR zahrnuje FDG-PET a video-EEG monitoraci. Pokud tyto výše zmíněné metody nejsou ve svých výsledcích v soulase, pak se protokol nezřídko doplňuje ještě invazivní EEG monitorací stereotakticky zavedenými hlubokými elektrodami k rozlišení obou typů TLE. Nezbytnou součástí epileptologické diagnostiky je rovněž neuropsychologické vyšetření a zejména před plánovaným epileptochirurgickým výkonem i WADA testy s intraarteriálním podáním methohexalalu.

## MOŽNOSTI CHIRURGICKÉ LÉČBY TEMPORÁLNÍ EPILEPSIE

Resekce temporálního laloku byly po řadu let nejčastěji používanou chirurgickou léčbou TLE. Standardní přední temporální lobektomie (ATL), jak byla popsána Spencerem a Invernim, zahrnuje obvykle resekci hippocampu, amygdaly a parahipokampálního gyru včetně laterálního neokortexu 3–3,5 cm od temporálního pólu se zachováním horního temporálního gyru (25). Tento typ resekce se používá u obou typů TLE. Je známo, že po temporálních resekcích často dochází ke zhoršení neuropsychologických funkcí (26, 27), což je jedním z hlavních důvodů, proč se po léta hledají nové terapeutické možnosti a přístupy, jejichž cílem je co možná nejšetrnější a nejselektivnější zákrok v oblasti temporálního la-

loku u pacientů s MTLE. Již v roce 1958 Niemeyer představil selektivní transkortikální amygdalohipokampektomii (AHE) (28). Cílem tohoto chirurgického přístupu bylo odstranit mesiální struktury temporálního laloku, tj. hippocampus, amygdalu a část parahipokampálního gyru, a co nejvíce minimalizovat neokortikální resekci. Po Niemeyerovi, Yasargil et al. navrhli striktně mesiální typ resekce transsylvijským přístupem (29). V literatuře se objevila řada studií, které potvrdily srovnatelné klinické výsledky s ohledem na kontrolu epileptických záchvatů po ATL i AHE (25, 30–33). Ovšem v literatuře rovněž bylo popsáno, že díky kolaterálním pooperačním změnám je AHE méně selektivní, než se očekávalo (34). Ve studiích srovnávající neuropsychologické postoperační výsledky po ATL a AHE bylo zjevně prokázáno, že neuropsychologické výsledky jsou po AHE lepší než po ATL (30–33).

I přes úspěch neurochirurgické klasické resekční léčby se po desetiletí hledají nové minimálně invazivní metody léčby MTLE, které by dále zvýšily selektivnost výkonu a celkový komfort pacienta. Pokusy se stereotaktickou léčbou MTLE se objevují již od padesátých let 20. století. Průkopníci stereotaktické AHE naráželi v těchto pionýrských dobách na řadu úskalí, jakým byla zejména nemožnost přímé vizualizace struktur, které se pokoušeli terapeuticky postihnout. Metodologie těchto prvních operací byla založena na stereotaktickém zaměření cílové struktury pomocí anatomických stereotaktických atlasů a grafických obrazů získaných ventrikulografií. Logickou konsekvencí této metodologie bylo, že cílové struktury byly často stereotaktickým instrumentáři minuty. Kromě toho léčba narážela i na nedostatečnou diagnostiku MTLE, tudíž řada případů byla jistě poddiagnostikována. Důsledkem výše zmíněných úskalí bylo časté selhání této léčby, jejíž výsledky nedosahovaly úrovně klasické chirurgické léčby. K průkopníkům stereotaktických neurochirurgických metod ve světě patří Talairach (35–37) a rovněž český neurochirurg a propagátor stereotaktické léčby v našich zemích Vladyka (38). Talairach et al. prováděli stereotaktické léze pomocí brachyterapie. Vladyka se touto metodou inspiroval, ale zvolil okcipitální přístup s jednou trajektorií probíhající v dlouhé ose hippocampu a místo brachyterapie zvolil termokoagulaci amygdalohipokampálního komplexu (AHK) (38).

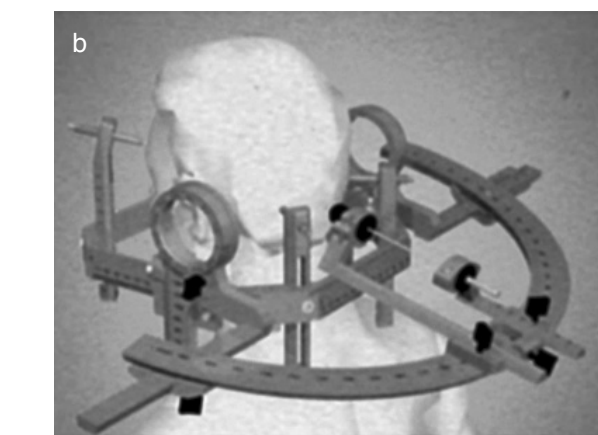
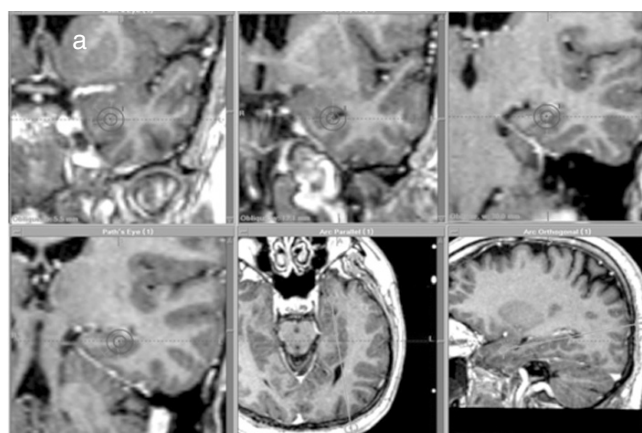
K stereotaktické radiofrekvenční AHE se v roce 1999 vrátili Parent a Blume, kteří již disponovali veškerými diagnostickými možnostmi. Tito autoři provedli 22 stereotaktických operací u 19 pacientů. Parent a Blume používali laterální (temporální) přístup s řadou trajektorií a termokoagulační léze prováděli rovnou a zakřivenou sondou. Jejich klinické výsledky léčby byly celkově neuspokojivé: pouze přibližně 10 % pacientů bylo po léčbě bez přítomnosti epileptických záchvatů. Z tohoto důvodu od léčby ustoupili (39).

V naší nemocnici se stereotaktická radiofrekvenční AHE (SAHE) provádí od roku 2004. Naši neurochirurgové zvolili oproti Parrentovi a Blumovi jinou přístupovou cestu z okcipitální krajiny a termokoagulační léze provádějí pouze z jedné trajektorie v dlouhé ose AHK. K této technice je ovšem třeba speciální instrumentárium, u kterého má termokoagulační elektroda flexibilní konec, jenž umožňuje v jednom segmentu provádět několik lézí. Klinicky je tato modifikovaná léčba úspěšná a klinické výsledky po dvouletém sledování jsou srovnatelné s otevřenými mikrochirurgickými přístupy (40–42).

U lesionálních typů TLE (tumory, malformace atd.) je chirurgická léčba modifikována dle velikosti a typu patologické léze.

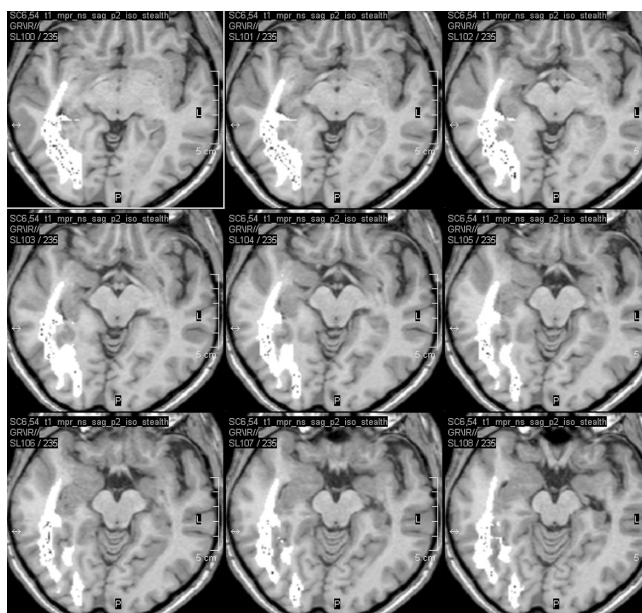
## MOŽNOSTI PERIOPERAČNÍ A POSTOPERAČNÍ MR

Je známým faktem, že rozsah resekce se u takzvaných standardních operací značně liší mezi jednotlivými epileptickými centry i uvnitř center samotných. Rovněž je známo, že jedna věc je zamýšlený rozsah resekce a druhá opravdový rozsah výkonu (43).



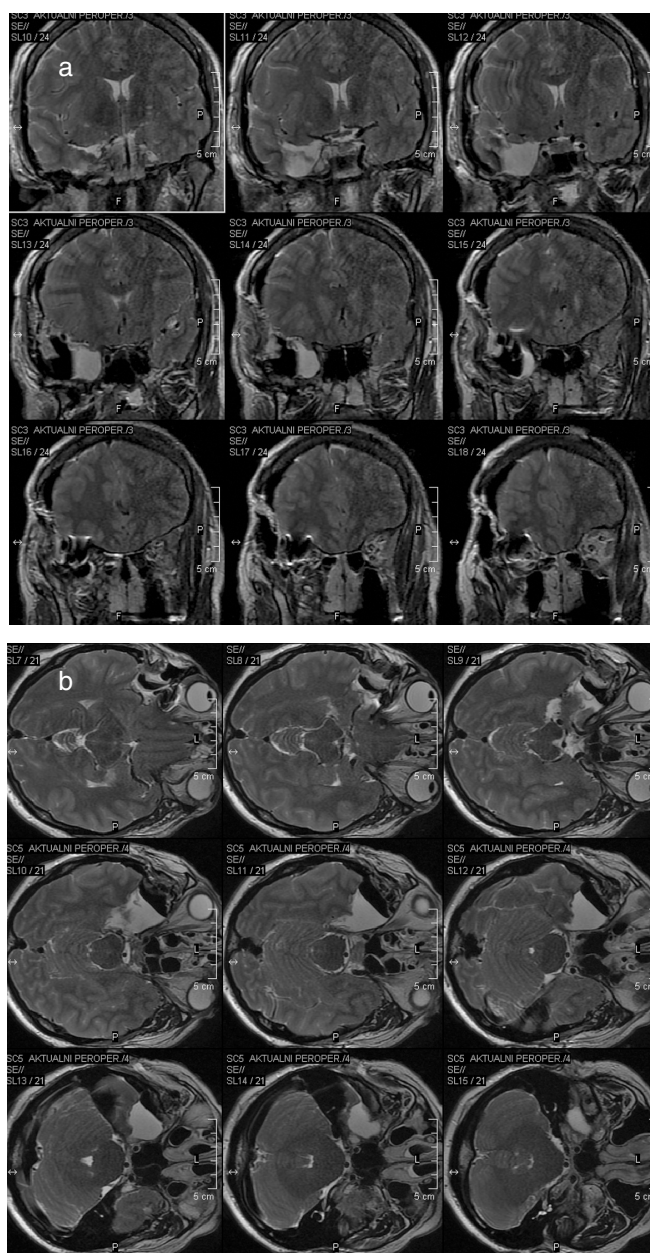
**Obr. 2.** Plánování trajektorie SAHE

a – jediná trajektorie SAHE je plánována z okcipitálního přístupu tak, aby procházela středem AHK a ventrálně začínala v oblasti amygdaly; b – ilustrační obrázek stereotaktického rámu s vyznačením místa „entry“



**Obr. 3.** Fúze optické traktografie do neuronavigačního vyšetření před pravostrannou ATL

Rozvoj MR výrazně zlepšil přesnost a efektivnost neurochirurgických výkonů obecně. Její význam nespočívá pouze v diagnostickém vyšetření, ale rovněž v možnosti zaměřovacích vyšetření, které jsou používány pro plánování a vlastní provedení chirurgických výkonů za použití neuronavigačních neurochirurgických a stereotaktických systémů. Veškeré neu-



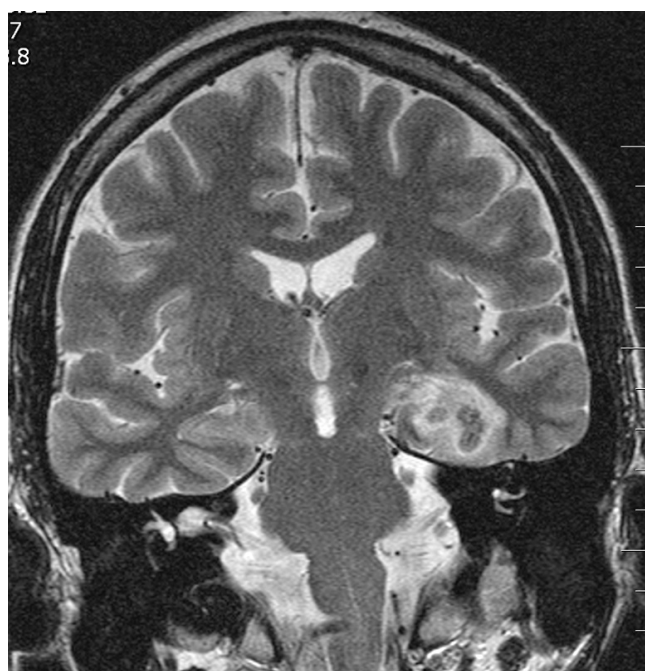
**Obr. 4.** Perioperační MR

a – vyšetření v TSE T2 WI koronární rovině, b – vyšetření stejnou sekvencí v transverzální rovině (zobrazen je čerstvý operační defekt po právě provedené ATL vpravo vyplněný tekutinou a vzduchem)

rochirurgické operace jsou v současné době prováděny pod kontrolou neuronavigačního systému, ke kterému je obvykle používáno T1 MPR 3D zobrazení po aplikaci gadoliniové kontrastní látky intravenózně.

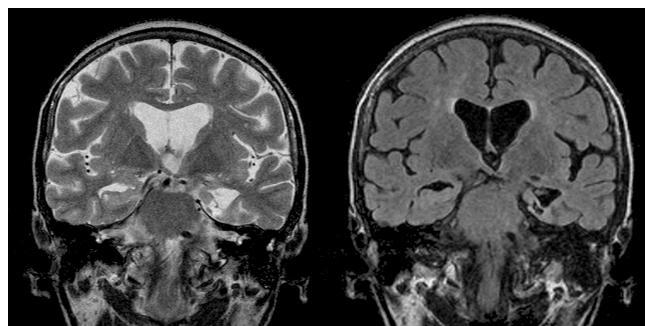
SAHE je plánována a prováděna podle individuální anatomie pacienta, tj. dle zaměřovacího postkontrastního T1 3D vyšetření (obr. 2). V praxi to znamená, že MR vyšetření je prováděno přímo se stereotaktickým rámem připevněným na hlavě pacienta. Plánování trajektorie termokoagulace je pak vysoce přesné a minutí cílových struktur je prakticky nemožné (40–42).

Před operacemi temporálního laloku je v současné době na našem pracovišti prováděna i optická traktografie, která je následně fúzována do navigačního T1 MPR 3D vyšetření (obr. 3). Domníváme se, že tímto postupem budeme schopni omezit procento pooperačního postižení zrakového pole, které nebývá po operacích temporálního laloku vzácné. Rozsah resekce temporálních struktur je rovněž v současné době (tj. od 9/2010) v našem epileptickém cent-



**Obr. 5.** Čerstvá termokoagulační léze po SAHE (odstup 4 dny po výkonu)

V koronární rovině v TSE T2 WI je přítomná prstencovitá kulovitá termokoagulační léze s malým vazogenním perifokálním edémem postihující levý AHK.



**Obr. 6.** Posttermokoagulační pseudocysta po proběhlé SAHE (zobrazena drobná postnekrotická pseudocysta v mediálním temporálním laloku vlevo s výraznou okolní atrofií – koronární rovina TSE T2 a FLAIR)

ru kontrolován přímo na operačním sále perioperační MR (obr. 4).

Kontrolní MR vyšetření po neurochirurgických výkonech je prováděno standardně v odstupu jednoho roku, pokud to klinický stav nevyžaduje dříve. Výjimkou jsou pacienti po SAHE, u nichž je prováděna časná MR kontrola 2.–6. den po výkonu. Na časně pooperační kontrole se na MR zobrazuje uniformní termokoagulační léze (obr. 5), která postihuje oblasti hippocampu, amygdaly a částečně i parahipokampálního gyru. Tato léze je typicky heterogenního signálu na T1 i T2 WI a obsahuje hemoragické složky. Po intravenózní aplikaci gadoliniové kontrastní látky dochází k jemnému perifernímu prstencovitému sytění při poruše hematoencefalické bariéry. Typický je malý vazogenní perifokální edém. Během jednoho roku se vytvoří nevelká postnekrotická pseudocysta (obr. 6) obklopená atrofickou tkání a gliózou. Cílové struktury, tj. hippocampus, amygdala a EC a PRC, jsou redukovány přibližně z 50 % (40, 41).

Při selhání chirurgické léčby se v zobrazení MR zaměřujeme na rozsah resekce či termokoagulace, ačkoliv se řada autorů domnívá, že rozsah resekce/termokoagulace u MTL ne- není podstatná pro klinický efekt operace (43, 44). V případě lesiotomie pátráme po možných zbytcích patologického lo-

žiska či ložisek. Jak již bylo zmíněno výše, možnou příčinou selhání epileptochirurgické léčby může být i duální patologie, která nebyla včas odhalena.

## ZÁVĚR

Závěrem lze říci, že úloha MR v epileptologii je strategická. MR nemá význam pouze v diagnostice epileptogenních lézí, ale i v neuronavigaci operačního výkonu, perioperační kontrole rozsahu výkonu a pooperačním sledování zejména při případném selhání chirurgické léčby.

### Zkratky

3D	– trojrozměrná
AHE	– amygdalohipokampektomie
AHK	– amygdalohipokampální komplex
ATL	– přední temporální lobektomie
EC	– entorhinální kortex
EEG	– elektroencefalografie
FDG	– fluorodeoxyglukóza
FLAIR	– fluid-attenuated inversion recovery
MPR	– multiplanární rekonstrukce
MR	– magnetická rezonance
MTLE	– mesální temporální epilepsie
MTS	– mediální temporální skleróza
NTLE	– neokortikální laterální temporální epilepsie
PET	– pozitronová emisní tomografie
PRC	– perirhinální kortex
SAHE	– stereotaktická amygdalohipokampektomie
SE	– spin-echo
SPECT	– jednoprotónová emisní tomografie
T1 WI	– T1 vážené obrazy
T2 WI	– T2 vážené obrazy
TLE	– temporální epilepsie
TR	– time-to-repeate
TSE	– turbo-spin-echo
WADA test	– intracarotid sodium amobarbital procedure

## LITERATURA

1. **Trescher WH, Lesser RP.** The epilepsies. In: **Bradley W G, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD.** Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann 1996; 1625–1654.
2. Commission on Classification and Terminology of the ILAE, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
3. **Shorvon SD.** Introduction to epilepsy surgery and its presurgical assessment. In: *The Treatment of Epilepsy*, 2nd ed. Oxford: Blackwell 2004; 597–598.
4. **Madhavan D, Kuzniecky R.** Temporal lobe surgery in patients with normal MR. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 203–207.
5. **Engel J Jr.** Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 261: 141–150.
6. **Sadler RM.** The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv Neurol* 2006; 97: 27–37.
7. **Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al.** A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–318.
8. **Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al.** Initial outcomes in the multicenter study of epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 1680–1685.
9. **McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF.** Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001; 42: 1288–1307.
10. **Wieser HG, Ortega M, Friedman A, et al.** Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2000; 98: 751–763.
11. **Babb TL, Brown WJ.** Pathological findings in epilepsy. In: *Engel J Jr. Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press 1987.
12. **Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, et al.** Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 1984; 25: 721–728.
13. **Lencz T, McCarthy G, Bronen RA.** Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992; 31: 629–637.
14. **Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GC, et al.** Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1992; 31: 138–146.
15. **Amaral DG, Insausti R.** The human hippocampal formation. In: *Paxinos G. The Human Nervous System*. San Diego, Calif: Academic Press 1990; 711–775.
16. **Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, et al.** Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MR study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 2003; 126: 462–469.
17. **Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, et al.** Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 907–920.
18. **Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, et al.** Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1411–1417.
19. **Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Crandall PH.** Comparative localisation of epileptic foci in partial epilepsy by PET and EEG. *Ann Neurol* 1982; 12: 529–537.
20. **Henry TR, Babb TL, Engel J Jr, et al.** Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1994; 36: 925–927.
21. **O'Brien JT, Newton MR, Cook MJ, et al.** Hippocampal atrophy is not a major determinant of regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 74–80.
22. **Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al.** MR-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004; 127: 2276–2285.
23. **Riederer F, Lanzenberger R, Kaya H, et al.** Network atrophy in temporal lobe epilepsy. A voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008; 71: 419–425.
24. **Salanova V, Markand O, Worth R.** Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 126–131.
25. **Spencer D, Inserni J.** Temporal lobectomy. In: *Luders H. Epilepsy surgery*. New York: Raven Press 1991; 533–545.
26. **Helmstaedter C, Elger CE, Hufnagel A, et al.** Different Effects of Left Anterior Temporal Lobectomy, Selective Amygdalohippocampectomy, and Temporal Cortical Lesionectomy on Verbal learning, Memory, and Recognition. *J Epilepsy* 1996; 9: 39–45.
27. **Helmstaedter C, Kurthen M.** Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 211–216.
28. **Niemeyer P.** The transventricular amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: *Baldwin M, Bailey P. Temporal lobe epilepsy*. Springfield: Charles C Thomas 1958; 461–482.
29. **Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P.** Selective amygdalohippocampectomy. Operative anatomy and surgical technique. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1985; 12: 93–123.
30. **Yasargil MG, Wieser HG, Valavanis A, et al.** Surgery and results of selective amygdalohippocampectomy in one hundred patients with nonlesional limbic epilepsy. *Neurosurg Clin North Am* 1993; 4: 243–261.
31. **Clusmann H, Schramm J, Kral T, et al.** Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97: 1131–1141.
32. **Lacruz ME, Alarcon G, Akanuma N, et al.** Neuropsychological effects associated with temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy depending on Wada test failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 600–607.
33. **Hamberger MJ, Drake EB.** Cognitive functioning following epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 319–326.
34. **Helmstaedter C, Richter S, Röske S, et al.** Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 88–97.
35. **Talairach J, David M, Tournoux F.** L'exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporal dans l'épilepsie temporal. Paris: Masson 1958.
36. **Talairach J, Szikla G.** Destruction partielle amygdalohippocampique per l'yttrium 90 dans la traitement de certaines epilepsies à expression rhinencephalique. *Neurochirurgie* 1965; 11: 236–240.

37. **Talairach J, Bancaud J, Szikla G, et al.** Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie: méthodologie stéréotaxique et resultants thérapeutiques. *Neurochirurgie* 1974; 20: 92–98.
38. **Vladyka V.** Surgical treatment of epilepsy and its application in temporal epilepsy. *Cesk Neurol Neurochir* 1978; 41: 95–106.
39. **Parrent AG, Blume WT.** Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1408–1416.
40. **Malikova H, Vojtech V, Liscak R, et al.** Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampotomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MR with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res* 2009; 83: 235–242.
41. **Malikova H, Vojtech Z, Liscak R, et al.** Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampotomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; 88: 42–50.
42. **Liscak R, Malikova H, Kalina M, et al.** Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampotomy in the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Acta Neurochir* 2010; 152(8): 1291–1298.
43. **Schramm J.** Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: A review. *Epilepsia* 2008; 49(8): 1296–1307.
44. **McKhann GM 2<sup>nd</sup>, Schoenfeld-McNeill J, Born DE, et al.** Intraoperative hippocampal electrocorticography to predict the extent of hippocampal resection in temporal lobe epilepsy surgery. *J Neurosurg* 2000; 9: 44–52.

## Zprávy

# Plánované akce odborných složek ČLS JEP – květen 2011

### KVETEN

4. května 2011

#### Edukační seminář „Melanom a kožní nádory“

Místo: Praha, PSP ČR  
Pořadatel: Česká dermatovenerologická společnost ČLS JEP – Fotobiologická sekce

4. května 2011

#### 327. pracovní schůze SNN

Místo: Praha 4, Apolinářská 4a  
Pořadatel: Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP

5. května 2011

#### Přednáška prof. Kyprose Nicolaidese „Otočení pyramidy prenatalní péče“

Místo: Zlín  
Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP Zlín – Uherské Hradiště – Vsetín  
Centrum fetální medicíny a lékařské genetiky KNTB, a.s. Zlín

5. května 2011

#### ORL problematika v ordinaci dětského lékaře

Místo: Ostrava  
Pořadatel: Česká pediatriká společnost ČLS JEP

5. května 2011

#### Pigmentové névy

Místo: Lékařský dům Praha  
Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

6. května 2011

#### XXIII. kongres ČLS JEP s mezinárodní účastí

„Zobrazovací metody v medicíně II“  
Místo: Praha  
Pořadatel: Česká lékařská společnost JEP ve spolupráci se SLS, Českou radiologickou společností, Českou společností nukleární medicíny, SVL a OSPDL

10. května 2011

#### Balintovská skupina intenzivní medicíny

Místo: Praha  
Pořadatel: Balintovská sekce ČPS ČLS JEP

10. až 12. května 2011

#### Mezikrajová konference epidemiologů 5 krajů

Místo: Jetřichovice, okres Děčín  
Pořadatel: Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP

11. května 2011

#### ORL problematika v ordinaci dětského lékaře

Místo: Plzeň  
Pořadatel: Česká pediatriká společnost ČLS JEP

12. května 2011

#### VI. traumatologický den

Místo: Praha  
Pořadatel: ČCHS ČLS JEP

16. až 18. května 2011

#### XIV. konference O sexualitě a lidských vztazích

Místo: Uherské Hradiště  
Pořadatel: Sexuologická společnost ČLS JEP

18. května 2011

#### 372. přednáškový večer na téma: Podiatrie – nový obor české medicíny

Místo: Litomyšl, hotel Zlatá Hvězda  
Pořadatel: Spolek lékařů Litomyšl

19. května 2011

#### ORL problematika v ordinaci dětského lékaře

Místo: Hradec Králové  
Pořadatel: Česká pediatriká společnost ČLS JEP

19. až 21. května 2011

#### XVIII. česko-slovenská konference o tromboze a hemostáze s mezinárodní účastí

Místo: Hradec Králové  
Pořadatel: Česká hematologická společnost ČLS JEP

20. května 2011

#### Makulární klub, 13. setkání

Místo: Pardubice  
Pořadatel: ČOS při ČLS JEP, oční oddělení Pardubické krajské nemocnice, a.s.

20. a 21. května 2011

#### IX. mezinárodní kongres České společnosti refrakční a kataraktové chirurgie ČLS JEP

Místo: Ostrava  
Pořadatel: Česká společnost refrakční a kataraktové chirurgie ČLS JEP

20. a 21. května 2011

#### 3. česko-slovenské sympozium Umělecký hlas

Místo: Praha, Malostranské náměstí 13  
Pořadatel: Česká společnost pro otolaryngologii a chirurgii hlavy a krku – laryngologická sekce

25. a 26. května 2011

#### RALLYE REJVÍZ 2011 – 15. ročník mezinárodního odborného metodického zaměstnání pro posádky zdravotnických záchranných služeb

Místo: Kouty nad Desnou a okolí  
Pořadatel: Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP

25. až 27. května 2011

#### Péče o pacienty s vysoce nakažlivými nemocemi (kurz)

Místo: Těchonín – Centrum biologické ochrany  
Pořadatel: Česká společnost infekčního lékařství, Ústřední vojenský zdravotnický ústav – Centrum biologické ochrany Těchonín

26. května 2011

#### Význam laboratorního vyšetření vitamínu D

Místo: Praha  
Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie a ÚKBP 2. LF UK a FN Motol

26. května 2011

#### XVI. českolipský den astmatu a alergií

Místo: Nový Bor  
Pořadatel: ČSAKI

30. května a 1. června 2011

#### XXIX. mezikrajové dny klinické biochemie Jihočeského, Královéhradeckého a Pardubického regionu

Místo: Seč u Chrudimi  
Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP, OKB Chrudimská nemocnice, a.s.

Přehledový článek

# Nekonvulzivní status epilepticus

Zdeněk Vojtěch, Tomáš Procházka, Iva Marečková

Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

V článku jsou krátce shrnuta základní fakta o klasifikaci, klinické prezentaci, EEG diagnostice a léčbě nekonvulzivního epileptického stavu.

**Klíčová slova:** nekonvulzivní status epilepticus, elektroencefalografie, antiepileptika.

## SUMMARY

**Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I. Nonconvulsive status epilepticus**

The article summarizes basic facts about classification, clinical presentation, EEG diagnostics and treatment of nonconvulsive status epilepticus.

**Key words:** nonconvulsive status epilepticus, electroencephalography, antiepileptic drugs.

Vo.

Čas Lék čes 2011; 150: 260–272

## ÚVOD

Nekonvulzivní status epilepticus (NCSE) byl popsán počátkem 19. století a byl tehdy především ve francouzské a anglické literatuře označován rozličnými názvy (furor epilepticus, epileptic mania, epileptic delirium, fureur epileptique, petit mal intellectual). Obsah těchto termínů byl často nejasný. Zavedení EEG v první polovině 20. století vedlo k poznání, že jde o heterogenní poruchu s různou etiologií a několika podtypy, které byly opět pojmenovávány různě, někdy vzájemně se překrývajícími termíny (např. minor status epilepticus, spike-wave stupor, epileptic twilight state, epilepsia minores continua, impulsive petit mal status, dialeptic status epilepticus) (1).

## DEFINICE A KLASIFIKACE

NCSE je definován jako alespoň 30 minut trvající, od výchozího stavu se odlišující změna vnímání, chování nebo myšlení, spojená s kontinuálními epileptiformními výboji na EEG. Za refrakterní považujeme NCSE, který není kontrolován dvěma až třemi antiepileptiky (AED). Asi u 20 % dospělých pacientů trvá refrakterní NCSE navzdory léčbě týdny i měsíce. Hovoříme o maligním refrakterním epileptickém stavu (SE).

V rámci NCSE rozlišujeme status generalizovaný (absence status epilepticus – ASE) a ložiskové (komplexní parciální SE-CPSE, jednoduchý parciální SE a SE u komatózních pacientů). Tato klasifikace může být matoucí, protože u jednoho pacienta se může konvulzivní status vyvíjet v NCSE a také mezi ložiskovými a generalizovanými stavy mohou existovat přechody, zejména u komatózních nemocných (2).

Incidence NCSE má věkovou distribuci s vrcholy v časném dětství (<1 rok věku) a ve stáří. Odhaduje se, že NCSE představuje 1/4 až 1/2 případů SE.

## KLINICKÉ RYSY NEKONVULZIVNÍHO STATUS EPILEPTICUS

Rozlišujeme 1. NCSE (ASE a CPSE) u chodících pacientů (3), který se obvykle projevuje jako zmatenost, a 2. NCSE u kriticky nemocných (4) manifestující se jako kóma nebo ložisková dysfunkce, někdy po zdánlivě úspěšné léčbě konvulzivního SE. V obou skupinách mohou být klinické příznaky subtilní, potenciálně zaměnitelné s psychiatrickým onemocněním nebo encefalopatií. V důsledku těžkého celkového stavu a/nebo jeho léčby mohou dokonce klinické příznaky, zejména ve 2. skupině, zcela chybět. Odlišení NCSE může být obtížné i proti pozáchvatovým stavům (halucinace, zmatenost, psychóza) a epileptickým encefalopatiím.

**SE typických absencí** (typical absence status epilepticus – ASE) se projevuje zmateností a sníženou odpovědností, jejichž stupeň obvykle příliš nekolísá. Hybnost a pohybová koordinace nebývají narušeny. Kompletní amnézie na příhodu je výjimečná. Mohou být přítomny oboustranné myoklonie (víček, periorální, na horních končetinách), někdy i atonická nebo tonická komponenta, automatismy a vegetativní změny – zblednutí, pocení, mydriáza nebo inkontinence moči. ASE nacházíme asi u 10 až 15 % dospělých pacientů s typickými absencemi. První epizoda se objevuje s dosti dlouhým odstupem po začátku onemocnění (průměrně okolo 30 let). Až u 1/3 pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií může být ASE první manifestací. Až u 85 % se ASE opakuje a asi u poloviny epizoda končí generalizovaným křečovým záchvatem. Výskyt ASE záleží i na epileptickém syndromu a objevuje se zejména u syndromů s krátkými absencemi mírné intenzity. Provokující faktory představují spánková deprivace, konzumace alkoholu, vysazení AED nebo medikace nevhodnými AED. **De novo vzniklý ASE** s pozdním začátkem (late onset ASE) se popisuje ve stáří u osob bez anamnézy epilepsie, obvykle v rámci metabolické poruchy nebo toxických a farmakologických vlivů, např. po vysazení benzodiazepinů (BZD), provedení angiografie atd. **Status atypických absencí** se projevuje kolísající poruchou vědomí, často v kombinaci s tonickými, atonickými a segmentálními nebo generalizovanými myoklonickými záchvaty. Vyskytuje se zejména u dětí se symptomatickými nebo kryptogenními generalizovanými epilepsiemi. **CPSE** se projevuje jako protražovaný stav zmatenosti, který může být diskontinuální nebo kontinuální („epileptic twilight state“). Jeho častým, nikoliv však nezbytným rysem je kolísání mezi sta-

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

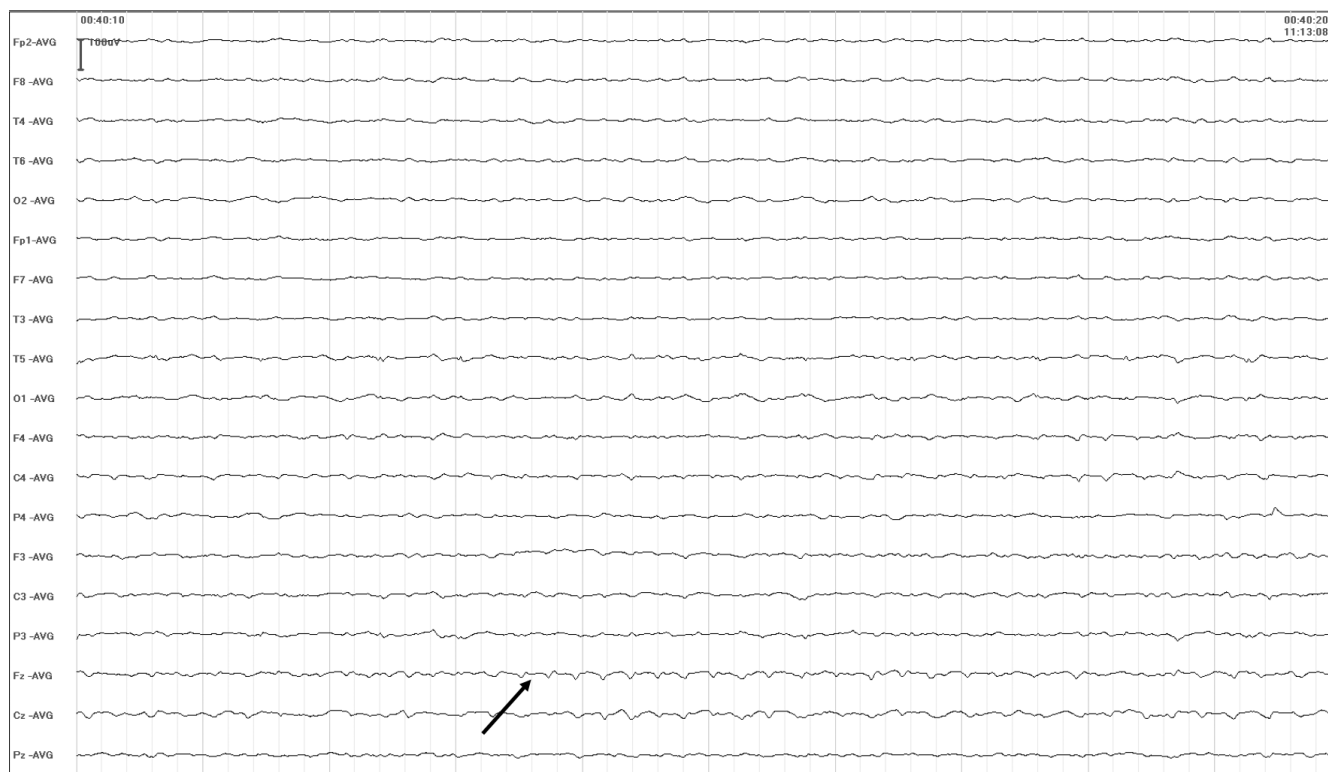
MUDr. Zdeněk Vojtěch  
Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: zdenek.vojtech@homolka.cz



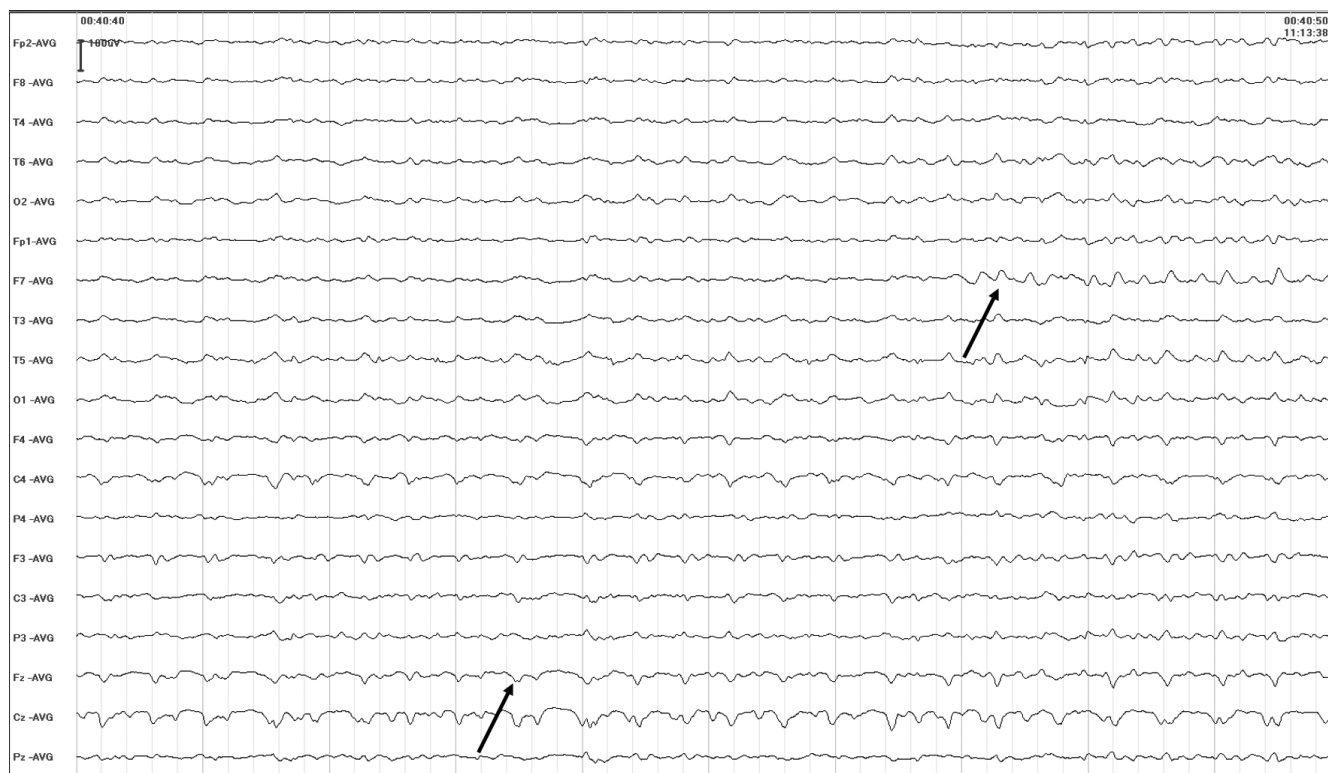
vy částečně zachované odpovědovosti a zástavou činnosti s nehybným zíráním a stereotypními automatismy. Vyskytnout se mohou behaviorální změny s dráždivostí a afektivní symptomatologie (úzkost, strach). Na stav bývá kompletní amnézie. Často zjišťujeme anamnézu ložiskové epilepsie nebo vaskulární encefalopatie. V konkrétních případech mezi ASE a CPSE existuje

řada semiologických podobností a rozlišit mezi nimi je možné na základě EEG.

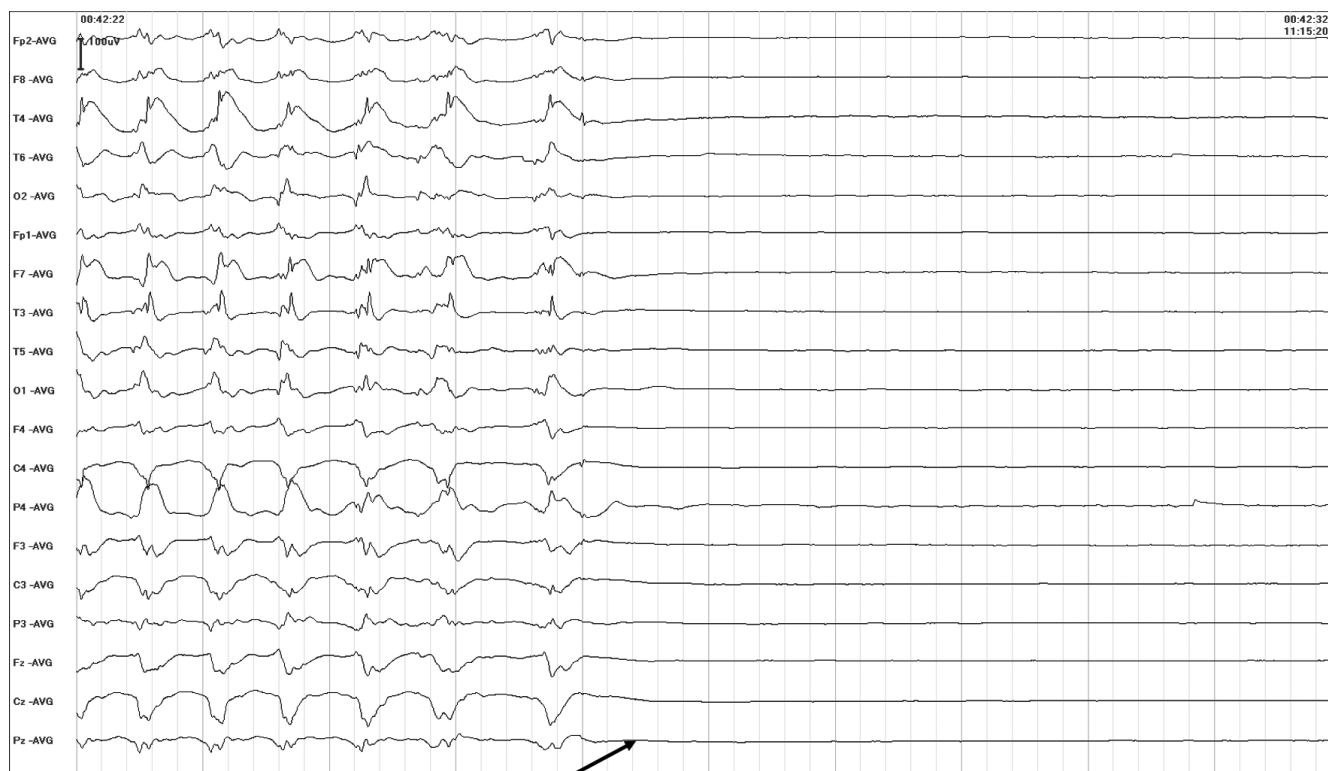
Jako **aura continua** (status aur) označujeme nepříliš často se vyskytující SE, při kterých má pacient při vědomí sensorickou (zrakovou, sluchovou, čichovou, chuťovou, somatosenzorickou), psychickou (např. strach) nebo autonomní symptomatologii.



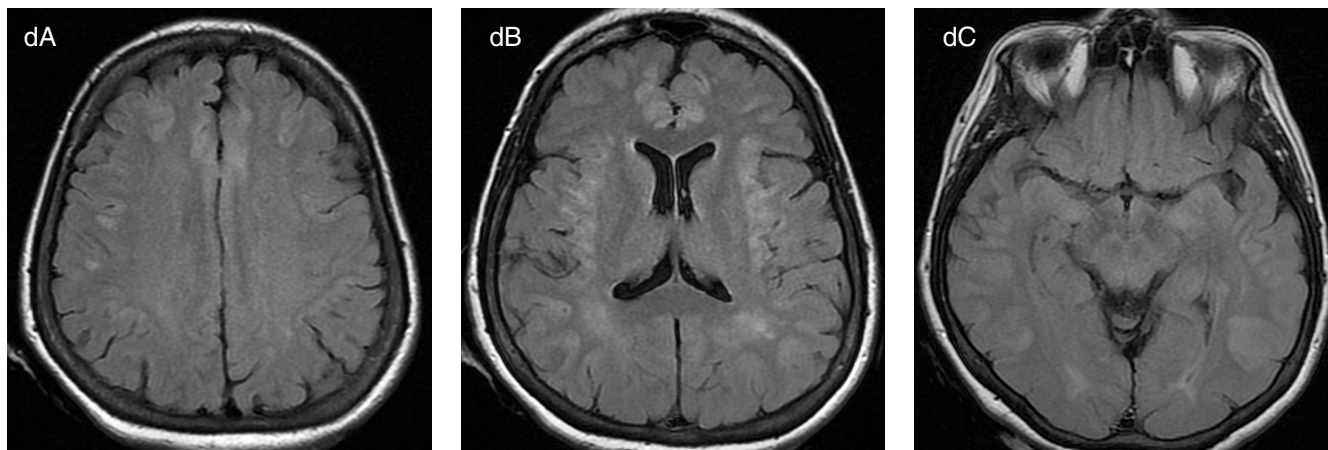
Obr. 1a



Obr. 1b



Obr. 1c

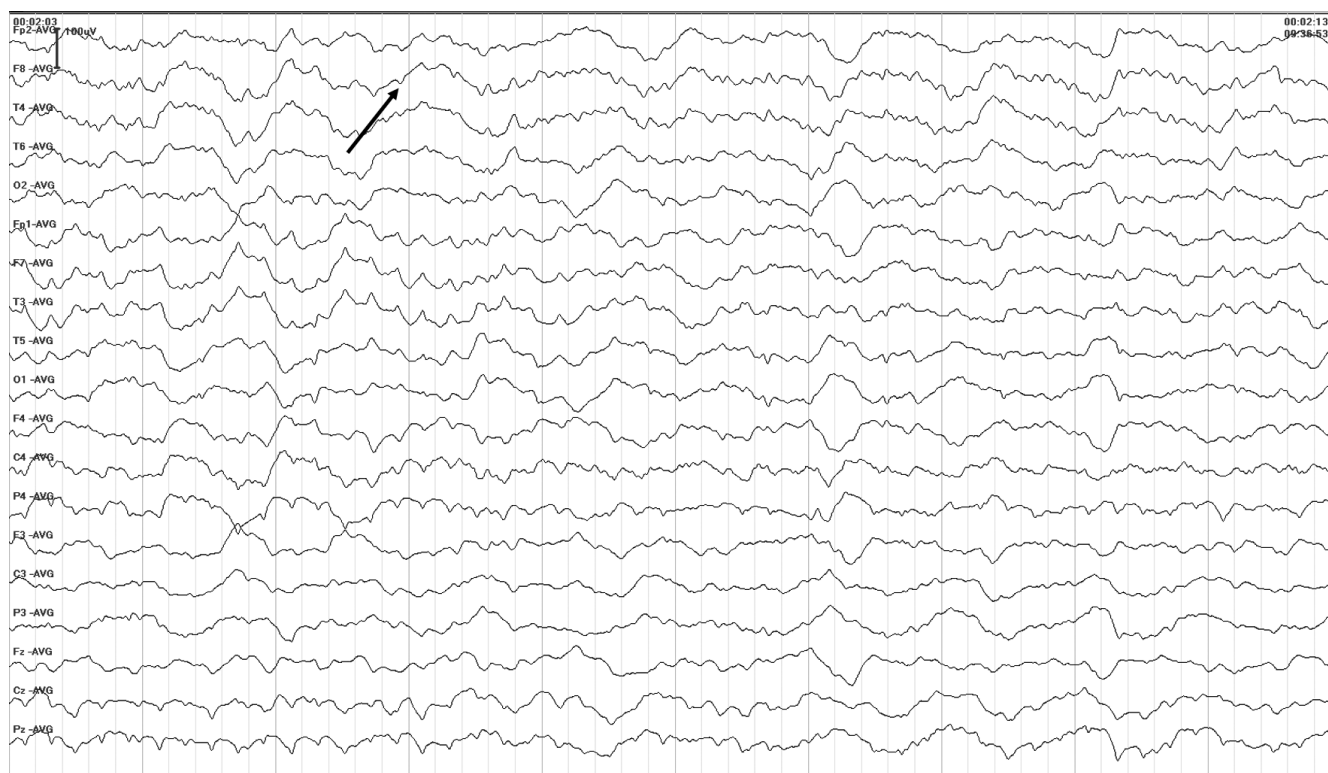


**Obr. 1.** Padesátisedmiletá pacientka prodělala v posledním měsíci opakovaně záchvaty bezvědomí se zvracením a následnou zmateností. V mezidobí měla normální neurologický nález a EEG. Poté ráno nalezena pozvracená, v soporu, normálně dýchající, bez známek aspirace. Přechodně stáčela bulvy doprava, neměla křeče. Z bezvědomí se během 24 hodin neprobírá, jednou měla záškuby levé horní končetiny, jednou deviaci bulbů doleva. Na EEG obraz NCSE, který přechází v GTCSE. Zavedeno thiopentalové kóma. Na EEG je přítomna buď rytmické záchvatové vzorce (viz šipky a, b), nebo izoelektrická křivka (c). Ještě týž den provedeno MRI mozku, kde zjištěno symetrické poškození kůry, především fronto-temporálně (d). I přes léčbu thiopentalem, i.v. AED a antiedematózní se nadále objevují občasné, lokalizačně měnlivé konvulze. V likvoru 4/3 lymfocyty, normální celková bílkovina, ale výrazné známky destrukce mozkové tkáně s hemoragickou složkou a zvýšená hladina laktátu. Zjištěna masivní hyperamonemie (20× nad normou). Následující den má ještě 2× klinický a EEG záchvat, po posledním přetrvává izoelektrická linie. Za 5 dní po začátku SE za příznaků metabolického rozvratu proveden průkaz mozkové smrti. Pitva provedena na univerzitním pracovišti; příčinou smrti byl mozkový edém. Pátrání po metabolické příčině nepřineslo objasnění etiologie, i když nálezy vylučují některý ze vzácnějších typů CDG (kongenitální poruchy glykosylace) syndromu.

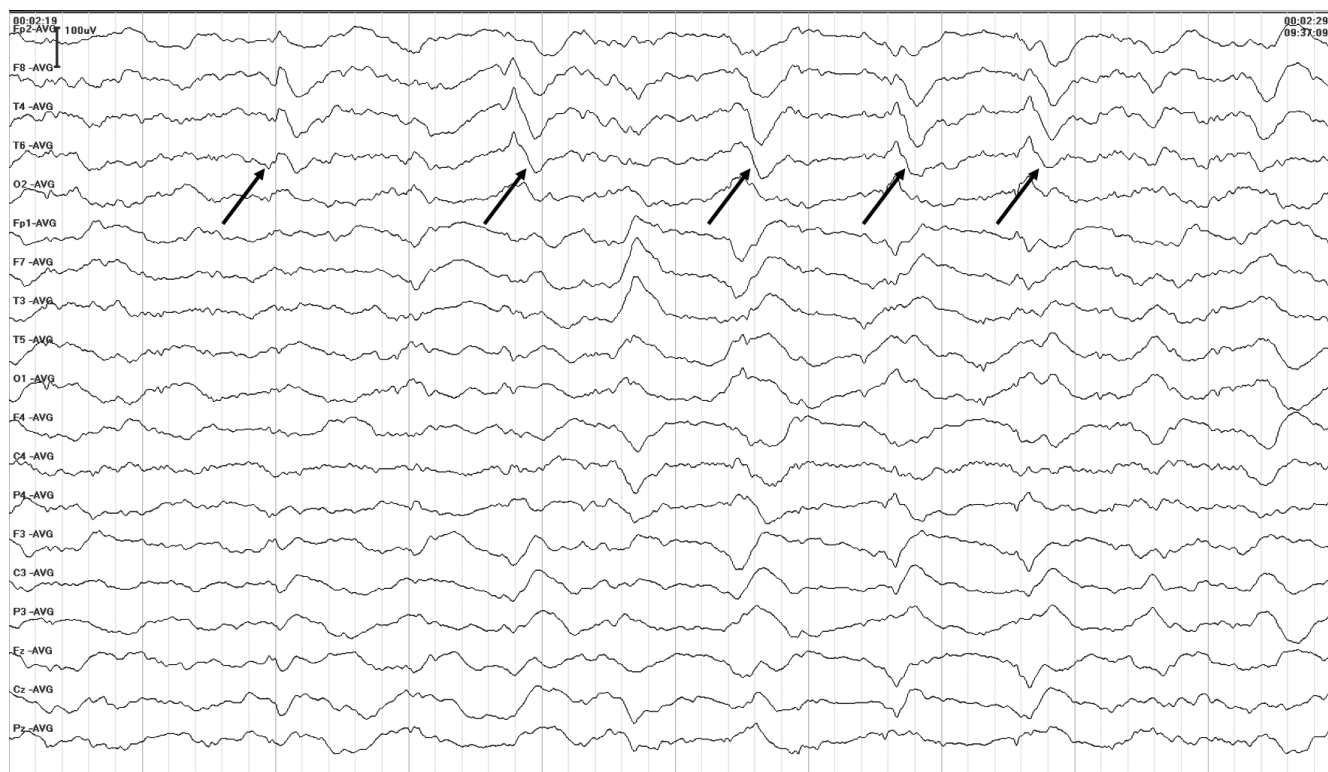
**SE u komatózních nemocných** je spojen s vysokou mortalitou a morbiditou. Asi 8 % komatózních pacientů splňuje kritéria NCSE. Tito pacienti mohou mít drobné intermitentní fokální či multifokální rytmické záškuby nebo nystagmus, nemusí však vykazovat žádné semiologické známky, které by na probíhající SE upozorňovaly. Obdobný obraz, který se objevuje při progresi neléčeného nebo nedostatečně léčeného konvulzivního stavu, nazýváme *subtle status epilepticus*.

**Postanoxický SE** po kardio-pulmo-cerebrální resuscitaci (KPCR) je významným prediktorem špatného výsledku (úmrťi či přežití ve vegetativním stavu). Vyskytuje se jako NCSE, nebo

v podobě myoklonického SE (s EEG koreláttem). V rámci postanoxického poškození se objevují i myoklonie, jejichž původ není epileptický. Stejně jako u jiných SE závisí prognóza zejména na etiologii (příčina anoxie, doba trvání KPCR, okolnosti KPCR – např. hypertermie, kde každý °C znamená 2,26× větší pravděpodobnost úmrťi). Chybějící fotoreakce a plantární reflex nebo pozitivní Babinského příznak 3 dny po KPCR a myoklonický status v prvních 24 hodinách po KPCR značí špatnou prognózu. NCSE má zřejmě lepší prognózu než myoklonický SE. Návrat vědomí za > 3 dny s sebou obvykle nese neurologické poškození.



Obr. 2a

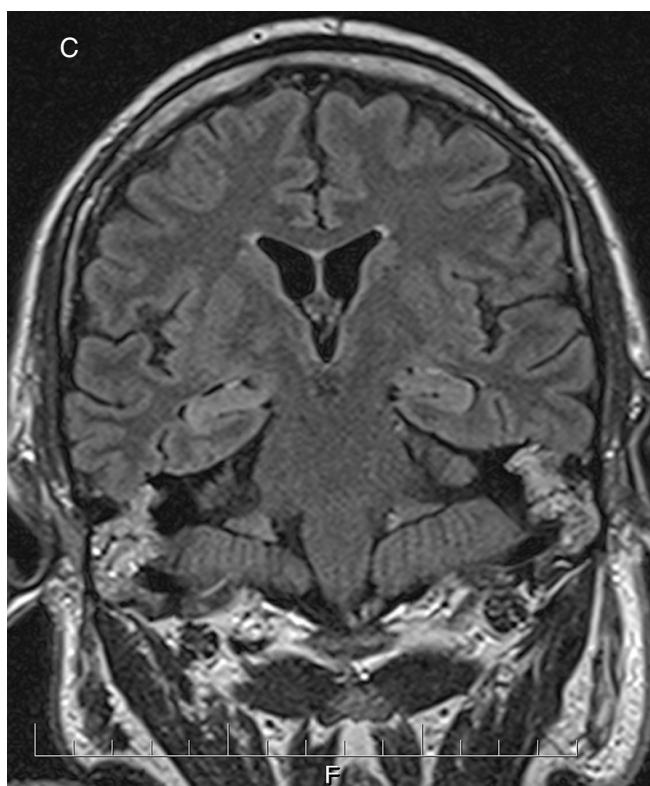


Obr. 2b

## EEG U EPILEPTICKÉHO STATU

Neexistuje žádný EEG nález, který by byl pro NCSE patologický. Naopak nacházíme četné EEG vzorce, jejichž význam je nejasný (5, 6). Setkáváme se s epileptiformními vzorci (obr. 1), rytmickou aktivitou (obr. 2) a jejich kombinacemi

(obr. 3). Jednoduchým, ale nejednoznačným kritériem je, že jeho EEG vzorec musí představovat jasnou změnu oproti preiktálnímu stavu. Šedou zónu představují periodické epileptiformní výboje (PEDs) (obr. 4), které se někdy objevují jako interiktální, jindy jsou iktální. Podle EEG se SE v řadě případů diagnostikuje obtížně, zejména u encefalopatických osob (obr. 5).



**Obr. 2.** Padesátitřetíletý pacient přijat po epileptickém záchvatu, je-  
muž předcházela únava, bolesti horních končetin a kůže na hrudi.  
V likvoru obraz serózního zánětu, dle sérologického vyšetření nej-  
spíše boreliového. Iniciální MRI mozku normální. Při kontrolních vy-  
šetřeních moku regredují zánětlivé změny a stoupají destrukční mar-  
kery. Klinicky hyperalgický syndrom na trupu, neklid a zmatenost. Na  
obrázku a je patrný rytmický iktální vzorec superponovaný na poma-  
lou aktivitu nad pravou hemisférou. Na obrázku b jsou PEDs s maxi-  
mem fronto-temporálně vpravo (šipky). Na kontrolním MRI mozku (c)  
lehce zvýšený signál obou AHK.

EEG se provádí jako akutní vyšetření („emergency EEG“) nebo jako kontinuální monitorování („continuous EEG“ – cEEG). Akutní EEG je indikováno u všech pacientů s po-  
dezením na NCSE, zejména s nevysvětlenou alterací vě-  
domí. CEEG provádíme k vyloučení NCSE tam, kde se po-  
rucha vědomí po léčbě neupravuje nebo navazuje na  
konvulzivní SE.

U ASE na EEG nacházíme symetrické a synchronní vý-  
boje SW nebo PSW komplexů okolo 3 Hz. Graf se normali-  
zuje po i.v. podání BZD. **Atypický ASE** se na EEG projevuje  
kontinuálními nebo intermitentními difuzními nepravidelnými  
pomalými komplexy hrot – vlna nebo polyspike-wave. U pa-  
cientů s **de novo ASE** s pozdním začátkem bývá elektrokli-  
nická manifestace různá. Často se mezi generalizovanými  
výboji hrotů a vln objevují úseky normálního pozadí. **CPSE**  
se projevuje ložiskovým iktálním vzorcem s variabilním ší-  
řením, eventuálně sekundární generalizací. Zejména  
u CPSE z frontálního ložiska však může být od počátku přítomen  
generalizovaný vzorec. Při **aura continua** bývá EEG  
často normální.

#### Elektrografické záchvaty a SE u kriticky nemocných.

Záchvaty se objevují asi u 1/5 pacientů ošetřovaných na lůž-  
kách intenzivní péče. Většina z nich je nekonvulzivních,  
i když jsou často předcházeny záchvaty konvulzivními. Vel-  
ká většina záchvatů je zachycena během prvních 24 hodin.  
Zejména tyto pacienti jsou indikováni k cEEG, protože téměř  
v polovině případů dojde k opakování záchvatu v příštích  
72 hodinách, což může vést ke komplikacím (např. zvýšení  
nitrolebního tlaku).

Důvodem zásadních rozdílů mezi elektrografickým iktá-  
lním nálezem u nekomatózních a komatózních pacientů  
je míra encefalopatie, na jejímž základě k záchvatům do-  
chází. Často prokazujeme disociaci klinických a elektro-  
grafických záchvatových příznaků, kdy na EEG pozoruje-  
me jasně iktální vzorec, a pacient z nejrůznějších důvodů  
záchvatovou aktivitu neprojevuje. Nebo se naopak one-  
mocnění jasnými záchvatovými příznaky manifestuje a na  
EEG není patrná změna oproti mezizáchvatovému grafu.  
Ještě obtížnější může být popis a interpretace EEG



**Obr. 3a**



Obr. 3b



Obr. 3c

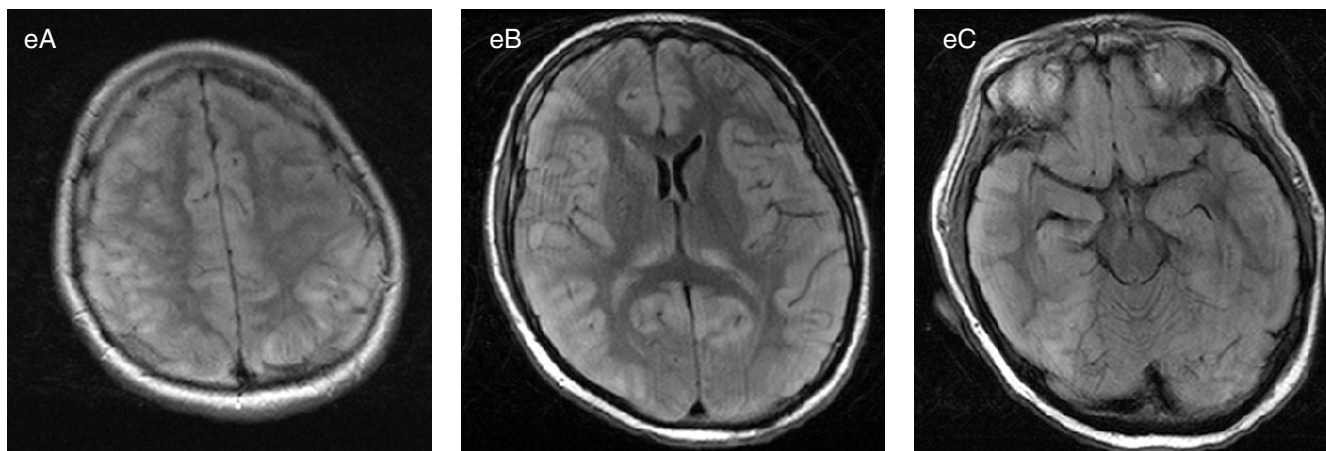
u NCSE. Nacházíme zde: a) iktální vzorce, které se vyvíjejí v amplitudě, frekvenci a/nebo distribuci, b) generalizované výboje hrotů a vln, které se liší od předchozích nálezu, c) periodické vzorce u nemocných v kómatu po prodělaném generalizovaném statu, d) frekventní nebo kontinuální EEG abnormality (hroty, ostré vlny, rytmická pomalá aktivita, PEDs); u pacientů s akutním poškozením mozku, v jejichž předchozím EEG obdobné abnormality ne-

byly přítomny. Někdy nacházíme i abnormality jiné. Platí, že jestliže klinický obraz naznačuje, že pacient má NCSE, není to na překážku jeho léčbě. Striktní dělení EEG vzorců na interiktální a iktální není totiž v řadě případů NCSE možné.

Výše uvedené nálezy jsou encefalografistům známy. Zmínku zasluhují PEDs. Tvoří je skupina EEG obrazů charakterizovaných pravidelným opakováním komplexů na abnormním



Obr. 3d



**Obr. 3.** Třicetiletá žena s několikadenní anamnézou febrilií, cefaleje, nauzey a nejistoty při chůzi. Navazuje generalizovaný konvulzivní SE, pro který léčena thiopentalovým kómatem. Podařilo se dosáhnout vzorce burst-suppression. Při snaze o vyvedení z kómatu se objevují multifokální navazující elektrografické záchvaty (šipky v různých lokalizacích). V likvoru serózně zánětlivé změny, masivní elevace beta-2-mikroglobulinu, ale sérologie na množství mikroorganismů negativní. MRI mozku byla zprvu normální. Znovu zavedeno thiopentalové kóma. Při snížení thiopentalu (celkem 5×) opakované multifokální záchvaty (zejména biokcipitální nezávislé, pravostranné frontální) s drobnými klinickými projevy (např. hippus zornic, levostranná drobná motorická symptomatologie) na terénu PEDs a úseků izoelektrické křivky. V terapii dále vyzkoušen midazolam (3×), propofol (2×), chloralhydrát a ketamin. Kromě toho užitá mnohá neanestezující AED v kombinacích. Kontrolní MRI mozku prokazuje difuzní postižení mozkové kůry, pulvinaru thalamů a hippocampů, nejspíše odpovídající stavu po dlouhém SE s cytotoxickým edémem (e). Exitus po 3 měsících trvání SE. Na sekci nalezena částečně poliotorpní subakutní meningoencefalomyelitida s výrazným otokem mozku. Známky prionového onemocnění nalezeny nebyly. Etiologie nezjištěna.

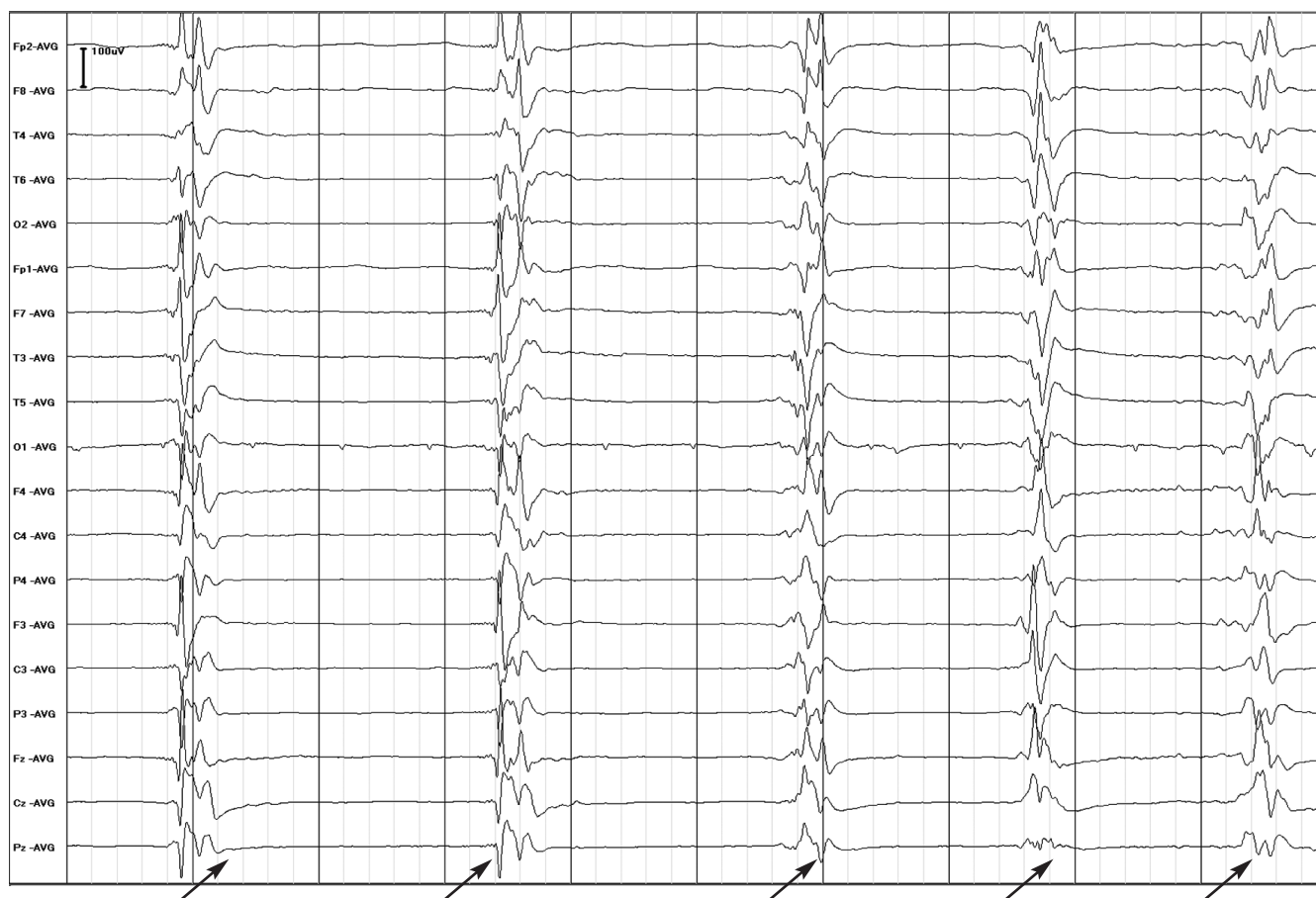
pozadí. Tyto vzorce mají často vysokou amplitudu (100 až 300 mV, ale i vyšší) a ostrý tvar, někdy několik fází a komplexní morfologii. Trvání jednotlivých vln může být delší než 150 ms i více. PEDs bývají generalizované nebo lateralizované, EEG křivka mimo ně má obvykle nízkou amplitudu. Signalizují těžké strukturální nebo funkční postižení mozku. Mohou vzniknout při lézích korových, v bílé hmotě i podkorových. Pohlíží se na ně jako na projev nestabilního interiktálně-iktálního kontinua a záchyt záchvatů je u nich velmi častý. Není však jasné nakolik a v jaké klinické situaci je daný vzorec markerem hrozícího nebo již proběhlého sekundárního postižení neuronů.

## PŘÍČINY NCSE

NCSE se může vyskytovat jako: 1. akutní symptomatický, 2. v rámci epilepsie, kde může jít a) o první projev, b) o stav v průběhu nemoci podmíněný, a to vlastní aktivitou nemoci, nebo poklesem hladiny AED.

Příčiny SE (7) představují faktor, který významně spolurozhoduje o prognóze. Zejména ve stáří bývá častá multifaktoriální etiologie, např. kombinace infekčních a metabolických příčin s vedlejšími účinky léčby.

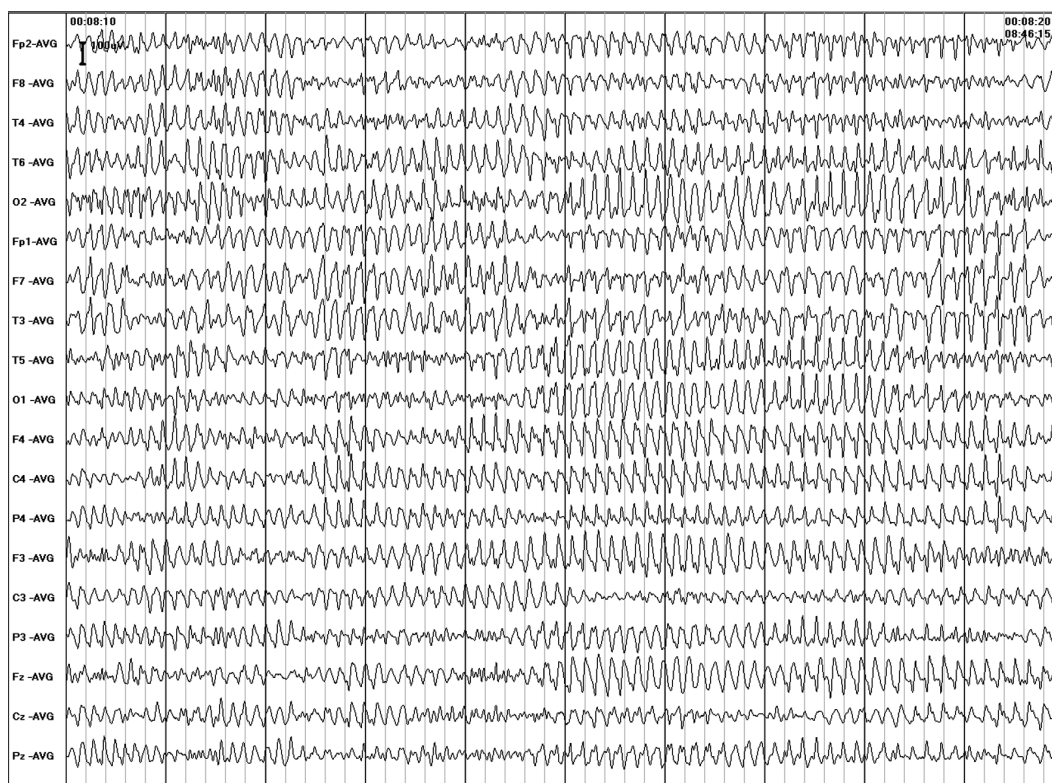
Mezi nejčastější příčiny NCSE řadíme: 1. cévní mozkové příhody (CMP), 2. infekce, 3. intrakraniální tumory, 4. krani-



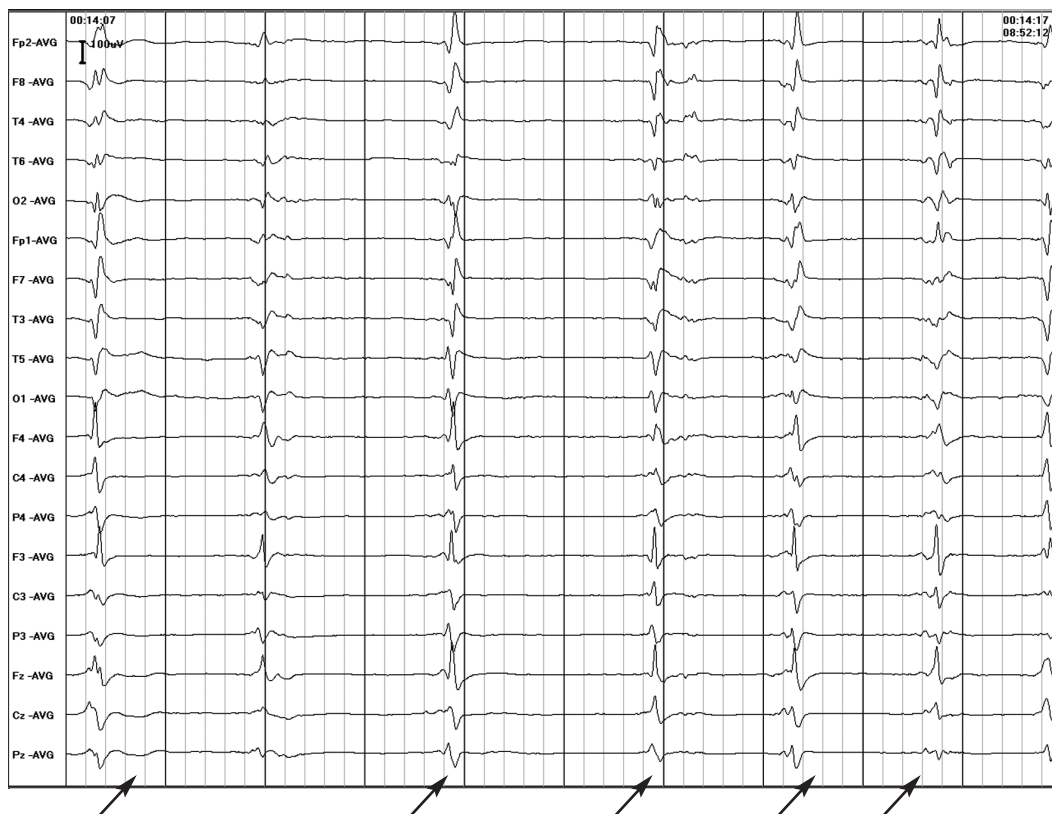
Obr. 4a



Obr. 4b



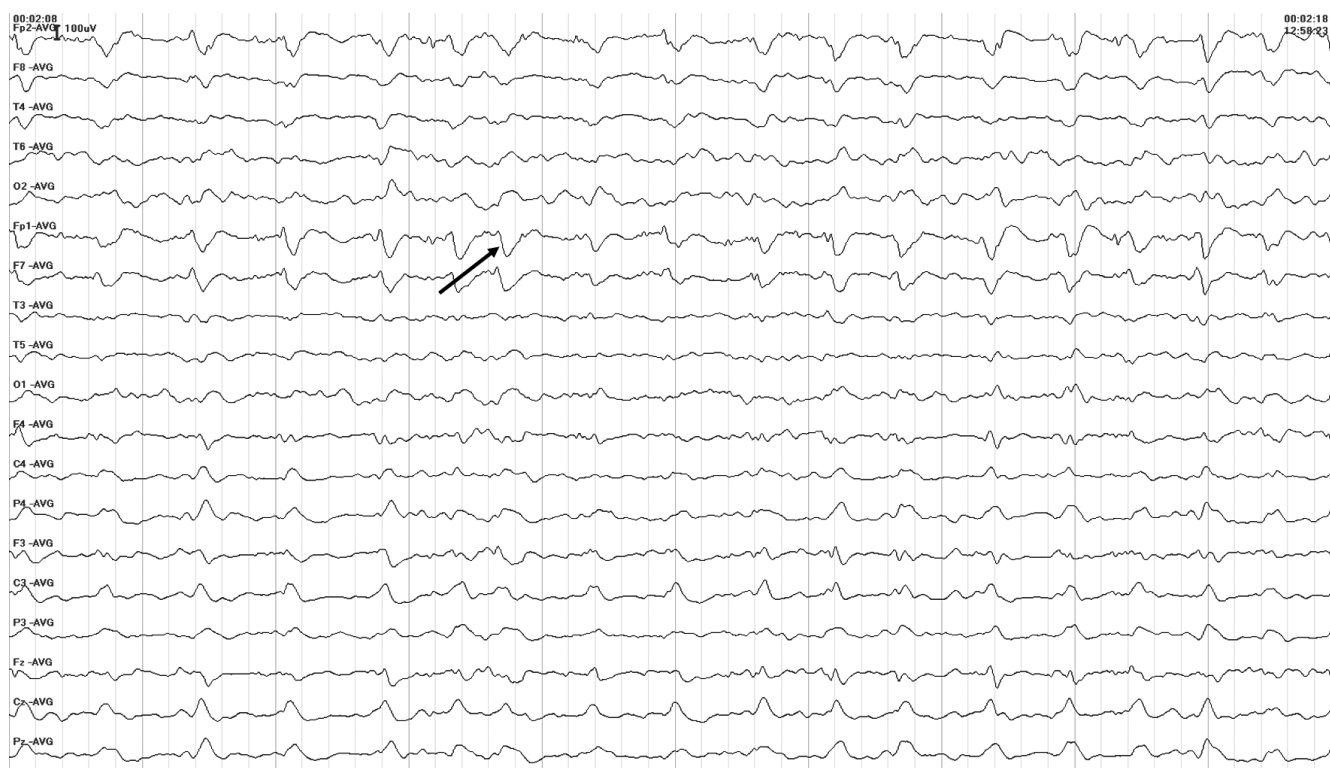
Obr. 4c



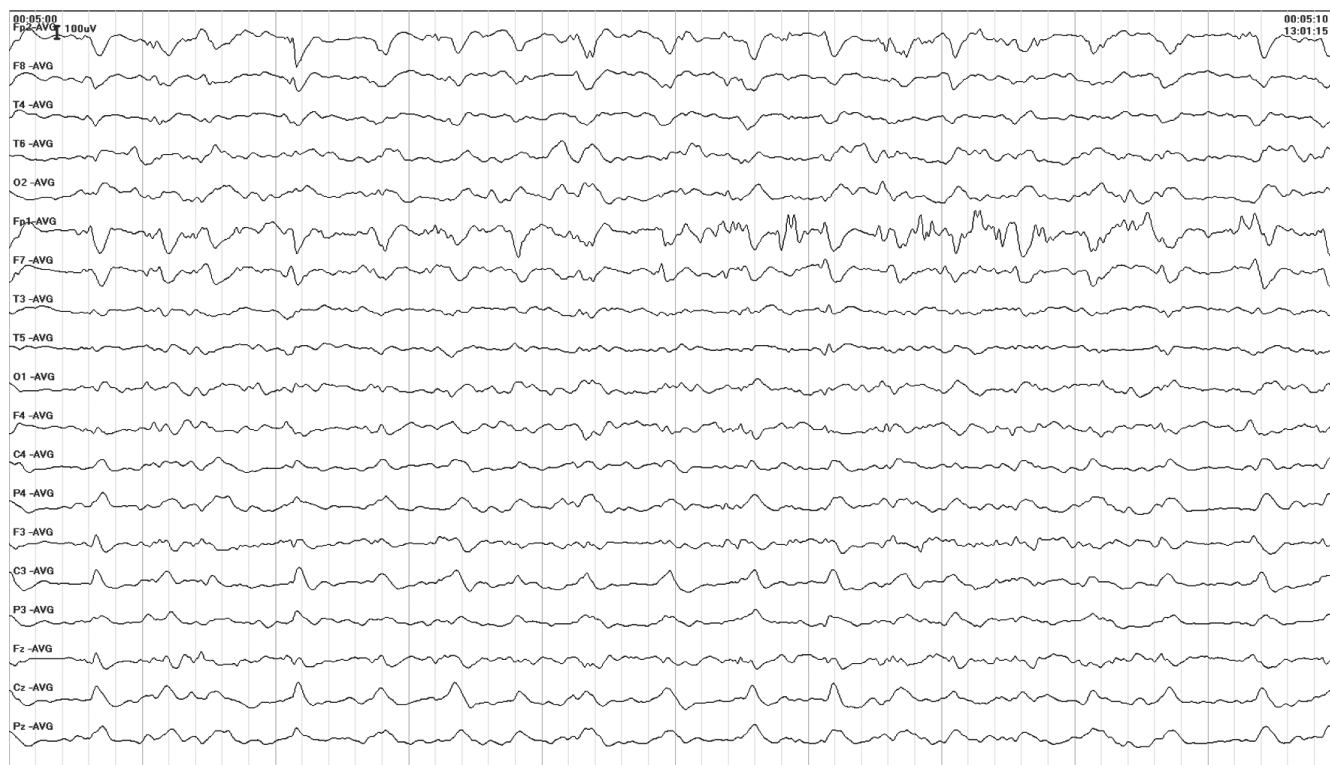
Obr. 4d

**Obr. 4.** Dvacetitřiletá pacientka prodělala 3–4 dny trvající onemocnění s teplotami, mírnou bolestí hlavy a zvracením. Následovalo čtyřdenní období, kdy byla bez příznaků. Pak měla záchvat s poruchou vědomí a křečemi s asi 45 minut přetrvávající zmateností. V dalších 4 dnech měla 2–3 takové záchvaty denně a přidaly se stavy se zahleděním a poklesem saturace. Pátý den se frekvence záchvatů zvětšila a přidaly se záchvaty se stočením bulbů a záškuby ústního koutku, které měnily stranu. Šestý den dochází k rozvoji SGTCSE, pro který bylo zavedeno thiopentalové kóma. Na EEG bylo dosaženo vzorce burst-suppression. Zprvu měla záchvaty i při terapeutickém vzorci, později vždy při pokusu o přerušení kómatu, takže v něm bylo nutno pokračovat 7 dní, přičemž někdy nebylo možné dosáhnout vzorce burst-suppression, ale jen PEDs (a). Na obrázku b a c je patrný rozvoj záchvatu, který na obrázku b vychází z PEDs. Po záchvatu opět nastupují PEDs (d). Po ukončení léčebného kómatu přetrvávají ojedinělé záchvaty. Při kontrolní hospitalizaci za 2 roky přetrvává organický psychosyndrom, multifokální epileptiformní abnormalita a byly zachyceny multifokální záchvaty (nejčastěji pravostranné extratemporální). Na MRI jen známky progredující mozečkové atrofie.





Obr. 5a



Obr. 5b

cerebrální traumata, 5. SE se vztahem ke konzumaci alkoholu, 6. SE po vysazení či snížení dávek AED, 7. SE se vztahem k hypoxii/anoxii, 8. metabolické poruchy.

Téměř 1/2 SE u dospělých je zapříčiněna akutní nebo anamnestickou CMP. SE se objeví asi u 1 % pacientů po CMP a asi u 8–19 % nemocných, kteří po CMP prodělali symptomatický epileptický záchvat.

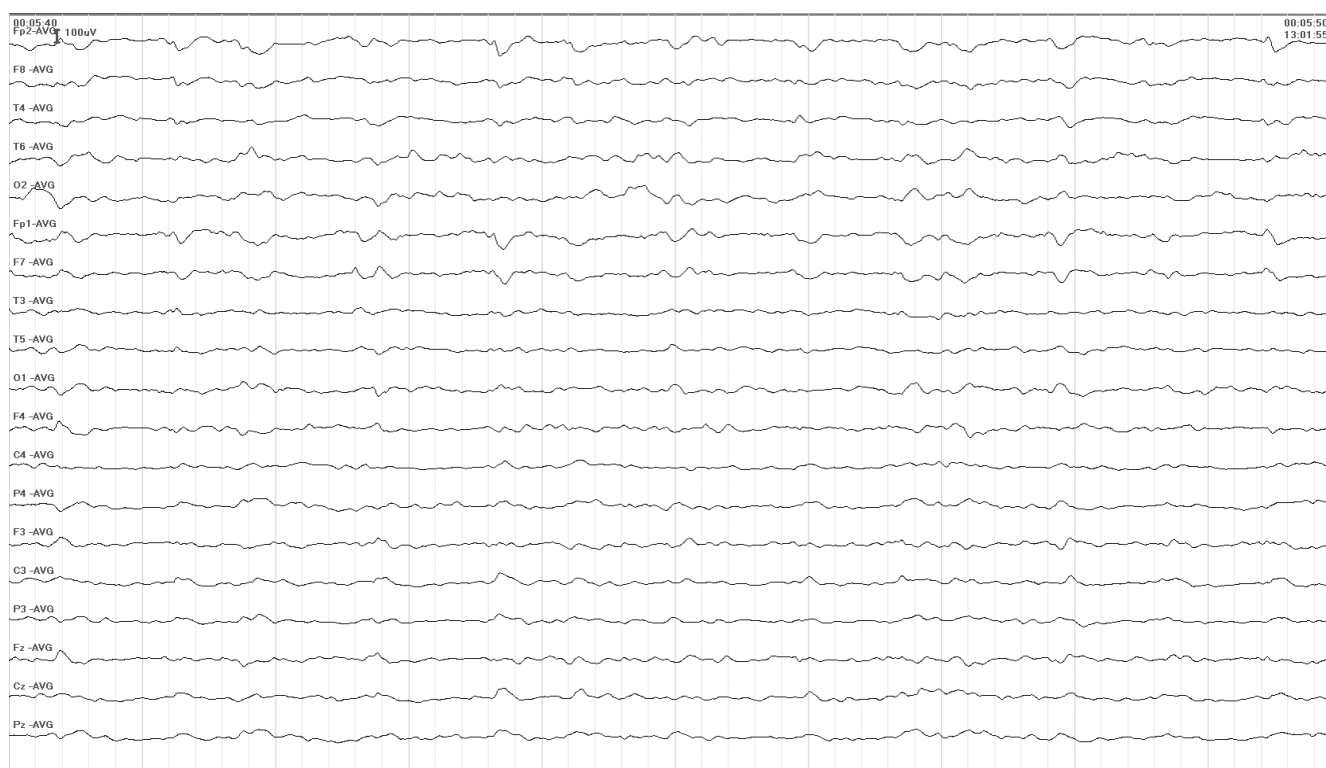
Mezi infekcemi způsobujícími SE jsou časté a) bakteriální meningitida, b) virová encefalitida (včetně herpes simplex, lid-

ský herpes virus 6), c) toxoplazmóza mozku, d) tuberkulóza, e) neurocysticerkóza.

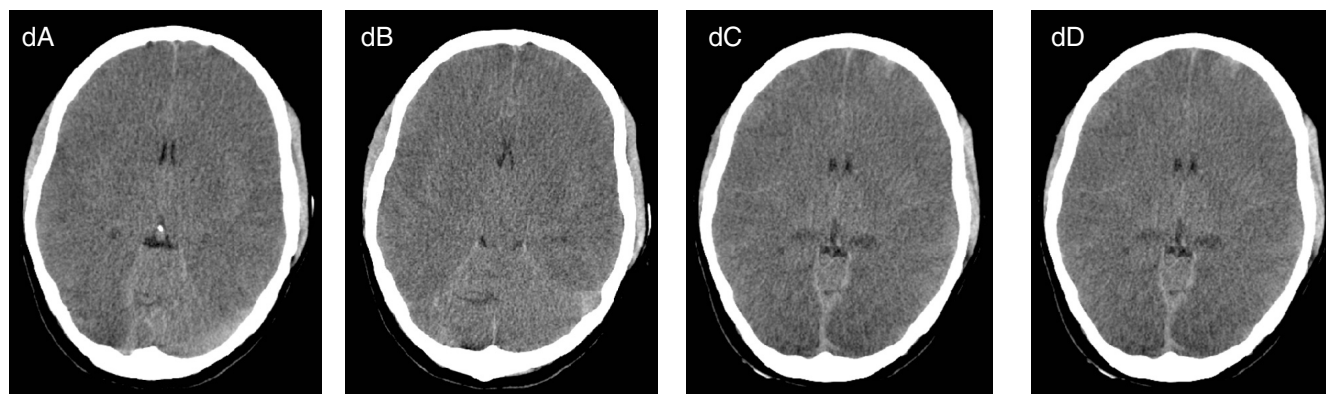
Intrakraniální tumory (primární i sekundární, benigní i maligní) jsou příčinou 4–12 % SE u dospělých. Nejčastěji jde o gliomy, často nízkostupňové a s oligodendrogliální složkou.

NCSE může vzniknout po středně těžkých i těžkých kranio-cerebrálních úrazech a může zvyšovat nitrolební tlak a poměr laktát/pyruvát v mozku.

SE u alkoholismu představuje 9–25 % SE u dospělých. Prv-



Obr. 5c



**Obr. 5.** Osmnáctiletá pacientka byla přijata po KPCR po otravě oxidem uhelnatým a topení ve vaně. Od přijetí v těžkém kómatu. Na EEG jsou přítomny suspektní, lokalizačně měnlivé iktální vzorce (šipky na obrázcích a, b), které vymizí po aplikaci DZP (c). Na CT mozku je přítomen těžký otok mozku (d). Pacientka umírá za měsíc za příznaků multiorgánového selhání.

ní SE zde je indikací k přešetření včetně morfologického (např. k vyloučení traumatu). SE často navazuje v rámci abstinčního syndromu do 6 hodin po izolovaných záchvatech.

Mezi metabolické poruchy, které mohou zapříčinit SE, patří např. hypoglykémie, hyperglykémie, hypokalcémie, jaterní encefalopatie, urémie, hypertenzní encefalopatie a acidóza.

Vzácnější příčiny NCSE (< 1 % pacientů), dělíme na: 1. autoimunitní choroby, 2. mitochondriální nemoci, 3. vzácnější infekce, 4. genetické příčiny, 5. působení toxických látek nebo farmak, 6. jiné vzácné příčiny (např. po elektrokonvulzivní léčbě, jako komplikace řady běžných interních onemocnění atd.) (tab. 1).

## LÉČBA EPILEPTICKÉHO STATU

ASE není spojený s morfologickým a funkčním poškozením mozku. V jeho léčbě většinou vystačíme s BZD.

V animálních experimentech může být NCSE spojen se ztrátou neuronů a negativními kognitivními a behaviorálními důsledky. V humánní medicíně je však obtížné odlišit důsledky základního onemocnění a NCSE. Vzhledem k četným nežádoucím účinkům se léčba medikamentózním kómatem u chodících pacientů nedoporučuje. Může být nasazena v případech NCSE u kómatózních pacientů s vědomím, že prognóza je zde velmi závažná. Její použití je však založeno jen na limitovaných experimentálních datech.

Algoritmus péče o nemocného s epileptickým statem (8–10) je součástí českých epileptologických standardů. Zahrnuje tato opatření:

1. Zajistit a stabilizovat **vitální funkce, zabránit hypoxii** (poloha, oxygenace), základní vyšetření, zajistit žilní přístup, odebrat základní laboratoř včetně plazmatické koncentrace AED a eventuálně toxikologii. U dospělých pacientů při prokázané hypoglykémii podat 50 ml 40% glukózy a 100 mg thiaminu. U dětí glukózu 25–30% v dávce 3–5 mg/kg, udržovací dávka je 0,5–1,0 g/h.

Tab. 1. Méně časté příčiny SE

<p><b>1. Autoimunitní choroby:</b> a) paraneoplastická encefalitida, b) Hashimotova encefalopatie, c) encefalitida s protilátkami proti NMDA receptorům, d) encefalitida s protilátkami proti napěťově řízeným K<sup>+</sup> kanálům, e) Rasmussenova encefalitida, f) mozkový lupus, g) Stillova nemoc se začátkem v dospělosti, h) encefalitida spojená s protilátkami proti GAD, i) Goodpasturov syndrom, j) trombotická trombocytopenická purpura, k) limbická encefalitida bez průkazu specifických protilátek</p>
<p><b>2. Mitochondriální nemoci:</b> a) Alpersova choroba, b) mitochondriální spinocerebelární ataxie s epilepsií (MSCAE; mutace POLG1), c) MELAS, d) Leighův syndrom, e) MERRF (myoklonická encefalopatie s ragged red fibres), f) NARP (neuropatie, ataxie a retinitis pigmentosa)</p>
<p><b>3. Vzácnější infekce:</b>  A. Bakteriální: a) nemoc z kočičího škrábnutí – <i>Bartonella henselae</i>, b) neurosyfilis, c) horečka Q, d) <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, e) tyfus, f) shigelóza, g) <i>Chlamydia psittaci</i>  B. Virové: a) HIV a sdružené infekce, b) arboviry, c) progresivní multifokální encefalopatie (JC virus), d) parvovirus B19, e) varicelová encefalitida, f) subakutní sklerózující panencefalitida, g) encefalitidy při dětských nemocech, např. zarděnkách  C. Prionové: Creutzfeldova-Jacobova nemoc  D. Mykotické: např. paracoccidioidomykóza, paragonimíáza, mucormykóza</p>
<p><b>4. Genetické příčiny:</b>  A. Chromozomální aberace: a) ring chromozóm 20, b) Angelmanův syndrom, c) Wolfův-Hirshhornův syndrom, d) syndrom fragilního chromozómu X, e) XLMR syndrom, f) syndrom ring chromozómu 17  B. Vrozené vady metabolismu: a) porfyrie, b) Menkeho nemoc, c) Wilsonova nemoc, d) adrenoleukodystrofie, e) Alexanderova nemoc, f) deficiencie kobalaminu, g) deficiencie ornithin transkarbamylázy, h) hyperprolinémie, i) nemoc javorového sirupu, j) deficiencie karboxylázy 3-methylkrotony CoA, k) intolerance lysinurického proteinu, l) hydroxyglutarická acidurie, m) metachromatická leukodystrofie, n) Kufsova nemoc, o) deficiencie beta ureidopropionázy, p) deficiencie karnitin palmytoyltransferázy, q. deficiencie succinicsemialdehyd dehydrogenázy  C. Malformace kortikálního vývoje: a) FCD, b) hemimegalencefalie, c) polymikrogyrie, d) heterotopie, e) schizencefalie  D. Neurokutánní syndromy a další choroby: a) syndrom Sturgeův-Weberův, b) tuberózní skleróza  E. Jiné choroby: např. CADASIL, progresivní myoklonické epilepsie, spinocerebelární atrofie s infantilním začátkem</p>
<p><b>5. Působení toxických látek nebo farmak:</b>  A. AED: např. TGB, CBZ, VPA, (LTG, LEV, VGB, GBP, PGB, TPM)  B. Antimikrobiální látky: a) cefalosporiny, b) izoniazid, c) chinolony, d) antivirotika, e) anthelmintika, f) antimalarika  C. Psychofarmaka: antidepresiva (clomipramin, fluoxetin, amitriptylin, citalopram, fluvoxamin) a antipsychotika (olanzapin, sertindon)  D. Další látky: např. teofylin, lithium, baclofen, morfin  E. Otravy: profesionální (např. olovo), rekreačními drogami (kokain, extáze, LSD aj.), náhodné</p>

**2. Medikamentózní léčba** se odvíjí od doby trvání SE v následujících krocích:

a) **5–10 minut:** Diazepam (DZP) dospělým 10–20 mg (0,2 mg/kg/dosi) i. v. během 2 minut. Pokud není žilní přístup, DZP 10 mg rektálně. Alternativně lze dospělým aplikovat midazolam 5–15 mg. Zde však je třeba počítat s kratším poločasem midazolamu, který při tomto dávkování může vést k časnému návratu záchvatů.

b) **10–30 minut:** Fenytoin (PHT) u dospělých 15–20 mg/kg i. v. (u většiny dospělých pacientů celková dávka mezi 1000–2000 mg), rychlost podání 50 mg/min. Pouze prvních 250 mg lze aplikovat rychleji v průběhu 2 minut. Pro děti do 12 let je saturační dávka PHT 20–30 mg/kg i. v. rychlostí 25 mg/min. Neředit glukózou! Během aplikace PHT je nutná monitorace TK a EKG (cave bradyarytmie až zástava). Alternativně lze podat valproát (VPA) v dávce 15–20 mg/kg i. v. (počátečních 800 mg lze aplikovat během 2 minut). Opakovat podání DZP – dávka poloviční nebo stejná jako při předchozím podání.

c) **30–70 minut:** Zahájit EEG monitoraci (pokud SE neustal a pacient se neprobouzí). Phenobarbital (PB) v dávce 20 mg/kg, rychlostí 50 mg/min. Pozn.: Pozor na možnost útlumu dechu a hypotenzi, zejména u pacientů léčených chronicky barbiturátem nebo po opakované aplikaci BZD! Pokud se CPSE stane refrakterním, preferujeme léčbu běžnými AED podanými sondou či i.v. V poslední době se možnosti v tomto směru rozšířily o novější AED pro i.v. použití (VPA, levetiracetam, lacosamid) i pro podání sondou (např. topiramát).

Pokud SE trvá **hodinu a déle**, může být při NCSE u komatózních nemocných indikované zavedení medikamentózního kómatu. Měli bychom se snažit odlišovat pacienty, u kterých je NCSE příčinou kómatu, od těch, u kterých je těžký klinický stav primární a SE představuje jeho epifenomén. Tyto pacienty ohrožuje příčina SE a komplikace/komorbidity. Agresivní léčba u nich může ještě dále zhoršit prognózu. Di-

ferenciace obou skupin je však v praxi velmi obtížná, musí být založena na zdravé klinické rozvaze a rozhodně není možná pouze na základě semiologie. Většina pacientů se pohybuje mezi těmito dvěma extrémy. V praxi se intenzita léčby řídí multidisciplinárními úvahami o jejích vedlejších účincích a možném prospěchu.

Po zajištění ventilace thiopental jako bolus 100–250 mg i. v., eventuálně dále dávky á 50 mg každé 2–3 minuty do ukončení záchvatu. Následuje kontinuální infuze s thiopentalem obvykle 3–5 mg/kg/h, s monitorací jeho hladin a úpravou dle EEG (dosažení a udržení vzorce burst-suppression). Dávky thiopentalu se snižují postupně, nejdříve za 12 hodin od posledního záchvatu, a to o 1 mg/kg/h každých 6 hodin. Alternativně midazolam – nasycovací dávka 0,15–0,20 mg/kg, poté kontinuálně 0,05–0,30 mg/kg/h s monitorací EEG a přerušením infuze vždy minimálně po 12 hodinách. Alternativně propofol – nasycovací dávka 2–3 mg/kg, poté dávka 5 až 10 mg/kg/h do dosažení vzorce burst-suppression, k jeho udržení později dávka 1–3 mg/kg/h.

U dětí do 3 let se podává DZP v dávce 0,5 mg/kg, u dětí starších 0,3 mg/kg. Při aplikaci rektální se u dětí pod 15 kg tělesné hmotnosti doporučuje dávka DZP 5 mg, nad 15 kg 10 mg pro dosi. Jednorázová maximální dávka DZP u starších dětí zpravidla nepřekračuje 10 mg, celková denní dávka pak 20–40 mg. Jednorázová dávka midazolamu pro děti do 3 let činí 0,15–0,3 mg/kg, pro starší děti 0,1 mg/kg. Midazolam lze v akutní situaci aplikovat i intramuskulárně (0,2–0,3 mg/kg pro dosi), nazálně, bukálně nebo rektálně. Dávkování klonazepamu i. v. představuje přibližně 1/10 dávky DZP, tj. do 3 let věku 0,05 mg/kg, u dětí starších 0,03 mg/kg. PHT se podává u dětí do 12 let v saturační dávce 20–30 mg/kg, rychlost podání se doporučuje pomalejší než u dospělých (25 mg/min). PB v dávce 20 mg/kg, valproát v dávce 25–30 mg/kg. U dětí mladších než 18 měsíců je vhodné aplikovat i pyridoxin v dávce 100–200 mg.

3. Objasnit **etiologii SE** (včetně vyšetření CT a/nebo likvoru) a léčit kauzálně.

4. Udržet **rovnováhu vnitřního prostředí a včas léčit komplikace** (hypotenze, arytmie, hypertermie). Antiedematózní terapie. Hospitalizace na JIP nebo ARO oddělení (pracoviště s možností řízené ventilace).

5. K hodnocení účinnosti léčby při SE je nutná **EEG monitorace**, zejména při léčbě medikamentózním kómatem (křeče mohou vymizet, i když SE podle EEG dále pokračuje).

6. **Zabránit recidivě záchvatů** (včasné nasazení dlouhodobé perorální terapie, zpočátku do sondy).

Většina odborníků se domnívá, že cílem léčebného kómatu by mělo být dosažení vzorce burst-suppression, že poměr trvání výbojových a supresních úseků by měl být 1 : 1 a že délka trvání kómatu by měla být 24–48 hodin. Vzhledem k liposolubilitě a tendenci ke kumulaci zřejmě není postupné snižování dávkování thiopentalu při vyvádění z kómatu nutné. Indikujeme je u preparátů s kratším poločasem (např. propofol). Časté EEG kontroly či lépe cEEG zde mohou být výraznou pomocí. Léčba ojedinělých/opakovaných elektrografických/klinických záchvatů během vyvádění z kómatu a krátce poté však nemusí zlepšit léčebné výsledky. Ke znovunasazení léčby samozřejmě vede recidiva SE; v ostatních případech je postup individuální.

#### Zkratky

AED	– antiepileptika
ASE	– SE typických absencí
BZD	– benzodiazepiny
cEEG	– kontinuální monitorování EEG
CMP	– cévní mozkové příhody
CPSE	– komplexní parciální SE
DZP	– diazepam

EEG	– kontinuální elektroencefalogram
KPCR	– kardio-pulmo-cerebrální resuscitace
NCSE	– nekonvulzivní status epilepticus
PEDs	– periodické epileptiformní výboje
PHT	– fenytoin
SE	– epileptický status
VPA	– valproát

#### LITERATURA

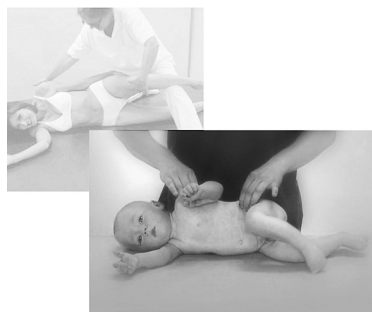
1. **Kaplan PW.** The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. *Neurologist* 2005; 11: 348–361.
2. **Maganti R, et al.** Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 572–586.
3. **Meierkord H, Holtkamp M.** Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6: 329–339.
4. **Bauer G, Trinka E.** Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010; 51: 177–190.
5. **Claassen J, et al.** Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004; 62: 1743–1748.
6. **Brenner RP.** The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist* 2005; 11: 271–284.
7. **Tan RY, et al.** The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. *Epilepsy Res* 2010; 91: 111–122.
8. **Kolektiv autorů.** Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Praha: EpiStop 2010.
9. **Meierkord H, et al.** EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348–355.
10. **Abend NS, et al.** Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 377–390.

GRADA

Václav Vojta, Annegret Peters

## Vojtův princip

Překlad 3., zcela přepracovaného vydání



## Vojta Václav, Peters Annegret VOJTŮV PRINCIP

Grada, nakladatelství odborné literatury  
ISBN: 978-80-247-2710-3, kat. číslo 1331  
cena 495 Kč, 21,29 €,  
167 x 240, brožovaná vazba, 200 stran

V polovině 20. století vypracoval Václav Vojta na základě pozorování změny spasticity při manipulaci s dítětem školního věku s infantilní spastickou diparézou terapeutický koncept - reflexní lokomoci.

Léčba reflexní lokomocí představuje možnost zabránit vývoji infantilní cerebrální parézy a její fixaci hlavně u "ohrožených kojenců", kteří ještě spasticitu viditelně neprokazují, a je dnes neodmyslitelnou součástí moderní fyzioterapie v neurologii, ortopedii, chirurgii jak u dětských, tak u dospělých pacientů.

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

# Význam radiochirurgie v léčbě mozkových metastáz

Gabriela Šimonová, Roman Liščák

Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Mozkové metastázy se objevují až u 30 % nemocných s generalizovanými karcinomy a často způsobují závažnou neurologickou symptomatologii a zhoršují kvalitu života nemocných. Rozvoj magnetické rezonance a rozvoj ozařovací techniky (stereotaktická radiochirurgie a radioterapie) umožňuje aplikovat relativně vysoké dávky do přesně definovaných intrakraniálních cílových objemů. Přežití bez progresu po ozáření mozkových lézí je dáno řadou prognostických faktorů. Radiochirurgie pomocí gama nože je efektivní metoda s nízkou incidencí post radiačních komplikací.

**Klíčová slova:** mozkové metastázy, přežití bez progresu, léčebný efekt, prognostické faktory.

## SUMMARY

**Šimonová G, Liščák R. Significance of radiosurgery in the treatment of brain metastases**

Brain metastases are diagnosed in about 30% adult patients with generalized carcinomas, their accompanying severe neurological symptoms cause worsening quality of patient's life. The development of magnetic resonance imaging and stereotactically guided radiosurgery and radiotherapy enable to apply relatively high doses to well defined intracranial target volumes. Progression free survival after irradiation of brain lesions depends on several prognostic factors. Radiosurgery using gamma knife is an effective treatment with low rate of postirradiation complications.

**Key words:** brain metastases, progression free survival, tumor response, prognostic factors.

Ši.

Čas Lék čes 2011; 150: 273–277

## ÚVOD

Mozkové metastázy jsou závažným projevem hematogenního šíření nádorového onemocnění, jsou rychle rostoucím nejčastějším typem zhoubného mozkového nádoru u dospělých a jejich incidence stále stoupá (1–10). U dětí se vyskytují poměrně vzácně a jedná se převážně o metastázy sarkomů (11). Relativní nárůst mozkových metastáz je způsoben rozvojem diagnostických metod (především magnetické rezonance), jejich větší dostupností a díky pokrokům v terapii zhoubných nádorů. Systémová i lokoregionální léčba zhoubných nádorů výrazně zlepšila přežití nemocných. Mozek má „unikátní postavení v organismu“, je do značné míry chráněn před řadou toxických látek (včetně cytostatik) hemato-encefalickou bariérou. Mozkové metastázy tak zůstávají při systémové léčbě často neovlivněny. Z nejnovějších molekulárně biologických a genetických studií navíc vyplývá, že metastáza má často odlišné charakteristiky než primární nádor. V průběhu dlouhého růstu primární nádorové buněčné populace se do cévního systému dostávají především klonogenní a předchozí léčbou selektované rezistentní buňky s mnoha genovými mutacemi a změnami v povrchových antigenech (jejich vznik je dán délkou růstu nádoru a také léčbou, především chemoterapií a radioterapií). Neléčené mozkové metastázy

akutně ohrožují pacienty a výrazně zhoršují kvalitu života, jejich problematika je interdisciplinární a spadá do oborů zobrazovacích metod, onkologie, neurochirurgie, radiochirurgie a radioterapie (6, 12–48).

Mozkové metastázy se klinicky manifestují až u 30 % dospělých pacientů se zhoubnými nádory a v sekčním materiálu se objevují až v 50 % případů (1–8). Podle histologických typů jsou nejčastější mozkové metastázy karcinomů plic, karcinomů prsu a zažívacího traktu, karcinomů ledvin a maligního melanomu (1–12), metastázy jiných nádorů tvoří okolo 5 % (karcinomy močového měchýře, choriokarcinomy, karcinomy ovariální a těla děložního) (1–12).

Zhruba u 10 % nemocných není v době diagnózy mozkového postižení známa primární lokalizace nádorového onemocnění (5). V tomto případě může významně pomoci celotělové vyšetření pozitronovou emisní tomografií s užitím 18-fluoro-deoxyglukózy (FDG), které vykazuje vysokou senzitivitu a specifitu především pro plicní karcinomy, karcinomy prsu a kolorektální karcinomy, tedy nejčastější nádory s tendencí k disseminaci do mozku. PET vyšetření je rovněž přínosné při rozlišení lokálních recidiv od postradiačních nebo postoperačních změn (49, 50). Incidence mozkových metastáz podle věku nemocných odpovídá výskytu jednotlivých nádorů v dospělé populaci s nejvyšším výskytem v rozmezí 45–65 let, u mužů jsou nejčastější mozkové metastázy plicních karcinomů, u žen karcinomů prsu (1–7, 15–48).

Makroskopický vzhled mozkových metastáz je většinou velmi podobný. Jsou zpravidla sférického tvaru, který je dán expanzivním typem růstu, a jsou dobře diferencovatelné od okolní zdravé tkáně. Velmi dobře se postkontrastně zobrazují jak na počítačové tomografii, tak magnetické rezonanci (8–10). Pro tyto své vlastnosti jsou „ideální cíle“ pro stereotaktické ozáření. V současné době jsme schopni detekovat při využití magnetické rezonance léze o průměru 2–3 mm. Doprovod-

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Gabriela Šimonová  
Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie  
Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
fax: +420 257 272 972, e-mail: gabriela.simonova@homolka.cz

né projevy intratumorálního prokrvácení jsou častější u metastáz karcinomů ledvin, melanomů a choriokarcinomů (51).

Četnost mozkových metastáz závisí na použité vyšetřovací metodě (větší citlivost MR), množství aplikované kontrastní látky, histologickém typu, úspěšnosti systémové léčby a technických možnostech detekovat velmi malé léze (8–10). Mozkové metastázy karcinomů prsu bývají často v době diagnózy častěji vícečetné (až 50 % nemocných), podobně metastázy plicních karcinomů (8–10, 15–42).

Mozkové metastázy bývají nejčastěji lokalizované supratentoriálně, asi 75 %, z toho nejvíce v oblasti fronto-parietální a následně temporo-okcipitální (2–6, 11–13, 15–48). Tomu odpovídá i neurologická symptomatologie. Nejčastějším příznakem je organický psychosyndrom, hemiparéza, fatická porucha a epilepsie. Infratentoriální výskyt metastáz je okolo 20 %, převážně v mozečkových hemisférách, s odpovídající symptomatologií, a častější jsou u kolorektálních karcinomů, nádorů z oblasti malé pánve a karcinomů prsu (2–39).

Léčebné metody zahrnují neurochirurgickou resekcii, radioterapii, radiochirurgii nebo stereotaktickou radioterapii, anti-edematózní terapii a vzájemné kombinace (10–48). Největší celosvětové i domácí zkušenosti jsou v současné době s ozářením mozkových metastáz na gama noži. Tuto léčbu je dále možné provádět na speciálních urychlovačích a kybernetických nožích.

## NEUROLOGICKÁ SYMPTOMATOLOGIE A JEJÍ HODNOCENÍ

Typ neurologických příznaků a jejich závažnost je závislá na lokalizaci metastáz a rozsahu postižení a k jejich hodnocení se užívá široce akceptovaný systém hodnocení doporučený skupinou Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (tab. 1). Pacienti s hodnotou NFC IV, se závažnou, život ohrožující neurologickou symptomatologií zahrnující kóma, nejsou indikováni ke stereotaktickému ozáření na gama noži.

Tab. 1. Stupeň funkčního neurologického poškození

Stupeň	Symptomatická odpověď
I	schopen práce, s minimální nebo žádnou neurologickou symptomatologií
II	schopen pobytu v domácím ošetření, s evidentní neurologickou symptomatologií
III	pacient se závažnými neurologickými příznaky, vyžadujícími hospitalizaci
IV	život ohrožující neurologická symptomatologie zahrnující kóma

Tab. 2. Hodnocení léčebných odpovědí při zobrazovacím vyšetření

1. kompletní regrese	zobrazovacími metodami neprokazatelné reziduum
2. parciální regrese	zmenšený objemu patologické leze o více než 50 %
3. stabilizace	zmenšený objemu o méně než 50 % nebo bez prokazatelného dalšího růstu
4. progresse	obrazové zvětšení objemu patologického ložiska

Tab. 3. Hodnocení akutní a pozdní toxicity

Skóre 0:	bez komplikací
Skóre 1:	minimální neurologická symptomatologie nevyžadující medikamentosní léčbu
Skóre 2:	minimální neurologická symptomatologie vyžadující krátkodobou léčbu
Skóre 3:	závažnější neurologická symptomatologie vyžadující intenzivní medikamentosní léčbu s nutností zvýšit dávky kortikoidů či antiepileptik, pacient je však schopen být v domácí péči
Skóre 4:	těžká neurologická symptomatologie vyžadující hospitalizaci a intenzivní parenterální léčbu
Skóre 5:	kóma, úplná ztráta funkce orgánu, případně úmrtí způsobené léčbou

Celkový stav nemocných se zpravidla charakterizuje pomocí Karnofského skóre (KF) (53).

Způsob hodnocení léčebných výsledků (zobrazovací vyšetření) dokumentuje tabulka 2.

Lokální recidiva je definována jako nová leze v oblasti léčeného cílového objemu po stereotaktickém ozáření, po kompletní regresi nebo další růst po předchozí parciální regresi či stabilizaci. Diagnóza lokální recidivy se stanovuje pomocí PET vyšetření, stereobiopie, z otevřené operace nebo ze sekčního nálezu. K hodnocení léčebných komplikací se používá skórovací systém, který vznikl rovněž z doporučení skupiny RTOG. Mezi akutní poradiační vedlejší účinky se řadí ty, které vzniknou do 90. dne po ozáření. Po delším časovém období vzniklé komplikace spadají již do kategorie pozdních změn (54). Způsob hodnocení akutní a pozdní toxicity znázorňuje tabulka 3.

## STEREOTAKTICKÁ OZÁŘENÍ

V posledních 20 letech se stereotaktické ozáření na gama noži (izotopický ozařovač) nebo speciálních urychlovačích začalo výrazně uplatňovat také v léčbě maligních intracerebrálních procesů, a to především mozkových metastáz vhodných objemů s maximálním průměrem 30 mm. Největší zkušenosti jsou zatím s léčbou pomocí gama nože, ozařovače se 192–201 zdroji Kobaltu 60 (počet zdrojů v závislosti na typu přístroje) jejichž svazky jsou užitím různých kolimačních systému (o průměru 4, 8 a 16 mm) usměřovány do jednoho izocentra. Radiochirurgie je spojena s aplikací jedné relativně vysoké dávky záření, stereotaktická radiotherapie pak užívá frakcionačních režimů (rozdělení do více dílčích dávek). Radiochirurgické dávky pro mozkové metastázy se pohybují v rozmezí 17–20 Gy pro léze lokalizované infratentoriálně a v rozmezí 18–24 Gy pro léze supratentoriální. Výše zvolené dávky záření závisí také na histologickém typu: Vyšší dávky jsou vhodné u relativně radiorezistentních nádorů, jako

je melanom a karcinom ledviny, dávky nižší u senzitivnějších nádorů, jako jsou karcinomy prsu, plic a mozkové metastázy testikulárních nádorů. Při volbě výše aplikované dávky záření je nutné respektovat i toleranční dávky pro okolní kritické struktury. Nejvulnerabilnější je optická dráha s jednorázovou tolerancí dávkou v rozmezí 8–10 Gy, ostatní hlavové nervy a mozkový kmen s tolerancí 14 až 16 Gy. Dle výsledků z rozsáhlejší prospektivní studie RTOG je standardní dávka pro jednorázové ozáření 20 Gy pro léze do průměru 2 cm. V případě předchozí zevní frakcionované radiotherapie na oblast mozku je nutné dávku ze stereotaktického ozáření na gama noži redukovat zhruba o 20 %.

## PROGNOŠTICKÉ FAKTORY PRO PŘEŽITÍ

Délku přežití nemocných s mozkovými metastázami ovlivňuje celá řada faktorů a statistická významnost se liší i v závislosti na typu studie.

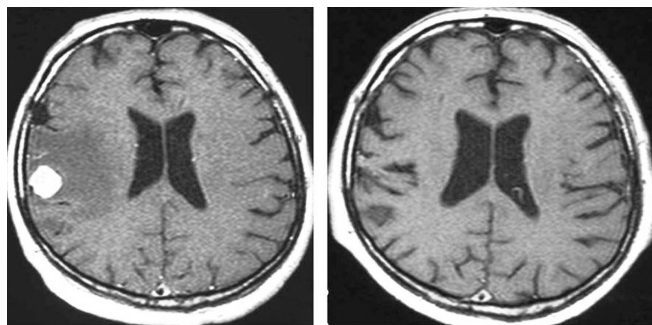
Mezi nejčastěji uváděné prognostické faktory patří: věk pacienta (horší výsledky pro nemocné nad 65 let), pohlaví (lepší výsledky u žen), Karnofského skóre (lepší výsledky pro KF

70 % a více), neurologický funkční stupeň (nejlepší výsledky u asymptomatických lézí), histologie primárního nádoru (nejlepší výsledky pro metastázy karcinomu ledviny a prsu), diseminace onemocnění mimo mozek (horší výsledky v případě více-organové generalizace), stav primárního nádoru (horší výsledky u pokročilého lokoregionálního onemocnění), četnost metastáz (lepší výsledky pro solitární léze), objem plánovacího léčeného objemu (PTV) (lepší výsledky pro léze do průměru 2 cm), výše minimální aplikované dávky (lepší výsledky pro dávky 20 Gy a vyšší), interval od diagnózy základního onemocnění k manifestaci mozkového postižení (lepší výsledky pro interval delší než 24 měsíců). Někteří autoři uvádějí lepší léčebné výsledky pro metastázy lokalizované supratentoriálně než pro léze infratentoriální (31–36). Prospektivní RTOG studie dělily nemocné do tří základních skupin RPA (recursive partitioning analysis) podle prognostických faktorů, favorizovanou skupinou s nejdelším přežitím bez progresu (PFS) byli nemocní mladší 65 let, s KF 70 % a více, s kontrolovaným základním onemocněním (18, 33). Prognostické faktory napomáhají při volbě adekvátního léčebného postupu. U pacientů s pozitivními prognostickými faktory je tedy vhodné aplikovat vyšší dávky záření k zajištění dlouhodobějšího léčebného efektu (kurativní záměr) a je možné akceptovat i vyšší incidenci léčebně zvládnutelných akutních postradiačních komplikací. Na druhé straně u nemocných s nepříznivými faktory je možné zvolit nižší dávky (na dolní hranici doporučovaných) s nižším rizikem akutních komplikací, které by mohly zhoršit kvalitu zbývajících života nemocného.

Okolo 8–10 % nemocných přežívá dlouhodobě (více než 5 let po léčbě), jsou to nejčastěji nemocní s mozgovými metastázami původně neprokázaného zdroje nádorového onemocnění a pacienti s karcinomem ledviny, vstupním Karnofského skóre 80 % a více, s kontrolovaným lokoregionálním onemocněním a bez další organové diseminace (32–36, 55).

## LOKÁLNÍ LÉČEBNÝ EFEKT

Kompletní a parciální regresi mozgových metastáz po stereotaktickém ozáření na gama noži je možné zaznamenat u 70 % nemocných (obr. 1). Léčebná odpověď nastupuje zpravidla za 2–4 měsíce po ozáření, nejrychleji u mozko-



**Obr. 1.** Kompletní regrese ozáření metastázy karcinomu ledviny 12 měsíců po léčbě dokumentovaná na magnetické rezonanci

vých metastáz karcinomů plic, nejpomaleji u metastáz melanomů. Nejvyšší procento kompletních obrazových regresí je pozorováno u mozgových metastáz karcinomů ledvin, nejméně u metastáz adenokarcinomů zažívacího traktu.

## REGRESE NEUROLOGICKÉ SYMPTOMATOLOGIE

K ústupu neurologických příznaků dochází až u 65–70 % léčených nemocných zpravidla v průběhu 1–2 měsíců po ozáření.

## LÉČEBNÉ KOMPLIKACE

Mezi nejčastější akutní post radiační reakce patří vznik nebo akcentace kolaterálního edému.

Léčebně lze tuto komplikaci téměř vždy zvládnout přechodnou anti-edematózní terapií kortikoidy (využívá se jejich stabilizující vliv na buněčné membrány) (15). Z pozdních postradiačních změn se mohou vyskytnout demyelinizační změny. K nezávažnějším komplikacím patří radionekróza, která však zpravidla v hodnocených souborech nepřesahuje 2 %, pokud jsou používány standardní dávky.

## PŘEŽITÍ BEZ LOKÁLNÍ PROGRESU MOZKOVÝCH LÉZÍ PO OZÁŘENÍ NA GAMA NOŽI

Léčebné výsledky jsou srovnatelné s radikálně operovanými pacienty pro mozkové metastázy (17–23, 25–29, 34–36).

Medián přežití bez progresu pacientů se solitárními postižením po ozáření na gama noži se pohybuje od 9 do 14 měsíců, pro vícečetná ložiska 6–7 měsíců.

## PŘÍČINA ÚMRTÍ

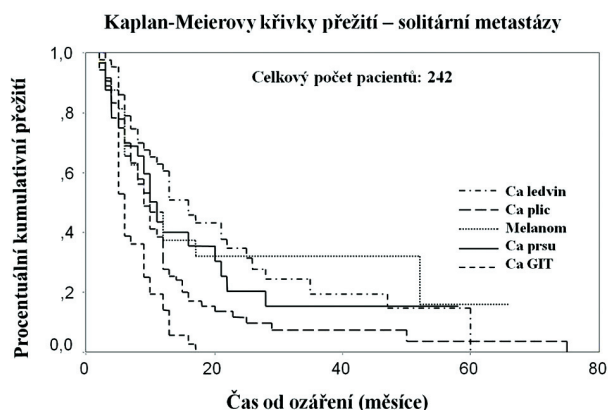
Příčina úmrtí je zhruba u  $\frac{2}{3}$  nemocných dána progresí onemocnění mimo mozek. Nejčastější příčinou úmrtí je mozkové postižení u pacientek s karcinomem prsu – souvisí s vysokou incidencí nové mozkové diseminace zhruba u 50 % případů. Naopak nejméně častá bývá tato příčina úmrtí u melanomu okolo 33 %. Nové mozkové metastázy se v průběhu následného sledování objevují nejčastěji v průběhu prvního roku po ozáření.

## VLASTNÍ ZKUŠENOST

V Nemocnici Na Homolce je gama nůž instalován od roku 1992 a do konce roku 2010 bylo léčeno 2710 pacientů s mozgovými metastázami. Výsledky prvních 400 nemocných s mozgovými metastázami (242 nemocných se solitární lézí, 158 pacientů se 2–4 ložisky) byly následující. Parciální a kompletní regresi jsme zaznamenali u 75 % nemocných. Nejrychlejší léčebná odpověď byla u nemocných s metastázami karcinomů plic, nejpomalejší nástup regrese u metastáz melanomů. Progresi nálezu jsme zaznamenali u 7 % nemocných. Akutní postradiační reakce si vyžádala přechodnou léčbu kortikoidy u  $\frac{1}{4}$  nemocných, pozdní toxicita stupeň 3 se objevila u 10 % pacientů, histologicky verifikovaných radionekróz jsme zaznamenali 2 %. Medián přežití bez progresu pro solitární léze byl 10 měsíců, pro vícečetná ložiska 6 měsíců. V průběhu následného sledování se nové mozkové metastázy objevily nejčastěji v průběhu prvních 12 měsíců po léčbě z toho nejčastěji u pacientek s metastázami karcinomu prsu (50 %). Nejdelší medián přežití měli nemocní se solitárními metastázami karcinomu ledviny (12 měsíců), naopak nejkratší s metastázami kolorektálních karcinomů (5 měsíců).

Provedli jsme statistickou analýzu řady faktorů, které mohly ovlivnit přežití léčených pacientů.

Nejfavorizovanější skupinou s nejdelším přežitím bez progresu v našem souboru tvořili nemocní mladší 65 let, se solitární lézí, bez závažnější neurologické symptomatologie, bez další organové diseminace, bez progresu primárního nádoru, s aplikovanou minimální dávkou 20 Gy a více, s časovým intervalem od diagnózy primárního nádoru delším než 19 měsíců a s metastázami karcinomu ledviny (graf 1). Ve skupině nemocných s vícečetnými ložisky byly statisticky významné a příznivé faktory: bez progresu primárního nádoru, bez další organové diseminace a s Karnofského skóre vyšším než



**Obr. 2.** Křivky přežití bez progresu pro solitární mozkové metastázy různých histologických typů (vlastní soubor nemocných)

70 %. Přežití delší než 5 let mělo v našem souboru 9 % nemocných s mediánem PFS 68 měsíců.

## ZÁVĚR

Stereotaktická radiochirurgie se postupně stala standardní léčebnou metodou především pro solitární mozkové léze, později se indikace rozšířila i pro vícečetná ložiska především radiorezistentních nádorů. Léčba je minimálně invazivní a lze ji provádět i ambulantně. S ohledem na relativně nízkou integrální dávku pro zdravou mozkovou tkáň je možné i léčbu opakovat pro nově vzniklá ložiska nebo v případě lokální recidivy. Závažnější pozdní toxicita (incidence radionekróz) nepřesahuje při standardních dávkách záření 5 %.

### Zkratky

FDG	– 18-fluoro-deoxyglukóza
GTV	– nádorový objem (gross tumor volume)
Gy	– gray
KF	– Karnofského skóre
NFC	– neurologický funkční stupeň (neurological functional class)
PET	– pozitronová emisní tomografie
PTV	– plánovací léčebný objem (planned treating volume)
RPA	– analýza pomocí rekursivního dělení (recursive partitioning analysis)
RTOG	– Radiation Therapy Oncology Group

## LITERATURA

- Boring C, Squires T, Tong T.** Cancer statistics. *Jour NCI* 1991; 41: 19–37.
- Delattre J, Krol G, Thaler H.** Distribution of brain metastases. *Archives of Neurology* 1988; 45: 741–744.
- Amer M, Al-Sharraf M, Baker L.** Malignant melanoma and central nervous system metastases: Incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 1978; 42: 660–668.
- Ask-Upmark E.** Metastatic tumors of the brain and their location. *Acta Medica Scandinavica* 1956; 154: 1–9.
- Debevec M.** Management of patients with brain metastases of unknown origin. *Neoplasma* 1990; 37: 601–606.
- Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH.** Brain metastases – histology, multiplicity, surgery and survival. *Cancer* 1996; 78(8): 1781–1788.
- Caincross JG, Posner JB.** Radiation therapy for brain metastases. *Ann neuro* 1980; 7: 529–541.
- Healy M, Hesselink J, Press G.** Increased detection of intracranial metastases with intravenous Gd-GTPA. *Radiology* 1987; 165: 619–624.
- Russell E, Geremia G, Johnson C.** Multiple cerebral detectability with Gd-DTPA – enhanced MR imaging. *Radiology* 1987; 165: 609–617.
- Young B, Patchell RA.** Brain metastases. *Neurological surgery*, ed. J. R. ZouMans 1996; 138: 382–389.
- Paulino AC, Thanh XN, Barker JL Jr.** Brain metastases in children sarcoma, neuroblastoma and Wilms tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1): 177–183.
- Posner JB.** Management of brain metastasis. *Rev Neurol* 1992; 148: 477–487.
- Egawa S, Tukiya I, Akine Y.** Radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1621–1625.
- Horton J, Baxter DH, Olson KB.** The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol* 1971; 11: 334–336.
- Sorensen J, Hansen H, Hansen M.** Brain metastases in adenocarcinomas of the lung: frequency, risk groups and prognosis. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 9: 1474–1480.
- Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al.** The palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1–8.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW.** A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
- Shaw E, Scott C, Souhami L, et al.** Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases. Final report of RTOG Protocol 90–05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291–298.
- Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, et al.** Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 279–286.
- Takehima H, Kuratsu J, Nishi T, et al.** Prognostic factors in patients who survived more than 10 years after undergoing surgery for metastatic brain tumors: Report of 5 cases and review of the literature. *Surg Neurol* 2002; 58: 118–123.
- Lutterbach J, Barlet S, Ostertag C.** Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 417–425.
- Bindal RK, Sawaya R, Leavens M.** Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurgery* 1993; 79: 210–216.
- Wronski M, Arbit E.** Resection of brain metastases from colorectal carcinoma in 73 patients. *Cancer* 1999; 85(8): 1677–1185.
- Smalley SR, Laws ER Jr, O’Falloon JR.** Resection for solitary brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg* 1992; 77: 531–540.
- Black PM.** Solitary brain metastases: Radiation, resection or radiosurgery? *Chest* 1993; 103: 3678–3698.
- Wronski M, Arbit E, McCormick B.** Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1746–1754.
- Wronski M, Arbit E, Russo P, et al.** Surgical resections of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology* 1996; 47: 187–193.
- Wronski M, Arbit E.** Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 9–18.
- Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, et al.** Stereotactic radiosurgery of the Postoperative resection cavity for Brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 187–193.
- Hsu F, Carolan H, Nichol A, et al.** Whole Brain radiotherapy With Hippocampal Avoidance and Simultaneous integrated Boost for 1–3 Brain Metastases: A Feasibility Study Using Volumetric Modulated Arc Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(1): 71–78.
- Franzin A, Snider S, Piccozi P, et al.** Evaluation of Different Score Index Prognosis in Gamma Knife radiosurgical Treatment for Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(3): 707–713.
- Cannady SB, Cvanaugh KA, Lee SY, et al.** Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 253–258.
- Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al.** Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 426–434.
- Andrew RJ, Gluck DS, Kochingeri RH.** Surgical Resection of Brain metastases from Lung Cancer. *Acta Neurochir (Wien)*, Springer Verlag 1996; 138: 382–389.



35. **Frazier JL, Batra S, Kapor S, et al.** Stereotactic Radiosurgery in Management of Brain Metastases: An Institutional Retrospective Analysis of Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1486–1492.
36. **Chao ST, Barnett GH, Alwyn SW, et al.** Five-years survivors of brain metastases: A single Institutional report of 32 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(3): 801–809.
37. **Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al.** radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(3): 549–558.
38. **Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al.** Radiosurgery for brain metastases: who may not benefit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5): 1320–1327.
39. **Kased N, Binder DK, McDermott MW, et al.** Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases from Primary Breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4): 1132–1140.
40. **Niranjan A, Kano H, Khan A, et al.** Radiosurgery for Brain Metastases From Unknown Primary Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(5): 1457–1462.
41. **Barnes EA, Chow E, Tsao MN, et al.** Physician Expectations of Treatment Outcomes for Patients With Brain Metastases Referred for Whole Brain Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 187–192.
42. **Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC.** Stereotactic radiosurgery: current spectrum and results, *Clinical neurosurgery* 1992; 38: 407–415.
43. **Huang F, Kondziolka D, Flickinger JC.** Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J. Neurosurg* 1999; 91: 563–568.
44. **Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X, et al.** Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: A series of 106 patients. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 809–816.
45. **Rao G, Klimo P, Thompson CJ, et al.** Stereotactic radiosurgery as therapy for melanoma, renal carcinoma and sarcoma brain metastases. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4, Suppl): 20–25.
46. **Lester JF, MacBeth, Coles B.** Prophylactic irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical resection for brain metastases. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(6): 690–694.
47. **Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al.** Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(1): 218–224.
48. **O’Niel BP, Iturria NJ, Link MJ, et al.** A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5): 1169–1176.
49. **Bělohávek O, Šimonová G, Kantorová I, et al.** Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumor progression? *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 96–100.
50. **Davis WK, Boyko O, Hoffman JM.** F-18-2-fluoro-1-deoxyglucose positron emission tomography correlation of gadolinium-enhanced MR-imaging of central nervous system neoplasia. *AJNR* 1993; 32: 610–615.
51. **Salzman M.** Intracranial hemorrhage caused by brain tumor. In: Kaufman H; ed. *Intracerebral hematomas*. New York: Raven Press 1992; 95–106.
52. **Wong J, Hird A, Zhang L, et al.** symptoms and Quality of Life in Cancer Patients With Brain Metastases Following Palliative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4): 1125–1131.
53. **Karnofsky DA, Burchenal JH.** The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In. Macleod CM ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press 1949; 191–205.
54. **LENT/SOMA tables.** *Radiotherapy and Oncology* 1995; 35: 19–20.
55. **Gaspar L, Scott Ch, Rotman M.** Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745–751.
56. **Curran WJ, Mehta M, Rodrigus P, et al.** Predictors of survival for patients with brain metastases: results of a randomized phase III trial. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2, Suppl): 93.
57. **Komaki R, Scott CB, Byhardt R, et al.** Failure patterns by prognostic group determined by recursive partitioning analysis (RPA) of 1547 patients. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2): 263–267.
59. **Weltman E, Salvajoli V, Brandt RA.** Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(5): 1155–1161.
60. **Sanghavi SN, Miranpuri SM, Chappell R, et al.** Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by RTOG recursive analysis method. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 426–434.
61. **Mogard I, Kihlstrom L, Ericson K.** Recurrent Tumor vs Radiation Effects after Gamma Knife Radiosurgery of Intracerebral Metastases: Diagnosis with PET-FDG. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1994; 18(2): 177–181.
62. **Schultheiss TE, Kun LE, Amg KK-** Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 131(5): 1093–1112.
63. **Awwad KH.** Late reacting tissues: radiation- induced damage to the central nervous system. *Radiation Oncology: radiobiological and Physiological Perspectives* 1990; edit: KHAwwad. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht

Přehledový článek

# Současná farmakoterapie epilepsie

Iva Marečková, Zdeněk Vojtěch, Tomáš Procházka

Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Epilepsie jsou častou skupinou neurologických chorob. Jejich farmakoterapie prodělala v uplynulých letech významný vývoj. Podíl nově diagnostikovaných pacientů, kteří jsou na léčbě bez záchvatu, tvoří asi 70 %. Zároveň se zvýšila náročnost vedení terapie. Antiepileptikum nevolíme jen na základě typu záchvatů, ale volbu přizpůsobujeme potřebám konkrétního pacienta s ohledem na tolerabilitu, toxicitu, komfortnost podávání a cenu antiepileptik a na věk, pohlaví a přítomnost komorbidity nemocného. Tento článek je věnován zejména rozboru těchto speciálních situací. V případě nedostatečného efektu farmakoterapie je nutné včas zvážit operační léčbu epilepsie.

**Klíčová slova:** epilepsie, antiepileptika, epileptochirurgie.

## SUMMARY

### Marečková I, Vojtěch Z, Procházka T. Contemporary pharmacotherapy of epilepsy

The epilepsies are a frequent group of neurologic disorders. We have witnessed significant advances in their medical treatment recently. About 70 % of newly diagnosed patients are rendered seizure-free. Antiepileptic drug treatment has become more complex. The choice of antiepileptic drug is based on seizure type. However, special patient's needs (drug tolerability, toxicity, ease of use and cost and age, sex and comorbidities) should be considered. The article deals with these special situations. In case of seizure persistence epilepsy surgery could be an option.

**Key words:** epilepsy, antiepileptic drug, epilepsy surgery.

Ma.

Čas Lék čes 2011; 150: 278–282

## ÚVOD

Epilepsie jsou po cévních mozkových příhodách druhou nejčastější skupinou neurologických chorob a představují významný zdravotnický, ekonomický a sociální problém. Ve vyspělých zemích je jejich incidence (tzn. počet nově vzniklých onemocnění v období jednoho roku) 24–53/100 000. Prevalence (podíl aktivní epilepsie definované jako výskyt záchvatu v posledních 5 letech) je uváděna mezi 0,5–1 %. Odhaduje se, že v České republice žije kolem 70 000 pacientů s aktivní epilepsií. Díky technickému rozvoji a zavedení nových antiepileptik (AED) doznaly diagnostika a léčba epilepsie v posledních dvou dekádách výrazného pokroku. Od roku 1989 na trhu přibýlo jedenáct nových AED. Asi 70 % medikamentózně léčených pacientů je na léčbě bez záchvatu.

## DIAGNÓZA EPILEPSIE

Léčba AED se odvíjí od správné diagnózy. Tou v praxi rozumíme alespoň určení, zda jde o ložiskovou (fokální, parciální) nebo generalizovanou epilepsii. V obou těchto skupinách odlišujeme formy idiopatické, kryptogenní či symptomatické. Klasifikace epileptických záchvatů, resp. epilepsií a epileptických syndromů přesahuje zaměření tohoto textu a odkazujeme na příslušnou literaturu (např. 1).

Minimální rozsah vyšetření, která je třeba provést po prvním záchvatu, je doporučen českým Souborem minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií – dále jen standardy (2). Patří mezi ně neurologické, interní, laboratorní, EEG a neurozobrazovací vyšetření (v neakutních situacích MRI mozku). Můžeme-li se opřít o podrobnou anamnézu včetně objektivní, EEG a výsledek morfologického vyšetření, lze diagnózu stanovit v ambulanci. V některých případech nemusí být sama diagnóza epilepsie nebo její syndromologické zařazení jednoznačné, což představuje indikaci k přešetření v epileptologickém centru. U vybraných případů může vzniknout indikace k dlouhodobé video-EEG monitoraci.

## NASAZOVÁNÍ ANTIEPILEPTIK

Incidence prvních záchvatů je vyšší než incidence epilepsií. Pravděpodobnost opakování je po prvním záchvatu uváděna v širokém rozmezí 20–70 % (3). U řady (nebo alespoň u některých) pacientů se tedy záchvat nemusí opakovat. Při vyšetření po prvním záchvatu je důležité zjistit, zda nejsou přítomny i jiné typy záchvatů, které mohly uniknout pozornosti (např. myoklonické, jednoduché parciální a absence). Je-li tomu tak, jde o epilepsii a nasazení AED na místě.

Ojedinelý záchvat však neznamená diagnózu epilepsie. Nasazení léčby zde sice snižuje výskyt časných recidiv (např. v následujících 2 letech), ale neovlivňuje dlouhodobou prognózu onemocnění. Není-li na morfologickém vyšetření zjištěna strukturální léze a EEG nezachytí epileptiformní abnormitu, AED nenasazujeme. Pacient musí být poučen o režimových opatřeních (zákaz alkoholu, pravidelný spánkový režim).

Je-li v neurologickém nálezů nebo na EEG či morfologickém vyšetření abnormní nález, můžeme nasadit léčbu již po prvním záchvatu. Posuzování je individuální a záleží na tom,

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Zdeněk Vojtěch  
Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: zdenek.vojtech@homolka.cz

jaké zdravotní riziko eventuální opakování záchvatu představuje a zda u pacienta převyšuje obava z opakování záchvatů nebo naopak z nežádoucích účinků léčby.

Jako provokované označujeme záchvaty, které se objevují v rámci vlivů toxických (např. intoxikace rekreačními drogami, záchvaty se vztahem k alkoholismu) nebo metabolických (např. při iontových dysbalancích, hypoglykémii, jaterním nebo ledvinném selhání). O nich je známo, že při dodržování životosprávných opatření nebo po úspěšné léčbě základního onemocnění recidivují relativně málo. Někdy však bývá složité posoudit míru provokace záchvatu. Také není jasné, kolik provokovaných záchvatů máme tolerovat. Dlouhodobou léčbu zde obvykle nenasazujeme.

Mezi provokované můžeme řadit i febrilní záchvaty. Většina z nich nenese riziko trvalého poškození mozku a  $\frac{2}{3}$  se neopakuje. Vcelku zřídka jsou prvním příznakem závažného epileptického syndromu nebo mohou vést k rozvoji mediální temporální sklerózy. Mohou však způsobit úzkostnost rodičů a některé jsou protražované. U nich je na místě podávání antipyretika, eventuálně léčba benzodiazepiny (BZD) během febrilií.

Zvláštní skupinu tvoří tzv. časné záchvaty, které vznikají v krátké časové návaznosti (arbitrárně 1–2 týdny) po řadě mozkových inzultů (např. po kraniocerebrálních traumatech, iktech atd.). Zde nasazujeme léčbu tam, kde by recidiva záchvatů mohla vést ke zhoršení zdravotního stavu (např. po subarachnoidálním krvácení pro riziko *rebleedingu*, u kraniocerebrálních traumat z obavy před zvýšením nitrolebního tlaku). Tuto léčbu však rychle (např. během 2 týdnů po odeznění akutního stavu) vysazujeme, protože to, zda se u pacienta vyvinou pozdní nevyprovokované záchvaty, léčba časných záchvatů ani dlouhodobé podávání AED neovlivňují.

Nedořešenou otázkou je nasazení léčby u pacientů s *a priori* velmi nízkou frekvencí nevyprovokovaných záchvatů (např. v rozmezí 5, 10 let). Zde by měl být přístup individuální, založený na charakteru záchvatů a osobnosti nemocného. U řady těchto nemocných se můžeme léčbě vyhnout.

## RACIONÁLNÍ MONOTERAPIE

Cílem farmakoterapie epilepsie je dosažení plné kompenzace bez vedlejších účinků léčby. V současnosti máme k dispozici 20 antiepileptik: carbamazepin (CBZ), clobazam (CLB), clonazepam (CLZ), etosuximid (ETS), gabapentin (GBP), lacosamid (LCM), lamotrigin (LTG), levetiracetam (LEV), fenobarbital (PB), fenytoin (PHT), oxcarbazepin (OXC), pregabalin (PGB), primidon (PRM), rufinamid (RUF), sultiam (SLT), tiagabin (TGB), topiramát (TPM), valproát (VPA), vigabatrin (VGB) a zonisamid (ZNS).

Zásadním faktorem při volbě AED je typ záchvatů. Dále však zvažujeme i řadu dalších faktorů. Patří mezi ně tolerabilita, toxicita, komfortnost podávání (závislá na farmakokinetických vlastnostech a možnosti vzniku lékových interakcí) a cena AED. Důležité jsou také věk, pohlaví, přítomnost komorbidit, eventuálně jejich léčba. Při současné paletě dostupných AED a množství faktorů, které při jejich výběru respektujeme, je zřejmé, že léčba pacientů se stejnými typy záchvatů bývá vedena různými preparáty. Jen menšina nemocných totiž nepatří do žádné speciální skupiny (viz níže).

I dnes zůstávají starší AED léky volby. Nověji zaváděná AED neprokázala ve srovnání s tradičními lepší účinnost, ale jejich bezpečnostní profil je příznivější (4, 5).

Obecně zahajujeme léčbu lékem 1. volby, začínáme malou dávkou a zvyšujeme ji pomalu („*start low and go slow*“), obvykle ještě pomaleji, než u jednotlivých AED doporučují příbalové informace. Tím předcházíme nežádoucím účinkům a alergickým reakcím a snažíme se dosáhnout co nejnižší, ale již účinné dávky AED. To nese riziko, že po určitou dobu bude pacient na subterapeutické dávce, a tedy bude mít záchvaty. Bývá to výhodnější než dlouhodobě podávat neodú-

vodněně vysoko nastavenou léčbu. Pokud po léčbě záchvaty vymizí, nemá stanovení sérové hladiny AED význam. Záchvaty totiž v řadě případů ustoupí při hladinách nižších, než jsou doporučované. Naopak v případě, že záchvaty při obvyklém dávkování přetrvávají, může stanovení hladin (rutinně CBZ, VPA, PHT, LTG, PRM, PB, na některých pracovištích LEV a TPM) pomoci odhalit jejich odchýlné vstřebávání nebo metabolismus či upozornit na non-complianci. V případě nedostatečného efektu zvyšujeme dávkování do maximálních tolerovaných dávek (MTD) ve snaze maximálně využít terapeutický potenciál daného antiepileptika (6). Nevyužití MTD je stejná chyba jako jejich překročení do pásma toxicity (7). V případě, že navýšení již nepřineslo zlepšení, je žádoucí vrátit se k nižšímu dávkování, při kterém bylo dosaženo stejného efektu jako u vyšších dávek.

Podle standardů jsou pro fokální a/nebo sekundárně generalizované záchvaty lékem první volby CBZ, LTG, VPA, pro primárně generalizované záchvaty (GTCS, absence a myoklonické záchvaty) VPA či LTG. V indikovaných případech lze již jako lék první volby použít LEV (2, 8).

Nedosáhneme-li kompenzace prvním AED, připadá v úvahu záměna za jiný preparát. To provádíme pozvolna tak, že po přechodnou dobu podáváme dvojkombinaci.

Léky druhé volby jsou podle standardů GBP, LEV, OXC, PGB, PHT, TPM pro fokální epilepsie s či bez sekundární generalizace, LEV a TPM pro epilepsie primárně generalizované, ETS pro absence a BZD, TPM, LEV pro myoklonické záchvaty.

Jako add-on terapie u fokálních epilepsií můžeme využít AED, která byla na náš trh zavedena nejnověji (ZNS a LCM) a zatím nejsou schválena pro monoterapii.

## RACIONÁLNÍ POLYTERAPIE

Monoterapie se pokládá za zlatý standard léčby epilepsií. Zejména se zaváděním novějších AED dochází k renesanci zájmu o polyterapii, ze které může profitovat řada na monoterapii rezistentních nemocných. Zvažujeme ji po neúspěšném vyzkoušení 2–3 AED v monoterapii. Výběr kombinací medikamentů je veden spíše než důkazy o supra-aditivních efektech úvahami, kterými se snažíme vyhnout farmakodynamickým nebo farmakokinetickým vedlejším účinkům. Kombinujeme proto preparáty s různými farmakodynamickými vlastnostmi. Podle některých prací se např. zdá, že LTG a VPA mohou mít synergické působení (9). Za racionální považujeme maximálně trojkombinaci AED (10).

Pokud pacient z polyterapie neprofituje (cca  $\frac{3}{4}$  nemocných), je vhodné zvážit pomalý přechod na monoterapii, eventuálně zvolit další dvojkombinaci (11). Zejména při opakovaných neúspěších při nastavování terapie je třeba stále přehodnocovat diagnózu a syndromologické zařazení a zkoumat complianci pacienta.

## LÉČBA SPECIÁLNÍCH SKUPIN PACIENTŮ

### U interně nemocných

U **polymorbidních** pacientů s polyterapií musíme zvažovat možné interakce, zohlednit dávkování, např. při snížených renálních funkcích či hepatopatii. Indukcí jaterního mikrozomového systému P 450 mohou některá AED zvýšit metabolismus exo- i endogenních látek a snížit účinnost jiných léčiv. Silnými **induktory cytochromu P 450** jsou PHT, CBZ, PB, PRM a ETS (12). Tato AED by zejména neměly dostávat např. pacienti warfarinizovaní, na hormonální substituci či kortikoterapii, léčení digoxinem, theofylinem. Problematika interakcí je velice složitá a nelze ji zde podrobněji rozebírat. U polymorbidních pacientů je jednodušší volit an-

tiepileptikum, které interakce nevyvolává, což jsou především antiepileptika III. generace. Doporučuje se LTG nebo GBP. Léčba epilepsie u interních nemocí (např. při selhání jater nebo ledvin) vyžaduje znalost změn farmakokinetiky AED. Pomocí může monitorování hladin AED. Při **selhání ledvin** mohou být příčinou epileptických záchvatů, např. uremická encefalopatie, poruchy metabolismu minerálů a glukózy a acidobazické rovnováhy, dialyzační encefalopatie či komplikace renálního selhání (maligní hypertenze, intrakraniální hematomy). Snížení ledvinných funkcí (glomerulární filtrace a tubulární sekrece) může vést k hromadění AED vylučovaných ledvinami (GBP, VGB, TPM, LEV, PHT). Hypalbuminémie (v důsledku albuminurie a acidózy) zvyšuje volnou frakci AED. Eventuální gastroparéza zpomaluje a edém střevní sliznice snižuje vstřebávání AED. Často je třeba volit nižší dávkování AED nebo prodloužit intervaly mezi dávkami. AED s nízkou vazbou na bílkoviny (GBP, VGB, TPM, PHB, LEV) jsou odstraňovány dialýzou (až 50 % během standardní čtyřhodinové procedury), proto je často nutno je po léčbě suplementovat. Suplementace AED s vysokou vazbou na bílkoviny (např. CBZ, VPA, PHT) obvykle není třeba. Efekt peritoneální dialýzy bývá nepředvídatelný a zejména zde může pomoci vyšetřování sérových hladin AED (včetně volných frakcí). **Selhání jater** snižuje enzymatický metabolismus AED a zapříčiňuje hypalbuminémii. Vyhýbáme se potenciálně hepatotoxickým AED (VPA, FBM). VPA je enzymový inhibitor a může zvýšit svou vlastní koncentraci a toxicitu, zejména je-li kombinován s jinými inhibitory. Idiosynkratickým mechanismem může zapříčinit Reyův syndrom, zejména u dětí mladších 2 let, s metabolickými defekty, mentální retardací či při polyterapii. Idiosynkratickou hepatotoxicitu vykazují i FBM. Lékem volby mohou být AED s nízkou vazbou na bílkoviny a jaterním metabolismem (GBP, LEV a TMP). Pacienty s porfyrií je možno léčit GBP, OXC nebo LEV.

CBZ prodlužuje QT interval, proto je kontraindikován u pacientů s atrioventrikulárním blokem. Navíc může zhoršit arytmogenní efekt záchvatů.

Tři až pět procent pacientů po **cévních mozkových příhodách** má pozdní symptomatický záchvat a 54–66 % z nich vyvine epilepsii. V léčbě zohledňujeme potenciální vliv na kognitivní funkce, kostní metabolismus a interakce s antikoagulanty a salicyláty. Vyhýbáme se enzymovým induktorům. Lékem první volby může být LTG či GBP, u pacientů, kteří nejsou antikoagulováni, CBZ.

### U chirurgicky nemocných

U plánovaných **operačních zákroků mimo GIT** podáváme obvyklou večerní i ranní dávku AED (ráno v dostatečném předstihu před výkonem) perorálně s malým množstvím tekutiny. Anesteziolog pak podle své úvahy přidává před a během výkonu BZD. Při výkonech **v oblasti GIT** překrýváme perioperační období injekční formou AED, pokud je tato dostupná (PHT, VPA, LEV, PB, CNZ). Pokud injekční forma neexistuje, můžeme dle typu záchvatů volit např. BZD, PHT, VPA, LEV.

**Po transplantacích orgánů** může být výskyt epileptických záchvatů projevem komplikace. Indikováno je urgentní vyšetření: EEG (k vyloučení nekonvulzivního epileptického statu), CT či MRI (cévní mozkové příhody, venózní trombóza, absces, lymfom), vyšetření laboratorní včetně hladin medikamentů a AED (metabolické a toxické encefalopatie, sepse). Většina záchvatů po transplantacích je ojedinělá (jeden či několik málo záchvatů v peritransplantačním období) a nevyžaduje dlouhodobé podávání AED, které můžeme po 1–3 měsících vysadit. Dlouhodobou léčbu indikujeme zejména u nemocných, u kterých přetrvává příčina záchvatů (např. obtížně léčitelné metabolické poruchy), zejména u pacientů v celkově těžkém stavu, u kterých epileptické záchvaty představují zvýšené zdravotní riziko.

Nepodáváme enzymové induktory pro riziko interakce s imunosupresivy a další medikací a zvýšený výskyt idiosyn-

kratických reakcí. U pacientů po transplantacích ledvin se vyhýbáme podávání TPM, zejména u těch s anamnézou nefrolitiázy. Vyhýbáme se preskripci AED, která potenciálně může poškodit transplantovaný orgán. Například po transplantaci jater volíme AED, jež se nemetabolizuje v játrech. Po transplantaci ledvin přizpůsobujeme dávkování AED, jež se vylučují ledvinami, aktuální renální funkční kapacitě. U nemocných po transplantacích jater se doporučuje LEV (pozor na psychiatrické vedlejší účinky) a GBP; po transplantacích ledvin VPA.

**V neurochirurgii** jsou epileptické záchvaty časté. Frekvence epilepsie u pacientů s mozkovými nádory je 30–70 % (u DNET téměř 100 %, u nízkostupňových gliomů 60–85 %, u vysokostupňových gliomů 20–40 %, u mozkových metastáz 15–20 %). Epilepsie při mozkových tumorech je často farmakorezistentní (12–50 %). Větší riziko je při lokalizaci tumoru v kůře, zejména temporální, primární sensorimotorické či v suplementárních oblastech. U 20–45 % pacientů, kteří před operací neměli záchvat, se nakonec tento po operaci objeví. Posttraumatická epilepsie se vyskytuje po 2–5 % zavřených, ale až v 50 % po otevřených poraněních hlavy, ještě více po poraněních penetrujících. Perioperačně a po kraniocerebrálních traumatech podáváme AED k prevenci časných pooperačních záchvatů (redukuje jejich výskyt o 40–50 %) a vysazujeme je za týden po operaci. Profylaktická léčba u pacientů, kteří neměli záchvat, není indikována. Může být nasazena, jestliže na operaci navazuje radioterapie, po dobu jejího trvání. Léčba je většinou indikovaná při výskytu již prvního neprovokovaného epileptického záchvatu a vždy při rozvoji epilepsie. Nepoužíváme enzymové induktory vzhledem k rizikům interakcí mezi AED a chemoterapeutiky. Enzymové induktory mohou snížit účinnost chemoterapeutik a kortikoidů a naopak chemoterapeutika mohou snížit plazmatické hladiny a účinnost AED. Užívání enzymových inhibitorů (z AED např. VPA) může být příčinou toxicity AED i chemoterapeutik. PHT a méně i PB a CBZ během radiační léčby mohou navíc být příčinou těžkých, potenciálně fatálních mukokutánních reakcí (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza). Lékem první volby mohou být VPA, LTG, TPM. Add-on léčbou může být LEV či GBP. V rámci **epileptochirurgie** upravujeme terapii na racionální mono/polyterapii již před operací. V perioperačním období ji ponecháváme, pokud si změnu nevynutí potřeba parenterální aplikace AED.

### U žen

U žen ve fertlním věku mohou AED způsobovat častější anovulační cykly. Enzymové induktory (tedy zejména CBZ, PHT, PB) snižovat hladinu estrogenů, nadledvinových a ovariálních androgenů a kontracepčních steroidů. VPA inhibuje metabolismus steroidů, zvyšuje hladinu androgenů a predisponuje k fenotypickým známkám hyperandrogenismu-hirsutismu, obezité, akné, anovulatorním cyklům a polycystickým ovariím. Je také spojen s váhovým přírůstkem a zřejmě i poruchou metabolismu inzulínu. CBZ, PHT a VPA (ale ne LTG), snižují hladinu vápníku v séru a zvyšují kostní metabolismus, což může vést k osteopenii a častějším frakturám. Pokud léčíme enzymovými induktory, je třeba pravidelně kontrolovat denzitometricky a adekvátně preventivně léčit substitucí vitamínu D, nejlépe ve spolupráci s endokrinologem.

Prospektivní registry těhotných (řada českých pracovišť přispívá do registru EURAP-European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy, kde je k 11. 2. 2011 registrováno již 15 722 nemocných) začínají poskytovat informace ohledně teratogenního účinku AED. Například The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry uvádí frekvenci závažných malformací u dětí žen, které během prvního trimestru užívaly AED 12% pro PB a 8,6% pro VPA. Prospektivní registr LTG naproti tomu uvádí riziko 1,8 %. Na detailnější vyhodnocení registrů si však budeme muset ještě počkat.

Riziko teratogenicity stoupá se vzrůstající dávkou a při polyterapii. V léčbě mladých žen, které plánují těhotenství,

se snažíme o monoterapii v co možná nejnížší terapeutické dávce.

Ženy ve fertilním věku užívající AED by měly být poučeny o nutnosti plánovaného těhotenství, měly by mít možnost konzultovat optimalizaci léčby již před otěhotněním a měly by užívat kyselinu listovou již 2 měsíce před plánovaným početím. U některých typů epilepsie se lze po delším bezzáchvatovém období pokusit před otěhotněním o vysazení nebo o redukci terapie.

Pacientky užívající hormonální antikoncepci by neměly užívat enzymové induktory, protože snižují antikoncepční spolehlivost a užívání preparátů s vyšším obsahem estrogenu je rizikové z hlediska tromboembolických komplikací.

### U dětí

Stejně jako u dospělých je i u dětí lékem první volby v léčbě GTCS a myoklonických záchvatů VPA a v iniciální monoterapii CPS CBZ. V léčbě infantilních spasmů při tuberózní skleróze volíme VGB, při jiné etiologii infantilních spasmů VGB nebo ACTH. Počáteční léčba Lennoxova-Gastautova syndromu, benigní epilepsie s centro-temporálními hroty a dětských absencí je obvykle VPA. U juvenilních absencí používáme i LTG, u dětských absencí ETS. VPA podáváme při juvenilní myoklonické epilepsii u mužů; u žen obvykle volíme na prvním místě LTG.

### Ve stáří

Věkově specifická incidence epilepsií se zvyšuje ve stáří (13). Tento nárůst je zapříčiněn symptomatickými epilepsiemi při cerebrovaskulárních onemocněních (30–50 %), mozkových nádorech (5–15 %), neurodegenerativních onemocněních (7 až 14 %), traumatech mozku (3–5 %) a metabolických poruchách.

Zejména ve stáří je třeba volit co nejjednodušší dávkovací schéma, opakovaně zhodnocovat kompliance a vyhýbat se lékovým interakcím.

### U pacientů s kognitivním defektem

Někteří nemocní s kognitivním defektem jsou velmi citliví na neurotoxické nežádoucí účinky AED, např. na sedativní efekt PB a kognitivní/cerebelární dysfunkci po PHT. Proto se u nich snažíme této léčbě vyhnout.

## ZHORŠOVÁNÍ EPILEPSIÍ LÉČBOU ANTIEPILEPTIK

Zejména primárně generalizované epilepsie mohou být léčbou některými AED zhoršeny (14). Pokud se při léčbě frekvence a tíže záchvatů horší, je třeba pátrat po vysvětlení, tzn. vyloučit přirozenou fluktuaci frekvence záchvatů, non-compliance, chybnou diagnózu, sdružená další onemocnění a rozvoj tolerance. Pokud jsou tyto faktory vyloučeny, může být za horšení odpovědná AED indukovaná encefalopatie (např. hyperamonémická po VPA), sedativní efekt nebo nesprávný výběr AED. Mechanismus horšení některých epilepsií vlivem AED není zcela jasný a může zahrnovat zvýšenou koncentraci GABA v mozku, blokádu napěťově řízených Na<sup>+</sup> kanálů nebo idiosynkratické toxické reakce. Většina těchto případů byla popsána anekdoticky. Nejvíce důkazů je k dispozici pro horšení absencí CBZ a symptomatických epilepsií VGB.

## VYSAZOVÁNÍ ANTIEPILEPTIK

Vysazení AED po delším bezzáchvatovém období zvyšuje pravděpodobnost recidivy (podle různých studií v rozmezí 12–67 %) (15, 16), ale může vést ke zlepšení kvality života. Tento krok je nutné s pacientem velmi podrobně probrat.

Na některých pracovištích zvažují vysazení AED po více než jednom bezzáchvatovém roce. K recidivě záchvatů dochází asi u 1/3. Znovunasazení léčby po recidivě záchvatů je efektivní v 64–91 %. Ve většině úspěšně léčených případů je vymizení záchvatů promptní (u 1/2 nemocných do 1 roku). Lepších výsledků je snad více dosahováno u těch pacientů, u kterých došlo k záchvatu po úplném vysazení léčby, než u těch, kde se záchvat objevil při jejím snížení. Asi u 1/5 však původní kompenzace není dosaženo vůbec (17). Většinou jde o symptomatické ložiskové epilepsie u osob s kognitivním defektem.

Také po vysazení AED 1–2 roky po úspěšném epileptochirurgickém zákroku dochází u 1/3 pacientů k recidivě. Více než 90 % těchto nemocných je po znovunasazení léčby bez záchvatů (18).

## VZTAH FARMAKOTERAPIE A EPILEPTOCHIRURGIE

V současnosti je zřejmé, že u pacientů, u kterých nebylo dosaženo vymizení záchvatů dvěma adekvátními AED, je šance, že k němu dojde po dalších pokusech o medikamentózní ovlivnění, malá (různé práce uvádějí rozmezí od několika málo procent po 1/4) (19). Epileptochirurgická léčba přináší u řádně diagnostikovaných nemocných 70% šanci na vymizení záchvatů. Ale průměrně jen u 1/4 prechirurgicky vyšetřovaných je operace nakonec indikována.

Protože u pacientů nereagujících nebo nedostatečně reagujících na iniciální farmakoterapii je jakýkoliv další krok, a to jak pokračování v medikaci, tak epileptochirurgická léčba, spojen s nebezpečím vedlejších účinků, musí být takový pacient odeslán k vyšetření do epileptologického centra, kde je provedena revize dosavadní diagnózy a úvaha o dalším nejvhodnějším postupu.

## ZÁVĚR

Zásady racionální terapie lze shrnout do těchto bodů:

1. Zahájení terapie v případech s jistou diagnózou epilepsie.
2. Léčbu volit s ohledem na charakter záchvatů a pacienta.
3. Zahájit terapii pomalu navýšovanou monoterapií lékem první volby.
4. Při neúspěchu monoterapie provést výměnu za jinou monoterapii.
5. Nestačí-li monoterapie, přechod na kombinovanou léčbu.
6. Včasné odhalení farmakorezistence a úvaha o chirurgické léčbě epilepsie.

### Zkratky

AED	– antiepileptika
CBZ	– karbamazepin
ETS	– etosuximid
FBM	– felbamát
GBP	– gabapentin
LCM	– lacosamid
LEV	– levetiracetam
LTG	– lamotrigin
MTD	– maximální tolerovaná dávka
OXC	– oxkarbazepin
PB	– fenobarbital
PGB	– pregabalín
PHT	– fenytoin
PRM	– primidon
RUF	– rufinamid
TGB	– tiagabín
TPM	– topiramát
VGB	– vigabatrin
VPA	– valproát
ZNS	– zonisamid

## LITERATURA

1. **Brázdil M, Hadač J, Marusič P (eds.)**. Farmakorezistentní epilepsie. Triton: Praha 2004; 272.
2. **EpiStop**. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Maxdorf: Praha 2007.
3. **Seneviratne U**. Management of the first seizure: an evidence based approach. Postgrad Med J 2009; 85: 667–673.
4. **Marson AG, et al.** SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1016–1026.
5. **Marson AG, et al.** SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1000–1015.
6. **Schmidt D**. Strategies to prevent overtreatment with antiepileptic drugs in patients with epilepsy. Epilepsy Res 2002; 52: 61–69.
7. **Hovorka J, Nežádal T**. Kombinovaná léčba antiepileptiky u epilepsie: taktika, volba léků, interakce. Neurol pro praxi 2007; 2: 80–85.
8. **Asconapé JJ**. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults. Neurol Clin 2010; 28: 843–852.
9. **French JA, Faught E**. Rational polytherapy. Epilepsia 2009; 50 (Suppl 8): 63–68.
10. **Rektor I**. Farmakoterapie epilepsie: limity a úskalí Neurol pro praxi 2007; 2: 68.
11. **Brodie MJ**. Medical therapy of epilepsy: when to initiate treatment and when to combine? J Neurol 2005; 252: 125–130.
12. **Mintzer S**. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. Curr Opin Neurol 2010; 23: 164–169.
13. **Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, et al.** Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. Arch Neurol 2010; 67: 408–415.
14. **Chaves J, Sander JW**. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 2005; 46 Suppl 9: 133–139.
15. **Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W**. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. Epilepsia 2004; 45: 179–186.
16. **Sillanpää M, Schmidt D**. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. Epilepsy Behav 2006; 8: 713–719.
17. **Schmidt D, Löscher W**. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. Acta Neurol Scand 2005; 111: 291–300.
18. **Kim YD, Heo K, Park SC, et al.** Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2005; 46: 251–257.
19. **Kwan P, Sperling MR**. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? Epilepsia 2009; 50(Suppl 8): 57–62.

## Knihy

**Homolka P, a kol.**  
**MONITOROVÁNÍ**  
**KREVNÍHO TLAKU**  
**V KLINICKÉ PRAXI**  
**A BIOLOGICKÉ RYTMY**

Praha: Grada Publishing 2010, 208 s., vydání první, formát 170 × 240 mm, cena 395 Kč. ISBN 978-80-247-2896-4.

Kritéria současné diagnostiky i léčby hypertenze uvádějí *Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze*, které vydává a průběžně aktualizuje (poslední verze je z roku 2007) Česká společnost pro hypertenzi. V posledních letech se ambulantní monitorování krevního tlaku se stalo dosti běžným vyšetřením, ale není vždy a správně nejen indikováno, ale především není vždy správně interpretováno. Jedním z důvodů je i skutečnost, že scházely vhodné (rozuměj stručný a odborně přístupný) studijní materiál. Již proto je možné napsání i vydání této malé monografie (208 stran formátu A5) uvítat. Nejenže vyplňuje v české medicínské literatuře jedno „bílé místo“, ale bezesporu se řadí mezi velmi potřebné knihy.

Účelem této knihy bylo zhodnotit význam dlouhodobého monitorování krev-

ního tlaku chronobiologickými metodami a konfrontovat tyto nálezy se standardními konvenčně hodnocenými parametry krevního tlaku.

Hlavním autorem a editorem je MUDr. Pavel Homolka, Ph.D., vedoucí lékař Kliniky funkční diagnostiky a rehabilitace Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně. K napsání několika kapitol přizval pět spolupracovníků z různých pracovišť Masarykovy univerzity v Brně.

Nevelká kniha je rozdělena do 22 samostatných kapitol. Postupně jsou věnovány Chronobiologii (5 s.), Chronobiologickým metodám analýzy (Biologickým rytmům infarktu myokardu, Náhle srdeční smrti (18 s.), Zevním faktorům ovlivňujícím výšku krevního tlaku (38 s.), Výsledkům monitorování krevního tlaku u dětí, mladistvých, u starších osob, v graviditě, s diabetem, u nemocných s Parkinsonovou nemocí, Etnickým vlivům na výšku krevního tlaku a Ovlivnění psychickým stavem (Interpretace výsledků měření krevního tlaku jak konvenčně tak chronobiologická, 10 s.). Druhou nejrozsáhlejší kapitolou celé knihy jsou Chronofarmakokinetické vlastnosti anti-hypertonik (29 s.), probírající nejrůznější skupiny léčiv (inhibitory ACE, blokátory

kalciových kanálů, beta-blokátory, diuretika, přímé inhibitory reninu, antagonisté alfa-receptorů a centrální agonisté) a význam cirkadiálního rytmu při terapii hypertenze různými antihypertenzivy.

Odborný text je přiměřeně ilustrován názornými černobílými i barevnými obrázky a přehlednými tabulkami. Text je psán dobrou češtinou, pěkně se čte, Nic z toho, co je pro správnou indikaci, provedení a interpretaci získaných výsledků potřebné, nebylo opomenuto. Informační úroveň odpovídá cílové skupině čtenářů.

Literatura je uváděna za každou kapitolou, Obsah a Seznam zkratk jsou na počátku, Doslov a stručný Rejstřík na konci knihy.

**Komu knihu doporučit? Knihu si určitě se zájmem přečtou hypertenziologové a kardiologové, užitečné informace zde najdou i anesteziologové a ti internisté, kteří se starají o nemocné s hypertenzí. Určitě si nejen rozšíří znalosti, ale i opraví některé názory na patofyziologii hypertenze a hodnocení výsledků ambulantního monitorování krevního tlaku. A o to jistě autorům knihy především šlo.**

prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.  
 U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

# Diagnostika sepse

<sup>1</sup>Miroslav Průcha, <sup>2</sup>Martin Matějovič, <sup>1</sup>Lenka Sedláčková

<sup>1</sup>Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>2</sup>Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, I. interní klinika FN

## SOUHRN

Sepse je závažné onemocnění s vysokou mortalitou. Po stránce patofyziologie sepse znamená systémovou zánětlivou reakci na infekci. Včasná diagnostika sepse významným způsobem ovlivňuje její mortalitu. Stanovení biomarkerů používáme k diagnostice, monitorování a prognóze u pacientů se sepsí. K jejich měření využíváme metody pokrývající spektrum klinické biochemie, hematologie, imunologie a lékařské mikrobiologie. C reaktivní protein a procalcitonin jsou nejvíce používané markery sepse v rutinní klinické diagnostice. Stanovení vybraných cytokinů, mediátorů, povrchových znaků na imunokompetentních buňkách přináší další možnosti, jak tuto diagnostiku zlepšit. Metody genové exprese představují technologii s potencionálem objevu nových biomarkerů, které umožní lepší diagnostiku s dopadem na terapii ve smyslu personalizované medicíny.

**Klíčová slova:** sepse, diagnostika, biomarkery, personalizovaná medicína, genomika, proteomika.

## SUMMARY

### Průcha M, Matějovič M, Sedláčková L. Diagnostics of sepsis

Sepsis is a serious high mortality disease. As regards pathophysiology, it is a systemic inflammatory response to infection. Its timely diagnosis strongly influences mortality. The identification of biomarkers is used for diagnosing, monitoring, and prognosis in septic patients. The methods for their measurement cover a range of disciplines such as clinical biochemistry, haematology, immunology, and clinical microbiology. The most frequently used sepsis markers in routine clinical diagnostics are C-reactive protein and procalcitonin. The detection of selected cytokines, mediators, and surface markers in immunocompetent cells gives us further chance for improvement of this diagnostics. The methods of calculating gene expression represent a technology with a potential for the discovery of new biomarkers which would improve both diagnostics and therapy in the sense of personalized medicine.

**Key words:** sepsis, diagnostics, biomarkers, tailored therapy, genomics, proteomics.

Pr.

Čas Lék Čes 2011; 150: 283–288

## ÚVOD

Sepse představuje závažný medicínský a ekonomický problém. Sepse není jasně nozologicky definované onemocnění, je to komplex klinických syndromů s různým klinickým obrazem. Po stránce patofyziologické sepse znamená systémovou zánětlivou reakci organismu na infekci, kterou charakterizuje interakce mezi nemocným a infekčním agens. Její diagnostika stále představuje nedořešený problém se zásadním vlivem na konečný klinický výsledek. V následujícím přehledu jsou prezentovány tradiční i nové metody diagnostiky sepse, které doplňují klasické mikrobiologické vyšetření.

## DEFINICE SEPSE

Jedním z důležitých mezníků v chápání etiopatogeneze sepse byla konsenzuální konference v roce 1991 s defino-

váním pojmů: syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), sepse, těžká sepse, septický šok, bakteriémie (1). Do té doby totiž neexistovala shoda v definici těchto stavů, proto se klinické studie obtížně vymezovaly ve vztahu k jednotlivým klinickým jednotkám. Zásadním přelomem byla změna hodnocení odpovědi pacienta na podněty infekčního i neinfekčního charakteru. Konkrétním vyjádřením byla definice syndromu systémové zánětlivé odpovědi – SIRS. Představovala nové chápání interakcí pro- a protizánětlivých mechanismů a mediátorů uplatňujících se v rámci odpovědi makroorganismu na infekci, trauma, závažný operační zákrok.

## ACCP/SCCM KONSENZUÁLNÍ KONFERENCE (ACCP 1992)

### Syndrom systémové zánětlivé odpovědi – Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Systémová zánětlivá odpověď na široké spektrum těžkých klinických postižení, manifestující se dvěma nebo více následujícími podmínkami:

1. teplota > 38 °C nebo < 36 °C
2. tepová frekvence > 90/min
3. respirační frekvence > 20 /min nebo PaCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg
4. počet leukocytů > 12 000/mm<sup>3</sup>, < 4000/mm<sup>3</sup> nebo > 10 % nezralých forem

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Miroslav Průcha Ph.D.  
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie  
Nemocnice Na Homolce  
fax: +420 257 272 965, e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz

## Sepse

Systémová zánětlivá odpověď na infekci. Je vyžadována přítomnost nejméně dvou kritérií SIRS a přítomnost infekce.

## Těžká sepe

Sepse s hypotenzí, hypoperfuzí nebo orgánovou dysfunkcí.

## Septický šok

Sepsí navozená hypotenze přes adekvátní léčbu infuzní terapií s přítomností abnormalit v perfuzi orgánů.

Skupiny pacientů definované podle konsensu z roku 1991 byly velice heterogenní a této heterogenosti se mimo jiné přičítal vliv na špatné klinické výsledky s použitím imunomodulační terapie. Proto byly v roce 2001 přijaty nově upravené definice infekce, sepse, těžké sepse a septického šoku (2) (tab. 1).

Definice zohlednily klinickou symptomatologii infekce v rozšířené podobě ve srovnání s předchozími kritérii (tab. 2). V laboratorní diagnostice se východiskem staly metodologie s detekcí nových biomarkerů, jako je např. prokalcitonin, cytokiny, genetické polymorfismy atd.

Byl navržen tzv. PIRO koncept, kde „P“ = Predisposition, „I“ = Infection, „R“ = Response a „O“ = Organ dysfunction (2). Cílem bylo zpřesnění diagnózy a stanovení závažnosti stavu, jak je tomu například u onkologicky nemocných a používaného TNM systému.

Sepse je klinický syndrom, jehož diagnostika zohledňuje společný klinický a laboratorní přístup v míře, která není u ji-

ných nosologických jednotek obvyklá. Vysoká mortalita u sepse je mimo jiné dokladem toho, jak včasná laboratorní diagnostika sepse dosud nezvládá svou roli. Nedávné studie prokázaly, že každá hodina prodlení v diagnostice sepse znamená vyšší mortalitu pacientů a nesprávně (ve smyslu včasnosti a adekvátnosti) nasazená antibiotická terapie u pacientů se septickým šokem zásadním způsobem zhoršuje prognózu nemocných (3, 4). Situace je komplikovanější v tom, že u sepse „nediagnostikujeme“ pouze stav pacienta, ale potřebujeme také diagnostikovat kauzální infekční agens, resp. jeho citlivost k antibiotikům. Pomineme-li tedy klinickou diagnostiku sepse, laboratorní diagnostika je komplexem vyšetření s extrémními požadavky na rychlost provedených vyšetření. Bed-side monitoring vybraných parametrů je již rutinní součástí laboratorní diagnostiky u kriticky nemocných, přičemž senzitivita a specifita použitých metod se vyrovná klasickým metodám, jako je ELISA nebo nefelometrické měření (5). Naneštěstí ve své naprosté většině to nejsou parametry s dostatečnou specificitou pro sepsi.

Laboratorní diagnostika sepse představuje soubor parametrů, které překrývají jednotlivé obory – klinickou biochemii, hematologii, imunologii, mikrobiologii, molekulární biologii. Diagnostikovat infekci znamená mj. identifikovat ložisko, izolovat kauzální mikroorganismus a zjistit jeho citlivost. Kromě toho nás ale zajímá také závažnost klinického stavu pacienta, která je vyjádřena zánětlivou odpovědí. Z klinické praxe známe dva „klinické fenotypy“ pacienta. První s klinickým obrazem sepse, jasnou identifikací infekčního ložiska a izolací patogenního agens. Pacient adekvátně reaguje na terapii, kde je základním stavebním kamenem včasná a cílená antibiotická terapie, tekutinová resuscitace a případná chirurgická eradi-

Tab. 1. Upravené definice

<b>Infekce</b>	patologický proces způsobený přítomností patogenů nebo podmíněných patogenů v tkáních nebo tělních tekutinách, které jsou za fyziologických podmínek sterilní
<b>Sepse</b>	přítomnost infekce, prokázaná nebo významně suspektní, s přítomností systémové zánětlivé odpovědi podle kritérií uvedených v tabulce 2
<b>Těžká sepe</b>	sepe komplikovaná orgánovou dysfunkcí
<b>Septický šok</b>	těžká sepe komplikovaná akutním oběhovým selháním charakterizovaná přetrvávající arteriální hypotenzí přes adekvátní objemovou resuscitaci a nevysvětlitelná jinými příčinami

Tab. 2 Příznaky sepse

<b>Obecné příznaky a symptomy</b>	horečka (centrální teplota > 38,3 °C) hypotermie (centrální teplota < 36 °C) tachykardie > 90/min nebo > 2 SD nad referenční hodnotu vztahenou k věku tachypnoe > 30/min edém nebo pozit.tekutinová bilance (> 20 ml/kg za 24 hod) hyperglykémie (> 7,7 mmol/l) bez DM
<b>Zánětlivé parametry</b>	leukocytóza (WBC > 12 × 10 <sup>9</sup> /l) leukopenie (WBC < 4 × 10 <sup>9</sup> /l) normální počet WBC a > 10% nezralých forem CRP > 2 SD nad ref. hodnotu prokalcitonin > 2 SD nad ref.hodnotu
<b>Hemodynamická alterace</b>	arteriální hypotenze (SBP < 90 mm Hg, MAP < 70, nebo snížení SBP > 40 mm Hg u dospělých nebo < 2 SD pod normou podle věku)
<b>Orgánová dysfunkce</b>	arteriální hypoxémie (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mm Hg) vzestup kreatininu > 44,2 μmol/l koagulopatie (INR > 1,5 nebo aPTT > 60 s) ilileus trombocytopenie (< 100 000 × 10 <sup>9</sup> /l) hyperbilirubinémie (> 70 μmol/l)
<b>Tkáňová hypoperfuze</b>	hyperlaktémie (> 3 mmol/l) snížený kapilární návrat

kace ložiska infekce. V tomto případě se diagnostika sepse odehrává na úrovni standardních diagnostických postupů, kdy využíváme parametry rutinně dosažitelné (C-reaktivní protein, prokalcitonin, krevní obraz (KO) s diferenciálním rozpočtem, mikrobiologické vyšetření). Druhý typ pacienta je charakterizován opět klinickým fenotypem sepse, kdy ale nejsme schopni identifikovat ložisko a zjistit etiologické agens nebo pacient nedostatečně reaguje na standardní terapii. Tady se panel diagnostických vyšetření může rozšířit o vyšetření, která zjišťují aktuální stav imunitního systému kriticky nemocného, a to jak parametry humorální, tak buněčné imunity (koncentrace imunoglobulinů, stanovení exprese HLA-DR na monocyttech, produkce cytokinů *ex vivo*).

Existují stovky biomarkerů, které jsou potencionálními kandidáty pro diagnostiku a prognózu u pacientů v sepsi (6) (tab. 3). Základními požadovanými charakteristikami těchto bio-



Tab. 3. Příklady biomarkerů v diagnostice sepse

<b>Cytokiny, chemokiny a jejich receptory</b>	IL-1, 2, 4, 6, 8, 10, 13, 18, MIP, MIF, MCP, osteopontin, RANTES, TNF, CCR2, CCR3, FasL, FcγIII, IL-2R, TNFR, sTREM-1
<b>Markery hemokoagulace</b>	AT III, aPTT, PT, D-dimer, fibrinogen, PF-4, PAI, protein S a C, thrombomodulin
<b>Markery endoteliální</b>	ADAMTS 13, Endocan, ELAM -1, ICAM-1, sSelektiny E, L, P, VCAM-1, VEGF, vWf
<b>Markery vazodilatace</b>	NO, nitráty, nitrity, substance P, neuropeptid
<b>Markery orgánové dysfunkce</b>	ANP, BNP, protein S100-b, troponin aj.

markerů je vysoká senzitivita, specifická, možnost okamžitého, eventuálně „bed side“ stanovení a finanční dostupnost.

Jen jejich zlomek se však dostal do rutinní klinické praxe. Je to způsobeno tím, že spíše než markerem sepse jsou výrazem dysfunkce jednotlivých orgánů nebo systémů, ke které u sepse dochází. Laboratorní diagnostika sepse je tedy mozaikou různých technologických a metodologických přístupů s následnou integrací s klinickým obrazem pacienta. Cílem je včasnější a spolehlivější diagnostika sepse, která povede k rychlejší a účinnější terapii těchto nemocných.

U pacientů se syndromem systémové zánětlivé odpovědi, resp. sepse hledáme odpověď na otázky: 1. zda je zánět infekčního nebo neinfekčního původu; 2. jestli nám stanovení biomarker umožňuje stanovit prognózu pacienta; 3. zda biomarker ovlivní terapii a/nebo informuje o úspěšnosti léčby. V následujícím přehledu uvádíme biomarkery, které se dostaly do rutinního klinického použití.

## C-REAKTIVNÍ PROTEIN A PROKALCITONIN

C-reaktivní protein (CRP) je archetyp proteinu akutní fáze objevený v roce 1930 Tillem a Francise u pacientů s pneumokokovou pneumonií, jejichž séra precipitovala somatickou C-polysacharidovou frakci pneumokoků. C-reaktivní protein je produkován játry s maximem produkce 24–38 hodin po zánětlivém podnětu. Na jaterních tkáňových kulturách bylo prokázáno, že mohutným induktorem m-RNA CRP je IL-6. IL-1 nepůsobí aktivně sám, ale v synergii s IL-6. CRP váže gram-pozitivní a gram-negativní bakterie, stimuluje jejich adhezi a na komplementu závislou fagocytózu leukocyty. Souhrnně se dá říci, že hlavní funkcí CRP je vazba cizorodých struktur endo- i exogenního původu (alterované membrány, buněčná debris, bakterie, parazité) a touto vazbou startuje obranné mechanismy makroorganismu – adherenci a modulaci fagocytujících buněk, aktivaci komplementového systému, stimulaci opsonizace a fagocytózy.

V posledních letech se vedle CRP v klinické praxi velice významným způsobem uplatňuje další protein – prokalcitonin. Prokalcitonin (PCT) je protein o sekvenci 116 aminokyselin a jde o prohormon kalcitoninu. Za fyziologických podmínek je kalcitonin secernován C-buňkami štítné žlázy, kde je tvořen právě ze svého prekurzoru – prokalcitoninu. Dochází k tomu při specifické intracelulární proteolýze, kdy z prekurzorového peptidu – preprokalcitoninu složeného ze 141 aminokyselin (AK) vzniká N-terminální oblast PCT (57 AK), kalcitonin (32 AK) a katalcalcin (21 AK). Hlavním producentem PCT jsou makrofágy a monocytární buňky různých orgánů, zejména jater. Experimentální modely infekce prokázaly syntézu PCT dalšími testovanými tkáněmi, resp. orgány včetně adipocytů (7–9). Při pokusech na dobrovolnících bylo zjištěno, že syntéza PCT po injekci bakteriálního endotoxinu je v plazmě zjištělná již po 2–3 hodinách. Jeho koncentrace pak stoupá a maximální koncentrace dosahuje během 12–48 hodin. Koncentrace indukovaného PCT u sepse kolísá v rozmezí desítek až stovek ng/ml. Tento plazmatický PCT není konvertován do formy aktivního kalcitoninu a je velmi stabil-

ní. Cesta eliminace PCT z organismu není dosud známa. Pravděpodobně jako jiné plazmatické proteiny bude PCT odbouráván proteolýzou. Klinická data od pacientů s těžkým poškozením ledvin neprokázala akumulaci PCT v organismu, což svědčí pro okrajovou roli ledvin při jeho eliminaci. U virových infekcí je vzestup koncentrace PCT minimální. Je to způsobeno produkcí interferonu-alfa u virových infekcí, který inhibuje syntézu TNF- $\alpha$ . Ten je nezbytný pro produkci PCT v tkáních.

Během posledních let byly publikovány desítky studií, které srovnávaly užitečnost stanovení C-reaktivního proteinu a prokalcitoninu v diferenciální diagnostice infekčního a neinfekčního zánětu. Metaanalýzy prokázaly vyšší specifitu a senzitivitu prokalcitoninu ve srovnání s C-reaktivním proteinem, na druhé straně ani prokalcitonin nespĺňuje úlohu ideálního biomarkeru pro diagnostiku sepse (10–13). Většina studií prokázala, že PCT je lepším prediktorem infekční etiologie systémového zánětu ve srovnání s CRP a cytokiny (14, 15). Na druhé straně víme, že jeho senzitivita není dostatečná u pacientů s abscesem, u invazivních mykotických infekcí nebo u pacientů s tuberkulózou (16–18).

V této souvislosti je nutné zmínit a neplatí to jen pro prokalcitonin, zásadní důležitost „cílových skupin“ pacientů. U zdravých je koncentrace prokalcitoninu menší než 0,05 ng/ml. Pro diagnózu sepse je výrobcem uváděna spodní hranice referenčního rozmezí 0,5 ng/ml. V jednotlivých studiích byla ale většinou zjištěna hodnota vyšší – 0,6–3 ng/ml (19–21). Hodnoty v rozmezí 0,5–2 ng/ml jsou však zvýšeny nejen u pacientů se sepsí, ale také u pacientů po chirurgických zákrocích, u pacientů s floridním autoimunitním onemocněním (22–24). Z hlediska praktického hodnocení je rovněž významná negativní prediktivní hodnota prokalcitoninu. Pokud je PCT menší než 0,2 ng/ml, je tato negativní predikce ve vztahu k bakterémii vyšší 90 %. S cílovou skupinou pacientů souvisí také problematika prokalcitoninu u pacientů s orgánovou transplantací. Tito pacienti jsou již během operace pod imunosupresivní terapií a rozlišení infekční a neinfekční etiologie zánětlivé odpovědi je trvalou diagnostickou prioritou. Česká studie zaměřená na tuto velmi specifickou skupinu pacientů (25) prokázala, že u pacientů, kteří obdrželi v rámci perioperační léčby monoklonální protilátku OKT3, dochází k výraznému vzestupu koncentrace prokalcitoninu, aniž se u nich vyskytly infekční komplikace.

Monitorování koncentrace prokalcitoninu nám dává užitečnou informaci o účinnosti antibiotické terapie. Vzhledem k jeho biologickému poločasů je vhodný 24hodinový interval. Vztah absolutních hodnot PCT ve vztahu ke klinickému výsledku je interpretován v jednotlivých studiích rozdílně. Podle našich zkušeností jednotlivě izolovaná vysoká koncentrace prokalcitoninu nepredikuje špatný klinický výsledek. Studie u některých skupin pacientů prokazují jeho význam při ovlivnění terapie – nasazení a ukončení antibiotické terapie, což může znamenat i významné snížení nákladů na ATB léčbu. Zkrácení ATB terapie bez negativního ovlivnění morbidity a mortality bylo zatím dokumentováno u pacientů s infekcemi dýchacích cest a u pacientů se sepsí (26–28).

Pokud srovnáváme vyšetření CRP a prokalcitoninu, není nezanedbatelná finanční náročnost obou vyšetření. Cena stanovení CRP je cca 8× nižší ve srovnání s prokalcitoninem. Zůstává otázkou, kdy použít které vyšetření. Naše klinická zkušenost je taková, že u pacientů s klinicky jasným fenotypem sepse vystačíme s vyšetřením CRP, zatímco u pacientů klinicky nejasných, se sepsí většinou nozokomiálního původu, je výtěžnější vyšetření PCT.

Prokalcitonin tedy v současnosti hodnotíme jako více senzitivní a specifický parametr u pacientů se systémovou zánětlivou odpovědí infekční etiologie ve srovnání s CRP.

## CYTOKINY

Dalšími biomarkery, které se používají při diagnostice sepse, ke zhodnocení aktuální úrovně zánětlivé odpovědi a k prognóze pacienta, je stanovení interleukinu-6 (IL-6), interleukinu-8 (IL-8) a interleukinu-10 (IL-10). IL-6 je prototypem prozánětlivého cytokinu, IL-8 je hlavním chemokinem a IL-10 představuje hlavní protizánětlivý cytokin. Současné metodologie umožňují jejich stanovení ve statimovém režimu, což splňuje zásadní požadavek, který u biomarkerů sepse požadujeme.

IL-6 je produkován různými typy buněk: monocytů, fibroblastů, endoteliálními buňkami, keratinocyty, T-lymfocyty, nádorovými buňkami. IL-6 působí jako diferenciací faktor pro B-lymfocyty a jako aktivační faktor pro T-lymfocyty. Po podání lipopolysacharidu (LPS) nebo živých bakterií je IL-6 uvolňován do krevního oběhu za 4–6 hodin s následným poklesem během 24–48 hodin. IL-8 je hlavním chemokinem produkovaným makrofágy, ale také endoteliálními buňkami. IL-10 je protizánětlivě působící cytokin produkovaný monocytů, makrofágy, T- a B-lymfocyty, neutrofilů i mezangiálními buňkami. Z experimentálních prací vyplynulo, že IL-10 hraje podstatnou roli při omezení intenzity zánětlivé odpovědi navozené podáním LPS. Experimentální zvířata, kterým byl podán IL-10 intraperitoneálně nebo intravenózně, byla chráněna proti účinkům LPS. Tato ochranná role IL-10 je důsledkem inhibice prozánětlivých mediátorů – TNF- $\alpha$  a IL-1 $\beta$ , produkce IL-8 a interferonu- $\gamma$ , oxidu dusnatého, IL-6, metabolitů prostaglandinů.

Vysoká koncentrace IL-6 a IL-10 predikuje vyšší mortalitu pacientů se sepsí (29). O potencionální důležitosti stanovení těchto biomarkerů hovoří fakt, že nasazení imunoterapie – růstových faktorů, antagonistů cytokinů, rekombinantního proteinu C – se v klinických studiích odvíjelo od aktuální koncentrace IL-6. IL-8 je považován za dobrý prediktivní marker závažnosti stavu u septických nemocných (30). Je zajímavé, že tato závislost byla prokázána v dětské populaci, u dospělých se nepotvrdila (31). Uvedené parametry můžeme hodnotit jako vyjádření kvantity zánětlivé odpovědi, která má souvislost s účinností eventuální imunomodulační terapie. V této souvislosti je nutné zmínit studii Eichackera et al., která zkoumala závislost mezi účinností protizánětlivé léčby u sepse a závažností klinického stavu. Provedená metaanalýza experimentálních a klinických studií prokázala, že účinnost protizánětlivé terapie závisí na závažnosti klinického stavu. Čím závažnější byl klinický stav, tím lepší byl efekt protizánětlivé terapie (32). Diagnostické použití stanovení vybraných cytokinů u pacientů se sepsí dokladuje řada studií (29, 33, 34). Nicméně problémem zůstává implementace těchto výsledků do klinické praxe. Z hlediska samotné diagnózy sepse jsou senzitivnější a specifitější ve většině studií stanovení CRP a PCT. Stanovení cytokinů vyjadřuje více intenzitu zánětlivé odpovědi než přítomnost samotné infekce. V současné době nejsou k dispozici studie, které by prokazovaly, že léčba sepse vedená dle těchto markerů ovlivňuje léčebnou strategii nebo zlepšuje klinický výsledek. Z praktického hlediska je důležitá skutečnost, že jsou již k dispozici „bed side“ testy s možností statimového použití.

## LIPOLYSACHARID VÁZAJÍCÍ PROTEIN

Lipopolysacharid vázající protein (LBP) je protein m. h. 58 kDa produkován v rámci akutní zánětlivé odpovědi játry. Jeho role spočívá za fyziologických podmínek v umožnění vazby lipidu A nebo bakteriálního lipopolysacharidu na molekulu CD14, která je přítomna na monocytárních buňkách a makrofázích. V dalším průběhu odpovědi se specificky uplatňuje receptor z rodiny toll like receptorů (TLR), u člověka konkrétně TLR-4. V důsledku navázání LPS na buňky monocyto-makrofágového systému dochází k indukci produkce

prozánětlivých cytokinů: IL-1 a TNF- $\alpha$ . Koncentrace LBP v séru za fyziologických podmínek kolísá mezi 5–15  $\mu\text{g/ml}$  a během odpovědi akutní fáze se několikanásobně zvyšuje. LBP náleží mezi lipidy vázající proteiny společně s „bactericidal/permeability increasing protein“ (BPI) a přenosovými proteiny pro estery cholesterolu. V experimentu vysoká koncentrace LBP blokovala účinek lipopolysacharidu a významně snižovala letalitu myši, u kterých byla vyvolána seps. V *in vitro* podmínkách při vysoké koncentraci LBP lipopolysacharid nebyl schopen indukovat produkci cytokinů myšimi makrofágy. Na základě dosavadních poznatků se zdá, že LBP vykazuje dvojí funkci: v nízkých koncentracích zesiluje účinek lipopolysacharidu, pokud je přítomen ve vysoké koncentraci, účinek LPS zeslabuje nebo blokuje. Byla publikována celá řada studií k významu LBP v diagnostice sepse. Lze zobecnit, že LBP nemá dobrou výpovědní hodnotu v rozlišení infekční a neinfekční etiologie SIRS, naproti tomu byl prokázán jeho prognostický význam u pacientů s prokázanou sepsí (35–38).

## POVRCHOVÉ ZNAKY CÍRKULUJÍCÍCH LEUKOCYTŮ

Průtoková cytometrie je další metoda, která se uplatňuje při diagnostice sepse. Využívá se stanovení exprese CD64 na neutrofilech. CD64 je membránový glykoprotein, který váže Fc receptor IgG a představuje marker aktivace neutrofilů. Je konstitučně exprimován pouze makrofágy a monocytů, zatímco k jeho expresi na neutrofilech dochází po aktivaci cytokiny – interferonem- $\gamma$  a G-CSF (granulocyty-kolonie stimulující faktor).

V uplynulých letech byla publikována řada studií o významu CD64 při diagnostice sepse. Studie Bhandariho et al. prokázala senzitivitu CD64 80% a specifitu 79% u novorozenecké sepse (39). U dospělých Icardi et al. prokázali velmi dobrou prediktivní hodnotu CD64 pro klinickou i laboratorní (mikrobiologickou) diagnózu sepse se senzitivitou 94,6% a specifitou 88,7% (40). Obdobné výsledky prokázaly i další studie (41–44). V současné době je již k dispozici komerční kit *Trillium Diagnostic's Leuko64 assay*, jehož použití odstranilo nestandardnost při používání různých diagnostik. Stanovení exprese CD64 na neutrofilech tak představuje jeden z dalších perspektivních kamínků mozaiky v diferenciální diagnostice SIRS infekční a neinfekční etiologie.

## D-DIMER

Seps je mimo jiné spojena také s poruchou hemostázy. D-dimer je produkt degradace fibrinu procesem fibrinolýzy. Je znám především svým vztahem k přítomnosti trombózy, nicméně byly publikovány práce zabývající se jeho diagnostickou hodnotou u pacientů se sepsí. Již v devadesátých letech 20. století byla publikována studie o významné prediktivní hodnotě D-dimeru pro přítomnost bakterémie u pacientů v sepsi (45). Významné zvýšení D-dimeru u pacientů v sepsi potvrdila studie PROWESS (46). Naproti tomu studie japonských a amerických autorů nepotvrdily významnou diagnostickou hodnotu u pacientů v časných fázích sepse (47, 48). Nedávno publikovaná studie prokázala prognostický význam D-dimeru vzhledem k závažnosti stavu (49). Vzhledem ke snadné dostupnosti tohoto parametru v běžné rutinní praxi bude nutné jeho význam v diagnostice sepse validovat v dalších studiích.

## BUDOUCNOST DIAGNOSTIKY SEPSE – GENOMIKA A PROTEOMIKA

Na konci devadesátých let s progresí dalších poznatků o lidském genomu se začala řešit otázka, jak výjimečná je imu-

nitní odpověď při sepsi, zda se liší genová exprese u syndromu systémové zánětlivé odpovědi infekční a neinfekční etiologie. Nové metodologie – DNA, RNA mikročipy přinesly možnost tuto odpověď komplexně zkoumat. Studie z přelomu tisíciletí ukázaly, že imunitní odpověď při infekci je stereotypní, ale odlišná při různých typech infekčního agens (50). V naší studii jsme jako jedni z prvních poukázali na jedinečnost imunitní odpovědi při systémovém zánětu infekční etiologie (51). Byl to velice důležitý krok nejen při poznávání mechanismů rozvoje sepse. Další studie přinesly poznatky o zapojení jednotlivých „signálních drah“ v patogenezi sepse, „up“ a „down“ regulaci jednotlivých genů. Samotná metodologie s použitím mikročipů pro analýzu transkriptomu v současnosti přináší další nesmírně cenné poznatky umožňující nejen diagnostiku, ale také racionální směřování budoucí terapie sepse. Využití genové exprese v diagnostice sepse představuje vzhledem ke komplexnosti tohoto syndromu nesmírně obtížnou problematiku (52). Přesto další studie přinášejí důkazy o tom, že právě tento přístup je počátkem tzv. personalizované medicíny u pacientů v sepsi (53–57).

## ZÁVĚR

V diagnostice sepse se uplatňuje široké spektrum metod klinické mikrobiologie, klinické biochemie, imunologie a molekulární biologie. Využití tohoto komplexního přístupu urychluje a zpřesňuje diagnózu s přímým dopadem na prognózu nemocných. Přesto je nutné zdůraznit úlohu „klinické“ diagnózy sepse, která je a zůstane rozhodujícím faktorem u lůžka nemocného.

### Zkratky

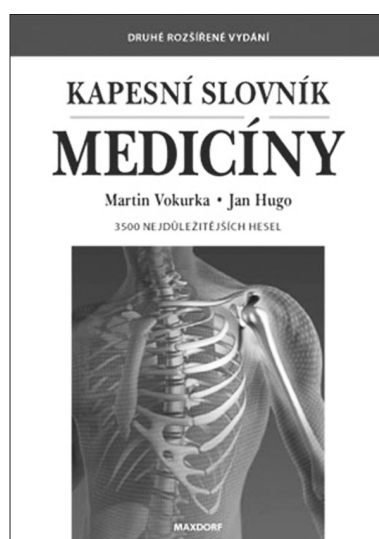
AK	– aminokyseliny
ATB	– antibiotika
BPI	– baktericidní/permeabilitu zvyšující protein
CRP	– C-reaktivní protein
G-CSF	– granulocyty-kolonie stimulující faktor
IL-1	– interleukin-1
KO	– krevní obraz
LBP	– lipopolysacharid vázající protein
LPS	– lipopolysacharid
PCT	– procalcitonin
SIRS	– syndrom systémové zánětlivé odpovědi
TLR	– toll like receptor
TNF- $\alpha$	– tumor nekrotizující faktor alfa

## LITERATURA

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–874.
- Levy MM, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003, 29: 530–538.
- Kumar A, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34: 589–596.
- Kumar A, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009, 136: 1237–1248.
- Schefold JC, et al. Interleukin-6 serum level assessment using a new qualitative point-of-care test in sepsis: A comparison with ELISA measurements. *Clin Biochem* 2008; 41: 893–898.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010, 14: R15.
- Becker KI, et al. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008, 36: 941–952.
- Morgenthaler NG, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res* 2003, 35: 290–295.
- Linscheid P, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578–5584.
- Simon L, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 15: 206–217.
- Tang BM, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210–217.
- Uzzan B, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006, 34: 1996–2003.
- Simon L, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008, 9: 407–413.
- Rey C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007; 33: 477–484.
- Becker KI, et al. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941–952.
- Dombusch HJ, et al. Procalcitonin – a marker of invasive fungi infection? *Support Care Cancer* 2005, 13: 343–346.
- Porcel JM, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J* 2009; 34: 1383–1389.
- Ugajin M, et al. Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis. *Euro Respir* 2011; 37: 371–375.
- Ugarte H, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498–504.
- Suprin E, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 29: 1232–1238.
- Zazula R, et al. Procalcitonin nejen v diferenciální diagnostice zánětlivé odpovědi organismu. *Anesteziologie a neodkladná péče* 2002; 2: 86–91.
- Moitler GP, et al. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist* 2003; 52: 210–217.
- Sponholz Ch, et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006; 10: R145.
- Buhaescu I, et al. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases – where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 176–183.
- Zazula R, et al. Induction of procalcitonin in liver transplant patients treated with anti-thymocyte globulin. *Crit Care* 2007; 11: R131–R136.
- Briel M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2000–2007.
- Schuetz P, et al. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 575–587.
- Nobre V, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498–505.
- Kellum JA, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1655–1663.
- Wong HR, et al. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 276–282.
- Calfee CS, et al. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. *Crit Care Med* 2010; 38: 1436–1431.
- Eichacker PQ, et al. Risk and the efficacy of anti-inflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1197–1205.
- Gogos CA, et al. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176–180.
- Kumar AT, et al. Cytokine profile in elderly patients with sepsis. *Indian J Crit Care Med* 2009; 13: 74–78.
- Prucha M, et al. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit Care* 2003; 7: R154R15–9.

36. **Villar J, et al.** Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis. *PLoS One* 2009; 4: e6818.
37. **Sakr Y, et al.** Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? *Crit Care Med* 2008; 36: 2014–2022.
38. **Mierzchala M, et al.** Quantitative indices of dynamics in concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as prognostic factors in severe sepsis/septic shock patients – comparison with CRP and procalcitonin. *Clin Biochem* 2011; 44: 357–363.
39. **Bhandari V, et al.** Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics* 2008; 121: 129–34.
40. **Icardi M, et al.** CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3914–3619.
41. **Sedláčková L, et al.** Imunologické monitorování sepse průtokovou cytometrií – kvantitativní stanovení exprese HLA-DR na monocytech a CD64 na granulocytech. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2005; 54: 54–61.
42. **Davis BH, et al.** Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 654–661.
43. **Livaditi O, et al.** Neutrophil CD64 expression and serum IL-8: sensitive early markers of severity and outcome in sepsis. *Cytokine* 2006; 36: 283–290.
44. **Nuutila J, et al.** The novel applications of the quantitative analysis of neutrophil cell surface FcγRI (CD64) to the diagnosis of infectious and inflammatory diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 268–274.
45. **Deitcher SR, Eisenberg PR.** Elevated concentrations of cross-linked fibrin degradation products in plasma. An early marker of gram-negative bacteremia. *Chest* 1993; 103: 1107–1112.
46. **Kinasevitz GT, et al.** Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit Care* 2004; 8: R82–R90.
47. **Iba T, et al.** Predicting the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) – associated coagulopathy with hemostatic molecular markers and vascular endothelial injury markers. *J Trauma* 2007; 63: 1093–1098.
48. **Quick G, Eisenberg P.** Bedside measurement of D-dimer in the identification of bacteremia in the emergency department. *J Emerg Med* 2000; 19: 217–223.
49. **Goebel PJ, et al.** A Pilot Study of the Performance Characteristics of the D-dimer in Presumed Sepsis. *West J Emerg Med* 2010; 11: 173–179.
50. **Boldrick JC, et al.** Stereotyped and specific gene expression programs in human innate immune responses to bacteria. *PNAS* 2002; 99: 972–977.
51. **Prucha M, et al.** Expression profiling: toward an application in sepsis diagnostics. *Shock* 2004; 22: 29–33.
52. **Liu M, et al.** Early days: genomics and human responses to infection. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9: 312–319.
53. **Calvano SE, et al.** A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005; 438: 1032–1037.
54. **Pachot A, et al.** Systemic transcriptional analysis in survivor and non-survivor septic shock patients: A preliminary study. *Immunology Letters* 2006; 106: 63–71.
55. **Wong HR, et al.** Identification of pediatric septic shock subclasses based on genome-wide expression profiling. *BMC Med* 2009; 7: 34–39.
56. **Wong HR, et al.** Toward a clinically feasible gene expression-based subclassification strategy for septic shock: Proof of concept. *Crit Care Med* 2010; 38: 1955–1961.
57. **Standage SW, Wong HR.** Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 71–79.

*Práce byla vypracována s podporou hlavního výzkumného záměru MSM 0021620819 Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů.*



## KAPESNÍ SLOVNÍK MEDICÍNY (2. VYDÁNÍ)

*Martin Vokurka, Jan Hugo*

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

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

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

# Pedální bypass a jeho role v záchraně kriticky ischemické končetiny

Marek Šlais, Petr Czinner, Zuzana Kořisková, Petr Vitásek, Libor Dvořáček, Petr Štádlér

Oddělení cévní chirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

**Východisko.** Pedální bypass má své nezastupitelné místo ve škále výkonů cévní chirurgie.

**Metody a výsledky.** V Nemocnici Na Homolce na Oddělení cévní chirurgie se pedálními bypassy cíleně zabýváme od roku 2008. V období od 6/2008 do 12/2011 jsme provedli 29 pedálních bypassů u 27 pacientů. Peroperačně jsme nezaznamenali žádné úmrtí. Časný uzávěr rekonstrukce nastal u tří pacientů, dva pacienti pak měli uzávěr pozdní. Ztráta končetiny v důsledku uzávěru bypassu byla nevyhnutelná ve dvou případech, v jednom případě ji bylo nutné amputovat i přes průchodnou rekonstrukci. Primární asistovaná průchodnost ve sledovaném období je 82,75 %, k záchraně končetiny došlo v 89,65 %. Výsledky našeho souboru jsou v tomto sledování srovnatelné s ostatními pracovišti, které se touto problematikou zabývají.

**Závěry.** Pedální bypass vykazuje vynikající časně i dlouhodobé výsledky a významně přispívá ke snížení počtu vysokých amputací dolních končetin.

**Klíčová slova:** pedální bypass, syndrom diabetické nohy, amputace.

## SUMMARY

**Šlais M, Czinner P, Kořisková Z, Vitásek P, Dvořáček L, Štádlér P. Pedal bypass occupies an irreplaceable position in the spectrum of vascular surgery interventions**

**Background.** Pedal bypass grafting has been the method of choice at Na Homolce Hospital's Vascular Surgery Department since 2008.

**Methods and results.** During the period from June 2008 to December 2011, 29 pedal bypass procedures were performed in 27 patients. No perioperative mortality was recorded. Early occlusion of the graft occurred in three patients and two patients experienced delayed occlusion. Loss of the limb as a result of graft occlusion was unavoidable in two cases and one amputation had to be performed despite a patent graft. The primary patency rate for the period under review is 82.75%, and we were able to salvage the limb in 89.65% of cases.

Follow-up results for our cohort are comparable with those from other centres dealing with the same problem.

**Conclusions.** Pedal bypass has excellent early and long-term results and makes a significant contribution to reducing the number of major amputations of the lower limbs.

**Key words:** pedal bypass, diabetic foot syndrome, amputation.

Šl.

Čas Lék Čes 2011; 150: 289–292

## ÚVOD

První literární zmínky o pedálních bypasssech se datují ve světové literatuře k počátku osmdesátých let 20. století (1). V České republice se objevují až ve druhé polovině devadesátých let a od roku 2000 se staly na některých specializovaných cévních pracovištích součástí běžné klinické praxe.

Pedálním bypassem nazýváme takový způsob chirurgické revaskularizace, kdy je distální anastomóza umístěna na pedální tepny. Nejčastěji jimi jsou *arteria dorsalis pedis* (ADP) běžící na nártu nebo na *arteria plantaris communis* (APC) a její větve, umístěné pod vnitřním kotníkem. I při těžkém aterosklerotickém postižení ve femorální i krurální oblasti zůstávají tyto tepny často průchodné a je možné je využít k revaskularizaci končetiny (2).

Většina pacientů, u kterých se pedální bypass provádí, jsou diabetici s takzvaným syndromem diabetické nohy. Ulcerace a gangrény dolních končetin se objeví během života až u 10 % z nich. V České republice je aktuálně se syndromem diabetické nohy léčeno více než 40 000 pacientů a téměř 8000 je již po provedené amputaci. Hlavními patogenetickými faktory vedoucími k rozvoji ulcerace a gangrén u tohoto syndromu jsou diabetická neuropatie a tkáňová ischemie při ischemické chorobě dolních končetin. Aterosklerózou zpravidla nejpostiženější oblastí u pacientů s diabetem je oblast bércevných tepen, s relativním šetřením tepen pedálních.

## INDIKACE

Indikací k vytvoření pedálního bypassu je nejčastěji kritická ischemie končetiny (CLI). Typickou postiženou skupinou jsou pacienti se syndromem diabetické nohy s klinicky významnou tkáňovou ischemií a přítomností neuro-ischemických ulcerací, podmiňující riziko vysoké amputace končetiny.

Základem pro indikaci k operaci je cévní vyšetření. Ze subjektivních obtíží pacienta dominují klidové bolesti končetiny, zejména noční. Musíme si ale uvědomit, že u diabetiků ne-

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Marek Šlais  
Oddělení cévní chirurgie Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: marek.slais@homolka.cz

**Tab. 1.** Klinická klasifikace diabetické nohy podle Wagnera

<b>Stupeň 1:</b> povrchová ulcerace (v dermis), většinou bez známek infekce
<b>Stupeň 2:</b> hlubší ulcerace (penetrující do subkutánní tkáně), většinou není významná infekce
<b>Stupeň 3:</b> hluboká ulcerace (pod plantární fascii, penetrující do kostí a kloubů) a/nebo závažná infekce (flegmóna, absces, osteomyelitida, artritida, tendinitida)
<b>Stupeň 4:</b> lokalizovaná gangréna, např. prsty, pata ap.
<b>Stupeň 5:</b> gangréna celé nohy

musí nutně předcházet klaudikační fáze ani klidové bolesti a až ulcerace je prvním projevem CLI.

Objektivní vyšetření je zaměřeno na zjištění pulzací tepen, posouzen je kapilární návrat, stav případné ulcerace a rovněž přítomnost vhodné autologní žíly při úvaze o revaskularizaci.

V další vyšetřovací fázi je důležité objektivizovat stupeň tkáňové ischemie, který souvisí s pravděpodobností úspěšného zhojení ulcerace.

U pacientů s diabetem není vzhledem k mediokalcinóze vhodné se spoléhat na měření indexu kotník/paže (ABI). Validnější informace o prokvení tkání nám poskytne měření palcových tlaků (TP), kdy hodnota pod 30 mm Hg potvrzuje kritickou končetinovou ischemii.

Novější metodou s palcovými tlaky dobře korelující je měření transkutánního parciálního tlaku O<sub>2</sub> (TcPO<sub>2</sub>). Hodnoty TcPO<sub>2</sub> pod 20 mm Hg znamenají špatnou prognózu pro hojení defektu.

Obě tyto metody slouží i k hodnocení zlepšení prokvení končetiny po revaskularizaci.

V případě klinicky zřejmé CLI nebo hodnot TcPO<sub>2</sub> vylučující možné zhojení ulcerace je nutné uvažovat o vhodné možnosti revaskularizace končetiny a je indikováno zobrazovací vyšetření.

Zlatým standardem je končetinová angiografie (DSA) s důrazem na zobrazení pedálních tepen, nejlépe ve dvou projekcích. Jak uvádějí některé práce, při přítomnosti zobrazených pedálních tepen byl následný bypass úspěšně vytvořen v 98 % případů. Pokud se pedální tepny nezobrazují, je doporučováno provést duplexní sonografii. Pokud jsou při ní nalezeny průchodné tepny se zachovalým průtokem, je úspěšnost vytvoření bypassu udávána v 40–57 % (3).

Další z používaných zobrazovacích vyšetření jsou CT angiografie a MR angiografie. Výpovědní hodnota těchto vyšetření však velmi závisí na zkušenosti pracoviště a technické kvalitě přístrojů. Společnou nevýhodou kontrastních vyšetření je možnost zhoršení diabetické nefropatie.

Konečná indikace k provedení pedálního bypassu by měla být multidisciplinární. V indikační komisii by měl být přítomen cévní chirurg a intervenční radiolog nebo angiolog v úzké spolupráci s diabetologem z center zaměřených na léčbu syndromu diabetické nohy.

Je nutné zvážit jak lokální nález a stav končetiny, tak celkový stav pacienta a jeho přidružená onemocnění. I když pedální bypass je výkon s velmi nízkou peroperační mortalitou, v pooperačním období jsou kladeny velké nároky na schopnost spolupráce pacienta.

Pokud stav končetiny není bezprostředně kritický a jedná se o lehčí stadium syndromu diabetické nohy Wagnerovy klasifikace (tab. 1), měla by agresivní léčbě předcházet konzervativní terapie směřující ke zlepšení celkového stavu pacienta a lokální péče o ulceraci. Zejména pokud hodnoty TP a TCPO<sub>2</sub> ukazují alespoň hraniční tkáňové prokvení.

Revaskularizace končetiny je indikována případě CLI, progredující ulcerace nebo gangrény, ulcerace přetrvávající déle než 3 měsíce bez tendence k hojení.

Před vlastní revaskularizací je proveden omezený debridement tkání, incize abscesů a antibiotickou terapií je kontrolována celková sepe. U syndromu diabetické nohy s přítomností polymikrobiálně osídlených trofických defektů není

vzácná přítomnost methicillin rezistentních stafylokoků (MRSA). Rovněž první dva případy vankomycin rezistentních stafylokoků (VRSA) byly pozorovány v roce 2002 u pacientů se syndromem diabetické nohy (4).

Pro naplánování způsobu revaskularizace je důležitý výsledek zobrazovacích vyšetření, na jehož základě máme dvě základní možnosti.

První možností je endovaskulární léčba, která je relativně méně zatěžující. Intervenční radiologové dnes disponují celou škálou technik perkutánní angioplastiky (PTA), implantace stentů či subintimální rekanalizace. Primární technický úspěch těchto výkonů je poměrně velký, ale ne vždy stačí k úspěšnému hojení ulcerací. Opakované intervence bývají časté.

U pacientů, kde endovaskulární léčba selhala nebo nebyla pro nález na tepnách indikována, je poslední šancí na zachování končetiny pedální bypass. Důležitou podmínkou jeho uskutečnění je přítomnost autologního žilního štěpu, nejčastěji *vena saphena magna* (VSM) či *vena saphena parva*, vzácněji žil horních končetin.

## KONTRAIKACE

Smyslem revaskularizace ischemické končetiny je zajištění dostatečné oxygenace tkání, podmiňující hojení ulcerací a zachování funkční končetiny.

Příznivý výsledek a pooperační průběh je ovlivněn jak technickými detaily při provádění operačního výkonu, tak místním stavem kriticky ischemické končetiny.

Pokud je primární ztráta tkání rozsáhlá a nebyla by možnost zachování funkční končetiny, je lépe provést primární vysokou amputaci. Rovněž v případech život ohrožující sepse, nespolupracujícího, imobilního pacienta má amputace před agresivními pokusy o revaskularizaci přednost.

Velmi rizikovou a z revaskularizace málo profitující skupinou jsou pacienti s chronickým renálním selháním (CHRS). Leers publikoval výsledky souboru 41 pedálních bypassů u pacientů s CHRS, s dvouletou mortalitou souboru 52 %. Primární roční průchodnost bypassu byla 62%, ale roční záchrana končetiny byla jen 56%. Některé končetiny s gangrénou nebylo možné zhojit i přes průchodný pedální bypass. Jako příklad udává pacienty s defektem paty větším než 4 cm, kteří všichni zemřeli nebo byli časně amputováni (5).

Dlouho uznávanou kontraindikací byl takzvaně inoperabilní angiografický nález, kdy při nezobrazených pedálních tepnách byl bypass takzvaně neuskutečnitelný. V tomto případě duplexní sonografie může zachytit v pedálních tepnách průtok, jak ukazuje ve své práci Staffa, a rekonstrukce následně může být uskutečnitelná (6).

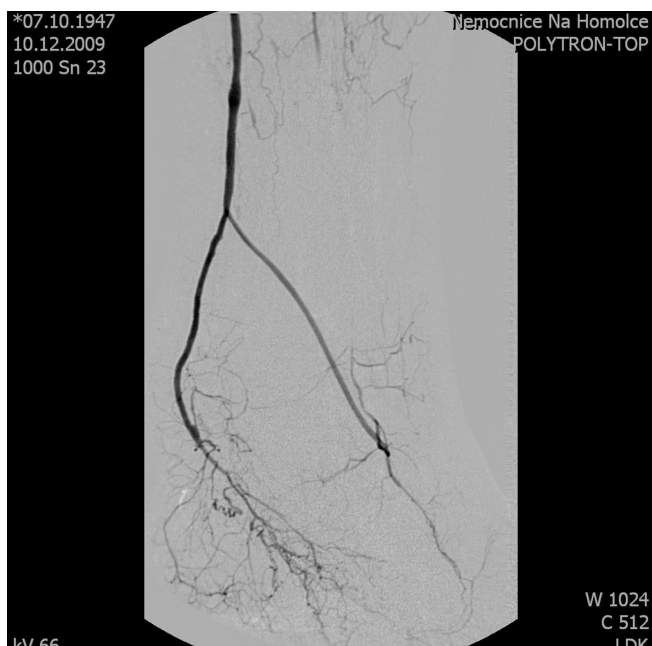
## POUŽITÉ METODY

Jako většina periferních cévních rekonstrukcí se i pedální bypass provádí v epidurální anestezii.

Operace začíná revizí pedálních tepen, ADP je nejčastěji používanou tepnou, pod vnitřním kotníkem připravujeme APC.



Obr. 1. Demarkace nekrózy po provedeném větveném pedálním bypassu



Obr. 2. Pooperační angiografie větveného Y-graft pedálního bypassu

V případech plánovaného větveného Y-graft bypassu připravíme tepny obě (7) (obr. 1, 2).

Druhou fází výkonu je revize a odběr kvalitní VSM v potřebné délce. Současně je i zajištěna přítoková tepna k skutečné proximální anastomóze. Již z angiografického obrazu se rozhodujeme mezi nejčastěji používanou distální *arteria poplitea*, *arteria femoralis superficialis* na stehně, pouze v menším počtu případů je nutné bypass vést z *arteria femoralis communis*.

V celkové heparinizaci našíváme nejprve proximální anastomózu, žilní štěp protahujeme pod fascií bérce a v distální části podkožím k pedální tepně, kde se našívá anastomóza periferní.

Pooperačně je pacient mobilizován 2. až 3. den a od operace je aplikován nízkomolekulární heparin. Pokud není jiná indikace k antikoagulační terapii, pacienti jsou ponecháni na duální antiagregační terapii.

Někdy je nutné po demarkaci nekrotických tkání provést malé amputace.

Doba hospitalizace se liší v závislosti na celkovém stavu a spolupráci pacienta, jeho rodinném zázemí a také na lokálním stavu hojení revaskularizované končetiny. V ideálním případě odchází pacient po zhojení operačních ran domů se za-

jištěnou péčí o hojící se defekty na spádové chirurgii, u diabetiků v podiatrických ambulancích s možností komplexní péče dle standardů České diabetologické společnosti.

## SLEDOVÁNÍ

Vlastní chirurgická rekonstrukce není obtížná, ale zachování dlouhodobé průchodnosti vyžaduje pečlivé pooperační sledování pacienta a dobrou spolupráci s intervenční radiologií.

Ambulantní kontroly probíhají v intervalu 1, 3, 6, 12 měsíců od výkonu – všechny včetně duplexní sonografie bypassu. V dalších letech se interval sledování prodlužuje na půl roku.

Pravidelné sledování odhalí vznikající významné stenózy bypassu či přítokových tepen, které je posléze možné úspěšně léčit pomocí PTA. V našem souboru jsme našli již několik klinicky zavřených bypassů bez hmatné pulzace štěpu. Duplexní sonografie se ukázaly překvapivě jako stále průchodné se zachovalým extrémě nízkým průtokem (5 ml/min) a těsnou stenózou v proximální části. Po provedené PTA byl obnoven běžný pulzatilní průtok a bypass se podařilo zachovat funkční.

## VÝSLEDKY

Pomposelli v roce 2000 publikoval výsledky souboru 1032 pedálních bypassů, jejich pětiletá sekundární průchodnost byla 62,7%, končetinu se podařilo zachránit dokonce v 78 % případů (8).

V České republice byl v loňském roce publikován největší soubor 110 pedálních bypassů Staffou, jehož výsledky průchodnosti jsou zcela srovnatelné, rovněž se končetinu podařilo v 78 % zachránit (9).

V Nemocnici Na Homolce, na Oddělení cévní chirurgie se pedálními bypassy cíleně zabýváme od roku 2008. Díky fungující spolupráci s podiatrickými a periferními chirurgickými ambulancemi se k nám dostávají pacienti, kteří mají správně indikované cévní vyšetření k vyloučení chronické kritické končetinové ischemie při nehojící se ulceraci a hrozící amputaci končetiny. Řada z nich je poté námi indikována k tepenné revaskularizaci.

V období od 6/2008 do 12/2011 jsme provedli 29 pedálních bypassů u 27 pacientů. Peroperačně jsme nezaznamenali žádné úmrtí. Časný uzávěr bypassu nastal u tří pacientů z důvodu nedostatečné kapacity výtokových tepen, dva pacienti měli uzávěr pozdní.

Ztráta končetiny v důsledku uzávěru bypassu byla nutná ve dvou případech, v jednom případě ji bylo nutné amputovat i přes funkční bypass. Rozsah tkáňových změn vylučoval zachování funkční končetiny.

Primární asistovaná průchodnost ve sledovaném období je 82,75%, k záchraně končetiny došlo v 89,65 %.

## ZÁVĚR

Revaskularizace kriticky ischemické končetiny pedálním bypassem má své nezastupitelné místo ve škále výkonů cévní chirurgie. Jako metoda vykazuje vynikající časně i dlouhodobé výsledky a vede ke snížení počtu vysokých amputací dolních končetin. Na pracovištích, které mají dostatečnou zkušenost s touto metodou se průchodnost po 5 letech se pohybuje okolo 50–60 %, počet zachráněných končetin bývá téměř 80 % (3, 9).

Bohužel i přes výborné výsledky průchodnosti a počet zachráněných končetin, pedální bypass v naší zemi nepatří mezi běžně indikovanou cévně chirurgickou rekonstrukci. Stále ještě příliš mnoho pacientů prodělá vysokou amputaci ische-

mické končetiny bez odpovídajícího cévního vyšetření a pokusu o vhodnou revaskularizaci.

#### Zkratky

ABI	– ankle brachial index
ADP	– arteria dorsalis pedis
APC	– arteria plantaris communis
CLI	– Critical Limb Ischemia, kritická ischemie končetiny
DSA	– digitální subtrakční angiografie
CHRS	– chronické renální selhání
ICHDK	– ischemická choroba dolních končetin
MRSA	– Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
PTA	– perkutánní angioplastika
TcPO <sub>2</sub>	– transkutánní parciální tlak O <sub>2</sub>
TP	– toe pressure
VRSA	– Vankomycin-resistant Staphylococcus aureus
VSM	– vena saphena magna

#### LITERATURA

1. **Veith FJ, Gupta SK, Samson RH, et al.** Progress in limb salvage by reconstructive arterial surgery combined with new or improved adjunctive procedures. *Ann Surg* 1981; 194: 386–401.
2. **Mozes G, Keresztury G, Kadar A, Magyar J, Sipos B, Dzsinič S, Gloviczki P.** Atherosclerosis in amputated legs of patients with and without diabetes mellitus. *Int Angiol* 1998; 17: 282–286.
3. **Pomposelli FB Jr, Marcaccio EJ, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Burgess AM, et al.** Dorsalis pedis arterial bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 1995; 21: 375–384.
4. **Joseph, WS, Lipsky, BA.** Medical therapy of diabetic foot infections. *J Vasc Surg* 2010; 52(3 Suppl): 67S–71S.
5. **Leers SA, Reifsnnyder T, Delmonte R, Caron M.** Realistic expectations for pedal bypass grafts in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 1998; 28(6): 976–980.
6. **Staffa R.** Záchrana kriticky ischemické končetiny pedální bypass. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2005.
7. **Šlais M, Mitáš P, Hrubý J, Semrád M, Štádlér P.** Vícenásobná sekvenční revaskularizace infrapopliteálních tepen při záchraně kriticky ischemické končetiny. *Rozhl Chir* 2010; 89(1): 59–63.
8. **Pomposelli FB, Kansai N, Hamdan AD, Belfield A, Sheahan M, Campbell DR, Skillman JJ, Logerfo FW.** A decade of experience with dorsalis pedis artery bypass: Analysis of outcome in more than 1000 cases. *J Vasc Surg* 2003; 37: 307–315.
9. **Staffa R, Kříž Z.** Pedální bypass desetileté zkušenosti. *Rozhl Chir* 2010; 89(1): 55–58.

## Zprávy

### Plánované akce odborných složek ČLS JEP

#### ČERVEN

2. června 2011

**Lymská borelióza – diagnostika léčba**

Místo: Lékařský dům Praha

Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

2. až 3. června 2011

**VIII. sympozium praktické urologie**

Místo: Brno, hotel International

Pořadatel: I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, Spolek lékařů Olomouc

9. června 2011

**Konference s mezinárodní účastí o hojení chronických ran, kožních defektů a reparaci tkání**

**RANDE 2011**

Místo: Třinec

Pořadatel: Spolek lékařů v Třinci

9. června 2011

**3. minisympozium intenzivní péče v chirurgických oborech**

Místo: Olomouc

Pořadatel: Spolek lékařů ČLS JEP v Olomouci

14. června 2011

**Balintovská skupina intenzivní medicíny**

Místo: Praha

Pořadatel: Balintovská sekce ČPS ČLS JEP

#### ZÁŘÍ

1. září 2011

**Racionální antibiotická terapie v ordinaci PLDD**

Místo: Lékařský dům Praha

Pořadatel: OSPDL ČLS JEP

#### ŘÍJEN

6. října 2011

**Vedlejší účinky**

**aditivních látek v potravě**

Místo: Lékařský dům Praha

Pořadatel: OS PDL ČLSJEP

#### LISTOPAD

2. listopadu 2011

**Kazuistiky z dětské endokrinologie**

Místo: Lékařský dům Praha

Pořadatel: OSPDL ČLS JEP



# Šestileté zkušenosti s operacemi vrozených srdečních vad u dospělých

Jana Popelová, Štěpán Černý, Roman Gebauer, Petr Pavel, Pavel Jehlička

Oddělení kardiologie, Kardiocentrum Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

**Východisko.** Počet dospělých, u kterých je nutná operace nebo reoperace vrozené srdeční vady (VSV), trvale stoupá. Cílem práce je zhodnocení výsledků a rizikových faktorů operací dospělých s VSV na pracovišti dospělé kardiologie.

**Metody.** V letech 2005–2010 jsme operovali 459 dospělých s VSV ve věku  $40,4 \pm 15$  let. Operace VSV představují 9,5 % ze všech 4854 kardiologických výkonů provedených v tomto období na našem pracovišti.

**Výsledky.** Třicetidenní mortalita u dospělých s VSV činila 1,1 %, hospitalizační mortalita 1,52 % a dlouhodobá mortalita 1,3 %. Reoperace po operaci v dětství představovaly 39 %, opakované reoperace 9 %, operace 3–4 chlopní 2,6 %. Robotický výkon či minithorakotomie byly provedeny v 9 %. Plicní hypertenze byla přítomna v 11,3 %, NYHA třída III–IV v 30 %. Rizikové faktory úmrtí byly: NYHA třída III–IV ( $p < 0,001$ ), cyanóza ( $p < 0,001$ ), těžká systolická dysfunkce levé ( $p = 0,006$ ) či pravé komory ( $p < 0,001$ ). Nepotvrdili jsme vyšší riziko úmrtí u starších pacientů, u žen, u plicní hypertenze, u reoperací, ani u operací 3–4 chlopní.

**Závěry.** Vynikajících výsledků při operacích dospělých s VSV lze dosáhnout na pracovišti dospělé kardiologie při spolupráci dětského kardiologa se zkušeným kardiologickým a anesteziologickým týmem. Významnými rizikovými faktory byla NYHA třída III–IV, cyanóza a dysfunkce pravé či levé komory.

**Klíčová slova:** vrozené srdeční vady, dospělí, kardiologie, mortalita, rizikové faktory, robotická kardiologie.

## SUMMARY

**Popelová J, Černý Š, Gebauer R, Pavel P, Jehlička P. Six-year experience with cardiac surgery in adults with congenital heart disease**

**Background.** Increasing number of adults with congenital heart disease (ACHD) require reoperation or primary repair. To define risk and outcome of operations of ACHD performed in adult cardiac surgery.

**Methods.** Between 2005–2010 we operated on 459 patients with ACHD, aged  $40.4 \pm 15$  years. Operations of ACHD represented 9.5% of 4854 cardiac operations in our department.

**Results.** The 30-days mortality was 1.1%, hospital mortality was 1.52%, long-term mortality among discharged patients was 1.3%. Reoperations after surgery in childhood represented 39%, repeated reoperations 9%, operations of 3 or 4 valves 2.6%. Robotic surgery or minithoracotomy was performed in 9%. Pulmonary hypertension was present in 11.3%, NYHA III–IV in 30%. The risk factors of mortality were: NYHA class III–IV ( $p < 0.001$ ), cyanosis ( $p < 0.001$ ), severe systolic dysfunction of left ( $p = 0.006$ ) or right ventricle ( $p < 0.001$ ). We did not confirm increased risk in older patients, women, pulmonary hypertension, reoperations and operations of 3–4 valves.

**Conclusions.** Excellent surgical results among older adults with CHD were achieved by the co-operation of paediatric cardiac surgeon within the experienced centre for adult cardiac surgery. The highest risk was found in patients with NYHA class III–IV, cyanosis and ventricular dysfunction.

**Key words:** congenital heart disease, adults, cardiac surgery, mortality, risk factors, robotic surgery. *Po.*

Čas Lék čes 2011; 150: 293–296

## ÚVOD

Počet dospělých s vrozenou srdeční vadou (VSV) neustále narůstá, dospělosti se v současnosti dožívá více než 85 % dětí narozených s VSV. Ve zprávě z 32. konference v Bethesda je odhadovaný počet dospělých žijících s VSV asi 2800 na jeden milion obyvatel (1). Více než polovina z nich má středně významnou nebo těžkou komplexní vadu, která vyžaduje specializované sledování včetně možnosti kardiologického řešení. Někteří dospělí, zvláště

ti, kteří byli operováni v šedesátých a sedmdesátých letech 20. století, mívají reziduální nálezy, většina homograftů je v průběhu 15–20 let zcela zdegenerována, mnoho pacientů má progresi dříve nevýznamné vady a u řady pacientů může vzniknout i získaná srdeční vada. V některých případech může být VSV odhalena až v dospělosti (2). Všichni tyto pacienti by měli být vyšetřeni a operováni ve specializovaném centru.

Většina autorů se shoduje na tom, že přítomnost dětského kardiologa je nezbytná, zvláště při operacích a reoperacích komplexních VSV u dospělých (3–5). Dle našeho názoru mohou však dospělí s VSV profitovat i z přítomnosti dospělého kardiologa, zvláště se zaměřením na zachovné chlopenní operace a z přítomnosti kardiologického týmu s bohatými zkušenostmi s vysoce rizikovými staršími pacienty s dysfunkčním myokardem.

Předkládáme naše šestileté zkušenosti s operacemi dospělých s VSV na pracovišti dospělé kardiologie s týmem složeným z dětského a zkušeného dospělého kardiologa.

### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Jana Popelová, CSc.  
Oddělení kardiologie Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: jana.popelova@homolka.cz

Při hodnocení rizika operace u dospělých s VSV nelze používat Euroscore, které není pro VSV vhodné a podceňuje riziko u vysoce rizikových pacientů (6). Skórovací systémy RACHS (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery) a ABC (Aristotle Basic Complexity Score) byly vytvořeny pro dětskou populaci VSV, pro dospělé se z mnoha důvodů nehodí (7–9). V naší práci jsme se snažili najít nejzávažnější rizikové faktory úmrtí po operaci dospělého s VSV.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V Centru pro dospělé s vrozenou srdeční vadou v Nemocnici Na Homolce se staráme o 2530 dospělých s vrozenou srdeční vadou (VSV). V období mezi rokem 2005 a 2010 jsme operovali celkem 459 dospělých s VSV, v průměru 77 operací VSV u dospělých za rok. Průměrný věk dospělých s VSV byl  $40 \pm 15$  let, žen bylo 237 (51,6 %). Operace dospělých s VSV představují 9,5 % ze všech 4854 srdečních operací, provedených v daném období na našem pracovišti (tab. 1). Naše kardiologické pracoviště provádí asi 800 operací ročně se stoupajícím počtem operací chlopní a komplexních výkonů. V roce 2005 tvořily operace chlopní na našem pracovišti 54 %, v roce 2010 již 68 % všech kardiologických výkonů. Operace VSV jsou prováděny na pracovišti dospělé kardiologie za účasti dětského kardiologa.

Všichni pacienti byli před operací vyšetřeni klinicky a echokardiograficky zkušeným kardiologem. Před každou reoperací byl proveden CT angiogram hrudníku s kontrastem. Velikost zkratu byla kvantifikována echokardiograficky, katetrizačně, first-pass radionuklidovou kardiografií nebo magnetickou rezonancí. Při podezření na plicní hypertenzi byla provedena pravostranná katetrizace. Koronarografie byla prováděna u všech

**Tab. 1.** Kardiologické výkony a operace dospělých s VSV v Nemocnici Na Homolce v Praze v letech 2005–2010

Rok	Všechny operace	Operace VSV	%
2005	861	53	6,1
2006	786	80	10,2
2007	801	84	10,5
2008	799	81	10,1
2009	844	72	8,5
2010	763	89	11,7
celkem	4854	459	9,5

pacientů starších 40 let nebo při podezření na koronární anomálie. Pokud bylo z echokardiografického vyšetření podezření na dysfunkci pravé komory, byla doplněna kvantifikace ejekční frakce pravé komory pomocí magnetická rezonance. Za těžkou systolickou dysfunkcí levé či pravé komory byla považována ejekční frakce  $\leq 35$  %. Plicní hypertenze byla definována středním tlakem v plicnici nad 25 mm Hg.

Sledování pacientů po operaci bylo 100%, klinické i echokardiografické vyšetření bylo provedeno 1 měsíc, 1 rok, 3 roky a 5 let po operaci. Pokud se pacient nedostavil k plánované kontrole, byl kontaktován telefonicky, případně byla kontaktována jeho rodina a ošetřující lékař.

Při hodnocení rizikových faktorů úmrtnosti jsme nerozlišovali vzhledem k malému počtu úmrtí mezi časnou a pozdní úmrtností.

Statistická analýza byla provedena pomocí  $\chi^2$ -testu s Yatesovou korekcí při očekávaných četnostech pod 5. Dále byl vypočten poměr šancí (OR) a jeho 95% interval spolehlivosti. Rozdíly mezi hodnocenými skupinami byly považovány za významné při hodnotě  $p < 0,05$ .

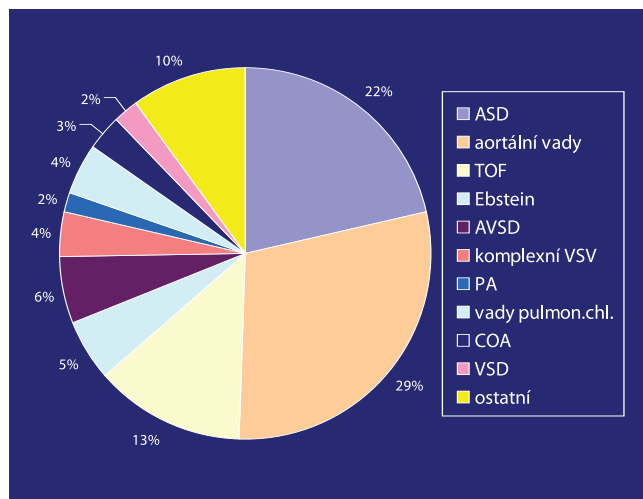
## VÝSLEDKY

### Diagnózy operovaných dospělých s VSV

Přehled jednotlivých diagnóz u operovaných dospělých pacientů s VSV je uveden v tabulce 2 a v grafu 1. Nejčastější diagnózou byla vrozená aortální vada (30 %) včetně dilatace aorty, defekt septa síní typu II (ASD) se vyskytl v 22 % a Fallotova tetralogie (TOF) ve 13,5 % operovaných. Operovali jsme 25 pacientů s Ebsteinovou anomálií (5,4 %) a 27 komplexních VSV (5,9 %) včetně pulmonální atrézie, nekorigované transpozice velkých tepen a primooperace či reoperace u pacientů s fontanovskou cirkulací (tab. 2, graf 1).

### Miniinvazivní a robotická kardiologie u VSV

Pomocí robotické thorakoskopické kardiologie bylo operováno 19 pacientů s defektem septa síní typu secund-



**Graf 1.** Diagnózy operovaných dospělých s VSV

**Tab. 2.** Diagnózy operovaných dospělých s VSV a jejich věk

Diagnóza	N	%	Průměrný věk $\pm$ SD
aortální vady	138	30	$37,9 \pm 13,9$
defekt septa síní typu II a sinus venosus (ASD)	102	22	$50 \pm 16,4$
Fallotova tetralogie (TOF)	62	13,5	$32 \pm 9,8$
defekty atrio-ventrikulárního septa (AVSD)	27	5,9	$40,5 \pm 13,9$
Ebsteinova anomálie	25	5,4	$38 \pm 12,4$
komplexní VSV	18	3,9	$33 \pm 9$
pulmonální atrézie (PA)	9	2	$24,9 \pm 5$
vady pulmonální chlopně	21	4,6	$43,2 \pm 12$
koarktace aorty	14	3	$47,7 \pm 12,8$
defekt komorového septa (VSD)	11	2,4	$46,7 \pm 12,9$
ostatní	47	10,2	$43,1 \pm 18,5$
celkem	474*		$40,4 \pm 15$

\* Někteří pacienti měli více než 1 diagnózu.



Obr. 1. Operace defektu septa síní pomocí robotického systému da Vinci



Obr. 2. Přínivý kosmetický výsledek rok po operaci defektu septa síní pomocí robotického systému

dum a sinus venosus. Z minitorakotomie bylo operováno 22 pacientů s defektem síňového septa nebo s mitrální vadou. Celkem u 41 pacientů (9 %) s VSV bylo možno použít mini-invasivní přístup bez sternotomie (obr. 1, 2). Žádný z těchto pacientů nezemřel časně ani v dlouhodobém sledování.

### Úmrtnost

Třicetidenní mortalita činila u operovaných dospělých s VSV 1,1 %, časně po operaci zemřelo pět pacientů. Jejich diagnózy a příčiny úmrtí jsou shrnuty v tabulce 3. Hospitalizační mortalita činila 1,52 %. Dlouhodobá mortalita u pacientů propuštěných do domácí péče činila 1,3 %, v průběhu šestiletého sledování zemřelo šest pacientů z kardiovaskulárních příčin.

### Rizikové faktory

Předchozí operaci srdce v dětství prodělalo celkem 179 pacientů (39 %), opakované operace 41 pacientů (9 %). Nejvyšší počet předchozích operací u jednotlivce činil čtyři, nejvíce předchozích operací měli pacienti s pulmonální atrezií, Fallotovou tetralogií a komplexními VSV.

Plicní hypertenze se vyskytla u 52 operovaných pacientů s VSV (11,2 %), ve funkční třídě NYHA III–IV bylo 30 % pacientů a současnou operací tří až čtyř chlopní prodělalo 12 pacientů (2,6 %).

Významnými rizikovými faktory pooperační mortality byly: funkční třída NYHA III–IV ( $p < 0,001$ ; OR  $> 100$ ), cyanóza ( $p < 0,001$ ; OR 21,59) a těžká systolická dysfunkce levé komory ( $p = 0,006$ ; OR 13,33) a pravé komory ( $p < 0,001$ ; OR 12,65) s ejekční frakcí  $\leq 35$  %. Neprokázali jsme statisticky významně zvýšené riziko u ženského pohlaví ( $p = 0,203$ ; OR 2,13), u reoperací ( $p = 0,258$ ; OR 1,88), u pacientů starších 40 let ( $p = 0,619$ ; OR 1,32) ani u plicní hypertenze ( $p = 0,072$ ; OR 3,68) (tab. 4).

Tab. 3. Třicetidenní mortalita: zemřelo pět pacientů ze 459 (1,1 %)

Pohlaví	Věk (roky)	Diagnóza	Příčina úmrtí
žena	45	Ebsteinova anomálie	selhání pravé komory
žena	23	těžká PH, stav po operaci COA, dysfunkce mechanické aortální a mitrální náhrady, těžká dysfunkce obou komor, reoperace	srdeční selhání, perzistence těžké PH
žena	34	kompletní AVSD, PS, těžká regurgitace na společné AV chlopni, dysfunkce komor, levoizomerismus	srdeční selhání
žena	52	CCTGA, trikuspídální regurgitace, dysfunkce systémové pravé komory	sepsy
žena	26	inkompletní AVSD, mitrální regurgitace	srdeční selhání

Tab. 4. Rizikové faktory mortality po operaci dospělých s VSV

	Přeživající	Zemřelí	p	OR	95 % CI
	446	13			
ženy	221 (51 %)	9 (69 %)	0,203	2,13	0,62–7,02
věk nad 40 let	209 (46,9 %)	7 (53,8 %)	0,619	1,32	0,44–4,0
PH	48 (10,8 %)	4 (30,8 %)	0,072*	3,68	1,09–12,42
reoperace	171 (38 %)	7 (53,8 %)	0,258	1,88	0,62–5,68
operace tří až čtyř chlopní	11 (2,46 %)	1 (7,6 %)	0,778*	3,3	0,39–27,65
NYHA III – IV	130 (29 %)	13 (100 %)	$< 0,001^*$	$> 100^*$	nelze spočítat
cyanóza	9 (2 %)	4 (10,8 %)	$< 0,001^*$	<b>21,59</b>	5,59–83,3
dysfunkce LK (EF $\leq 35$ %)	6 (1,34 %)	2 (15,4 %)	<b>0,006</b>	<b>13,33</b>	2,41–73,63
dysfunkce PK (EF $\leq 35$ %)	21 (4,7 %)	5 (38 %)	$< 0,001$	<b>12,65</b>	3,81–41,99

\* Yatesova korekce, ° nekonečno

## DISKUZE

V současnosti je počet dospělých žijících s VSV vyšší než počet dětí s VSV (10, 11). Zatímco kardiologická péče o děti s VSV je centralizována a dobře zavedena (v Praze v Dětském kardiocentru); názory na to, kde mají být operováni dospělí pacienti s VSV se v různých zemích liší (10, 12, 13). V práci Karamlou bylo zjištěno, že dospělí operovaní dětským kardiologem měli významně nižší hospitalizační mortalitu (1,87 %), než pokud byli

operování dospělým kardiologem (mortalita 4,84 %), (11).

Naše centrum v Nemocnici Na Homolce započalo s operacemi VSV u dospělých v roce 2005. Mnoho dospělých s VSV má též získanou chlopenní vadu, dysfunkci komor a arytmie. Z toho důvodu jsme se domnívali, že kromě dětského kardiologa je vhodná i přítomnost dospělého kardiologa se zkušenostmi s chlopenní chirurgií a zkušeného anesteziologického týmu zvyklého starat se o kriticky nemocné starší pacienty s dysfunkčními komorami. Naše výsledky s velmi nízkou časnou mortalitou potvrdily náš předpoklad. Naše třicetidenní mortalita 1,1 % a hospitalizační mortalita 1,52 % je zcela srovnatelná s výsledky jiných zkušených a zavedených center pro dospělé s VSV, ve kterých se hospitalizační mortalita pohybuje mezi 1,87–2 % (12, 11, 14) a třicetidenní mortalita je 1,5 % (6).

Naše výsledky potvrzují, že dospělí s VSV mohou být bezpečně operováni na zkušeném a specializovaném pracovišti dospělé kardiologie s přítomností dětského kardiologa v týmu. To je v rozporu s nálezem ve studii Karamlou, kde byla zjištěna nejvyšší hospitalizační mortalita 9,93 % právě při kombinaci operací dětským kardiologem na dospělé kardiologii (13). Tento rozpor je vysvětlitelný rozdílnou kvalitou dospělé kardiologie. Předpokladem operací dospělých s VSV na pracovišti dospělé kardiologie je vysoká kvalita daného pracoviště s nízkou mortalitou a rozsáhlými zkušenostmi s operacemi vysoce rizikových pacientů. Na našem pracovišti byla v roce 2010 celková hospitalizační mortalita všech operovaných pacientů 1,2 %, což je pod běžným průměrem.

Nejvýznamnějšími rizikovými faktory časné a pozdní mortality byly v naší studii: cyanóza v předoperační období, NYHA třída III–IV a těžká systolická dysfunkce levé nebo pravé komory. Naše výsledky jsou ve shodě s multicentrickou evropskou studií, která prokázala zcela stejné rizikové faktory pro hospitalizační mortalitu spolu s arytmiemi před operací (11). Aritmie, dysfunkce komor a cyanóza byly rizikovými faktory dlouhodobé mortality i v jiných centrech (15). V naší práci jsme nepotvrdili na rozdíl od Karamlou zvýšené riziko u operace defektu komorového septa (12). Také jsme nepotvrdili na rozdíl od Putmana zvýšené riziko u operací po 40. roce věku a u pacientů s plicní hypertenzí, která se však blížila hranici statistické významnosti (6).

Naše výsledky naznačují, že těžké reziduální nálezy u dospělých s VSV by měly být řešeny včas, dříve než dojde k rozvoji významných obtíží, ale také významné dysfunkce komor.

## ZÁVĚR

Operace dospělých s VSV mohou být bezpečně prováděny na zkušeném specializovaném pracovišti dospělé kardiologie. Vynikajících výsledků s nízkou třicetidenní i hospitalizační mortalitou (1,1 % a 1,52 %) bylo dosaženo při spolupráci dospělého kardiologa se zkušenostmi v chlopenní chirurgii s dětským kardiologem. Robotické a mini-invasivní výkony byly dostupné pro 9 % VSV a nulovou mortalitou. Významnými rizikovými faktory úmrtí po operaci byly NYHA třída III–IV, cyanóza a těžká dysfunkce levé nebo pravé komory. Nepotvrdili jsme zvýšené riziko u žen, při věku nad 40 let, u plicní hypertenze, u reoperací ani při operaci tří a více chlopní. Je žádoucí operovat významné reziduální nálezy u dospělých s VSV včas, v době malých symptomů (NYHA I–II) a se zachovanou funkcí obou komor. Centralizace operací dospělých s VSV je nezbytná.

### Zkratky

ASD – defekt septa síní  
AV – atrio-ventrikulární  
AVSD – atrio-ventrikulární septální defekt

CTGA – vrozeně korigovaná transpozice velkých tepen  
COA – koarktace aorty  
EF – ejekční frakce  
LK – levá komora  
MR – mitrální regurgitace  
NYHA – funkční třída dle New York Heart Association  
OR – poměr šancí  
PA – pulmonální atrezie  
PH – plicní hypertenze  
PK – pravá komora  
PS – pulmonální stenóza  
TOF – Fallotova tetralogie  
TR – trikuspidální regurgitace  
VSD – defekt komorového septa  
VSV – vrozené srdeční vady

## LITERATURA

1. **Warnes CA, Liberthson R., Danielson GK, et al.** Task Force 1: The changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5): 1170–1175.
2. **Popelová J, Kolbel F, Dostálová P, Voříšková M.** Echocardiography in adults with congenital heart disease. *Exp Clin Cardiol* 1999; 4(2): 89–93.
3. **Therrien J, Warnes C, D'Alto L, et al.** Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 Update. Recommendations for the management of adults with congenital heart disease, part II. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1029–1050.
4. **Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, et al.** ACC/AHA Guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 118: e714–833.
5. **Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al.** ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart J* 2010; 31(23): 2915–2957.
6. **Putman LM, van Gameren M, Meijboom F, et al.** Seventeen years of adult congenital heart surgery: a single centre experience. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009; (36): 96–104.
7. **Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, et al.** Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 110–118.
8. **O'Brian SM, Jacobs JP, Clarke DR, et al.** Accuracy of the Aristotle Basic Complexity Score for classifying the mortality and morbidity potential of congenital heart surgery operations. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 2027–2037.
9. **van Gameren M, et al.** Risk stratification for adult congenital heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010, doi: 10.1016/j.ejcts.2010.07.032
10. **Dearani JA.** Surgery for adults with congenital heart disease should be performed by congenital heart surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 5–7.
11. **Vida VL, Berggren H, Brawn WJ, et al.** Risk of surgery for congenital heart disease in the adult: a multicenter European study. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 161–168.
12. **Karamlou T, Diggs BS, Person T, et al.** National practice patterns for managements of adult congenital heart disease: operation by pediatric heart surgeons decreases in-hospital death. *Circulation* 2008; 118: 2345–2352.
13. **Karamlou T, Diggs BS, Ungerleider RM, et al.** Adults or big kids: what is the ideal clinical environment for management of grown-up patients with congenital heart disease? *Ann Thorac Surg* 2010; 90(2): 573–579.
14. **Niwa K, Perloff JK, Webb G, et al.** Survey of specialised tertiary care facilities for adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 96(2): 211–216.

Práce byla podpořena grantem MZČR VZ MZOFNM2005 (VZMZO 64203-6306).

Za statistické zhodnocení výsledků děkujeme RNDr. Věře Lánské, CSc. z oddělení lékařské statistiky IKEM, Praha.

# Využití vydechovaného oxidu dusnatého v diagnostice astmatu

Petr Čáp

Centrum alergologie a klinické imunologie Nemocnice Na Homolce, Praha

## SOUHRN

Vydechovaný oxid dusnatý je dnes považován za nejvýznamnější zánětlivý ukazatel u astmatu. Toto krátké sdělení obsahuje poslední doporučení, vlastní zkušenosti a komentáře k významnosti stanovení tohoto markeru v klinické praxi.

**Klíčová slova:** oxid dusnatý, astma, zánět.

## SUMMARY

### Čáp P. Measurement of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma

Currently exhaled nitric oxide is taken for the best inflammatory marker used in diagnosis of asthma. This short communication deals with recent recommendation, our own experience and comments on the importance of exhaled nitric oxide in clinical practise.

**Key words:** nitric oxide, asthma, inflammation.

Ča.

Čas Lék čes 2011; 150: 297-298

Astma bronchiale je závažné onemocnění s významnou prevalencí v dětské i dospělé populaci. Astmatem trpí asi 300 tisíc lidí na celém světě a v České republice zhruba kolem 800 tisíc jedinců. Světovým trendem posledních let je snaha o vývoj neinvazivních metod vyšetřování zánětu dolních dýchacích cest, které jsou šetrné, rychlé a nenáročné na spolupráci pacientů. Řada suspektních stavů je pro neúplný obraz podhodnocena. Metoda stanovení vydechovaného oxidu dusnatého (FENO) může významně napomoci stanovení včasné diagnózy, a to neinvazivně a rychle. Může hrát užitečnou roli i v monitorování onemocnění a hodnocení účinnosti léčby u eozinofilního astmatu, jehož výskyt pokrývá před 90 % nemocných. Měření FENO je nepochybně revoluční změnou v diagnostice bronchiálního astmatu posledních let. Diagnózu astmatu sice nestanoví, ale přítomnost vysoce suspektního eozinofilního zánětu v dolních dýchacích cestách (DDC) ano, a to s přibližně 90 % negativní prediktivní hodnotou. Od počátku 90. let panovalo období experimentální a od roku 2005 je k dispozici dokument o standardizaci metody (1,2).

Stanovení tohoto biomarkeru eozinofilního zánětu (detekce, kvantifikace a průběžné sledování zánětu) přispívá k individuálnímu přístupu k pacientovi a umožňuje naplňovat ideu tzv. **personalizované medicíny** usilující o optimální léčebné pojetí jedince. U astmatu má personalizovaná medicína své opodstatnění i proto, že **fenotypy astmatu jsou nyní lépe definovány**. Individualizovaný přístup zde bude spočívat kromě genetiky právě na biomarkerech.

Recentní doporučení panelu expertů z National Jewish Health v Denveru jak využívat FENO vyjadřuje následující bodový přehled (3).

#### ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Petr Čáp, PhD.  
Centrum alergologie a klinické imunologie Nemocnice  
Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5  
e-mail: petr.cap@homolka.cz

## AKTUALIZUJÍCÍ DOPORUČENÍ

- Stanovení FENO by mělo být součástí vedení diagnostiky a léčby astmatu v ambulantních zařízeních ve spojení s ostatními konvenčními metodami hodnocení této nemoci.
- FENO by mělo být užíváno k určení přítomnosti nebo absence eozinofilního zánětu, dále ke stanovení pravděpodobnosti odpovědi na terapii kortikosteroidy (KS), k měření odpovědi na tuto steroidní terapii, ke kontrole úrovně zánětu. Kromě toho je FENO užitečným nástrojem ke kontrole adherence pacienta k léčbě a kontrole alergénové expozice. Z důvodu genotypických odlišností a variabilitě v patologii astmatu by FENO nemělo být chápáno jako výhradní determinanta určující diagnózu astmatu.
- Zatímco standardy pro normální a zvýšené FENO už existují, přínos z průběžného sledování hladin FENO může být lépe využit srovnáním individuálních hladin s jejich výchozí hodnotou než porovnáním obecných hladin, a to pro značnou interindividuální variabilitu a ne zcela přesné obecné normy.
- Při interpretaci výsledků FENO by klinici měli brát v úvahu faktory ovlivňující hodnocení nálezů FENO jako např.: fyzickou námahu, kouření a diety s vysokým obsahem dusíčanů.

Metoda FENO je velmi užitečná nejen u stavů neurčité dušnosti, ale i u chronického kašle nekuřáků s negativním skia-gramem hrudníků a normální spirometrií (4). Tam, kde je hodnota FENO snížena až normalizována terapií inhalačními kortikosteroidy (IKS), stoupá význam měření bronchiální hyperaktivity (BHR) inhalovaným metacholinem či manitolem (u nás zatím nedostupný) (5).

Měření **nazálního oxidu dusnatého** je v současné době považováno za experimentální a hodnoty nejsou dosud standardizované. Hlavní producent nosního NO je epitel vedlejších dutin nosních. Nosní NO je **zvýšen** u nekomplikované alergické rinitidy a **snížen je tehdy**, je-li průchodnost ostio-meatálním komplexem snížena polypy či edémem. Nález kombinace normálního FENO a sníženého nosního NO u chronického kašle je indikací k vyšetření ORL.

## VZTAH MEZI FENO A VYŠETŘENÍM INDUKOVANÉHO SPUTA

Zdraví dospělí mají hodnotu FENO kolem 20,-ppb. Nálezy v rozmezí 20- 50,-ppb signalizují zvýšenou suspekci na eozinofilní zánět ve sliznici. Nad tuto mez je přítomnost eozinofilního zánětu velmi vysoce suspektní, a může tak významně přispívat k diagnóze astmatu u nezaléčených jedinců. Zatím nebyly tyto dosavadní normy pro FENO publikované čtveřicí Taylor, Pijnenburg, Smith a Jongste změněny (6).

Dnes je v České republice již měření FENO u astmatiků dobře dostupné díky malým přenosným, cenově akceptovatelným přístrojům, avšak interpretace získaných hodnot nemusí být vždy zcela jednoduchá. Například z dostupných dat je prokázáno, že kouření a léčba IKS snižuje hodnoty FENO a atopie je mírně zvyšuje. Při stanovení FENO v našich ordinacích v rozmezí 20–50,-ppb jsme mnohdy na rozpacích, jak nálezy některých hladin interpretovat. Nejnověji jsou k dispozici mnohočetné regresní analýzy více proměnných faktorů a ROC křivky ve studii Schleicha, které vymezily do jisté míry hranici mezi významným eozinofilním a ještě non-eozinofilním zánětem detekovaným a kvantifikovaným metodou FENO, která je neinvazivní a rychlá v porovnání s komplikovanou, časově náročnou analýzou indukovaného sputa (7). Tato velmi recentní práce s neselektovaným vzorkem populace bezmála 300 vyšetřených dospělých jedinců se zabývá vymezením optimálních prahových hodnot FENO ve vztahu k eozinofilii v indukovaném sputu jako markeru eozinofilního zánětu v DDC u astmatu. Navíc nálezy zohledňuje vůči relativizujícím faktorům, potvrzeným již z praxe, tj. kouření, atopie a terapie IKS v různém dávkování.

Bylo zjištěno, že hladiny optimálních mezních hodnot FENO kolísají od 15,-ppb (pro kouřící neastmatiky na vysokých dávkách IKS) k 58,-ppb (u nekuřáků, atopiků, neléčených vysokými dávkami IKS). Tato mezera mezi uvedenými dvěma extrémními hodnotami by měla být vzata v úvahu při interpretaci zánětu v DDC.

**Optimální prahová hodnota FENO pro stanovení eozinofilního zánětu (41,-ppb)**, zjištěná dle ROC křivky, hodnotící eozinofilii ve sputu  $\geq 3\%$ , je asi 2× vyšší než hladina doporučená pro stanovení diagnózy (20,-ppb), ale velmi blízko k hladině uváděné Smithem et al. k predikci pozitivní odpovědi na terapii IKS (47,-ppb) (8).

Dle dat autorů této práce bylo shledáno, že hladina FENO: 25,-ppb má NPV: 79 % pro významný eozinofilní zánět v DDC, zatímco hladina FENO: 50,-ppb má PPV: 75 % k identifikaci eozinofilie ve sputu.

Dle zjištění autorů mají sice vysoké dávky IKS vliv jak na FENO, tak na eozinofilii ve sputu, avšak na FENO daleko více.

Zajímavé bylo, že někteří pacienti s paucigranulocytární (nevyhraněnou, buněčně chudou) infiltrací DC naopak ještě vykazovali zvýšené hladiny FENO. Tento rozpor může být vysvětlován zánětem, který se ještě zcela nepřesunul do lumen, takže indukované sputum bylo negativní na eozinofily, zatímco tento buněčný druh ještě perzistoval v bronchiální stěně. U těchto pacientů by monitorování FENO mohlo být více informativní než měření eozinofilů ve sputu.

## NAŠE ZKUŠENOSTI S INTERPRETACÍ FENO

Naše pracoviště bylo první, které využívalo FENO v České republice v klinické praxi ke stanovení přítomnosti eozinofilního zánětu v DDC u nemocných astmatem. Vyšetření jsme v NNH zavedli v roce 2004 a usilovali o jeho výrazné prosazení do vyšetřovacího potenciálu specializovaných alergologických a pneumologických ambulancí v České republice. Spolu s externími partnery jsme také jako první při výzkumu

různých biomarkerů zánětu u astmatu v kondenzátu vydechovaného vzduchu zaváděli metodiky s analýzou kondenzátu na různých typech tandemů GC-MS (gas chromatography-mass spectrometry), resp. SIFT MS (selected ion flow tube-mass spectrometry) aj. (9, 10). Naše zkušenosti s více než 7letým využíváním metody měření FENO s mnoha tisíci vyšetřenyými pacienty nás opravňuje a zavazuje se podílet o zkušenosti na tomto poli.

Nálezy snížených hodnot FENO pod dolní mez 20,-ppb u dospělých by mohly upozornit na eventuální diagnózu primární ciliární dyskinezy, cystické fibrózy nebo bronchopulmonální dysplazie. Z naší letité zkušenosti lze však konstatovat, že existuje jen málo nálezu snížených hodnot FENO u neselektovaných pacientů. Rovněž tak jsme zaznamenali jen minimum nálezů extrémních hodnot FENO kolem 300,-ppb, kdy příčinou je prakticky vždy insuficience palatum velum. Hodnoty FENO mohou být v pylové sezoně u nemocných s alergickou rhinitidou zvýšené (např. až kolem 70,-ppb). Hodnoty kolem 100,-ppb už svědčí spíše pro astma. Na rozdíl od diagnostiky a diferenciální diagnostiky astmatu není úloha FENO v monitorování onemocnění zatím jednoznačně vyjasněna. Význam FENO nelze chápat jako jednoznačný diagnostický ukazatel. Větší význam má u nezaléčených nemocných, u zaléčených je do jisté míry vhodný k ověření účinnosti léčby. V současné době se doporučuje kombinovat toto vyšetření v nejasných případech s měřením bronchiální hyperreaktivní v přímých i nepřímých provokačních testech.

### Zkratky

DDC	– dolní dýchací cesty
FENO	– vydechovaný oxid dusnatý
GC-MS	– gas chromatography-mass spectrometry
IKS	– inhalační kortikosteroidy
NPV	– negativní prediktivní hodnota
PPV	– pozitivní prediktivní hodnota
ROC	– receiver operating characteristic
SIFT-MS	– selected ion flow tube-mass spectrometry

## LITERATURA

1. Čáp P, Brezina M. Neinvazivní vyšetřování zánětu u astmatu u dětí a dospělých. Praha: Mladá fronta 2009.
2. Shaw DE, Wilson E, Pavord ID. Exhaled nitric oxide in asthma. In: Horvath I, Jongste J. Exhaled biomarkers. European Respiratory Monograph. Sheffield 2010; 32–44.
3. Consensus Statement on the Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the Clinical Management of asthma. National JewishHealth, December 2009, Denver; <http://www.njhealth.org>.
4. Votruba J, Čáp P. Vydechovaný oxid dusnatý a jeho korelace s bioptickými nálezy u pacientů s chronickým kašlem. Čas Lék čes 2009; 148: 429–433.
5. Čáp P, Malý M, Peňal F, Pelikan Z. Exhaled leukotrienes and bronchial responsiveness to methacholine in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 102: 103–109.
6. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax 2006; 61: 817–827.
7. Schleich FN, Seidel L, Sele J, Manise M, Quaedvlieg V, Michils A, Louis R. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count  $\geq 3\%$  in a cohort of unselected patients with asthma. Thorax 2010; 65: 1039–1044.
8. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 453–459.
9. Chládková J, Krčmova I, Chládek J, Čáp P, Micuda S, Hanzálková Y. Validation of nitrite and nitrate measurements in exhaled breath condensate. Respiration 2006; 73: 173–179.
10. Čáp P, Dryahina K, Peňal F, Španěl P. Selected ion flow tube mass spectrometry of exhaled breath condensate headspace. 2008; 22: 2844–2850.

## 24. český a slovenský neurologický sjezd

Hradec Králové, 24. až 27. listopadu 2010

Tradičním vyvrcholením odborných aktivit českých i slovenských neurologů a příznivců neurověd je neurologický sjezd, střídavě pořádaný v Čechách, na Moravě a na Slovensku, zpravidla na konci měsíce listopadu. 24. český a slovenský neurologický sjezd se konal ve dnech 24. až 27. listopadu 2010 v královéhradeckém Kongresovém centru Aldis.

Na pozvání Nadačního fondu pro neurovědy, České neurologické společnosti ČLS JEP, Slovenské neurologické společnosti SLS a Neurologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové zavítalo do Hradce Králové a registrovalo se celkem 748 lékařů – neurologů, neurochirurgů a dalších specialistů z České a Slovenské republiky.

Záštitu nad sjezdem převzali ředitel Fakultní nemocnice Hradec Králové a děkan Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy Praha, primátor města Hradec Králové a hejtman Královéhradeckého kraje.

Přítomnost zahraničních hostů – z Japonska prof. Tairy, z Německa prof. Kupsche a prof. Schreiber, z Rakouska prof. Bergera, podtrhla prestiž této odborné konference.

V průběhu 4 dnů zazněly přednášky věnované nejen stěžejním oblastem oboru neurologie (cerebrovaskulární, neuroimunologie, extrapyramidová, kognitivní), ale také věnované neurofyzilogii, poruchám spánku, dětské neurologii a neurochirurgii. Celkem bylo předneseno 194 přednášek a 40 sdělení bylo prezentováno formou posterů. V průběhu sjezdu proběhlo celkem pět satelitních sympozií věnovaných roztroušené skleróze mozkomíšní, zejména epidemiologii a efektivitě její léčby, aktuálnímu diagnostickému a léčebnému přístupu k Parkinsonově nemoci a současným názorům na diagnostiku a léčbu neuropatické bolesti.

U příležitosti sjezdu byl vydán Sborník abstrakt, vyšlo a bylo distribuováno první číslo české verze „Current opinion in Neurology“ a celá řada dalších odborných materiálů včetně možnosti zakoupit si dvousvazkovou „Klinickou neurologii – část speciální“, která byla na sjezdu pokřtěna. V tomto směru byl sjezd velmi produktivní, neboť v jeho průběhu byla pokřtěna ještě další kniha, Myasthenia gravis J. Piňhy a spoluautorů.

Mezinárodní setkání neurologů bylo také společenskou událostí a možností k neformálním diskuzím. Již od prvního dne sjezdu, kdy se konala plenární schůze členů České neurologické společnosti ČLS JEP, byly připraveny pro účastníky nejrůznější možnosti společenského a kulturního vyžití. V úvodu galavečera 26. listopadu 2010 byly předány ceny vítězům soutěže České neurologické společnosti ČLS JEP za rok 2009.

Cena ČNS za vynikající originální práci:

**Bednařík J, Vičková-Moravcová E, Bursová S, Bělobradková E, Dušek L, Sommer C.** Etiology of small-fiber neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2009; 14: 177–183.

Cena ČNS za vynikající krátké sdělení či kazuistiku:

**Jech R, Bareš M, Urgošík D, Černá O, Klement P, Adamovičová M, Růžička E, Příhodová I, Ošlejšková H.** Deep brain stimulation in acute management of status dystonicus. *Movement Disorders* 2009; 24: 2291–2292.

Byla předána cena časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie za nejlepší publikovanou práci v roce 2010:

**Koštalová M, Bednařík J, Skutilová S, Mitášová A, Bártková E, Šajgalíková K, Demovičová A, Dušek L.** Porovnání tíže afázie u demence a cévní mozkové příhody pomocí MASTcz a její vztah k tíži kognitivního deficitu. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 246–252.

Oceněny byly také tři nejlepší posterly 24. českého a slovenského neurologického sjezdu.

Oficiálně 24. český a slovenský neurologický sjezd v Kongresovém centru Aldis v Hradci Králové ukončil předseda České neurologické společnosti ČLS JEP doc. MUDr. Otakar Keller, CSc. s pozváním do Brna na 25. český a slovenský neurologický sjezd ve dnech 23. až 26. listopadu 2011.

MUDr. Radomír Taláb, CSc.  
Neurologická klinika LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: talab@fnhk.cz

## X. a XI. česko-slovenská konference laboratorní hematologie

Hradec Králové, 2. a 3. prosince 2010

Ve dnech 2. a 3. prosince 2010 se v prostorách královéhradeckého kongresového centra ALDIS konal již X a XI. ročník česko-slovenské konference laboratorní hematologie s mezinárodní účastí, kterou pořádala Česká hematologická společnost ČLS JEP, Hematologická a transfuziologická společnost SLS a II. interní klinika Fakultní nemocnice a katedra interních oborů Lékařské fakulty UK

v Hradci Králové. Konference se konala pod záštitou ministra zdravotnictví doc. MUDr. Leoše Hegera, CSc. Tato konference se koná každý rok střídavě v České a Slovenské republice a shrnuje nejnovější poznatky z oblasti laboratorní problematiky klinické hematologie. V letošním roce se konference zúčastnilo více než 450 účastníků z České a Slovenské republiky.

Program byl rozčleněn do následujících částí:

#### A. Edukační přednášky

Nové poznatky a teoretické otázky z oblasti laboratorní hematologie (morfolgie, fyziologie, molekulární biologie, genetiky, cytologie, průtoková cytometrie, imunohematologie), nové směry v laboratorních vyšetřovacích technikách, experimentální hematologie.

#### B. Postery

Vlastní zkušenosti, nové metodiky, srovnávací studie v oblasti laboratorní hematologie.

**C. Monotematické bloky** byly zaměřeny na metodické postupy, výběr vhodných diagnostických souprav, vhodné přístrojové techniky, správnou laboratorní práci, legislativu, kontrolní činnost v laboratoři a jiné.

#### D. Panelové diskuse

– diskusní fóra na různá témata – edukace jednotlivých profesních skupin, správné provádění laboratorních technik a metodik, monotematické bloky – monitorování antikoagulační a antiagregační léčby, vyšetřovací schémata aj.;

– kvízová sezení (laboratorní kazuistiky, morfologické preparáty – otázky x odpovědi).

**E. Demonstrační workshopy** – předvádění přístrojové techniky, videoprojekce, demonstrace LIS a řídicích software.

Okruhy řešených problémů:

1. *Standardizace práce, legislativa a vzdělávání v laboratoři*  
Správná laboratorní praxe, externí a interní kontrola kvality. Bioochrana a bezpečná práce v hematologické laboratoři, referenční materiály, organizace a řízení práce (informační systémy), legislativa v laboratoři (akreditace, certifikace), pojišťovna (výkony, sazebník), státní, fakultní a privátní zařízení, funkční specializace, postgraduální výchova a doškolení.

2. *Základní vyšetřovací metody (morfolgie)*

Krevní obraz, analyzátory krevních částic a jejich možnosti stanovení, diferenciální rozpočet (tří- a pětipopulační diferenciál, mikroskopický odečet – přenos dat, konzultace, telehe-

matologie), barvicí automaty, retikulocyty, normoblasty, kmenové buňky, anomálie krevních buněk, reologické vlastnosti krve.

3. *Koagulace a fibrinolýza*

Typy koagulometrů a jejich použitelnost, funkční vyšetření, stanovení antigenu, inhibitory koagulace a fibrinolýzy, použitelnost setů a diagnostik, referenční materiály a kontrolní plazmy, hodnocení a interpretace výsledků.

4. *Primární hemostáza*

Aktivace krevních destiček a endotelu, adheze a agregace, markery aktivace krevních destiček, nové techniky k měření funkce a biochemie krevní destičky. Monitorování antiagregační léčby.

5. *Trombofilní stavy a trombogenez*

Laboratorní diagnostika trombofilních stavů, markery trombogenez, laboratorní sledování antikoagulační a trombolytické léčby.

6. *Speciální morfologická vyšetření*

Punkce kostní dřevě a ostatní punkce, histologie, cytochemická vyšetření, cytometrie.

7. *Speciální metody v hematologii a imunohematologii*

Molekulární biologie, cytogenetika, průtoková cytometrie u nádorových onemocnění, tkáňové kultury a jiné.

8. *Experimentální hematologie a vária*

Během konference byly oceněny tři nejlepší postery a proběhl křest knihy Pecka M. Praktická hematologie – laboratorní metody. V průběhu zahajovacího večera pronesl krátký projev ministr zdravotnictví, ve kterém se zabýval současnou situací ve svém resortu.

doc. RNDr. Miroslav Pecka, CSc.

předseda laboratorní sekce České hematologické společnosti ČSL JEP

II. interní klinika FN a katedra interních oborů LF UK

Oddělení klinické hematologie FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

e-mail: pecka@fnhk.cz

## Onkologie v gynekologii a mammologii

Brno, 7. až 8. ledna 2011

„Mezioborová spolupráce je důležitou podmínkou kvalitní onkologické léčby“ – tato myšlenka je základním cílem již tradičně pořádaného sympózia s názvem „Onkologie v gynekologii a mammologii“. První ročník kongresu se konal v roce 1996 v Brně. Pracovala jsem v té době nově ve Fakultní porodnici (dnes součást FN Brno) a hlavní náplní mé práce byla komplexní konzervativní léčba (teleterapie, brachyterapie, chemoterapie, hormonoterapie a později i cílená léčba včetně léčby symptomatické) nemocných s gynekologickými malignitami a s karcinomem prsu.

Tehdy jsem si uvědomila zvýšenou potřebu vzájemné komunikace a větší spolupráce s gynekology i ostatními odbornými lékaři, kteří se zde o pacientky s karcinomem prsu a dalšími gynekologickými malignitami starali. Stejně důležité bylo sledování novinek a zejména jejich co nejrychlejší zavádění do klinické praxe. Tak se zrodil nápad uspořádat sympozium, které by tyto cíle pomohlo naplnit.

Letos se ve dnech 7. až 8. ledna 2011 konal 16. ročník za účasti cca 200 lékařů z oboru diagnostiky, histopatologie, chirurgie, radiační a klinické onkologie a gynekologie z Čech, Moravy i Slovenska. Hlavním tématem letošního

odborného programu byly novinky a kontroverze v diagnostice a léčbě karcinomu prsu a gynekologických malignit. Posluchači mohli v lékařské sekci vyslechnout 40 zajímavých prezentací, diskutovat a vyměňovat si vlastní zkušenosti. Zájem vyvolala zejména přehledná sdělení týkající se screeningu karcinomu prsu, informace a doporučení pro sledování žen se zvýšeným rizikem výskytu karcinomu prsu, význam vyšetření sentinelové uzliny u karcinoma *in situ*, doporučení pro sledování kvality péče o nemocné, moderní ozařovací techniky, léčba karcinomu prsu v těhotenství, nové možnosti biologické léčby, roboticky asistované operace u gynekologických malignit a nová doporučení pro léčbu karcinomu endometria ve vztahu k nové FIGO klasifikaci.

Výhodou tohoto takřka monotematicky zaměřeného sympózia je možnost postupně v čase navazovat na již probíraná témata a diskutovat stále složitější a kontroverznější problematiku. Neprezentujeme jen svoje úspěchy, ale snažíme se pojmenovat i svoje chyby a omyly, diskutujeme o hraničních případech a snažíme se vzájemně obohatit o své zkušenosti z praxe. Mezi oblíbené přednášky patří také



stručná shrnutí výsledků nejnovějších studií, které byly většinou nedlouho před tím prezentovány na významných zahraničních kongresech. V tomto případě je naším cílem dostat novinky z klinického výzkumu co nejrychleji do běžné každodenní praxe.

Oblíbenou součástí symposia bývají panelové diskuze, jejichž cílem je dojít ke společnému konsenzu v případě ne zcela jasných diagnostických či léčebných doporučení. Opakovaně se diskutuje adekvátní rozsah chirurgických výkonů, počty odstraněných lymfatických uzlin, dostatečná šířka lemu zdravé tkáně, kvalita diagnostických i histopatologických vyšetření, indikace adjuvantní léčby v návaznosti na radikální a adekvátnost provedených operací, indikace k systémové léčbě a vzájemná sekvence léčebných modalit. Řada zde vytvořených výstupů se stává podkladem pro návrh na změny v odborných doporučeních. Dalo by se zjednodušeně říci, že prezentace a především diskuze pomáhají usnadnit pochopení dané problematiky napříč jednotlivými odbornostmi.

Kromě sekce lékařské je toto sympozium určeno od roku 2006 i pro nelékařské zdravotnické profese. Letos se konal 6. ročník a tématem byly zátěžové situace pro středně zdravotnický personál, kvalita a bezpečnost prováděné ošetrovatelské péče na onkologii, moderní přístrojové vybavení a nové možnosti v diagnostice a radioterapii. Této sekce se účastní především zdravotní sestry, radiologičtí asistenti, psychologičtí a rehabilitační pracovníci, technici aj. Odprezentováno bylo 24 přednášek.

Dalších osm sdělení bylo uveřejněno formou posteru.

Program symposia je uveřejněn na stránkách ČOS ČLK JEP [www.linkos.cz/kongresy](http://www.linkos.cz/kongresy) a na stránkách Občanského sdružení SOVA (Sdružení Občanů pro podporu Vzdělávacích Aktivit) [www.ossova.cz](http://www.ossova.cz). V brzké době bude na obou adresách uveřejněn též sborník s texty letošních prezentací.

MUDr. Renata Neumanová, Ph.D., MBA  
Onkologická klinika FN Olomouc  
e-mail: [neumanova.ren@volny.cz](mailto:neumanova.ren@volny.cz)

## 19. lipovské dermatovenerologické fórum

Lipová, 7. až 9. ledna 2011

### ÚVOD

Dermatovenerologické sympozium v Lipové v Jeseníkách má již poměrně dlouhou tradici a blíží se 20. ročník je pro pořadatele zavazující. Datum konání 7. až 9. ledna 2011 stvrzuje, že byla první odbornou akcí v oboru v tomto roce. Příjemné lázeňské prostředí spolu s okolní jesenickou přírodou dokresluje přátelský kolorit tohoto mezinárodního setkání. Bohatý přednáškový program byl ve čtyřech sekcích umístěn do dvou půldenních bloků.

#### Odborné poznatky

Dr. V. Pallová (Ostrava) demonstrovala diagnostickou svízelnost sebepoškození na případu arteficiální dermatitidy u 49letého muže s ulcerativními projevy, hlavně na končetinách, která připomínala pyoderma gangrenosum. Arteficiální dermatitida často mívá v pozadí psychiatrickou poruchu, která se označuje jako Münchhausenův syndrom. Postihuje zejména muže středního a vyššího věku, kteří provádějí přímé zásahy na své kůži nebo svým chováním k němu směřují, popř. tuto činnost delegují například na lékaře, od kterých vyžadují zbytečné operační zákroky. Někdy dermatitis artefacta existuje samostatně jako typ účelového jednání. V léčbě se uplatní hlavně psychoterapie – neobviňující konfrontace, strukturované řešení vztahových a dalších problémů.

Dr. R. Litvik (Ostrava) uvedl diferenciální diagnostiku kopřivek. Rozdělil je na imunologické a neimunologické, ty pak dále rozčlenil na vyvolané histaminoliberátory (zevními – potraviny, vnitřními – u chorob pojiva, chorob štítné žlázy a nádorů), intoleranční kopřivky (např. po podání nesteroidních protizánětlivých léků) a fyzikální kopřivky. Kopřivkový pomfús je prchavá kožní morfa, její trvání nepřesáhne 24 hodin a po oplasknutí je kůže bez změny. Při výsevech do 30 dnů mluvíme o akutní urtikárii, nad 6 týdnů o chronické. U mechanické kopřivky k diagnóze pomůže tlakový test, jehož projevy lze zablokovat preventivním podáním 100 mg prednisonu. Hlavní léčbou (mimo odstranění provokujících momentů) jsou histaminika H<sub>1</sub> (v kůži je 85 % receptorů H<sub>1</sub> pro histamin, pouze 15 % H<sub>2</sub>), další léčebné metody se používají až u chronické, torpidní kopřivky.

Prim. Y. Vantuchová (Ostrava) se zabývala diagnostikou a léčbou méně častých kožních nádorů. Jako příklady uvedla syringom vulvy, karcinom z Merkelových buněk, lokalizovaný mycosis fungoides, angiosarkom a m. Quyerat (intraepiteliální karcinom penisu).

Dr. H. Korandová (Olomouc) rozebrala diferenciální diagnostiku alopecií. Velmi důležitá je anamnéza, kterou založila na šesti otázkách: Kdo? Co? Kde? Kdy? Jak? Proč? Podle růstových fází vlasů rozdělila výpad na telogenní (sem řadí např. androgenní alopecie) a anagenní (např. při deficitu zinku, při chemoterapii, při trichotillomanii).

Dr. J. Lippert (Praha) poté představil zkušenosti s léčbou ložiskové alopecie. Uvedl její typy: jednoložisková, mnohočetná, totální (je zachováno ochlupení na těle) a univerzální. K chorobám asociovaným s alopecií patří atopie, autoimunitní procesy, Downův syndrom, testikulární syndromy, onychodystrofie, oční abnormality i AIDS. Nasazení terapie respektuje věkovou hranici 10 let: u mladších lokálně minoxidil a steroidy, u starších ještě rozhoduje rozsah postižení – pod 50 % intralezionálně kortikoidy a minoxidil, při rozsahu od 50 % preferuje imunoterapii. K imunomodulační léčbě lze využít anthralin, DNCB (dinitrochlorbenzen), SAED a difencypron. Difencypron (DFC) je spolehlivý kontaktní alergen, běžně se v okolním prostředí nevyskytuje. K senzibilizaci použijí 2% DFC, vlastní léčbu pak zahajují nátěrky 0,0001% DFC, dále stupňují o řád koncentraci. Léčili 114 pacientů v průměru 8 měsíců pomocí DFC. U 69 došlo k zářstu, u 34 jen k částečnému, u 11 se efekt léčby neprojevil, u 13 došlo k relapsu.

Dr. K. Libigerová (Olomouc) podala přehled dehtů k zevní léčbě. Podle původu rozlišuje na dřevné, kamenouhelné (pro praxi limituje 5% koncentraci) a bituminózní dehty. Do poslední skupiny řadí ichtamol a ichtyol, k výhodám počítá jejich nízkou systémovou toxicitu a nepřítomnost fotosenzibilizace. V praxi se používají jako 10% borichtyol, Saloxyl ung., Pityol ung., Vitella (dříve Ictamo) ung.

Dr. J. Šternberský (Olomouc) demonstroval použití infračervené termografie v dermatologii. Termokamera má velikost běžné zrcadlovky, je plně automatizovaná a požívuje digitální termosnímek sledovaného objektu. Je možná také elek-

tronického prolínání normálního digitálního snímku a termogramu. Pokud se před pořízením snímku do termokamery zadá vzdálenost objektu, teplota prostředí a vlhkost, lze jako součást obrazu získat i přesné teplotní charakteristiky objektu. Metoda slouží k diagnostice Raynaudova syndromu, stavů po sympatektomii, erytromelalgií, hledají se i další stavy (omrzliny, bércové vředy, apod.), kde by termovize měla přínos.

Prof. P. Arenberger (Praha) upozornil na rizika vzniku některých kožních nádorů při imunopresivních stavech (např. po transplantacích) a za podmínek vystavení kůže působení ultrafialového záření. Charakterizoval také některé neinvazivní léčebné metody, jako je fotodynamická léčba (ozáření červeným viditelným světlem po předchozí lokální aplikaci kyseliny  $\beta$ -aminolevulinové) nebo opakovaná aplikace imiquimodu (lokální imunomodulátor).

Dr. D. Buchvald (Bratislava) zdůraznil úlohu lipofilních kvasinek rodu *Malassezia* při pityriasis versicolor, seborrhoické dermatitidě, malasseziové folikulitidě i atopickém ekzému. *Malassezie* se velmi špatně kultivují, nejsou schopny syntetizovat nasycené mastné kyseliny. Je popsáno 13 druhů, nejvíce se uplatňují *M. globosa*, *M. restricta* a *M. symphodialis*. Při osídlení kůže mohou konvertovat v patogenní formu. Mají schopnost vytvářet melaninový pigment (pak se jeví jako hyperpigmentace), hypopigmentovaná ložiska může způsobovat jejich produkce kyseliny azelaové (inhibuje tyrozinázu) nebo indolového alkaloidu (indukuje apoptózu melanocytů). V UVA fluoreskují žlutožlutě. Protikvasinková léčba u seborrhoické dermatitidy snižuje počet kvasinek na kůži, a může tak zlepšovat klinický stav, ale často bez korelace k počtu kvasinek. Zdraví jedinci vykazují v 0–1 % případů přecitlivělost na antigeny *Malassezií*, zatímco osoby s atopickým ekzémem až v 30–60 %.

Prof. J. Pěč (Martin) provedl rozdělení lymfomů na postihující lymfatické uzliny a na extranodální (kůže, GIT). Z hlediska četnosti převažují T-lymfomy (65 %), pak B-lymfomy (25 %) a 10 % NK-lymfomů. V současné době je klasifikace založena na molekulární diagnostice. Autor uvedl případ 84leté nemocné s CD30+ leukémií, která byla infikována svrabem. To bývá u těchto osob poměrně časté a modifikuje klinický obraz.

Prim. K. Martinásková (Prešov) předložila znepokojující zprávu o šíření syfilis u dětí a dospívajících v sociálně slabších komunitách (Romové) východního Slovenska. Výskyt získané syfilis v prepubertálním věku je vždy impulzem k šetření o pohlavním zneužití. Nárůst kongenitální lues je podporován nedostatečnou legislativou – nakažené matky unikají z dalšího systému vyšetřování.

Doc. L. Pock (Praha) představil v klinicko-patologické ikonografii několik méně častých diagnóz. Například anulární elastolytický obrovskobuněčný granulom, epiteloidní hemangiom (s eozinofilií) = angiolymfoidní hyperplazie s eozinofilií, epidermolytická hyperkeratóza (často i jako nahodilý nález), sloupcovitá dyskeratóza, jsou stanoveny hlavně histologicky. Lichen myxedematosus se projevuje papulemi nad extenzory končetin. Dalším onemocněním je lichen amyloidosus s depozity amyloidu v kůži – kožní amyloid bývá keratinového původu.

Doc. I. Kuklová (Praha) referovala o prevalenci sexuálně přenosných chorob (STI) v Praze. Kapavka zachycená v Praze tvoří asi polovinu všech případů v České republice a neustále klesá. Vedle slizničního stěru se stále více používá k diagnostice moč a ejakulát. Mimo klasické kultivace se také začíná používat PCR. I když se na mnoha pracovištích v České republice k léčbě kapavky indikuje azitromycin, v Evropské unii se jako první volbu doporučuje Cefixin a Ceftriaxon, jako druhá volba fluorochinolony a Spectinomycin. Narůstá počet chlamydiových infekcí, přičemž až 42 % probíhá bezpříznakově. Léčbou první volby je Azitromycin a Doxycyklin, druhou volbou Erytromycin. Chlamydiové infekty se nyní zdají být nejlepším indikátorem STI a je vhodné zavést jejich povinné hlášení. Také

roste počet osob nakažených syfilis – narůstá podíl mužů hlavně pak homosexuálních. Mimoto stoupá počet HIV pozitivních.

Doc. R. Pánková (Praha) si položila otázku, zda současná HIV infekce zvyšuje rozvoj neurosyfilitidy? U homosexuálů HIV pozitivních se nákaza lues objevuje ve 20–73 %. Dá se předpokládat, že HIV pozitivita může znamenat rizikový faktor pro šíření treponémového infektu až k rozvoji syphilis maligna.

Doc. K. Ettlér (Hradec Králové) představil dva preparáty pro biologickou léčbu psoriázy – oba jako humánní monoklonální protilátky. Adalimumab je již několik let používán v klinické praxi jako TNF- $\alpha$  blokátor. Briakinumab (blokátor IL-12/23) je zatím ve fázi klinického výzkumu: i ve studiích dosahuje 75% zlepšení u více jak 80 % léčených.

Kazuistickou část zahájil dr. Z. Antal (Praha) případem 18leté dívky s rozvojem hypertrichózy. Ve vyšetřovacím procesu až magnetická rezonance odhalila rezistence v pravé nadledvině a pravém laloku jaterním, biopsie z nadledvinky pak potvrdila feochromocytom. Tento zákrok však odstartoval hypertenzní záchvaty a bylo přikročeno k chirurgické resekcii tumorů. Poslední zpráva z ledna 2011 však dokladuje novou expanzi.

Prim. L. Diamantová (Olomouc) popsala případ 57leté ženy s těžkou ložiskovou psoriázou a potravinovou alergií. Úspěšná léčba infuzemi Infiximumabu byla přerušena močovým infektem a navíc podanou imunomodulační léčbou. Po zklidnění již dále podávaný Adalimumab udržuje lupénku pod kontrolou.

Prim. J. Leichter (Litomyšl) podal přehled lichenů (český překlad „lišej“): *I. striatus*, *keratosis pilaris*, *I. sclerosus*, *I. aureus* (purpuricus Haber), *I. amyloidosus*, *I. myxoedematosus*.

Prim. H. Bučková (Brno) zařadila juvenilní xanthogranulom mezi histiocytózy non-Langerhansova typu. Většinou probíhá jako benigní papulózní, nodulární či velké hrboly, které mají tendenci involvovat. Speciální pozornost věnovala očnímu xanthogranulomu, který je sice vzácný, ale závažný – u 92 % vzniká do 2 let věku a 45 % nemá kožní projevy, proto oční vyšetření každé 3 měsíce je nutností. Při postižení CNS je průběh často smrtelný. Kožní ložiska sice dobře involvují, ale v 7 % se vracejí, pak se doporučuje chirurgická excize ložisek, po kterých však vznikají jizvy. Při orgánovém postižení se podávají celkové steroidy, cytostatika (Vinblastin, methotrexat), radioterapie se cílí na CNS nebo oko. Ke koincencím juvenilního xanthogranulomu patří urticaria pigmentosa, neurofibromatóza, juvenilní myelomonocytární leukémie, epidermolysis bullosa.

Prim. D. Stuchlík (Pardubice) se zabýval praktickou mykologií. Ze zoofilních původců je významný *Microsporium canis*, z antropofilních *Trichophyton mentagrophytes*, v nálezech dominuje *Trichophyton rubrum*.

Prim. L. Drlík (Šumperk) uvedl dva případy kontaktu s mořskými korály v Rudém moři při potápění. Poranění se pomalu hojila a zanechávala hypertrofické jizvy. K první pomoci v těchto případech patří důkladné vymytí rány, dezinfekce, pak kortikoidy lokálně, v těžších případech i celkově. Na hlubší rány nenakládat primárně suturu. K prevenci patří opatrnost a používání neoprénových obleků i v tropickém moři.

Dr. P. Třeštík (Svitavy) nazval svou přednášku „Chyby a omyly na cestě k diagnóze“. Z velmi zajímavých kazuistik vyplynulo, že při kožním postižení se vyplatí vyšetření dermatologem (jako konziliáře pro jiné odbornosti), ale ani dermatolog není neomylný, a tak doporučuje vyšetřit nemocného celého a provést doporučená pomocná vyšetření.

Dr. M. Boudyšová (Hradec Králové) představila případ dissipátní hereditární palmoplantární hyperkeratózy u 86leté nemocné. Bylo provedeno chirurgické snesení nejvýraznější keratózy, vzhledem k věku pokračováno již jen v lokální léčbě keratolytiky.

Dr. S. Gkalpakiotis (Praha) popsal eruptivní diseminované papuly na trupu a končetinách, které při mnohočetných histologických vyšetřeních vyšly jako névy Spitzové. Jednalo by se tak o 14. popsaný případ mnohočetného juvenilního melanomu ve světě.

V závěrečné sekci dr. Z. Nevoralová (Jihlava) referovala o kongresu Americké akademie dermatologie (AAD) v Miami v roce 2010, prim. M. Selerová (Nový Jičín) se zaměřila na psychologické aspekty kožních chorob, zejména atopického ekzému, prim. D. Němcová (Opava) pak problematiku obohatila o situaci, kdy sám lékař trpí atopickým ekzémem. Prim. A. Eichlerová (Pardubice) informovala o vleklém výskytu kontaktních dermatitid u obráběčů kovů v automobilovém průmyslu a Mgr. J. Hofbauerová (Praha) zmínila výhody kosmetických přípravků v dermatologii s obsahem oleje získaného z technického konopí.

## ZÁVĚR

Dermatovenerologie představuje rozsáhlý medicínský obor, který klade hlavní důraz na vyšetřování aspektů. Proto je každé symposium zásobeno bohatou ikonografií klinických kožních nálezů. Překryvná problematika s jinými obory – alergologií, urologií, gynekologií, ale i chirurgií a interní medicínou – činí taková setkání zajímavá i pro ostatní lékařské specializace. Přístup k moderním léčebným metodám (např. k biologické léčbě) podporuje atraktivitu oboru, který rozhodně není jen kosmetologií.

doc. MUDr. Karel Ettlér, CSc.  
Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: ettlér@fnhk.cz

# Mezioborový seminář Třeboň '11

Třeboň, 10. až 12. ledna 2011

Ve dnech 10. až 12. ledna 2011 proběhl již 19. ročník Mezioborového semináře Třeboň '11. Smyslem této již tradiční akce je setkání odborníků zabývajících se infekčními chorobami – v první řadě jsou to infekcionista a mikrobiologové, ale často také imunologové, pediatři, odborníci z operativních oborů, epidemiologové a další.

Seminář je organizován oligotematicky, každý rok jsou vybrána tři témata, která jsou aktuální, a nedílnou součástí každého bloku jsou panelové diskuze, ve kterých je vždy příslušné téma podrobně probráno. Pro letošní ročník byla zvolena témata týkající se infekcí způsobených *Clostridium difficile*, medicíny biofilmu a racionálního využití laboratorních vyšetření.

Infekce způsobené *Clostridium difficile* jsou stále důležitější jak z hlediska laboratorní diagnostiky, tak z hlediska dopadů na pacienty. Přednesené příspěvky se týkaly zejména obecných otázek s tématem spojených – epidemiologie, laboratorní diagnostiky, klinických projevů, citlivosti na antibiotika a léčby. Blok doplňovala řada zajímavých kazuistik, které dokreslovaly tuto problematiku konkrétními příklady z praxe.

Medicína biofilmu je téma, které je relativně nové a pro řadu lékařů nezažité, které ale má a bude mít zásadní důležitost zejména v oblasti cizorodých materiálů v lidském těle. Klasický analytický přístup k diagnostice, kdy se izolují a zkoumají jednotlivé bakterie, se ukazuje jako víceméně slepá ulička, protože koexistencí a spoluprací jednotlivých mikrobů vzniká nová kvalita – biofilm, který je nutné chápat jako svébytnou skutečnost, vyžadující specifický přístup. Přednesené příspěvky opět osvětlily obecné problémy – strukturu a vnitřní vztahy v biofilmu, diagnostiku a roli jednotlivých skupin bakterií. Řada následujících příspěvků se věnovala zejména problematice tvorby biofilmu na katétrech, cévních protézách a ortopedickém materiálu.

Racionální využití laboratorních vyšetření je téma, které se na třeboňských seminářích v mírných obměnách opakovalo již několikrát. Je to proto, že je to jedna z podstatných styčných ploch mezi laboratorními a klinickými obory. Toto téma není možné jednoduše uzavřít a „vyřešit“ nějakou vzletnou frází, vrací se a bude se vracet i nadále. Dotýká se totiž samotné podstaty a smyslu práce laboratorní a s postupující technikou a novým vybavením laboratorní naopak získává stále více na naléhavosti. Příspěvky opět znovu otevíraly obecné pohledy na tuto problematiku – co je to vlastně laboratorní vyšetření, jaký je vztah mezi laboratorním vyšetřením a diagnostikou, jak se promítá nákladová efektivita. Další vystoupení se už týkala konkrétních laboratorních metod, zejména moderních metod molekulární genetiky, které přinášejí zásadně nové informace, se kterými je teprve nutné se naučit zacházet a začlenit je do celkového kontextu péče o pacienta.

Byl-li, či nebyl letošní ročník Mezioborového semináře v Třeboni úspěšný, nepřísluší organizátorovi hodnotit. Ale spokojenost účastníků s úrovní odborného programu, nekončící řada problémů, které je třeba ještě prodiskutovat a v neposlední řadě i tradice zavazují a napovídají, že letošní ročník nebyl poslední. Takže za rok zase na shledanou počátkem ledna v Třeboni.

MUDr. Pavel Žampach  
CL – laboratoř imunologie  
Nemocnice České Budějovice a.s.  
Boženy Němcové 54,  
370 01 České Budějovice  
e-mail: zampach@volny.cz, volny@chstercius.cz

# Pokroky v lékových formách

Praha, 18. ledna 2011

Dne 18. ledna 2011 proběhl v Lékařském domě v Praze pracovní den Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČLS JEP. Technologie léků (farmaceutická technologie, galenická farmacie) je profilový farmaceutický obor, který se zabývá složením, vývojem, výrobou, hodnocením jakosti léčivých přípravků, výrobními zařízeními, technologickými postupy, jistěním jakosti léků a jejich stabilitou. Vychází z fyzikálně chemických a biologických vlastností léčivých látek a stovek farmaceutických pomocných látek, které svými vlastnostmi umožňují formování vhodných aplikačních forem, zajišťují jejich stabilitu a uvolňování léčiva (okamžité, řízené, cílené) podle požadavků farmakoterapie daného onemocnění.

Cílem pracovních dnů „Pokroky v lékových formách“ pořádaných Sekcí technologie léků je informovat o novinkách, předávat zkušenosti a diskutovat problematiku týkající se oboru. Pracovní dny mají mnohaletou tradici, zúčastňují se jich odborníci z akademických pracovišť (Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity Brno, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislavě, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Akademie věd ČR), Institutu pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Praze, průmyslu (Zentiva Praha, Zentiva Hlohovec, Teva Opava, Promed Praha, Favea Kopřivnice, dříve též Lachema Brno a další), Výzkumného ústavu veterinárních léčiv Brno, Státního ústavu pro kontrolu léčiv v Praze, nemocničních i veřejných lékáren.

Letošní pracovní den zahrnoval nové technologie lékových forem, moderní analytické postupy využitelné při jejich přípravě a výrobě, nové experimentálně získané poznatky s praktickým dopadem do výroby i řešení technologických problémů denní farmaceutické praxe.

První téma (novinky v oboru) reprezentovaly dvě přednášky. Jednou z nich byla přednáška předsedkyně sekce doc. PharmDr. Miloslavy Rabiškové, CSc., přednostky Ústavu technologie léků FaF VFU Brno nazvaná „Pokroky v peletizačních technologiích“. Pelety patří k částicovým lékovým formám (1) často používaným při řízeném uvolňování léčiv. Slouží k prodloužení uvolňování a účinku léčiv s krátkým biologickým poločasem (např. isosorbiddinitrát, diklofenak sodná sůl a další), ke zpožděnému uvolňování a účinku léčiv pro onemocnění s projevy závislými na denních a nočních biorytmech (např. theofylin u nočních astmatických záchvatů) nebo k transportu léčiva do postiženého místa gastrointestinálního traktu (kyselina 5-aminosalicylová v peletách pro terapii Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy). Peletizační metody vyvinuté v druhé polovině minulého století se dostaly do výrobní praxe a jsou důležitými technologiemi výroby pevných lékových forem pro perorální aplikaci. Od roku 1990 začaly nabývat na významu nové technologie na peletizační tavenin a kapalin, které poskytují pelety poněkud odlišných vlastností a rozšiřují možnosti jejich využití v lékových formách. Z těchto nových metod je cenná především časově i ekonomicky úsporná technologie extruze tavenin, která významně zlepšuje biologickou dostupnost těžce rozpustných a absorbovatelných léčiv, jejichž počet v medicínské praxi stále stoupá. Podstatou technologie je vznik tuhých roztoků léčiv v nosné pomocné látce se solubilizačními účinky. Z peletizace kapalin je zajímavá metoda kryopeletizace, která produkuje pórovité pelety s okamžitým i prodlouženým uvolňováním léčiva (2).

Zabezpečení přesné dávky a rychlého rozpuštění (disoluce) léčiva může být problematické u léčiv velmi silně účinných (s velmi nízkou dávkou), těžce rozpustných a absorbovatelných. Patentovaný postup k řešení tohoto problému představil jeden z jeho autorů PharmDr. Aleš Franc, Ph.D. z výše uvedeného brněnského pracoviště. Jedná se o metodu impregnace vhodné pomocné látky léčivem. Sprejové sušený  $\alpha$ -monohydrát laktózy tvoří pórovité sférické částice. Impregnační těchto sfér léčivou látkou vzniknou pravidelné částice, v nichž léčivo může být buď naadsorbováno na povrch částic, může prostupovat jejich pórovitou strukturou, nebo může tvořit na jejich povrchu tuhý roztok. Metoda impregnace řeší hlavní problémy výroby silně účinných léčiv s nízkou absorpcí a nízkou dávkou. Lze jí zvyšovat také absorpci těžce vstřebatelných látek zpracováním mikronizovaného léčiva, využitím kosolventů, polymerů a tenzidů nebo přípravou tuhých roztoků. Částice lze bez problému dále zpracovávat, tj. lisovat do tablet nebo plnit do tobulek.

Metoda blízké infračervené spektroskopie (NIR) je velmi užitečná nejen při hodnocení kvality lékových forem, ale i při mezioperační kontrole výrobních procesů. Její využití při výrobě pevných lékových forem prezentoval Mgr. Petr Doležel z Ústavu technologie léků FaF VFU Brno. Použitá metoda zachytila průběh homogenizace práškových směsí pomocí sondy pro měření NIR spekter umístěné přímo uvnitř zařízení; naměřená spektra se po matematické úpravě zpracovala pomocí chemometrických metod a statisticky vyhodnotila. Získaná data dokládají vhodnost NIR spektroskopie při kontrole uvedeného procesu (3).

Tablety jsou klasickou, velmi často používanou lékovou formou. Přestože se vyrábějí řadu let, mohou jejich výrobu – lisování provázet problémy vyplývající z lisovatelnosti obsažených složek. Tyto problémy vznikají většinou až ve výrobním procesu a je nesnadné předpovědět, jak se bude daná směs léčiva a pomocných látek předem chovat. Pokrok v objasnění chování jednotlivých látek a jejich směsí při lisování zaznamenala skupina technologů z hradecké farmaceutické fakulty pod vedením doc. RNDr. Milana Řehuly, CSc. Výsledky experimentu ověřeného v praxi prezentovali jeho doktorandi Mgr. Roman Adámek, Ph.D. (FaF UK Hradec Králové) a Mgr. Tomáš Rysl, Ph.D. (Zentiva Praha). Práce vyšla v časopisu Česká a slovenská farmacie (4).

Řešení technologických problémů denní farmaceutické praxe bylo předmětem dalších dvou přednášek. Doc. PharmDr. Zdenka Šklubalová, Ph.D. (FaF UK Hradec Králové) se ve svém vystoupení věnovala rozdílnosti dávkování očních kapek v závislosti na použitém kapátku. Za optimální objem kapky se z hlediska biodostupnosti léčiva, rychlosti jeho eliminace z očního povrchu i jeho vedlejších systémových účinků považuje objem 20  $\mu$ l. Přesto se obvyklé objemy kapek produkované používanými komerčními kapacitami systémy pohybují v rozmezí 30–70  $\mu$ l s vysokou variabilitou jednotlivých objemů. Přednášející shrnula současné poznatky o faktorech, které ovlivňují dávkování očních kapek, a navrhla opatření pro optimalizaci jejich dávkování a jeho možnou standardizaci (5).

PharmDr. Andrea Liščáková, Ph.D. z Farmaceutické fakulty Univerzity Komenského v Bratislavě se zaměřila na hodnocení dermálních polotuhých léků individuálně připravených ve vybraných lékárnách v období jednoho roku. Problémy vznikají zejména u lékařských předpisů využívajících hromadně vyráběné léčivé přípravky. V těchto léčích jsou kromě léčivé látky obsaženy také látky pomocné, které mohou

v kombinaci s dalšími předepsanými látkami vyvolávat vznik inkompatibilit a vést k znehodnocení připraveného léku. Přednášející poukázala na nejčastěji se vyskytující inkompatibilit a navrhla možnosti jejich řešení tak, aby pacient dostal kvalitní a stabilní lék.

Celodenní konference se zúčastnilo přibližně 50 odborníků. Diskuze k přednesené problematice byla zajímavá a velmi podnětná.

## LITERATURA

1. **Rabišková M.** Pelety – moderní léková forma. *Remedia* 2006; 16, 605–608.
2. **Rabišková M.** Peletizace tavenin a kapalin. *Čes slov Farm* 2011; 60: v tisku.

3. **Doležel P, Muselík J, Dvořáčková K, Šustová K.** Studium procesu homogenizace práškových směsí s využitím NIR spektroskopie. *Čes slov Farm* 2010; 59: 263–271.
4. **Řehula M, Rysl T.** Characterization of microcrystalline celluloses by means of the parameters of three-exponential compression equation. *Čes slov Farm* 2008; 57: 165–169.
5. **Šklubalová Z, Zatloukal Z.** Study of eye drops dispensing and dose variability by using plastic dropper tips. *Drug Dev Ind Pharm* 2006; 32: 197–205.

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.  
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků  
předsedkyně Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČLS JEP  
e-mail: rabiskovam@vfu.cz

## Osobní zprávy

# Doc. MUDr. Milan Jaroš, CSc. – osmdesátiletý



Doc. Jaroš se narodil 5. dubna 1931 v Bílovci, kde absolvoval základní školu a posléze v roce 1950 maturoval na tamějším gymnáziu. Vysokoškolské studium ukončil v roce 1956 na Vojenské lékařské akademii v Hradci Králové. Po přechodném působení v vojenských útvarů pracoval v roce 1959 následujících dvacet let na III. vnitřním oddělení Ústřední vojenské nemocnice (ÚVN) v Praze – Střešovicích postupně jako asistent, ordinář-nefrolog a zástupce náčelníka oddělení. Atestaci z vnitřního lékařství I. stupně složil roku 1960 a poté atestaci II. stupně roku 1965. V roce 1979 nastoupil jako odborný asistent na I. interní kliniku tehdejší LFH UK, kde byl pak v roce 1987 jmenován docentem pro obor vnitřní lékařství. V roce 1997 mu byla přiznána specializace v oboru nefrologie.

Docent Jaroš se hned od začátku svého působení v ÚVN zabýval vedle všeobecného vnitřního lékařství nefrologickou problematikou. Soustředil se na téma nefropatií u mladých jedinců, kdy se dopodrobna zabýval zejména diferenciální diagnostickou proteinurie a hematurie. Toto téma ho záhy přivedlo k tehdy zcela nové diagnostické metodě, totiž perkutánní renální biopsii (RB). O zavedení RB se začal zajímat již v roce 1961, kdy se naučil techniku jejího provádění u profesora Jana Bro-

da v Ústavu chorob oběhu krevního v Krči. Po nabytí určitých zkušeností při pokusech na zvířatech, nefrektomovaných ledvinách a praktickém výcviku začal provádět biopsie i v ÚVN. Na tomto poli ukázal i svoji velkou technickou invenci. Neměl vhodnou biopstickou jehlu, a proto se rozhodl vyvíjet jehlu vlastní konstrukce, která byla modifikací Menghiniho jehly. I když tento systém nepřinesl očekávané výsledky, šlo o pozoruhodný počin. Současně řešil inovátorským způsobem zaměření biopstické jehly. Aby nahradil poměrně komplikované a ne dosti přesné Karkovo určení polohy ledviny, zhotovil kovovou mřížku se sítí vytvořenou dráty. Mřížka se přikládala nemocnému do oblasti lumbální krajiny při RTG zaměření a pak před vlastní RB. Tuto poměrně robustní mřížku posléze nahradil tabulkou plexiskla, kde se mřížka vytvářela pomocí tenkého drátku, později rýhami vyplněnými olovnatou barvou. Mřížku zavedl v tehdejší Československu prioritně, nezávisle na zahraničních autorech, a s úspěchem se používala prakticky až do nástupu sonografického zaměřování RB v devadesátých letech 20. století. V následujících letech svého působení v ÚVN v provádění renální biopsie M. Jaroš vyškolil na dvě desítky lékařů (v ÚVN to byli František Vyroubal, Ivo Sotorník, Karol Bernáth, Karel Řezáč a Václav Monhart) a jeho modifikaci RB převzala řada vojenských a civilních pracovišť – vojenské nemocnice v Bratislavě, Brně, Českých Budějovicích, Olomouci a Plzni, II. interní klinika VFN Praha (V. Knotková), II. interní klinika FNKV Praha 10 (M. Středová) a nefrologické pracoviště v Praze na Strahově (J. Kašílková).

Docent Jaroš se problematice RB věnoval i z hlediska výzkumného. Jeho hlavním odborným zájmem byla problematika proteinurie u mladých jedinců, které věnoval své dvě nejvýznamnější práce publikované v *Praktickém lékaři* (1970) a *Vnitřním lékařství* (1974). Později (1981) též publikoval výsledky celkem 1200 biopsií ledvin provedených v ÚVN. Úspěšnost odběru činila 95,3 %, výskyt komplikací byl 7,5 % (z čehož závažné komplikace činily pouze 0,58 %). Svoje rozsáhlé zkušenosti s prováděním RB vložil do své kandidátské di-

zertační práce „*Význam renální biopsie pro diagnostiku nefropatií u mladých jedinců*“, kterou úspěšně obhájil v roce 1978. Patřil i mezi hlavní referující na pěti přednáškových večerech Spolku českých lékařů v sedmdesátých až osmdesátých letech minulého století, z nichž tři byly oceněny čestnou Cenou spolku, dále na celostátních nefrologických konferencích a internistických sjezdech. Byl i spoluršítelem výzkumných úkolů „*Včasná diagnostika málo pokročilých nefropatií*“ a „*Depistáž a diferenciální diagnostika proteinurie a hematurie u sportovců*“. V roce 1972 se dále podílel na zavedení a provádění hemodialyzační léčby u nemocných s akutním a chronickým selháním ledvin, byl též spoluautorem výzkumného úkolu „*Možnosti použití umělé ledviny v polních podmínkách*“. Docent Jaroš je autorem nebo spoluautorem 61 publikací a několika učebních textů. Je jen škoda, že jako lékař–voják z povolání nemohl své prioritní a rozsáhlé výsledky v problematice RB publikovat v zahraničí.

M. Jaroš patří i mezi mimořádně kvalitní a velmi oblíbené učitele. Do výuky se zapojil po svém nástupu na I. interní kliniku nyníjší 3. LF UK v roce 1979 a po řadu let byl pověřen vedením výuky interního lékařství a nefrologie. Mimo to organizoval i nefrologické postgraduální kurzy pro praktické lékaře a obvodní internisty z pražské oblasti. Po dosažení 65 let v roce 1996 odešel do důchodu, nicméně nadále plně pokračoval až dosud v pedagogické i léčebné preventivní činnosti.

Docent Jaroš patří mezi dlouhodobé členy Internistické společnosti a České nefrologické společnosti. V roce 2001 mu byl udělen Diplom člena ČNS a v roce 2011 Čestné členství ČNS.

Docent Jaroš má za sebou více než 50 let velmi aktivního života lékaře, učitele a výzkumníka na poli vnitřního lékařství a nefrologie. Popřejme mu k jeho nyníjším narozeninám do dalších let mnoho zdraví a neutuchajícího elánu!

Ivan Rychlík,  
II. interní klinika 3. LF UK, Praha  
Jiří Žabka,  
I. interní klinika 3. LF UK, Praha



Dne 28. února 2011 se v plné aktivitě dožil 60 let doc. MUDr. Radim Kočvara, CSc., zástupce přednosta Urologické kliniky 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, vedoucí Subkatedry dětské urologie IPVZ v Praze a předseda Akreditační komise pro obor urologie MZ ČR.

Narodil se v lékařské rodině, otec byl významný urolog, matka rentgenolog. Maturoval v roce 1969 na Střední všeobecně vzdělávací škole v Praze 2 na náměstí Míru. Promoval v roce 1975 na Fakultě všeobecného lékařství Univerzity Karlovy (FVL UK) v Praze. Hned po promoci (1. srpna 1975) nastoupil na právě nově otevřenou Urologickou kliniku v Praze vedenou profesorem ? Hradcem. Po absolvování povinné roční vojenské služby se na kliniku hned vrátil a zůstal jí věrný bez jakéhokoliv přerušení až do dnešní doby. V roce 1980 a 1983 atestoval z urologie I. a II. stupně a v roce 1987 z oboru dětská urologie. Kandidátskou dizertační práci na téma *Metafylaxe urolitiázy dospělých a dětí* obhájil v roce 1989, v roce 1996 byl na 1. LF UK habilitován docentem pro obor urologie (habilitační práce – *Mikrochirurgická úprava proximální varianty hypospadie použitím živých laloků z předkožky*). Absolvoval studijní pobyty v Moskvě 1985, Innsbrucku 1993, Philadelphii u prof. Ducketta a dvakrát v Seattle u prof. Mitchella. Od roku 1995 nastoupil po prof. J. Dvořáčkovi na funkci vedoucího lékaře dětského oddělení Urologické kliniky VFN a 1. LF UK.

Je členem pracovní skupiny pro přípravu Doporučených postupů v dětské urologii (Guidelines on Paediatric Urology) EAU a ESPU (European Society for Pediatric Urology), členem výboru Joint Committee for Paediatric Urology UEMS, který reguluje evropské vzdělávání v dětské urologii. V roce 2005 byl prezidentem ESPU Educational Committee Course organizovaném v Praze. V roce 2006 mu byl udělen titul Fellow of European Academy of Paediatric Urology (F.E.A.P.U.). Pod jeho vedením dětské oddělení Urologické kliniky 1. LF UK a VFN získalo v roce 2008 akreditaci evropského školicího programu dětské urologie v rámci JCPU UEMS. Vycházelo z tradice oddělení, které získalo řadu národních priorit zejména v péči o děti s dysfunkcí močového měchýře, s rekonstrukcemi vrozených vad urogenitálního systému, zavedení originálních operačních technik jako např. lymfatika šetřící operace varikokély, transmezokolická la-

## Docent Radim Kočvara šedesátníkem

paroskopická pyeloplastika, inlay-onlay uretroplastika a další.

Docent Kočvara také dále po svém předchůdci ve vedení dětského oddělení kliniky pokračuje a dále rozvíjí mezioborovou spolupráci v rámci pracovní skupiny složené z dětských urologů, nefrologů a porodníků za účelem komplexní diagnostiky a léčby fetálních uropatií.

Je dlouholetým lektorem Evropské školy urologie (ESU) Evropské urologické společnosti (EAU), kde přednáší od roku 1998. Byl hlavním supervisorem písemného testu European Board of Urology – 2003, 2004, 2005 a ESPU In Service testu – 2005, 2006 a ESPU kvalifikačního testu 2010. Od roku 2003 každý rok přednáší na kurzech Evropské společnosti pro dětskou urologii (ESPU), a poslední čtyři roky každoročně přednáší na evropském rezidenčním edukačním programu EUREP.

V letech 1996–2008 byl členem výboru a sekretářem České urologické společnosti ČLS JEP, nyní je členem její revizní komise. V letech 1999 a 2005 byl předsedou vědeckého výboru Výroční konference České urologické společnosti.

Samozřejmě, že je vyhledávaným školitelem v rámci akreditace Urologické kliniky VFN a 1. LF UK, dále Katedry urologie a dětské urologie IPVZ v oboru dětská urologie a urologie. Na klinice je zástupcem přednosta pro pedagogiku a pregraduální i specializační vzdělávání. Předsedá atestačním komisím z dětské urologie a je členem komisí zkoušek pro získávání specializační způsobilosti z urologie. Prosazuje systematické vedení rezidentů, má významnou zásluhu na přípravě Vzdělávacího programu pro urologii a dětskou urologii.

Z vědecko-výzkumného hlediska patří mezi nejaktivnější české urology. Dosud uzavřel jako hlavní řešitel 8 výzkumných úkolů, z toho šest bylo hodnoceno v kategorii „A“ a z toho dvakrát mu byla udělena Cena ministra zdravotnictví, přičemž mnohé granty zahrnovaly spolupráci více regionů. Za posledních 5 let úspěšně dokončil například tyto granty:

**1. Varikokéla u dětí a dospívajících – indikace včasné operační léčby a význam zachování lymfatických cév při operaci varikokély**

*Kočvara R., Doležal J., Dítě Z., Sedláček J., Novák K., Zvěřina J., Staněk Z., Šimák P.*  
Grant IGA MZ ČR ND 6983-4 – hodnoceno v kategorii A a oceněno Cenou ministra zdravotnictví za rok 2006.

**2. Účinnost endoskopické léčby vezikoureterálního refluxu 3.–5. stupně kopolymerem dextranomer/hyaluronová kyselina ve srovnání s dlouhodobou antibiotickou chemoprophylaxi**

*Dítě Z., Kočvara R., Dvořáček J., Langer J., Sedláček J.*  
Grant IGA MZ ČR NR 8021-3/2004–2006

**3. Andrologický účinek lymfatika šetřící mikrochirurgické léčby varikokély u dětí a dospívajících – srovnání otevřené a laparoskopické techniky**

*Kočvara R., Sedláček J., Dítě Z., Dvořáček J., Zvěřina J.*

Grant IGA MZ ČR NR 8817-4 (rezortní program výzkumu a vývoje), 2006–2009.

**4. Hydronefróza u novorozence vysokého stupně – srovnání časné operační léčby a konzervativního postupu**

*Langer J., Doležal J., Kočvara R., Sedláček J., Dvořáček J., Jiskrová H., Flachsová E., Hanzl M., Smrčka V.*

Grant IGA MZ ČR NR 8320-4, 2005–2008.

Za svoji publikační činnost získal několik ocenění, např. 1. cenu za klinický poster ESPU při kongresu v Regensburgu v roce 2004, v roce 2001 získal první cenu za nejlepší video publikované v European Video Journal of Urology, v letech 1997 a 2003 získal 1. cenu České urologické společnosti za klinický článek, v roce 2009 byl oceněn 2. cenou za přednášku na ESPU Kongresu v Amsterdamu.

Je členem užší redakční rady České urologie. Docent R. Kočvara je autorem či spoluautorem více než 120 odborných prací v domácích a zahraničních časopisech, učebních textů, monografií a kapitol v monografiích, výukových videoprogramů a dalších materiálů.

Z mnoha prací bychom chtěli vyzvednout význam jeho prací na téma rekonstrukce hypospadie a striktury uretry, varikokéla a urolitiáza. V současné době je vytížen editorstkou činností související s přípravou vydání „Dětské urologie“ (naposledy vyšla před 60 lety z pera akademika Bedrný).

Vědecký i pedagogický profil osobnosti Radima Kočvary nejlépe potvrzuje přehled jeho nejvýznamnějších publikací v domácím i světovém písemnictví.

Pan docent Radim Kočvara má v celé urologické obci vysoký morální kredit, přirozenou autoritu zakotvenou v jeho široké erudici, odborné kompetentnosti, nadstandardní péči, až skvělé operační technice, pro niž je zván k operacím i do zahraničí. Je vždy spolehlivým a výkonným partnerem ve vedení a řízení celé kliniky a zajišťování její léčebné, výzkumné i vědecké činnosti v nejvyšší kvalitě. Je přísným, důsledným ale trpělivým učitelem, vždy kolegialním odborníkem a vstřícným lékařem dětí i dospělých pacientů.

Kromě poděkování a gratulace za jeho dosavadní přínos české – a v určitých oblastech i celosvětové urologii – všichni spolupracovníci Urologické kliniky jubilantovi do dalších let upřímně přejeme také pevné zdraví, mnoho osobní spokojenosti a dalších radostí především z vnuka event. dalších vnoučat.

Přejeme mu také, aby měl více času na své osobní zájmy jako je horská turistika, lyžování, chalupaření včetně sadaření, koncerty, divadlo, výtvarné umění, filatelie aj.

**Vážený pane docente, milý Radime, díky!**

**Ad multos annos!**

*Tomáš Hanuš,  
přednosta Urologické kliniky  
1. LF UK a VFN se spolupracovníky*

**DNE 4. DUBNA 2011**

Přednáškový večer Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze  
přednosta: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

**Hennerův večer  
Intenzivní péče u cévních  
mozkových příhod**

Koordinátor: prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

1. E. Růžička: Úvod (5 min)
  2. J. Bauer: Současné trendy v diagnostice a terapii cévních mozkových příhod (15 min)
  3. J. Fiksa: Intenzivní péče v akutní fázi cévní mozkové příhody (15 min)
  4. M. Hoskocová: Časná neurorehabilitační péče u cévních mozkových příhod (15 min)
  5. D. Kemlink, V. Krejčí: Kazuistiky (15 min)
- Diskuze

**DNE 11. DUBNA 2011**

Přednáškový večer Ústavu pro péči o matku a dítě v Praze  
ředitel: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

**Traplův večer  
Originální diagnosticko-  
terapeutické programy perinatolo-  
gického centra**

Koordinátor: doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

1. J. Feyereisl: Úvod (5 min)
  2. L. Krofta, Z. Straňák: Centrum fetální medicíny – představení projektu Operačního programu Praha konkurenceschopnost (5 min)
  3. Z. Straňák: Současné možnosti invazivní léčby plodu (10 min)
  4. L. Haaková: Nové možnosti prenatalní diagnostiky vrozených vývojových vad (10 min)
  5. J. Borský: Výhody chirurgické léčby rozštěpových vad okamžitě po narození (5 min)
  6. H. Budošová: Centrum pro neslyšící matky, screening poruch sluchu u novorozenců (5 min)
  7. A. Zabanová: Projekt laserové fotokoagulace u novorozenců s retinopatií (10 min)
  8. I. Urbánková: UZ diagnostika plodu s brániční kýlou (10 min)
- Diskuze

**DNE 18. DUBNA 2011**

Přednáškový večer Ortopedické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol  
přednosta: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

**Popelkův večer  
Regenerativní ortopedie**

Koordinátor: doc. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA

# Spolek lékařů českých

Spolek lékařů českých v Praze pořádá v dubnu, květnu a červnu 2011 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.

Začátek vždy v 17 hodin v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

1. T. Trč: Úvod (5 min)
  2. V. Havlas: Současné možnosti a úskalí terapie chrupavky (12 min)
  3. M. Handl: Výsledky použití autologních chondrocytů v léčbě chrupavky (12 min)
  4. T. Trč: Mezenchymální buňky v ortopedii – budoucnost či mýtus? (12 min)
  5. R. Frei: Použití růstových faktorů v ortopedické regenerativní medicíně (12 min)
  6. T. Trč: Shrnutí, závěr (5 min)
- Diskuze

**DNE 2. KVĚTNA 2011**

Přednáškový večer Kliniky nefrologie IKEM

Přednosta: prof. MUDr. Ondřej Víklícký, CSc.

**Brodův večer  
Novinky v nefrologii**

Koordinátor: prof. MUDr. Ondřej Víklícký, CSc.

1. V. Teplan: Úvod (5 min)
  2. M. Urbanová: Rejckce po transplantaci ledviny (10 min)
  3. J. Štěpánková: Renální kostní choroba (10 min)
  4. Š. Bandúr: Transplantace ledviny starším nemocným (10 min)
  5. A. Paříková: Peritoneální dialýza před a po transplantaci ledviny (10 min)
  6. R. Lažanská: Anémie po transplantaci ledviny (10 min)
- Diskuze

**DNE 9. KVĚTNA 2011**

Přednáškový večer Anatomického ústavu 1. LF UK

přednosta: prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.

**Purkyňův večer  
Anatomie moderní doby**

Koordinátor: prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.

1. M. Grim: Úvod (5 min)
2. B. Dvořánková, P. Szabo, L. Lacina, Z. Fík, J. Valach, M. Chovanec, J. Plizák, K. Smetana, Jr.: Nádorové asociované fibroblasty u nádorů z dlaždicových epithelií (8 min)
3. O. Kodet, E. Krejčí, L. Lacina, B. Dvořánková, K. Smetana, Jr., M. Grim: Mezibuněčné interakce v maligním melanomu (8 min)
4. J. Beneš, Jr., D. Sedmera, B. Šaňková: Úloha connexinu 40 při

- vzniku a šíření vzruchu srdečními síněmi (8 min)
5. O. Naňka, D. Sedmera, M. Grim: Úloha buněčné smrti při morfogeneze atrioventrikulárního uzlu a její vztah k arytmiím (8 min)
  6. P. Šnajdr, F. Liška, E. Krejčí, D. Křenová, V. Křen, M. Grim: Vývoj končetiny a kontrola počtu prstů (8 min)
  7. P. Petrovický: Amygdala v anatomickém a MR obraze (8 min)
  8. O. Eliška: Nové aspekty lymfatické drenáže prsu (8 min)
- Diskuze

**DNE 16. KVĚTNA 2011**

Přednáškový večer Chirurgické kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady  
přednosta: prof. MUDr. Robert Gürlich, CSc.

**Polákových večer  
Úrazová chirurgie ve FNKV –  
součást mezioborové spolupráce  
15. výročí ustanovení Traumatolo-  
gického centra FNKV**

1. F. Vyhnaněk: Úvod (5 min)
  2. J. Danda: Přednemocniční péče u závažných poranění v Praze v r. 2010 (10 min)
  3. F. Vyhnaněk, M. Fric, J. Pažout, P. Waldauf, F. Duška: Ošetření polytraumat a sdružených poranění v TC FNKV v roce 2010 (10 min)
  4. L. Novák, D. Jirava, M. Očadlík: Penetrující torakoabdominální poranění (10 min)
  5. L. Denemark, L. Havlůj, V. Teplan: Léčebný postup u tupého poranění parenchymových orgánů dutiny břišní (10 min)
  6. F. Vyhnaněk: Význam mezioborové spolupráce v ošetření závažných poranění (10 min)
- Diskuze

**DNE 23. KVĚTNA 2011**

Přednáškový večer IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze  
přednosta: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

**Prusíkův večer  
Onemocnění pankreatu**

Koordinátor: prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

1. A. Žák: Úvod (5 min)
2. R. Brůha, J. Petrýl: Diagnostické postupy u nádorů podjaterní krajiny (10 min)
3. T. Krechler, M. Dvořák: Přínos endoskopické ultrasonografie

v diagnostice nádorů pankreatu (10 min)

4. A. Žák: Akutní pankreatitida – nové trendy v diagnostice a terapii (10 min)

5. T. Krechler: Chronická pankreatitida: diagnostika a terapie z pohledu nové klasifikace (10 min)

6. O. Louthan: Neuroendokrinní nádory pankreatu (10 min)

Diskuze

### DNE 30. KVĚTNA 2011

Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie a traumatologie 3. LF UK a FTN sP

přednosta: prof. MUDr. Petr Havránek, CSc.

### Novinky v dětské traumatologii

Koordinátor: prof. MUDr. Petr Havránek, CSc.

1. P. Havránek: Úvod (5 min)

2. O. Vavrek: Shaken baby syndrom a jeho chirurgické aspekty (8 min)

3. M. Prchlík: Poranění GIT magnetickou hračkou (10 min)

4. M. Čepelík: Rizika běžné dětské zlomeniny distálního předloktí (10 min)

5. T. Pešl: Lze zabránit poruše růstu kosti při devastaci růstové chrupavky? (10 min)

6. H. Homolková: Možnosti náhrady úrazového defektu kalvy (10 min)

7. E. Faltusová: V.A.C. systém (Vacuum assisted closure)

u úrazových defektů měkkých tkání (8 min)

Diskuze

### DNE 6. ČERVNA 2011

Přednáškový večer Spolku slovenských lékařů Bratislava

předseda: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc.

### 13. večer Spolku slovenských lékařů Bratislava Liečenie popálenín v 21. storočí

Koordinátor: doc. MUDr. Ján Koller, Ph.D.

1. J. Koller: Úvod (5 min)

2. J. Koller, M. Orság: Súdobá liečba popálenín (30 min)

3. P. Bukovčan, D. Kevická: Použitie biologických náhrad kože u popálenín (15 min)

4. J. Dragúňová, V. Jarabinská: Využívanie súčasných poznatkov tkanivového inžinierstva pri príprave kožných náhrad (15 min)

Diskuze

prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.  
vědecký sekretář

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.  
předseda

**Akce jsou zařazeny do systému celoživotního vzdělávání ve smyslu SP ČLK č. 16/2007. (2 kredity), KVVOPZ ve smyslu vyhlášky č.4/2010 Sb. (1 kredit) a ČAS ve smyslu vyhlášky MZ 321/2008 Sb. (1 kredit). Aktivní účast je hodnocena dále dle příslušných předpisů.**

## VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích *neopomíjeli citovat domácí autory.*

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.

Děkujeme za porozumění a spolupráci.

*Redakční rada Časopisu lékařů českých*



# Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč, barevné strany 2000 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si autor článku přeje uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod. zašle na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, k rukám Marcely Havlíkové (tel./fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz) písemnou objednávku k publikaci práce, kterou je možné stáhnout z [www.cls.cz/dokumenty/objednavka\\_publicace.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/objednavka_publicace.doc). Částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez objednávky budou sice redakci posuzovány, ale autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak NTS objednávku neobdrží, bude dedikace v korektuře vyškrtuta.

Na stejné [www stránce](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc) (adresa [http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení\\_autoru.doc](http://www.cls.cz/dokumenty/prohlášení_autoru.doc)) naleznou autoři i **prohlášení autorů**, které podepsané všemi zúčastněnými autory zašlou na výše uvedenou adresu NTS. Prohlášení autorů je třeba poslat ke každému odbornému příspěvku do časopisu.

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním a přísně vědeckým, publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, abstrakta, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – publikovanými v plném překladu v *Cas Lék* čes 2000; 139(1): 31.

## OBECNÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze **příspěvek, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí. **Rukopisy zasílejte pouze v elektronické formě. Soubory větší než 5 Mb posílejte na adresu vedoucího redaktora (viz níže) na elektronickém nosiči. Text v elektronické podobě graficky neupravujte!** Kromě emailové adresy korespondujícího autora uvádějte také telefonní číslo.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit ani doplňovat text. **Korektury vracíte obratem, nepožadují však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

## MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

## NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

## ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.** Na závěr příspěvku uveďte seznam zkratek s jejich vysvětlivkami v abecedním pořadí.

## TABULKY

Rozsáhlé tabulky přeplněné daty nebudou přijaty. Každá tabulka musí být opatřena popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. **Odkaz na číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

## OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif). **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta. Odkaz na číslo obrázku (grafu) musí být uvedeno na příslušném místě v textu.**

V původním dopisu při zaslání rukopisu vedoucímu redaktorovi je nutné přesně uvést, **kteří obrázky mají být barevné**, a na výše uvedenou adresu NTS zaslat **písemný souhlas s platbou. Barevné strany** bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, **autoři hradí z vlastních zdrojů** (2000 Kč za jednu tiskovou stranu). Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.**

## KLÍČOVÁ SLOVA

Tri až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (tezaurus MeSH).

## LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace uvádějte v pořadí, v jakém se vyskytují v textu.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1). Vyhybte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. **Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.**

**Příklady citací** monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4), na internetu (5):

1. Dominik J, Žáček P. Chirurgie srdečních chlopní (... nejen pro kardiolo-

chirurgy) ve 200 vyobrazeních. Praha: Grada Publishing 2008.

2. Jiskra J. Autoimunitní polyorganové syndromy. In: Límanová Z, et al. *Trendy soudobé endokrinologie, štítná žláza*. Praha: Galén 2006; 227–237.

3. Dunovský J. Umluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.

4. Goetz P, et al. Hrozí zneužití – diskreditace lékařské genetiky. *Čas Lék* čes 2008;147: 159–161.

5. Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?no-de=43>

## POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení zašlete NTS spolu s prohlášením autorů (viz výše).

## ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo 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.

## PRÁVO K UVEŘEJNĚNÝM PŘÍSPĚVKŮM

Česká lékařská společnost má k uveřejněným příspěvkům výlučné nakladatelské právo. Za informování autorů v tomto smyslu zodpovídá vedoucí redaktor.

## ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

AKTUÁLNÍ TÉMA, PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK, FARMAKOTERAPIE, KAZUISTIKA, SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Souhrn:** česky a anglicky, max. rozsah 200 slov bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

**Vlastní text – seznam použitých zkratek – literatura.**

**Adresa pro korespondenci:** celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

PŮVODNÍ PRÁCE, VYŠETŘOVACÍ METODY

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Strukturovaný abstrakt:** česky a anglicky, max. rozsah 200 slov s následujícím členěním:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce.

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti. Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

**Vlastní text – metody – výsledky – diskuze – seznam použitých zkratek – literatura.**

**Adresa pro korespondenci:** celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody jsou od 1. ledna 2008 redakci přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a případných úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. **Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.**

ZPRÁVY ZE SJEZDŮ, DĚJINY LÉKAŘSTVÍ, DOPISY REDAKCI, DISKuze

**Titulní strana:** krátký, výstižný název práce; celá jména autora/ů; úřední název pracoviště, město, popř. země.

**Vlastní text**

**Adresa pro korespondenci:** celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod 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; pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

**Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zasílejte na adresu vedoucího redaktora: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.**

1. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: [horak@fnkv.cz](mailto:horak@fnkv.cz)

## Laureáti Nobelovy ceny

V roce 1967 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři badatelé na poli fyziologie zraku – finsko-švédský neurofyziolog Ragnar Arthur Granit, americký biofyzik Haldan Keffer Hartline a americký biolog George Wald.

### GEORGE WALD

(1906–1997)

V newyorské čtvrti Lower East Side se na počátku 20. století usadil manžel-ský pár židovských přistěhovalců ze Střední Evropy (krejčí Isaac Wald pocházel ze vsi u haličského Přemyšlu, jeho žena Ernestine rozená Rosenmannová z vesničky u bavorského Mnichova) a 18. listopadu 1906 se jim tam narodil syn George. Chlapec projevoval od dětství technické vlohy: ve 13 letech sestrojil krystalový detektor, z něž pak s kamarády poslouchal rozhlasové reportáže ze světové série nejvyšší baseballové ligy. V brooklynské Manual Training High School získal zálibu v elektrotechnice (návštěva Western Electric v New Jersey ho však odradila) a v provozování vaudevillů (založil amatérský soubor vystupující v okolních židovských obcích).

Úspěch na divadelních prknech se zdál předurčovat Georgeho ke kariéře právníka a on v roce 1923 skutečně zvolil Washington Square College jako právnickou přípravku Newyorské univerzity, což umožnilo rodinné úspory i to, že dvoje letní prázdniny odsloužil na parníku New York – Buenos Aires. Kolej mu otevřela úchvatný svět výtvarného umění, hudby a literatury, ale vlastní účel právnické přípravy ho nenadchl. Wald cítil, že potřebuje něco „podstatnějšího, přirozenějšího, organičtějšího“, a tak přešel na lékařskou přípravku, kde však představy o dráze lékaře zahrnovaly mocné zaujetí biologií a Lewisův Arrowsmith.

S bakalářem přírodních věd se George v roce 1927 přihlásil ke studiu zoologie na Kolumbijské univerzitě, byl přijat a hned v prvním ročníku měl to potěšení poznat fyziologa Seliga Hechta, proslulého výzkumem světločivných soustav od červů po člověka. Hecht zavedl představu, že při adaptaci na světlo se fotosenzitivní pigment působením světla rozkládá a produkty rozkladu se při adaptaci na tmu opět slučují. Objevil, že absorpce jediného fotonu jedinou z mnoha milionů molekul rodopsinu v jediné tyčince stačí k vyvolání a přenosu elektrického signálu. Walda ovlivnil hluboce – přivedl ho ke studiu zraku na octomilkách, stal se jeho mentorem, přítelem a na celý život osobním vzorem.

V roce 1931 se George oženil s Frances Kingsleyovou a měl s ní syny Michaela a Davida. O rok později získal na Kolumbijské univerzitě doktorát. Se svým učitelem pokračoval ve výzkumu zraku na octomilkách (The

Influence of Intensity on the Visual Functions of Drosophila. Proc Natl Acad Sci USA 1933; 19: 964–972; s Hechtem). Když v roce 1932 obdržel dvouleté stipendium Národní rady pro výzkum, vypravil se s manželkou Frances do Evropy a zamířil nejprve do laboratoře loňského laureáta Nobelovy ceny Otto Warburga v Ústavu buněčné fyziologie císaře Viléma v Berlíně – Dahlemu. Zrakový pigment objevil Franz Böll v Římě už v roce 1876 a on i Willy Kühne v Heidelbergu krátce nato popsali, jak tento purpurový pigment (později zvaný rodopsin) účinkem světla žloutne a později zcela vybledne, načež Kühne prokázal jeho bílkovinnou povahu. Nyní Wald u Warburga soudil, že rodopsin je vázán s karotenoidem. Extrahoval sítnice chloroformem a na extrakt působil antimontrichloridem. Výsledkem byl jasně modrý roztok s absorpční křivkou typickou pro vitamin A. O nějaké roli vitaminu v chemii rodopsinu neměl dosud nikdo tušení, a tak Warburg doporučil Waldovi, aby své nálezy ověřil v curyšské laboratoři Paula Karrera, který právě objasnil stavbu vitaminu A a prokázal, že ze dvou molekul vitaminu A spojených koncem ke konci vzniká za uvolnění dvou molekul vody molekula karotenu A2. V Curychu extrahoval Wald organickými rozpouštědly sítnice skotu, ovčí a vepřů a u Karrera si potvrdil, že skutečně **nalezl v sítnici vitamin A**.

Po třech měsících přešel do laboratoře laureáta Nobelovy ceny Otto Meyerhafa v Ústavu císaře Viléma pro lékařský výzkum v německém Heidelbergu. Mezitím se na konci ledna 1933 dostal k moci Hitler a brzy nato Americká Národní rada pro výzkum požádala Walda o návrat před podzimem. Uprostřed léta ještě pracoval v prázdninově vylidněném ústavu a právě tehdy tam došla neočekávaná zásilka tří set žab. Když už je přítomný asistent chtěl pustit na svobodu, George ho o ně požádal. V závěru svého pobytu pak v sítnicích adaptovaných na tmu a v sítnicích vybělených na žlutý mezistupeň **objevil retinen** (jak nazval karotenoid odlišný od vitaminu A absorpčním spektrem), kdežto ze sítnic zcela vybělených nezískal retinen, nýbrž vitamin A. Potom **navrhl rodopsinový cyklus**, v němž je retinen v rodopsinu vázán na bílkovinu opsin, účinkem světla je uvolňován za změny barvy ve žlutou, za úplného vybělení se mění ve vitamin A, opačným pochodem je pak opět regenerován. Uveřejnil stručné sdělení (Vitamin A in the Retina. Nature 1933; 132: 316–317) a druhý rok stipendia vyčerpával v laboratoři Ústavu fyziologie Chicagské univerzity potvrzováním nálezu rodopsinového cyklu u dalších obratlovců.

V roce 1934 stal lektorem biochemie na Harvardově univerzitě a brzy nato se začal zabývat barevným viděním. V kučkách sítnicích, bohatých na čípky, **ob-**

**jevil zrakový pigment citlivý na červené světlo** a dal mu jméno **jodopsin** (Photo-labile Pigments of the Chicken Retina. Nature 1937; 140: 545–546). Protože však tento pigment byl vždy smíšen s rodopsinem, nedovedl Wald jednoznačně prokázat, že jodopsin se odbarvil na retině a opsin. Brzy ho ale pohltil jiný problém; věděl, že u některých ryb našli Kühne a jiní v sítnici adaptované na tmu tmavší purpur než u žab. Přenesl tedy svůj letní výzkum do Mořské biologické laboratoře ve Woods Hole, kde v tyčinkách mořských ryb nacházel podobný zrakový pigment jako u žab, zato v tyčinkách sladkovodních ryb **objevil porfyropsin**, jak nazval pigment absorbující světlo větší vlnové délky, a při jeho bělení **objevil retinen 2 a vitamin A2** (The Porphyropsin Visual System. J Gen Physiol 1939; 22: 775–794). Pak zkoumal ryby migrující mezi sladkou a slanou vodou a objevil, že druh zužitkovaného vitaminu i vytvářeného zrakového pigmentu je určen prostředím rozmnožovacího aktu: úhoří tvoří z vitaminu A1 rodopsin, lososi z vitaminu A2 porfyropsin. U skokana volského zjistil, že sítnice pulců obsahuje porfyropsin a ten se pak během proměny mění v rodopsin (The Chemical Evolution of Vision. Harvey Lectures 1945–1946; 41: 117–160).

Své pokusy se zrakovými pigmenty však za druhé světové války musel přerušit a věnovat se aplikovanému výzkumu pro americkou armádu. Při vývoji noktovizorů řešil s Donaldem Griffinem otázku, jsou-li příčinou tlumeného červeného jasu vydávaného prototypem infračerveného reflektoru vadné filtry, a přitom **objevil, že intenzivní infračervené světlo je viditelné**. Třebaže lidská zraková citlivost při vlnových délkách přes 700 nm rychle klesá, paprsky okolo 1000 nm vnímáme nejen kožními čidly jako teplo, ale současně i zrakem jako červený jas (Human Vision and the Spectrum. Science 1945; 101: 653–658). V roce 1944 byl Wald jmenován mimořádným profesorem a ke studiu molekul zrakového pigmentu se vrátil, právě když v jeho laboratoři nastoupili studentka Ruth Hubbardová a výzkumný asistent Paul K. Brown.

Průkaz liverpoolských kolegů v roce 1946, že retinen je aldehyd vitaminu A, vedl k přejmenování retinenu na retinal a vitaminu A v retinol. Brzy nato Ruth Hubbardová dokončila u Walda doktor-skou práci o enzymatické interkonverzi retinalu a retinolu a Brown prokázal, že rodopsin vzniká smícháním retinalu a opsinu. Wald s Hubbardovou a Brownem **prokázal, že prekurzorem všech zrakových pigmentů je 11-cis-izomer retinolu**, prostorově zkroucený, a tím zvláště citlivý na světlo (Vision. Fed Proc 1953; 12: 606–611). Středem zájmu laboratoře se pak stalo bělení rodopsinu. Ruth Hubbardová nejprve s Robertem St. Georgem a pak s Allenem Kropfem

studovala rodopsin zmrazený tekutým dusíkem a prokázala, že v procesu vidění působí světlo právě a jen izomerizací 11-cis-retinalu v „all-trans“-formu a ta musí být při regeneraci izomerizována nazpět. Tento výzkum **odhalil význam cis-trans-izomerizace v biologii a nadto prokázal možnost laboratorní syntézy rodopsinu a jiných zrakových pigmentů**. Wald se v roce 1958 s Ruth oženil a měl s ní pak syna Elijaha a dceru Deborah.

S doktorandem Johnem E. Dowlingem při studiu šerosleposti u krysa **objevil, že všechny funkce vitamínu A s výjimkou jeho role prekurzoru zrakových pigmentů dokáže nahradit kyselina vitamínu A**, nyní zvaná retinová (The Biological Function of Vitamin A Acid. Proc Natl Acad Sci USA 1960; 46: 587–608; s Dowlingem). Jako žák Seliga Hechta, který před čtvrtstoletím prokázal velké zesílení od excitace rodopsinu k podráždění tyčinky, Wald nyní v prorockém článku **navrhl vysvětlení zesílení tím, že světlem aktivovaný rodopsin spouští kaskádu enzymových reakcí** podobně jako při srážení krve (Visual Excitation and Blood Clotting. Science 1965; 150: 1028–1030).

Pak obrátil pozornost k vnímání barev. Na novém mikrospektrofotometru sestrojeném Paulem K. Brownem měřil absorpční spektrum zrakových pigmentů v jednotlivých čípcích beztyčinkové oblasti lidské fovey a **prokázal v sítnici primátů vedle tyčinek s rodopsinem trojí čípkou, lišící se citlivostí vůči modré, zelené a červené barvě a obsahem jednoho ze tří zrakových pigmentů** pro vnímání příslušné barvy (Visual Pigments in Single Rods and Cones of the Human Retina. Science 1964; 144: 45–52; s Brownem). Úspěšnou regenerací 11-cis-retinalem **prokázal u všech zrakových pigmentů týž chromofor** (11-cis-retinal) při rozdílné struktuře opsinu (Human Color Vision and Color Blindness. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1965; 30: 345–361; s Brownem).

Od roku 1960 až do odchodu na odpočinek vedl na Harvardu úvodní biologický kurs „Povaha živých věcí“, zahajovaný v prvním semestru přednáškou „Původ života“ a ve druhém semestru přednáškou „Původ smrti“. V roce 1966 byl v časopisu Time vyhlášen za jednoho z deseti nejlepších učitelů v USA. Právě tehdy se ale mezi Walda a vědu začala plést válka ve Vietnamu. Byl jedním z prvních jejích otevřených kritiků

a jedním ze signatářů otevřeného protestního dopisu listu New York Times v roce 1965.

V roce 1967 byl „za své **objevy týkající se primárních fyziologických a chemických pochodů vidění v oku**“ odměněn Nobelovou cenou za fyziologii nebo lékařství spolu s finským Švédem Ragnarem Arthurem Granitem, který prokázal význam útlumu v integračním působení sítnice a objevil trojí druh čípků s rozdílnou spektrální citlivostí, a s Američanem Haldanem Kefferem Hartlineem, objevitelem laterálního útlumu. Na slavnosti ve Stockholmu 10. prosince 1967 představil laureáty člen Nobelova výboru Carl Gustaf Bernhard a 12. prosince 1967 měl Wald nobelovskou přednášku (The Molecular Basis of Visual Excitation: Nobel Lecture. Les Prix Nobel en 1967. Stockholm: The Nobel Foundation 1968, též Nature 1968; 219: 800–807 a Science 1968; 161: 230–239).

Na semináři Massachusettského technologického institutu 4. března 1969 vystoupil Wald s nepřipraveným protiválečným projevem (A Generation in Search of a Future) a od té chvíle se jeho hlavním zájmem stala politika, jeho hlavními tématy vietnamská válka, šíření jaderných zbraní a vojensko-průmyslový komplex. A když pak po 43 letech působení na Harvardově univerzitě odešel v roce 1977 na odpočinek, zanechal výzkumu a politické činnosti se věnoval naplno. V roce 1980 byl členem delegace Ramseye Clarka v Íránu při jednáních o propuštění sedmi desítek Američanů držených jako rukojmí po přepadení velvyslanectví USA v Teheránu. Ani společenské zaneprázdnění mu však nebránilo zabývat se otázkou vidění aspoň filozoficky: celý život pronikal hluboko do tajemství jeho mechanismů, aniž se přiblížil k odpovědi na otázku, co vlastně vidění je. Přesvědčen, že podmínkou vnímání je vědomí a průkaz jeho přítomnosti nebo nepřítomnosti by byl klíčem k odpovědi, shledal, že na takový průkaz věda nedosáhne. Zabývá se zároveň podmínkami vzniku života ve vesmíru, našel spojitost obou problémů a dopracoval se k pojetí vědomí nikoli jako pozdního výhonku vývoje života, ale odjakživa existující matečné látky, zdroje a podmínky fyzické skutečnosti. Podle Walda vědomím vytvořený hmotný vesmír plodí život a posléze vyvíjí tvory nadané věděním a tvořivostí, jimiž se vesmír začíná poznávat, a tyto tvorové vyvíjejí společnosti a kultury pl-

nící všechny podmínky pro vývoj přirozeným výběrem (proměnlivost, dědičnost, boj o přežití), a uskutečňují tak evoluci vědomí, souběžnou, ale nezávislou na anatomické a fyziologické evoluci (Life and Mind in the Universe. Int J Quant Chem Quant Biol Symp 1984; 11: 1–15).

Když byl Wald v roce 1986 s dalšími laureáty Nobelovy ceny pozván Michailem Gorbačovem do Moskvy na poradě o otázkách životního prostředí, využil této příležitosti k dotazu na kolegu laureáta Andreje Sacharova a jeho ženu Jelenou Bonnerovou, kteří byli drženi ve vyhnanství v Gorkém. Gorbačov odpověděl, že o tom nic neví, a ještě před koncem toho roku byli manželé volní. Politické činnosti a cestování se Wald nadále věnoval až do roku 1995. Zemřel 12. dubna 1997 ve svém domě v Cambridge v americkém státě Massachusetts.

## LITERATURA

1. **Dowling JE.** George Wald: 18 November 1906 – 12 April 1997. Proc Am Phil Soc 2000; 146(4): 431–439.
2. **Dowling JE.** George Wald, 1906–1997: A Biographical Memoir. Biogr Mem Natl Acad Sci 2000; 78: 298–317.
3. **Hubbard R, Wald E.** George Wald Memorial Talk. In: Rhodopsins and Phototransduction. Novartis Found Symp 1999; 224: 5–20.
4. **Keene AT.** Wald, George. In: Garraty JA, Carnes MC. (eds.) American National Biography. New York – Oxford: Oxford University Press 1999; 665–666.
5. **Kresge N, Simoni RD, Hill RL.** Visual Pigment Molecules and Retinol Isomers: the Work of George Wald. J Biol Chem 2005; 280: e29.
6. **Magill FN. (ed.)** The Nobel Prize Winners. Pasadena – Englewood Cliffs: Salem Press 1991; 2: 999–1006.
7. **McMurray EJ. (ed.)** Notable Twentieth-Century Scientists. New York: Gale Research Inc. 1995; 4: 2115–2117.
8. **Ripps H.** The Color Purple: Milestones in Photochemistry. FASEB J 2008; 22(12): 4038–4043.
9. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004: 329–330.
10. **Wasson T. (ed.)** Nobel Prize Winners. New York: The H. W. Wilson Company 1987: 1095–1097.

MUDr. Pavel Čech  
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

**Laureáti Nobelovy ceny**



**George Wald**  
(18. listopadu 1906 – 12. dubna 1997)