

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## VEDOUcí REDAKTOR

**Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.**

III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

## REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA  
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.  
Ústav biofyziky 1. LF UK  
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
Interní ambulantní oddělení – osteocentrum,  
Ústřední vojenská nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

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

Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní  
medicíny (KARIM) 2. LF UK FNM a IPVZ  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber  
Ordinace praktického lékaře pro dospělé  
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.  
II. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.  
Osteocentrum LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

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

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH  
Kancelář WHO v ČR  
Rytiřská 31, 110 00 Praha 1

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.  
Farmakologický ústav 2. LF UK  
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

Prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA  
Klinika dětské a dospělé ortopedie  
a traumatologie 2. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Prof. MUDr. Tomáš Zíma, DrSc.  
Ústav klinické biochemie a laboratorní  
diagnostiky 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## Odborný redaktor pro část původních prací

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

## Za číslo 6/2015 odpovídá

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

## OBSAH

Karetová D. Úvodník ..... 259

### Přehledové články

Hradec J. Chronické srdeční selhání ..... 260  
Bělohávek J. Studie PARADIGM-HF – změna paradigmatu v léčbě chronického srdečního selhání? ..... 268  
Skalická H, Bělohávek J. Někardiální plicní edém, syndrom akutní dechové tísně ..... 273  
Bultas J. Výšková nemoc ..... 280  
Foley TP, Límanová Z, Potluková E. Medical consequences of Chernobyl with focus on the endocrine system – Part 2 ..... 287

### Původní práce

Ščudla V, Lochman P, Pika T, Zapletalová J, Minařík J, Bačovský J. Analýza vztahu sérových hladin párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (Hevylite™) k výsledkům standardní gelové elektroforózy a nefelometrického vyšetření bílkovin séra při diagnóze mnohočetného myelomu ..... 292

### Komentář

Gavorník P. Komentář k práci Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku autorů Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. (Čas. Lék. čes. 2015; 154(4): 174–175) ..... 307

### Dějiny lékařství

Jirásek V, Dvořáková H. Ladislav Syllaba (1868–1930) ..... 303  
Čech P. Laureáti Nobelovy ceny: George Davis Snell ..... 305

Aktuality ..... 308

Osobní zprávy ..... 313

Knihy ..... 291

Rejstřík 2015 ..... 317

## CONTENTS

(No. 6, 7<sup>th</sup> December 2015) Journal of Czech Physicians

Karetová D. Editorial ..... 259

### Review Articles

Hradec J. Chronic heart failure ..... 260  
Bělohávek J. Study PARADIGM-HF – a paradigm shift in the treatment of chronic heart failure ..... 268  
Skalická H, Bělohávek J. Non-cardiogenic pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome ..... 273  
Bultas J. Mountain sickness ..... 280  
Foley TP, Límanová Z, Potluková E. Medical consequences of Chernobyl with focus on the endocrine system – Part 2 ..... 287

### Original article

Ščudla V, Lochman P, Pika T, Zapletalová J, Minařík J, Bačovský J. Analysis of the relationship of heavy/light chain pairs of immunoglobulin (Hevylite™) to the results of gel electrophoresis and nefelometric examination of serum proteins at the time of multiple myeloma diagnosis ..... 292

### Comment

Gavorník P. Comment to work Gastric lavage after peroral intoxication – controversial views Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. (Čas. Lék. čes. 2015; 154(4): 174–175) ..... 307

### History of Medicine

Jirásek V, Dvořáková H. Ladislav Syllaba (1868–1930) ..... 303  
Čech P. Nobel prize laureates: George Davis Snell ..... 305

News ..... 308

Personal News ..... 313

Books ..... 291

Register 2015 ..... 317

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Praha 2015

**ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH**

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/cls](http://www.prolekare.cz/cls)

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz) nebo +420 602 244 819



**Vedoucí redaktor:**  
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

**Odborný redaktor pro část původních prací:**  
prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

**Odpovědná redaktorka:**  
Mgr. Helena Glezgová,  
e-mail: [helena.glezgová@seznam.cz](mailto:helena.glezgová@seznam.cz)

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

Pro ČLS JEP připravuje Mladá fronta a. s.



**Generální ředitel:** Ing. David Hurta

**Ředitel divize Medical Services:**  
Karel Novotný, BA (Hons)

**Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP:**  
MUDr. Michaela Lizlerová

**Produkční:** Jana Schrammová

**Grafická úprava, sazba:** Radek Hrdlička

**Marketing:**  
ředitelka marketingu: Hana Holková  
brand manager: Veronika Zofová

**Distribuce a výroba:**  
ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová  
koordinátorka výroby a distribuce:  
Lucie Bittnerová; e-mail: [bittnerova@mf.cz](mailto:bittnerova@mf.cz)

**Tisk:** EUROPRINT a. s.

**V ČR rozšiřuje:** A.L.L. production s.r.o.,  
P.O. BOX 732, 111 21 Praha 1

**V SR:** Mediaprint Kapa – Pressegrasso, a. s.,  
Vajnorská 137, P.O. BOX 183  
831 04 Bratislava

**Vychází:** 6krát ročně  
**Předplatné:** na rok pro ČR je 636,00 Kč,  
SR 32,40 €, jednotlivé číslo 106 Kč,  
SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává  
a objednávky předplatitelů přijímá:**  
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,  
e-mail: [spalova@cls.cz](mailto:spalova@cls.cz)

**Inzerce:** Kristína Kupcová, [kupcova@mf.cz](mailto:kupcova@mf.cz)  
tel.: +420 225 276 355

**Rukopisy zasílejte na adresu:**  
původní práce: [jjhorak@gmail.com](mailto:jjhorak@gmail.com)  
ostatní: [czma@cls.cz](mailto:czma@cls.cz)

Rukopis byl předán do výroby 6. 10. 2015.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.  
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,  
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

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

Vydavatel získává otištěním příspěvku  
výlučné nakladatelské právo k jeho užití.  
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,  
ať již mechanickým nebo elektronickým,  
včetně pořizování fotokopíí, nahrávek,  
informačních databází na mechanických  
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka  
autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Milí čtenáři,

poslední číslo Časopisu lékařů českých v roce 2015 je věnováno především přehledu diagnostiky a léčby chronického srdečního selhání a novinkám v jeho farmakoterapii z pera prof. Jaromíra Hradce. O nejžhavější novince ve farmakoterapii srdečního selhání – o sacubitrilu, inhibitoru neprilysinu (proteázy degradující natriuretické vazodilatační peptidy) ve fixní kombinaci s valsartanem, referuje doc. Jan Bělohlávek. Kromě toho je část čísla věnována článku dr. Hany Skalické jr. o syndromu akutní dechové tísně, ze kterého je zřejmé, jak složitý je problém a jak daleko došla sofistikovaná přístrojová péče o pacienty. Nekardiálního plicního edému se dotýká i příspěvek prof. Jana Bultase o výškové nemoci, který může být užitečný řadě lékařů a jejich pacientům, protože Češi jsou velcí cestovatelé, ale ne vždy vědí, do jakých problémů se mohou dostat.

Stoupající prevalence srdečního selhání je nazývána epidemií 21. století a souvisí především se stárnutím populace a se systémovými nemocemi, jakými jsou diabetes mellitus, arteriální hypertenze, spánková apnoe, fibrilace síní, renální nebo plicní choroby. Až rozvoj echokardiografie v osmdesátých a devadesátých letech 20. století umožnil rozlišení systolického a diastolického srdečního selhání, přičemž v současnosti se pro tyto dvě jednotky užívá názvu srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (dříve systolické) a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (dříve diastolické). Pro srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí je nutný průkaz diastolické dysfunkce nebo strukturálního poškození srdce. Touto formou, která postihuje více ženy, trpí až polovina nemocných se známkami srdeční nedostatečnosti. Zatímco systolická dysfunkce levé komory srdeční je dobře řešitelná komplexním farmakoterapeutickým přístupem a u mnoha nemocných i revaskularizací myokardu, v léčbě nemocných se zachovanou ejekční frakcí nemáme tak příznivé výsledky. Pravděpodobnou příčinou je, že problém je více komplexní, proto se nám také dosud u těchto pacientů daří snížit pouze morbiditu, nemůžeme však ovlivnit jejich mortalitu.

Historicky byly dlouho jedinými léky pro léčbu srdečního selhání diuretika a digoxin. Velkým pokrokem ve farmakoterapii srdečního selhání bylo zavedení inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu v devadesátých letech na základě poznání, že angiotenzin II je zodpovědný za zvýšení periferní cévní rezistence a retenci tekutin, tedy za stavy velmi nevýhodné pro selhávající myokard. Další komplikací, kterou přinášela hyperaktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron, byla aktivace apoptotických a nekrotických procesů v myokardu a proliferace vaziva v myokardu a v cévní stěně. Betablokátory zůstávají spolu s ACE inhibitory léky



první volby při systolické dysfunkci. Dále léčbu obohatily blokátory mineralokortikoidních receptorů (spironolakton a eplerenon), negativně chronotropně působící ivabradin (výhodný u nemocných s perzistující tachykardií). Nicméně v posledních letech se další nové, zásadní molekuly pro léčbu srdečního selhání nerodily. Novou nadějí je lék působící jako duální neurohumorální inhibitor – receptorů pro angiotenzin a proteázy neprilysinu. Neprilysin je endopeptidázou, která degraduje endogenní vazoaktivní peptidy (např. bradykinin, atriální natriuretický a další peptidy) působící vazodilatačně a diureticky. Nový lék, zpočátku označovaný jako LCZ696, se skládá z inhibitoru neprilysinu sacubitrilu a inhibici angiotenzinu v něm zajišťuje valsartan. O výsledcích studie PRADIGM HF se dočtete v již zmíněném článku doc. Jana Bělohlávka.

I toto číslo obsahuje původní vědeckou práci, a to prof. Vlastimila Študly z oboru hematologie, a dokončení článku o vlivu černobylské havárie na endokrinní systém.

Přeji všem, lékařům i medikům, ať se jim 6. číslo Časopisu lékařů českých dobře čte, je obohacením vašich vědomostí a přispěje ku prospěchu našich pacientů.

**doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.**  
II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

# Chronické srdeční selhání

Jaromír Hradec

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 260–268

## SOUHRN

Výskyt chronického srdečního selhání (CHSS) se ve všech rozvinutých zemích neustále zvyšuje. Souvisí to především se stárnutím populace. Prevalence CHSS v populaci je 1–2 %, ale dosahuje až 10 % ve vyšších věkových kategoriích. V současnosti dělíme CHSS podle hodnoty ejekční frakce (EF) levé komory na CHSS se sníženou EF (dříve systolické) a CHSS se zachovalou EF (dříve diastolické). V etiologii CHSS se sníženou EF převládá ischemická choroba srdeční (přibližně 70 %), zejména stavy po infarktu myokardu. Patofyziologie CHSS se zachovanou EF je velmi komplexní a zatím ji ne zcela rozumíme. Velkou roli nepochybně hrají mnohočetné komorbidity, především hypertenze a diabetes mellitus. Srdeční selhání se zachovalou EF tvoří přibližně polovinu případů a jeho podíl zvolna narůstá. Morbidita nemocných vyjádřená počtem hospitalizací je u nemocných s oběma typy CHSS srovnatelná, mortalita je u CHSS se zachovalou EF o něco nižší než u CHSS se sníženou EF. U CHSS se zachovalou EF však u hospitalizací i úmrtí převažují nekar-diovaskulární příčiny. Diagnostika CHSS je u rozvinutých případů poměrně jednoduchá, ale u lehčích forem zejména CHSS se zachovalou EF u starších nemocných

s mnohočetnými komorbiditami může dělat problémy. Pro stanovení diagnózy CHSS musí mít nemocný typické potíže a klinické známky. Musí mít také objektivně dokumentovanou dysfunkci levé komory, v praxi nejčastěji echokardiograficky. Podle hodnoty EF se určí typ SS, při CHSS se zachovalou EF je pak ještě nutný průkaz strukturálního poškození srdce a/nebo diastolické dysfunkce levé komory. Stanovení správné diagnózy, zejména u dosud neléčených nemocných, mohou významně pomoci plazmatické koncentrace natriuretických peptidů. K základnímu vyšetření nemocných s podezřením na CHSS patří také EKG a některé laboratorní ukazatele (funkce ledvin, iontogram, krevní obraz). Léčba CHSS se sníženou EF je podložena důkazy z mnoha klinických studií. Je komplexní a její součástí jsou opatření nefarmakologická, farmakologická léčba (inhibitory ACE nebo sartany, betablokátory, diuretika, blokátory mineralokortikoidních receptorů, v indikovaných případech ivabradin a digoxin), chirurgická a přístrojová léčba. Pro léčbu CHSS se zachovalou EF zatím důkazy nemáme, a proto zůstává empirická.

## KLÍČOVÁ SLOVA

chronické srdeční selhání – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí – srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí – natriuretické peptidy

## SUMMARY

### Hradec J. Chronic heart failure

Incidence of chronic heart failure (HF) is increasing steadily in all developed countries, predominantly due to population ageing. The prevalence of HF in population is 1–2%, reaching up to 10% in higher age categories. At present HF is classified according to left ventricular ejection fraction (EF) value to HF with reduced EF (formerly systolic HF) and HF with preserved EF (formerly diastolic HF). Coronary artery disease dominates in the aetiology of HF with reduced EF (about 70%), especially status post myocardial infarction. Pathophysiology of HF with preserved EF is very complex and still not fully understood. Multiple comorbidities play an important role, especially hypertension and diabetes mellitus. HF with preserved EF represents about half of all HF cases and its rate is slowly increasing. Morbidity expressed as hospitalization rate is comparable in patients with both types of HF, whereas mortality is a little bit lower in patients with HF with preserved EF. But in patients with HF and preserved EF the prevailing causes of both, the hospitalizations and the deaths are non-cardiovascular. Diagnosis of HF is relatively simple in fully manifested cases, but it could be a problem in milder forms especially of the HF with

preserved EF in elderly patients with multiple comorbidities. For the definite diagnosis of HF the patient has to have typical symptoms and clinical signs as well as objectively documented left ventricular dysfunction, usually by echocardiography. According to the EF value the type of HF is determined. In HF with preserved EF an evidence of a structural heart impairment and/or left ventricular diastolic dysfunction is also necessary. Plasma levels of natriuretic peptides could be helpful for determination of correct diagnosis, particularly in untreated patients. Basic examination of patients with suspected HF is completed by ECG and some laboratory parameters (e.g. renal function, ions, red blood count). Treatment of HF with reduced EF is based on evidence from many clinical trials. It is complex and consists on non-pharmacological interventions, pharmacotherapy (ACE inhibitors, sartans, betablockers, mineralocorticoid receptor blockers, in specific situations also ivabradine and digoxin), surgery and devices. There is no evidence-based treatment for HF with preserved EF, therefore it still remains empiric.

## KEYWORDS

chronic heart failure – heart failure with reduced ejection fraction – heart failure with preserved ejection fraction – natriuretic peptides

## ÚVOD

Chronické srdeční selhání (CHSS) je klinický syndrom, který představuje komplikaci a často i konečné stadium přirozeného vývoje celé řady kardiovaskulárních chorob, jako jsou např. ischemická choroba srdeční, neléčená nebo špatně

kontrolovaná hypertenze, nekorigované chlopenní srdeční vady, kardiomyopatie a další. Prevalence i incidence CHSS se ve všech rozvinutých zemích v posledních letech zvyšuje. Je to způsobeno především dvěma faktory. Výskyt CHSS výrazně narůstá s věkem. Tak, jak populace rozvinutých zemí včetně

České republiky stárne, narůstá také počet nemocných s CHSS. Druhým faktorem je fakt, že díky zlepšující se léčbě se snižuje úmrtnost na akutní kardiovaskulární příhody, především na akutní infarkt myokardu. Přežívající nemocní ale mají poškozený myokard, a jsou tak kandidáty pozdějšího rozvoje CHSS. Pokročilejší CHSS je spojeno s nutností opakovaných hospitalizací. Představuje proto významnou ekonomickou zátěž zdravotního systému.

V léčbě CHSS došlo v posledních letech k významným pokrokům. Moderní léčebné postupy nejenom zmírňují potíže nemocných a zlepšují kvalitu života, ale také příznivě ovlivňují prognózu a prodlužují nemocným život. Prospěšnost většiny léčebných postupů u CHSS se sníženou ejekční frakcí je podložena výsledky velkých randomizovaných klinických studií, a splňuje tak požadavky medicíny založené na důkazech. U CHSS se zachovanou ejekční frakcí se zatím nepodařilo v provedených klinických studiích důkazy o prospěšnosti nějaké léčby získat, a ta proto zůstává empirická. Přes významné pokroky v léčbě má CHSS stále špatnou prognózu. Proto je důležité jeho vzniku předcházet, tzn. důsledně léčit choroby, které k němu vedou (např. dbát na dobrou kontrolu hypertenze, včasnou chirurgickou léčbu chlopenních vad apod.).

U naprosté většiny nemocných s CHSS je nezbytně nutná úzká spolupráce mezi praktickým lékařem a kardiologem nebo internistou. Většina nemocných přijde se svými potížemi k praktickému lékaři. On by měl potíže a příznaky nemocného vyhodnotit a získá-li podezření, že by mohly být způsobeny CHSS, měl by nemocného poslat ke kardiologickému vyšetření. Kardiolog má k dispozici vyšetřovací metody, které jsou nezbytné ke stanovení nebo definitivnímu potvrzení diagnózy. Měl by indikovat a zařídit potřebná specializovaná vyšetření (např. koronární angiografii), navrhnout optimální léčbu včetně eventuální přístrojové a měl by nemocného kontrolovat pokaždé, když dojde k destabilizaci jeho klinického stavu. Nemocný s akutním srdečním selháním nebo s akutně zhoršeným CHSS musí být hospitalizován, obvykle na oddělení intenzivní péče nebo na koronární jednotce.

## DEFINICE, KLINICKÁ KLASIFIKACE A TERMINOLOGIE

Srdeční selhání může být obecně definováno jako abnormality srdeční struktury nebo funkce, které vedou k neschopnosti srdce dodávat metabolizujícím tkáním kyslík v množství odpoví

vidajícím jejich potřebám i přes normální plnicí tlak nebo pouze za cenu zvýšení plnicího tlaku. Pro praktické účely je srdeční selhání definováno klinicky jako syndrom, při kterém mají nemocní typické příznaky (např. dušnost nebo únavu) a známky (např. zvýšenou náplň krčních žil, venostatické chrůpky na plicích, tachykardii nebo periferní otoky), které jsou důsledkem abnormalit srdeční struktury nebo funkce (1, 2). Průkaz vyvolávající srdeční příčiny je pro diagnózu CHSS klíčový. Obvykle to je myokardiální onemocnění, které vede k systolické dysfunkci levé komory. Nicméně CHSS může být způsobeno také diastolickou dysfunkcí levé komory, poruchami chlopní, perikardu, endokardu, arytmiemi či poruchami vedení.

Srdeční selhání se klinicky klasifikuje podle různých hledisek:

- Podle časového faktoru se srdeční selhání klasifikuje jako **akutní a chronické**.
- Podle selhávající srdeční komory a z toho vyplývající klinické symptomatologie se srdeční selhání klasifikuje jako **levostranné** (s dominujícími příznaky plicní venostázy), **pravostranné** (s dominujícími příznaky systémové venostázy) a **oboustranné** (s kombinací příznaků plicní a systémové venostázy). Pojem **městnavé srdeční selhání** označuje stav srdečního selhání s příznaky žilní kongesce, ať již v plicním nebo systémovém řečišti.
- Podle charakteru srdeční dysfunkce se srdeční selhání klasifikuje jako **systolické**, kdy klesá staživost myokardu, srdeční výdej a ejekční frakce, a **diastolické**, kdy je ztíženo plnění srdečních komor, např. při poklesu poddajnosti (zvýšení tuhosti) myokardu. Z praktických důvodů se však v poslední době dává přednost širším termínům **srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí** (HFREF – heart failure with reduced ejection fraction) místo systolického srdečního selhání a **srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí** (HFPEF – heart failure with preserved ejection fraction) místo diastolického srdečního selhání. Hranice mezi zachovanou a sníženou ejekční frakcí bývá udávána různě, obvykle mezi hodnotami 0,40–0,50).

Klinická závažnost (tíže) srdečního selhání se vyjadřuje stupni funkční klasifikace NYHA (tab. 1). Srdeční selhání ve funkční třídě NYHA I znamená stav, kdy vlivem kompenzačních mechanismů nebo léčby došlo k vymizení symptomů a klinických příznaků a nemocný je asymptomatický. Tento stav nebo stav, kdy symptomy nemocného jsou mírné a stabilní, se nazývá **kompensované srdeční selhání**. Jako **dekompenované**

Tab. 1 Funkční klasifikace srdečního selhání podle klasifikace NYHA (modifikace z roku 1994)

NYHA	Definice	Činnost
třída I	Bez omezení tělesné aktivity. Běžná námaha nepůsobí pocit vyčerpání, dušnost, palpitace nebo anginu pectoris.	Nemocní zvládnou běžnou tělesnou aktivitu včetně rychlé chůze nebo běhu rychlostí 8 km/hod.
třída II	Menší omezení tělesné aktivity. Běžná námaha vede k vyčerpání, dušnosti, palpitacím nebo angině pectoris.	Nemocní zvládnou lehkou tělesnou aktivitu, ale běžná aktivita již vyvolá potíže.
třída III	Značné omezení tělesné aktivity. Již nevelká námaha vede k vyčerpání, dušnosti, palpitacím nebo angině pectoris.	Nemocní mají potíže při základních činnostech, jako je oblékání, mytí apod.
třída IV	Obtíže se objevují při jakékoliv tělesné aktivitě, nemocného invalidizují. Dušnost, palpitace nebo angina pectoris se objevují i v klidu.	Nemocní mají klidové potíže.

NYHA – New York Heart Association

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**srdeční selhání** se označuje stav, kdy dochází k progresivnímu zhoršování symptomů a známek onemocnění. Jako **asymptomatická dysfunkce levé komory** (systolická nebo diastolická) se označuje stav, kdy je objektivně prokázána porušená funkce levé komory, ale nemocný je asymptomatický i bez adekvátní léčby.

### EPIDEMIOLOGIE, PROGNOZA

Přibližně 1–2 % dospělé populace ve vyspělých zemích trpí CHSS, prevalence je výrazně závislá u obou pohlaví na věku. U lidí ve věku 70 let a více stoupá až k  $\geq 10$  %. Roční incidence nově vzniklého srdečního selhání je kolem 0,4 %. V České republice tedy máme 100 000–200 000 nemocných s CHSS a zhruba stejný počet nemocných s asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory, kteří ve valné většině časem dospějí do fáze manifestního srdečního selhání. O výskytu asymptomatické diastolické dysfunkce levé komory v populaci nemáme spolehlivé údaje. Každý rok se srdeční selhání u nás nově manifestuje přibližně u dalších 40 000 nemocných. Celoživotní riziko vzniku srdečního selhání je pro obě pohlaví bez ohledu na věk kolem 20 %, tzn., že jím onemocní během života jeden člověk z pěti! Průměrný věk nemocných s CHSS se pohybuje mezi 74–76 lety.

V etiologii srdečního selhání jsou velké geografické rozdíly a navíc se v čase etiologie významně mění. Kdysi byla nejčastější příčinou srdečního selhání neléčená nebo špatně korigovaná hypertenze, častou příčinou byly také nekorigované chlopenní vady, zejména porematické. Dnes to je v rozvinutých zemích včetně České republiky asi u 70 % nemocných ICHS, zejména stavy po IM, následují kardiomyopatie. Hypertenze a chlopenní vady jako příčiny CHSS ustoupily do pozadí.

Přibližně polovina nemocných s CHSS má nízkou ejekční frakci levé komory (HFREF). Toto srdeční selhání je nejlépe prostudovaným typem, jak co do patofyziologie, tak i léčby. Druhou přibližně polovinu nemocných se srdečním selháním tvoří nemocní se zachovanou ejekční frakcí (HFPEF). Prevalence tohoto typu CHSS stále stoupá díky stárnutí populace. O možných patofyziologických mechanismech HFPEF je diskutováno dále.

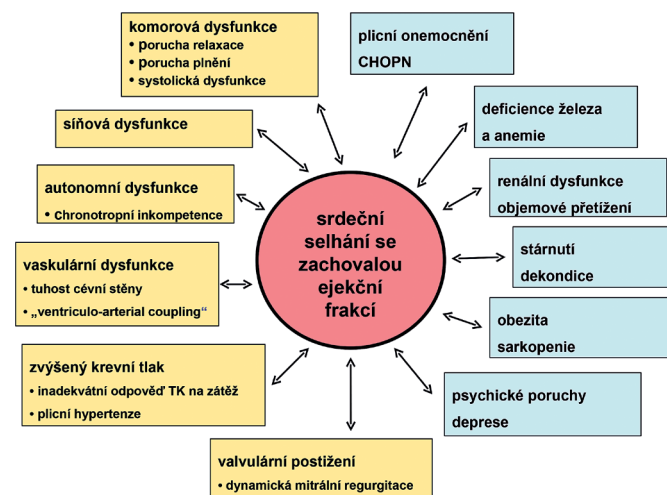
Léčení srdečního selhání je velmi nákladná záležitost, ekonomicky značně zatěžující zdravotní systém. Spotřebovává 1–2 % celkového rozpočtu na zdravotnictví. Přibližně 60 % nákladů vytvářejí opakované hospitalizace. Srdeční selhání je příčinou 5 % všech hospitalizací, u nemocných starších 65 let dokonce 20 % všech hospitalizací.

Prognóza CHSS je nepříznivá. Příliš jí nezlepšily ani nesporné pokroky v léčbě, kterých bylo v uplynulých 30 letech dosaženo. I když se prognóza nemocných se systolickým CHSS pozvolna zlepšuje, stále umírá přibližně polovina nemocných do 5 let od stanovení diagnózy. Prognóza je závislá na klinické závažnosti CHSS vyjádřeného třídou klasifikace NYHA. Jednoroční mortalita kolísá od 5 % u asymptomatických nemocných (NYHA I) až k 40 % u nemocných s klidovou dušností (NYHA IV). Nemocní s HFPEF mají prognózu o něco lepší.

### KLINICKÉ DILEMA – SRDEČNÍ SELHÁNÍ SE ZACHOVANOU EJEKČNÍ FRAKČÍ

O syndromu srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFPEF) se jako o zvláštní jednotce mluví, píše a diskutuje již minimálně 20 let, ovšem pod různými a měnícími se názvy (3, 4). Vlastně již staré termíny dopředné (forward heart failure) a zpětné (backward heart failure) srdeční selhání, o kterých jsem se učil jako student, jsou více méně

synonymem stavů, pro které později byly používány termíny systolické a diastolické srdeční selhání a nejnověji pak HFREF a HFPEF. Oba dva stavy mají společné to, že se jedná o srdeční selhání s typickými symptomy (dušností, únavou a intolerancí zátěže), fyzikálními známkami (zvýšenou náplní krčních žil, venostatickými plicními chrůpky, periferními otoky) a radiologickými známkami (plicní cévní redistribucí, intersticiálním edémem, pleurálním výpotkem). Tím ale jejich podobnost končí, ve všem ostatním jsou naprosto odlišné. Oba stavy se liší fenotypickými projevy – nemocní s HFPEF jsou starší, častěji ženy, mají v průměru vyšší BMI, jsou častěji obézní, mají častěji hypertenzi a diabetes mellitus, naproti tomu mají méně často ICHS, zejména méně často jsou po prodělaném infarktu myokardu. Oba dva stavy mají naprosto odlišnou patofyziologii. Zatímco u HFREF je celkem srozumitelně popsána a dominuje jí systolická dysfunkce levé komory, kvantifikovatelná jednoduchým ukazatelem – ejekční frakcí (EF), tak u HFPEF je patofyziologie velmi komplexní, není ji možné kvantifikovat jednoduchým ukazatelem a být se za posledních několik let významně zvýšilo množství informací, stále ji rozumíme jen velmi neúplně (obr. 1). Velkou roli hrají nepochybně četné komorbidity, jako je hypertenze, diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc, anemie a deficiencie železa, renální dysfunkce, deprese a další.



**Obr. 1** Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFPEF) má velmi komplexní patofyziologii a doprovází ho mnohočetné komorbidity

Významné rozdíly existují také v léčbě. Pro HFREF existuje celá řada léků, jejichž prospěšné účinky na snížení morbidit a mortality byly dokumentovány v mnoha velkých klinických studiích, takže právem můžeme mluvit o léčbě založené na důkazech, pro nemocné s HFPEF žádnou na důkazech založenou léčbu k dispozici nemáme a uchylujeme se proto k léčbě čistě empirické. Díky účinné léčbě se prognóza nemocných s HFREF v posledních 20 letech zvolna zlepšuje a jejich mortalita klesá, u nemocných s HFPEF se prognóza v čase nemění (5).

Proč se vůbec opustila starší terminologie systolické a diastolické srdeční selhání, která zdůrazňovala hlavní patofyziologický rozdíl mezi oběma stavy, tj. systolickou nebo diastolickou dysfunkcí levé komory jako příčinou vzniku symptomatického srdečního selhání? Důvodů je hned několik. Tím hlavním je

fakt, že každý nemocný se systolickým srdečním selháním má zvýšený plicní tlak levé komory, má tedy současně také diastolickou dysfunkci levé komory. A opačně, pomocí studií používajících tkáňově-dopplerovskou analýzu bylo prokázáno, že většina nemocných s diastolickým srdečním selháním má i přes normální hodnotu EF sníženou longitudinální a radiální systolickou funkci levé komory. Jedná se tedy nikoliv o čistě systolické nebo čistě diastolické srdeční selhání, ale o srdeční selhání s dominující systolickou dysfunkcí levé komory nebo o srdeční selhání s dominující diastolickou dysfunkcí levé komory (6). Dalším argumentem bylo, že EF měřená s časovým odstupem od epizody akutního srdečního selhání nemusí odpovídat hodnotě EF v akutní fázi. Původně snížená EF se mohla buď spontánně, nebo vlivem léčby normalizovat.

Diastolická dysfunkce je způsobena prodlouženou izovolumickou relaxací, zpomaleným plněním a zvýšenou diastolickou tuhostí levé komory. K tomu, aby bylo možné přesně a plně diastolickou funkci charakterizovat, musí být změřen tlak, objem a tloušťka stěny levé komory a spočítány ukazatelé, které charakterizují aktivní relaxaci a pasivní tuhost komory. To vyžaduje invazivní vyšetření a detailní analýzu, což je nemožné provádět při rutinním vyšetření, screeningu nemocných nebo ve velkých klinických studiích. Neinvazivní hodnocení diastolické funkce má nízkou senzitivitu, specificitu i přesnost. Je to způsobeno tím, že neinvazivní ukazatelé diastolické funkce jsou ovlivněny také objemem, průtokem, heterogenitou, remodelací a jinými faktory, což velmi ztěžuje jejich interpretaci (4, 6). Situaci sice poněkud zlepšily nové metody, jako je tkáňový Doppler, a nové způsoby hodnocení, ale postup je pořád složitý a ne vždy spolehlivý.

Problém také představuje hodnota EF, která diskriminuje mezi HFREF a HFPEF. V různých studiích se tato hodnota pohybuje v poměrně širokém rozmezí od 0,40 do 0,50, resp. od 40 do 50 %. Hodnota EF závisí na metodě, která se použije k jejímu stanovení. Rentgenová ventrikulografie kontrastní látkou hodnotu EF nadhodnocuje. Nejpřesnější je stanovená EF metodou MR, která je ale málo dostupná. V praxi se EF nejčastěji stanovuje echokardiograficky. Snížení spodní hranice normálních hodnot EF pod 50 % měla na svědomí populační echokardiografická studie McDonaghové z Glasgowu, která publikovala průměrné hodnoty echokardiograficky stanovené EF vypočtené Simpsonovou metodou ve dvou projekcích  $47 \pm 7 \%$  (7).

Již výše bylo zmíněno, že zatímco pro léčbu HFREF máme celou širokou paletu „evidence-based“ léků a léčebných postupů, pro léčení HFPEF se zatím nepodařilo získat v klinických studiích důkazy o účinnosti a prospěšnosti žádného ze zkoušených léků. Je to s podivem a těžko pochopitelné. Pro nemocné s HFPEF je charakteristické, že mají celou řadu komorbidit, mezi nimiž dominuje hypertenze, která se vyskytuje až u 90 % nemocných. Hypertenze nepochybně hraje v patofyziologii vzniku diastolické dysfunkce, eventuálně s manifestním srdečním selháním, významnou roli. Zvyšuje tuhost myokardu, vede k hypertrofii levé komory, k dilataci levé síně, je takřka pravidelně doprovázená časnými echo/dopplerovskými známkami diastolické dysfunkce. Máme k dispozici účinná antihypertenziva, z nichž mnohá navozují významnou regresí hypertrofie levé komory a cévní stěny, zejména ta ze skupin inhibitorů RAAS. Teoreticky lze tedy velmi důvodně očekávat, že tyto léky povedou také ke zlepšení diastolického srdečního selhání. A přesto všechny studie,

ve kterých byly tyto léky klinicky zkoušeny – PEP-CHF s perindoprilem (8), CHARM-preserved s candesartanem (9), I-PRESERVE s irbesartanem (10) a nedávno i Aldo-DHF a TOPCAT se spironolactonem (11, 12) – přinesly naprosto negativní výsledky. Současné oficiální doporučené postupy se proto léčbě HFPEF buď úplně vyhýbají, nebo jen stručně doporučují kontrolovat léčbou fyziologické faktory, jako jsou krevní tlak, srdeční frekvence, cirkulující objem a ischemii myokardu, o kterých je známo, že ovlivňují komorovou relaxaci (1, 2). Rezultují z toho jen obecná empirická doporučení, jako např. následující doporučení třídy I:

1. Kontroluj systolický i diastolický krevní tlak podle stávajících doporučení.
2. Při fibrilaci síní kontroluj komorovou frekvenci.
3. Použij diuretika ke zmírnění plicní kongesce a periferních otoků, ale opatrně, protože hypovolemie by zhoršila diastolickou funkci levé komory a z ní rezultující srdeční selhávání (1).

## DIAGNOSTIKA

Stanovení správné diagnózy CHSS může být na jedné straně u plně rozvinutých pokročilých stavů poměrně jednoduché, ale na druhé straně u lehkých forem velmi obtížné. Platí to zejména pro nemocné s HFPEF. Nízká specifita symptomů (dušnosti, únavy a periferních otoků) a nedostatečné využívání diagnostických testů činí spolehlivou diagnostiku CHSS problematickou zejména u žen, starších a obézních nemocných. Mnoho nemocných se srdečním selháním trpí komorbiditami, které mohou činit interpretaci symptomů a klinických známek ještě obtížnější. Zejména starší nemocní často představují v primární péči problém, protože mají častěji a více komorbidit, pro kognitivní poruchy se od nich hůře získává spolehlivá anamnéza a méně často jsou indikováni ke specializovanému diagnostickým testům nebo odesláni ke konziliárnímu kardiologickému vyšetření. Příznaky a známky jsou také důležité při monitorování odpovědi nemocného na léčbu a ke zhodnocení stability klinického stavu v čase. Přetrvávání příznaků i přes adekvátní léčbu obvykle signalizuje nutnost zvýšení dávek léků. Zhoršování příznaků je závažnou událostí, která nemocnému přináší riziko urgentní hospitalizace nebo úmrtí a vyžaduje vždy okamžitou lékařskou pozornost.

Jak v diagnostice CHSS správně postupovat? Ke stanovení správné diagnózy CHSS je nutné splnit několik podmínek:

- Nemocný musí mít typické symptomy a klinické známky srdečního selhání.
- Musí být stanovena hodnota ejekční frakce levé komory (nejčastěji echokardiograficky), abychom mohli rozhodnout, zda se jedná o HFREF nebo HFPEF.
- Jedná-li se o HFPEF, musí být objektivně dokumentováno strukturální postižení srdce a/nebo diastolická dysfunkce (opět nejčastěji echokardiograficky) (tab. 2).

Pomocným diagnostickým kritériem může být příznivá odpověď na léčbu (např. ústup dušnosti nebo otoků DK po diuretikách). Užitečná je také znalost plazmatických koncentrací natriuretických peptidů (BNP nebo NT-proBNP), zejména u dosud neléčeného nemocného.

Typickými **symptomy srdečního selhání** jsou dušnost a únavnost v klidu nebo při námaze, typickými klinickými **známkami** tachykardie, 3. srdeční ozva, cvalový rytmus, venostatické chrůpky na plicích a při pravostřanném srdečním selháním také zvýšená náplň krčních žil, eventuálně jejich

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Tab. 2** Diagnóza srdečního selhání (1, 2)

Diagnóza HFREF vyžaduje, aby byly splněny tři podmínky:
1. symptomy typické pro srdeční selhání
2. známky typické pro srdeční selhání
3. dokumentovaná snížená ejekční frakce levé komory
Diagnóza HFPEF vyžaduje, aby byly splněny čtyři podmínky:
1. symptomy typické pro srdeční selhání
2. známky typické pro srdeční selhání
3. normální nebo jen mírně snížená ejekční frakce při nedilatované LK
4. relevantní strukturální onemocnění srdce (hypertrofie LK/ zvětšení LS) a/nebo objektivně dokumentovaná diastolická dysfunkce LK

HFREF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, HFPEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí, LK – levá komora, LS – levá síň

systolická pulzace, městnavá hepatomegalie a otoky dolních končetin. Symptomy a klinické známky srdečního selhání jsou důležité, protože vzbudí podezření lékaře, že by se mohlo jednat o srdeční selhání. K diagnóze však nestačí, protože jejich specifita je nízká, mohou být způsobeny jinými nekar-diálními onemocněními (např. chronickou obstrukční plicní nemocí, obezitou, syndromem chronické žilní insuficience a dalšími). Tachykardie může chybět při užívání bradykardi-zujících léků (např. betablokátorů, verapamilu, diltiazemu).

Každý nemocný s podezřením na srdeční selhání by měl mít udělána následující vyšetření: EKG, skiagram hrudníku a echokardiografii.

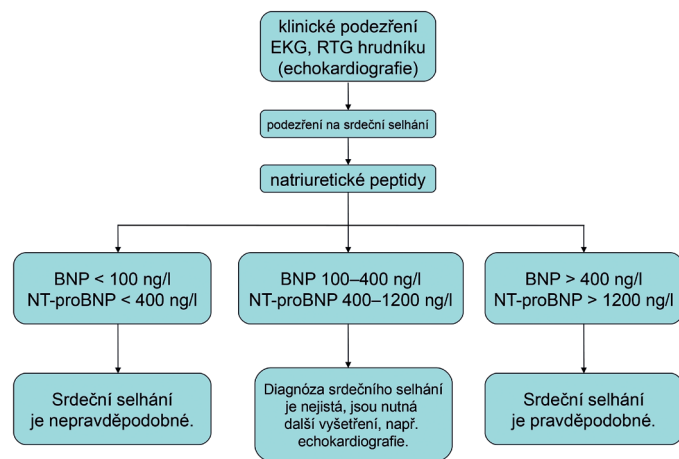
**EKG** křivka je u nemocného s CHSS obvykle patologická. K diagnóze srdečního selhání jako takového však nepřispěje. Při nálezů fyziologické křivky je ale CHSS velmi nepravděpodobné. Význam EKG je hlavně v tom, že pomáhá určit etiologii srdečního selhání (např. patologické kmity Q jako obraz prodělaného IM, hypertrofie levé komory, blokády Tawarových ramének apod.). Je také důležité pro rozhodování o správné léčbě (např. kontrola srdeční frekvence, antikoagulace při fibrilaci síní, kardiostimulace při bradyarytmii nebo srdeční resynchronizační léčba při blokáde levého Tawarova raménka).

**Skiagram hrudníku** má při vyšetření nemocných s podezřením na CHSS jen omezené využití. Nejdůležitější je asi pro rozpoznání jiných, zejména plicních příčin potíží a známek nemocného. U nemocných s pokročilým CHSS může ukázat dilataci srdečního stínu nebo známky plicní venostázy až plicního edému. Relativní velikost srdečního stínu k laterálnímu průměru hrudníku vyjadřuje tzv. kardiotorakální index (KTI). Jeho normální hodnota je KTI < 0,5. Bohužel, většina RTG pracovišť u nás tento jednoduchý ukazatel zvětšení srdečního stínu rutinně neměří a v popisech skiagramu hrudníku neuvádí. Normální skiagram hrudníku v žádném případě CHSS nevyklučuje. Zejména při HFPEF může mít stín srdeční normální velikost.

Naprostou nutnou je objektivní průkaz dysfunkce levé srdeční komory. Nejdostupnější a nejlevnější diagnostickou metodou, kterou lze zhodnotit funkci levé komory, je **echokardiografie**. Umožňuje stanovit hodnotu ejekční frakce levé komory a rozhodnout, zda se jedná o dysfunkci systolickou či diastolickou, stanovit její tíži a ve většině případů i určit etiologii srdečního selhání. Každý nemocný,

u kterého se objeví důvodné podezření na srdeční selhání, by proto měl mít provedené echokardiografické vyšetření.

Užitečným pomocníkem v diagnostice srdečního selhání je **stanovení plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP)** nebo N-terminálního konce molekuly jeho prekurzoru (NT-proBNP). Natriuretické peptidy BNP a NT-proBNP se uvolňují z kardiomyocytů srdečních komor při jejich zvýšeném napětí. Jsou tedy biochemickým markerem dysfunkce komorového myokardu. Bohužel, naděje, že se stanovení natriuretických peptidů stane jednoduchým krevním testem na přítomnost CHSS, se ukázala být příliš optimistická. Stanovení plazmatické koncentrace BNP a NT-proBNP má především velmi silnou negativní prediktivní hodnotu. Normální hodnoty (tj. BNP < 100 ng/l a NT-proBNP < 400 ng/l) vylučují srdeční selhání s 90% pravděpodobností. To ovšem platí pouze pro dosud neléčeného nemocného. Dobře léčený nemocný se srdečním selháním může mít plazmatické koncentrace natriuretických peptidů v normě, přesto má stále CHSS. Zjednodušený algoritmus použití hodnot natriuretických peptidů v diagnostice dosud neléčeného srdečního selhání, který sice plně neodpovídá současným doporučeným postupům, ale je velmi jednoduchý a pro praxi výhodný, je uveden na obrázku 2 (13). Natriuretické peptidy mají také významnou prognostickou hodnotu.



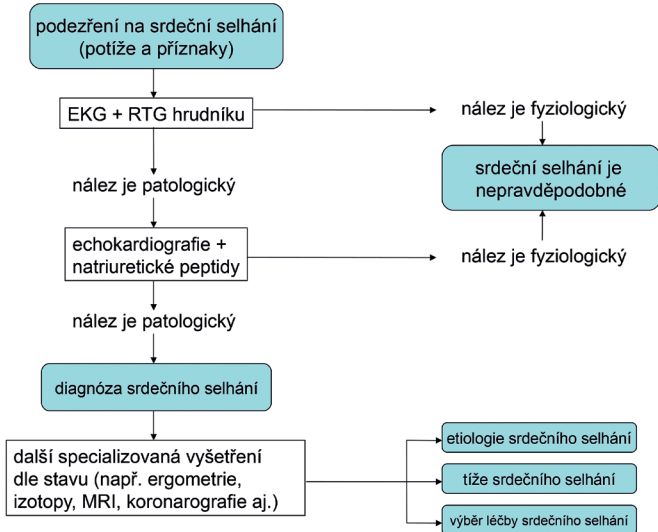
**Obr. 2** Algoritmus použití hodnot natriuretických peptidů v diagnostice dosud neléčeného srdečního selhání (podle 13) BNP – natriuretický peptid typu B, NT-proBNP – aminoterminální konec prohormonu BNP, EKG – elektrokardiogram, RTG – rentgenogram

Z ostatních **laboratorních vyšetření** je třeba kontrolovat renální funkce (kreatinin, urea), iontogram (Na, K, Cl) a urikemii. Biochemické monitorování je nezbytné při intenzivnější diuretické léčbě a po nasazení léků, které mohou vést ke zhoršení renálních funkcí (inhibitory ACE a sartany) a k hyperkalemii (inhibitory ACE, sartany, antagonisté aldosteronu, kalium šetřící diuretika) nebo k hyperurikemii (thiazidová diuretika). Pokročilé CHSS může být doprovázeno anemií, jejíž etiologie je komplexní. Kombinuje se normocytární normochromní anemie při chronických chorobách se sideropenií, deficitem vitamínů (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> a B<sub>12</sub>), snížená produkce erytropoetinu při časté doprovodné renální insuficienci a snížená periferní citlivost na něj. Každý nemocný s CHSS, ale i s dušností nejasné etiologie v rámci diferenciální diagnostiky její příčiny by proto měl mít vyšetřen také krevní obraz.



Kardiolog může podle potřeby indikovat další specializovaná vyšetření. Například většina nemocných by měla mít provedenou koronární arteriografií.

Algoritmus diagnostiky srdečního selhání je uveden na obrázku 3.



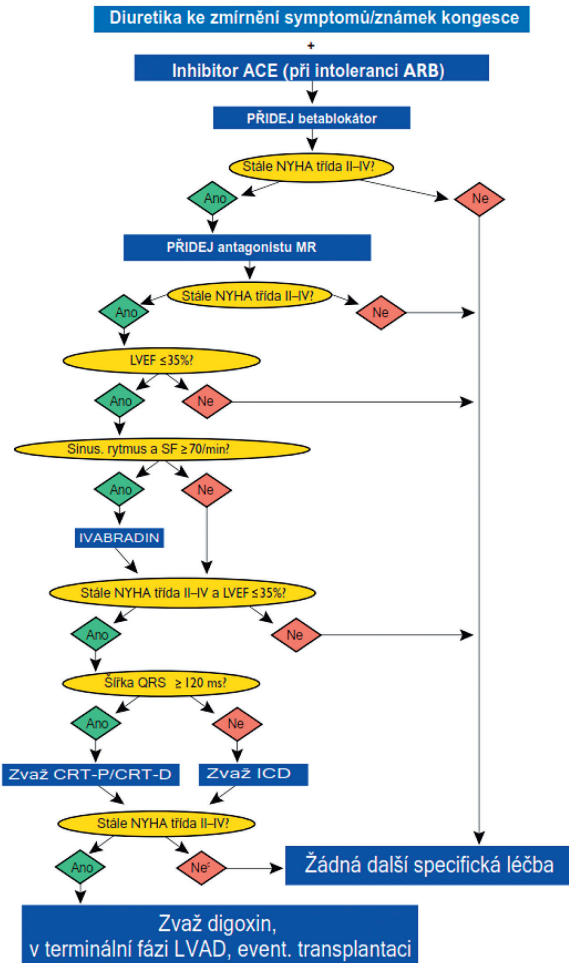
**Obr. 3** Algoritmus diagnostiky srdečního selhání EKG – elektrokardiogram, MRI – zobrazení magnetickou rezonancí (z angl. magnetic resonance imaging), RTG – rentgenogram

### LÉČBA

Léčba CHSS musí být komplexní. Zahrnuje řadu režimových nefarmakologických opatření, farmakoterapii a v indikovaných případech nejrůznější chirurgické léčebné výkony (od revaskularizačních výkonů až po transplantaci srdce) a sofistikované přístrojové léčebné postupy (např. biventrikulární kardiostimulaci – srdeční resynchronizační léčbu, implantabilní kardiostimulátory/kardiovertery a podpůrné levokomorové pumpy). Léčba musí být primárně zaměřena na prevenci kardiovaskulárních chorob, které vedou k dysfunkci levé komory a vzniku srdečního selhání a na prevenci progresu srdečního selhání u nemocných, u kterých se již srdeční selhání rozvinulo. Dalšími cíli léčby je zlepšení kvality života a zlepšení prognózy. Léčebný algoritmus při srdečním selhání se sníženou ejekční frakcí (HFREF, systolické CHSS) je uveden na obrázku 4.

### NEFARMAKOLOGICKÁ OPATŘENÍ

Nesmírně důležitá je informovanost a edukace nemocného a jeho rodinných příslušníků, které zlepší spolupráci a zvýší adherenci k léčbě. Nemocný musí být instruován, že by si měl pravidelně monitorovat svoji tělesnou hmotnost a při jejím náhlém vzestupu ( $> 2$  kg za 3 dny) vyhledat neprodleně svého ošetřujícího lékaře. Je-li svým lékařem informovaný a dobře spolupracující, může si v takovém případě sám zvýšit dávku diuretika. Z dietních opatření je třeba při pokročilém CHSS omezit příjem sodíkových iontů na  $< 2$  g/den, to znamená omezit příjem kuchyňské soli a pít minerálních vod. Při pokročilém CHSS je základním opatřením omezení příjmu tekutin na 1,5–2,0 l/den. U nemocných léčených saluretiky je třeba dbát na dostatečný přívod draslíku v potravě, v případě hypokalemie pak substituovat perorálními přípravky, jako



**Obr. 4** Algoritmus léčby nemocných s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (1, 2)  
ACE – angiotenzin-konvertující enzym, ARB – blokátor receptorů pro angiotenzin II, CRT-D – kombinace srdeční resynchronizační léčby s defibrilátorem, CRT-P – kombinace srdeční resynchronizační léčby s kardiostimulátorem, ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor, LVAD – přístroj levokomorové podpory, LVEF – ejekční frakce levé komory, MR – mineralokortikoidní receptor, NYHA – New York Heart Association, SF – srdeční frekvence

je např. KCl, nebo diuretika kombinovat s kalium šetřícími léky. Umírněné požívání alkoholu (jedno pivo nebo 2 dl vína denně) je povolené vyjma nemocných s etylickou dilatační kardiomyopatií. Obézní nemocní by měli být všemožně motivováni k redukci tělesné hmotnosti, zákaz kouření u kuřáků je samozřejmostí. Při cestování by měli preferovat krátké lety před dlouhými cestami autem nebo autobusem a měli by se vyhýbat pobytům v horkých krajinách s vysokou vlhkostí vzduchu. Vakcinace proti chřipce se obecně považuje za prospěšnou. Častou je otázka na možné sexuální aktivity. Obavy mají spíše partneři nemocných než nemocní sami. Pokud nemocný není příliš symptomatický (funkční třída NYHA I-II), měl by být on i jeho partner ujištěni, že umírněná sexuální aktivita neškodí. CHSS představuje jeden z rizikových faktorů pro vznik hluboké žilní trombózy. V kombinaci s dalšími rizikovými faktory (např. imobilizace při hospitalizaci, delší let

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

apod.) je proto vhodná prevence vzniku žilní trombózy nízkými (preventivními) dávkami nízkomolekulárního heparinu.

### FARMAKOLOGICKÉ LÉČBA

K farmakologické léčbě CHSS se sníženou ejekční frakcí se používají léky, jejichž účinnost a bezpečnost byla přesvědčivě prokázána v mnoha klinických studiích. Jsou to blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron na jeho různých úrovních: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II – tzv. sartany, blokátory mineralokortikoidních receptorů, dále pak betablokátory a diuretika. Ve specifických situacích se k těmto základním lékům přidává nově ivabradin a své místo v léčbě má stále i digoxin. Taktika farmakologické léčby CHSS je shrnuta na obrázku 4 (1, 2).

**Inhibitory ACE** jsou u nemocných s CHSS na podkladě systolické dysfunkce a u nemocných s asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory léky první volby. Měly by být podávány v denních dávkách vyzkoušených v klinických studiích (tab. 3), resp. v maximální dávce, kterou nemocný toleruje. Léčba se zahajuje nízkou dávkou a titruje se po 3–5 dnech za kontrol iontogramu a renální funkce. Inhibitory ACE u symptomatických nemocných prodlužují přežívání, snižují počet nutných hospitalizací, zlepšují kvalitu života a zlepšují toleranci zátěže. U nemocných s asymptomatickou systolickou dysfunkcí zabraňují nebo oddalují vznik srdečního selhání, snižují riziko infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti. Relativně častým nežádoucím účinkem je suchý dráždivý kašel, který se objevuje u přibližně 5 % nemocných. Inhibitory ACE jsou absolutně kontraindikovány pouze při bilaterální stenóze renálních tepen a anamnéze angioedému při předchozí léčbě.

**Tab. 3** Doporučené denní dávky inhibitorů ACE při léčbě chronického srdečního selhání (1, 2)

Přípravek	Úvodní denní dávka (mg)	Cílová denní dávka (mg)
lisinopril	1krát 2,5	1krát 20–40
perindopril argininum	1krát 2,5	1krát 5–10
perindopril erbuminum	1krát 2,0	1krát 4–8
ramipril	1krát 1,25–2,5	1krát 10
trandolapril	1krát 0,5–1,0	1krát 4

Pozn.: Captopril a enalapril jsou v léčbě CHSS již spíše historické přípravky, proto nejsou v tabulce uvedeny. V současnosti se upřednostňují inhibitory ACE s dlouhodobým účinkem, které se podávají 1krát denně.

**Blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II** (tzv. sartany) mají u nemocných s CHSS na podkladě systolické dysfunkce levé komory podobný účinek na mortalitu a morbiditu jako inhibitory ACE. Indikace pro antagonisty receptorů pro angiotenzin II jsou shodné s indikacemi pro inhibitory ACE. Kombinace obou léků blokuje systém renin-angiotenzin-aldosteron proti monoterapii inhibitorem ACE snižuje počet hospitalizací pro srdeční selhání, ale neovlivňuje ani mortalitu ani výskyt infarktů myokardu a cévních mozkových příhod. Sartany proto zůstávají hlavně alternativou pro nemocné, kteří mají kontraindikace nebo netolerují inhibitory ACE, nejčastěji pro suchý dráždivý kašel. Jejich obvyklé dávkování je uvedeno v tabulce 4.

**Tab. 4** Doporučené denní dávky blokátorů receptorů AT pro angiotenzin II (ARB) při léčbě chronického srdečního selhání (1, 2)

Přípravek	Úvodní denní dávka (mg)	Cílová denní dávka (mg)
candesartan	1krát 4	1krát 8–16
losartan	1krát 25	1krát 50–100
valsartan	2krát 40	2krát 80–160

**Betablokátory** jsou podobně jako inhibitory ACE léky první volby u nemocných s CHSS na podkladě systolické dysfunkce a u nemocných s asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory po prodělaném infarktu myokardu. Stávající praxe, kdy se betablokátor začíná titrovat u nemocného, který již užívá inhibitor ACE, vznikla historicky. Klinické studie, které prokázaly prospěšnost inhibitorů ACE, totiž byly provedeny o 10 let dříve než klinické studie s betablokátory. Proto byly betablokátory zkoušeny až na pozadí léčby inhibitory ACE. Betablokátory snižují mortalitu, zejména riziko náhlé smrti, prodlužují přežívání nemocných, snižují nutnost hospitalizací, zlepšují funkční třídu NYHA. To vše bez ohledu na věk, rasu, pohlaví nebo hodnotu ejekční frakce. Většina klinických studií s betablokátory v léčbě systolického CHSS byla ukončena předčasně pro jejich přesvědčivý a výrazný účinek na mortalitu, kterou snižují přibližně o jednu třetinu. Zdá se však, že účinek betablokátorů u CHSS není skupinový, proto jsou doporučeny pouze ty přípravky, u kterých byl jejich prospěšný účinek prokázán v klinických studiích. Jsou to bisoprolol, metoprolol sukcinát v úpravě ZOK, karvedilol a nebivolol. Léčba musí být zahájena velmi nízkou denní dávkou, která je pak opatrně titrována až do dávky cílové (tab. 5) nebo alespoň nejvyšší tolerované. Jinak hrozí hemodynamické zhoršení nemocného. Titrace obvykle probíhá tak, že se dávka betablokátoru zdvojnásobuje po 2 týdnech. Toto schéma ale musí být individuálně modifikováno podle klinické reakce nemocného.

**Tab. 5** Doporučené denní dávky betablokátorů při léčbě chronického srdečního selhání (1, 2)

Přípravek	Úvodní denní dávka (mg)	Cílová denní dávka (mg)
bisoprolol	1krát 1,25	1krát 10
carvedilol	2krát 3,125	2krát 25
metoprolol ZOK	1krát 25	1krát 200
nebivolol	1krát 1,25	1krát 10

**Blokátory mineralokortikoidních receptorů (MR)** jsou indikovány u všech nemocných se srdečním selháním s nízkou ejekční frakcí, kteří zůstávají symptomaticti (funkční třída NYHA II–IV) i při léčbě diuretiky, inhibitory ACE/sartany a betablokátory. Do této skupiny v současnosti patří dva přípravky: starší a neselektivní spironolakton a novější a selektivní eplerenon. Oba se podávají jednou denně v dávce 25–50 mg. Spironolakton u přibližně 10 % mužů vede k nežádoucím účinkům, jako jsou gynekomastie, mastodynie a impotence, které jsou způsobeny neselektivní blokádou receptorů pro steroidní pohlavní hormony. Specifický blokátor eplerenon tyto nežádoucí účinky nemá. Je však v současnosti preskripčně omezen pouze na specialisty a zůstává

indikačně omezen pouze pro nemocné, kteří spironolakton netolerují. Podávání blokátorů MR snižuje u nemocných s CHSS významně mortalitu. Obvyklými nežádoucími účinky jsou u obou přípravků hyperkalemie a zhoršení renálních funkcí, proto je potřeba obojí monitorovat a při zhoršení snížit denní dávku, případně lék úplně vysadit. Kalemie > 5,0 mmol/l je kontraindikací jejich nasazení. Obvyklé dávkování je uvedeno v tabulce 6.

**Tab. 6** Doporučené denní dávky blokátorů receptorů pro aldosteron při léčbě chronického srdečního selhání (1)

Přípravek	Úvodní denní dávka (mg)	Maximální denní dávka (mg)
spironolacton	12,5–25	50
eplerenon	25	50

**Diuretika** jsou nezbytná u nemocných se známkami retence tekutin, ať již se manifestuje jako plicní venostáza nebo periferní otoky. Měla by být používána vždy v kombinaci s inhibitory ACE/sartany a betablokátory, pokud jsou tyto léky tolerovány. Podání diuretik má obvykle za následek rychlou a výraznou úlevu od dušnosti, zlepšení tolerance zátky a ústup periferních otoků. Diuretika sice účinně snižují nebo odstraňují symptomy, zlepšují kvalitu života a snižují četnost hospitalizací, ale neovlivňují příznivě mortalitu. Při mírnějším CHSS stačí thiazidová diuretika, při těžším CHSS se používají diuretika kličková (u nás prakticky jenom furosemid) nebo kombinace kličkového a thiazidového diuretika. U nemocných s těžším renálním selháním (clearance kreatininu < 30 ml/min) ztrácejí thiazidová diuretika účinnost, proto u těchto nemocných musí být podáván furosemid. Kalium šetřící diuretika (s výjimkou spironolaktonu) jsou indikována jen u nemocných, kteří i při léčbě inhibitory ACE nebo sartanem mají dokumentovanou tendenci k hypokalemii. Obvyklé dávkování diuretik při CHSS je uvedeno v tabulce 7.

**Tab. 7** Doporučené denní dávky diuretik při léčbě chronického srdečního selhání (1, 2)

Přípravek	Obvyklá úvodní denní dávka (mg)	Maximální denní dávka (mg)
furosemid	20–40	250–500
hydrochlorothiazid	12,5–25	50–75
chlorthalidon	12,5–25	50
indapamid	1,25–2,5	5
amilorid	2,5 v kombinaci s IACE nebo ARB, 5 bez nich	20 v kombinaci s IACE nebo ARB, 40 bez nich

IACE – inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu, ARB – blokátor receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II

**Ivabradin** je prvním klinicky využívaným zástupcem nové třídy bradykardizujících léků, tzv. bradinů. Tyto léky blokují kanály I<sub>f</sub> v pacemakerových buňkách sinusového uzlu, čímž vedou k bradykardii, aniž mají jiné hemodynamické nebo elektrofyziologické účinky. Klinickými studiemi je přesvědčivě doloženo, že zpomalení zvýšené srdeční frekvence je u nemocných

s CHSS prognosticky výhodné, především snižuje počet rehospitalizací. Ivabradin je indikován u nemocných, kteří jsou adekvátně léčeni léky popsány výše, zůstávají však i nadále symptomatictí, přitom mají sinusový rytmus a klidovou srdeční frekvenci ≥ 70/min. U nás je v současnosti ivabradin preskripčně omezen na odborné lékaře (internisty a kardiology) a v indikačním omezení je kvalifikující srdeční frekvence zvýšena na ≥ 75/min.

**Digoxin** je indikován u nemocných s CHSS a fibrilací síní s rychlou komorovou odpovědí. Zpomaluje komorovou frekvenci, což vede ke zlepšení systolické i diastolické funkce komory a zmírnění symptomů. Kombinace digoxinu a betablokátoru je u nemocných s CHSS a fibrilací síní s rychlou odpovědí komor účinnější než monoterapie kterýmkoliv z těchto dvou léků. U nemocných se sinusovým rytmem je role digoxinu rozporuplná. Může být vyzkoušen u nemocných, kteří mají systolickou dysfunkci levé komory a jsou symptomatictí i při výše popsané standardní léčbě. Digoxin neovlivňuje mortalitu nemocných s CHSS, ale může snížit potřebu hospitalizací, zejména pro zhoršení srdečního selhání. Kontraindikacemi digoxinu jsou bradykardie, síňokomorové blokády 2. až 3. stupně, syndrom nemocného sinusového uzlu, Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, hypokalemie a hyperkalemie. Doporučená perorální denní dávka se pohybuje v rozmezí 0,125–0,25 mg denně, u starších nemocných volíme dávku ještě nižší, obvykle 0,0625–0,125 mg denně. Digoxin se vylučuje téměř úplně ledvinami, při renální insuficienci je proto nutné denní dávku příslušně redukovat.

**Antiregagační léčba** kyselinou acetylsalicylovou je u CHSS sporná pro možnou interakci s inhibitory ACE. V klinické praxi se obvykle podává u nemocných s CHSS ischemické etiologie, stejně jako v sekundární prevenci u nemocných s jinými klinickými manifestacemi ICHS.

**Antikoagulační léčba** warfarinem je indikována u nemocných s CHSS a fibrilací síní, anamnézou systémové nebo plicní embolizace, prokázaným intrakardiálním trombem, po rozsáhlém Q-IM přední stěny s poinfarktovou výdutí, výraznou dilatací levé komory neischemické etiologie při současném výskytu dalších rizikových faktorů trombózy (např. trombogenní mutace, spontánní echo-kontrast a další).

**Farmakologická léčba CHSS se zachovanou ejekční frakcí (diastolického srdečního selhání)** je více méně empirická. Prozatím nebylo přesvědčivě prokázáno, že by nějaká léčba snižovala u HFPEF morbiditu nebo mortalitu. Diuretika se používají ke kontrole retence sodíku a vody, úlevě od dušnosti a vyplavení otoků stejně jako u HFREF. Adekvátní léčba hypertenze a ischemie myokardu jsou považovány za důležitá léčebná opatření, stejně jako kontrola komorové frekvence při fibrilaci síní. V těch několika mortalitně-morbiditních klinických studiích, které byly doposud provedeny, nebyl prokázán žádný prospěch z testované léčby (candesartan, perindopril, irbesartan, spironolacton).

## CHIRURGICKÁ LÉČBA

Chirurgická léčba je indikována tehdy, je-li CHSS důsledkem korigovatelné poruchy srdečních struktur. O indikaci chirurgických léčebných postupů obvykle rozhoduje kardiolog a předchází jí řada specializovaných vyšetření. Proto zde jenom stručně vyjmenujeme nejčastější léčebné postupy, které přicházejí v úvahu. Zájemce o podobnější informace

odkazujeme na podrobnější Doporučený postup Evropské i České kardiologické společnosti (1, 2).

Nejčastějším chirurgickým léčebným postupem je **revaskularizace myokardu** (implantace aortokoronárních bypasů). Aby byla revaskularizace úspěšná, musí být předem prokázáno, že bude revaskularizován viabilní myokard. Dále přicházejí v úvahu **aneurizmektomie** symptomatické poinfarktové výdutě, **plastika mitrální chlopně** při významné mitrální insuficienci způsobené dilatací levé komory a **náhrada aortální chlopně** u aortální stenózy.

Ortotopická **transplantace srdce** (OTS) je dnes zavedenou klinickou metodou pro léčení nemocných v terminálním stadiu srdečního selhání, u nichž již byly vyčerpány všechny ostatní léčebné možnosti. V České republice se transplantace provádějí na dvou pracovištích – v IKEM Praha a CKTCH v Brně. Provedená OTS výrazně zlepšuje kvalitu života nemocných i jejich prognózu. Operační úmrtnost je kolem 10 %, 1 rok přežívá 80 % a 5 let 70 % nemocných. Transplantační program je omezen především nabídkou dárců, a proto je tato metoda řešením pouze pro malou část nemocných s velmi pokročilým CHSS. V posledních letech se počet srdečních transplantací v České republice ustálil kolem 60 nemocných/rok. Jako „most k transplantaci“ lze u jednotlivých nemocných použít na specializovaných pracovištích různé mechanické srdeční podpory.

### PŘÍSTROJOVÁ LÉČBA

Přístrojová léčba CHSS je vysoce specializovaná, dokonce i uvnitř oboru kardiologie, na specialisty v elektrofyziologii a na vysoce specializované elektrofyziologické laboratoře. Proto zde opět pouze stručná informace a případné zájemce odkazujeme na Doporučení Evropské i České kardiologické společnosti (1, 2).

**Srdeční resynchronizační léčba (biventrikulární stimulace)** se provádí u nemocných s CHSS a nízkou ejekční frakcí (EF < 0,35), kteří mají široký komplex QRS na EKG křivce (QRS ≥ 150 ms) s morfológií BLRT, eventuálně echokardiograficky prokázanou dyssynchronií kontrakce myokardu obou srdečních komor, a kteří jsou adekvátně léčeni farmakologicky. Správně indikovaným nemocným přináší tato léčba výraznou symptomatickou úlevu a také jim významně prodlužuje život.

**Implantace kardioverteru/defibrilátoru (ICD)** se provádí u nemocných s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti, např. u těch, kteří již byli úspěšně resuscitováni z oběhové zástavy způsobené fibrilací komor nebo setrvalou komorovou tachykardií (tzv. sekundární prevence). O implantaci ICD jako primární prevenci náhlé arytmiické srdeční smrti rozhoduje kardiolog na základě odhadu rizika. U některých nemocných se biventrikulární stimulace a ICD kombinuje.

### Seznam použitých zkratk

ACE	angiotenzin-konvertující enzym
ARB	blokátor receptorů AT <sub>1</sub> pro angiotenzin II
BNP	natriuretický peptid typu B
EF	ejekční frakce
EKG	elektrokardiogram

HFPEF	srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction)
HFREF	srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction)
CHSS	chronické srdeční selhání
ICD	implantace kardioverteru/defibrilátoru
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
KTI	kardiorakální index
MR	mineralokortikoidní receptor
NT-proBNP	aminoterminální konec prohormonu BNP
OTS	ortotopická transplantace srdce
RTG	rentgenogram

### Literatura

1. **McMurray JV, Adamopoulos S, Anker S, et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–1847.
2. **Hradec J, Vítovec J, Špinar J.** Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání – 2012. Přípraven Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2013; 55: 33–48; event. Cor et Vasa 2013; 55: e25–e40.
3. **Gregorová Z, Meluzín J, Špinarová L.** Co je nového v srdečním selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory za posledních 5 let? Vnitř Lék 2014; 60: 586–594.
4. **Hradec J.** Diagnóza psaná klínovým písmem – editorial. Vnitř Lék 2014; 60: 553–554.
5. **Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al.** Trends in prevalence and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251–259.
6. **Komajda M, Lam CSP.** Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. Eur Heart J 2014; 35: 1022–1032.
7. **McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al.** Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350: 829–833.
8. **Cleland CHF, Tendera M, Adamus J, et al.** The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 27: 2338–2345.
9. **Yusuf S, Pfeffer MA, Svedberg K, et al.** Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM – Preserved trial. Lancet 2003; 362: 777–781.
10. **Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al.** Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008; 359: 2456–2467.
11. **Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al.** Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA 2013; 309: 781–791.
12. **Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.** Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014; 370: 1383–1392.
13. **Krupička J, Janota T, Hradec J.** Natriuretické peptidy u srdečního selhání. Cor Vasa 2013; 55: 470–476.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC**  
 III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
 U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2  
 e-mail: jhradec@vfn.cz

# Studie PARADIGM-HF – změna paradigmatu v léčbě chronického srdečního selhání?

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004.

Jan Bělohávek

Národní koordinátor studie PARADIGM-HF v České republice

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 269–271

## SOUHRN

Chronické srdeční selhání je zásadním problémem současné kardiologie. Přesto v posledních letech nedošlo k žádné zásadní změně v terapeutických postupech. V tomto smyslu jsou první výsledky studií s tzv. ARNI (angiotenzin-receptor neprilysin inhibitory) velmi nadějně. Duální inhibice AT<sub>1</sub> receptorů a neprilysinu blokuje osu renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) a zároveň podporuje přirozený vazodilatační a diuretický efekt natriuretických peptidů. Rozsáhlá prospektivní randomizovaná multicentrická studie PARADIGM-HF u více jak 8000 nemocných se stabilizovaným chronickým srdečním selháním se systolickou dysfunkcí LK (EF LK ≤ 40 %, posléze ≤ 35 %), většinou ve funkční třídě NYHA II–III a s elevací BNP/NT-proBNP prokázala 20% snížení primárního endpointu (kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání) ve sku-

pině léčené ARNI (lék LCZ696 neboli sacubitril – valsartan). Příznivý efekt ARNI byl konzistentní i pro celkovou a kardiální mortalitu, pro hospitalizace pro srdeční selhání a v řadě dalších podskupinových analýz, včetně kvality života. Léčba byla bezpečná, typickým nežádoucím účinkem byla hypotenze, která nicméně nevedla ke zvýšené nutnosti přerušení léčby. Možnost duální inhibice RAS a neprilysinu se tak možná po dlouhé době stane první zásadnější změnou „paradigmatu“ v léčbě stabilizovaného chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory. Česká republika významným způsobem přispěla k úspěšnému uskutečnění studie PARADIGM-HF a všem aktivním centrům patří velký dík a uznání za vysoce kvalitně odvedenou práci.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**chronické srdeční selhání – neprilysin – angiotenzin-receptor inhibitory**

## SUMMARY

### Bělohávek J. Study PARADIGM-HF – a paradigm shift in the treatment of chronic heart failure

Chronic heart failure is a crucial problem of current cardiology. Despite that, no major development has occurred in the therapy in recent years. In this regard, first results of studies with ARNI inhibitors (angiotensin-receptor neprilysin inhibitors) may be considered hopeful. Dual inhibition of AT<sub>1</sub> receptors and neprilysin blocks renin-angiotensin-aldosterone (RAS) axis and concurrently supports natural vasodilatory and diuretic effect of natriuretic peptides. Large-scale prospective randomized multicenter trial PARADIGM-HF with more than 8000 individuals with systolic dysfunction (LV EF ≤ 40%, later ≤ 35%), mostly in functional class NYHA II–III with elevated BNP/NT-proBNP has shown 20% decrease in primary endpoint (cardio-

vascular death or hospitalization for heart failure) in a group treated by ARNI (LCZ696; sacubitril – valsartan). Beneficial effect of ARNI was consistent also for total and cardiovascular mortality, for hospitalization for heart failure and in other pre-specified subgroup analyses, including quality of life. The treatment was safe, typical adverse event was hypotension, however without a need to interrupt the treatment. Dual RAS and neprilysin inhibition might thus after long time become a change in stable chronic heart failure with systolic dysfunction treatment „paradigm“. Czech Republic significantly contributed to this study and all study sites should be congratulated and thanked for their high-quality work provided.

## KEYWORDS

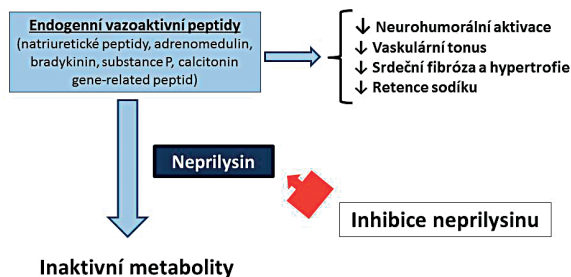
**chronic heart failure – neprilysin – angiotensin-receptor inhibitors**

## ÚVOD

Chronické srdeční selhání je závažné onemocnění a nepochybně ho lze považovat za pandemii současné kardiologie. Přes aktivní výzkum v rámci farmakologické i nefarmakologické léčby srdečního selhání nedošlo v posledních letech k žádné zásadní změně v terapeutických postupech. Navíc se ukázalo, že obě základní formy chronického srdečního selhání, a to se zachovalou i se sníženou ejekční frakcí levé komory (HF PEF – heart failure with preserved ejection fraction, HF REF – heart failure with reduced ejection fraction), mají obdobně vysokou mortalitu, přestože se jedná o do značné míry odlišné klinické jednotky. Základem současné léčby jsou režimová opatření v kombinaci s několika skupinami farmak, které příznivě ovlivňují jak prognózu nemocných se srdečním selháním (betablokátory, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, antagonisté mineralokortikoidních receptorů), tak pomáhají kontrolovat symptomy kongesce (diuretika). U dalších farmak, jako jsou ivabradin, digoxin a izosorbid dinitrát, již jejich příznivý efekt na prognózu tak jednoznačný není. Specifické role pak u nemocných s chronickým srdečním selháním hrají některé přístrojové metody, především resynchronizační léčba biventrikulární stimulací a implantabilní kardiovertery-defibrilátory. Přes všechny uvedené léčebné intervence zůstává ale chronické srdeční selhání spojeno se značnou mortalitou i morbiditou. Nové léčebné postupy, které by osud nemocných se srdečním selháním příznivě ovlivnily, jsou tak vysoce žádané.

V tomto smyslu jsou první výsledky s novou lékovou skupinou, tzv. ARNI (angiotenzin-receptor neprilysin inhibitory) velmi nadějně. Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik endogenních vazoaktivních peptidů, tj. natriuretické peptidy, bradykinin a adrenomedulin. Inhibice neprilysinu vede ke zvýšení těchto substancí, což blokuje přehnanou neurohumorální aktivaci působící vazokonstrikci, retenci sodíku a patologickou remodelací (obr. 1).

Inhibice neprilysinu potencuje účinek vazoaktivních peptidů, které potlačují maladaptivní mechanismy u chronického srdečního selhání



Obr. 1 Schematické zobrazení účinku inhibitoru neprilysinu

Duální inhibice AT<sub>1</sub> receptorů a neprilysinu blokuje osu renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) a zároveň podporuje přirozený vazodilatační a diuretický efekt natriuretických peptidů. První látkou, která v sobě spojuje inhibiči AT<sub>1</sub> receptorů a neprilysinu, je LCZ696, skládající se z inhibitoru neprilysinu sacubitrilu a valsartanu. Kombinace inhibitoru

neprilysinu s ACE inhibitorem ve formě omapatrilátu v minulosti vedla ke zvýšenému výskytu závažného nežádoucího účinku, angioedému, proto byl v léku LCZ696 sakubitril zkombinován s valsartanem, což by riziko angioedému mělo minimalizovat.

## STUDIE PARADIGM-HF

První rozsáhlou prospektivní randomizovanou multicentrickou studii, která hodnotí přínos ARNI vs. enalaprilu u pacientů se stabilizovaným chronickým srdečním selháním se systolickou dysfunkcí LK, je studie PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure). A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared with enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic HF and reduced ejection fraction).

Tato studie probíhala ve třech fázích: screening, jednoduše zaslepená vstupní (tzv. run-in) perioda, během které byli všichni účastníci studie léčeni nejprve enalapilem, poté LCZ696, aby bylo jisté, že oba léky tolerují bez závažných nežádoucích příhod a v účinných cílových dávkách. Třetí fází pak byla dvojitě zaslepená perioda. Všichni pacienti museli splňovat následující vstupní kritéria: věk nad 18 let, stabilizované chronické srdeční selhání, ejekční frakci levé komory  $\leq 40\%$ , což bylo záhy po zahájení studie upraveno amendmentem na  $\leq 35\%$ , dále zvýšení plazmatické hladiny BNP ( $\geq 150$  pg/ml), nebo NT-proBNP ( $\geq 600$  pg/ml), nebo pokud byli v předchozích 12 měsících hospitalizováni pro srdeční selhání, pak stačilo BNP  $\geq 100$  pg/ml nebo NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml. Účastníci studie museli být před začátkem léčeni nejméně 4 týdny stabilními dávkami ACE inhibitorů nebo sartanů v ekvivalentu 10 mg enalaprilu společně s beta-blokátory. Mezi hlavní vyřazovací kritéria patřila hypotenze, renální insuficience, hyperkalemie a anamnéza angioedému nebo jiných významných nežádoucích účinků při léčbě ACE inhibitory nebo sartany.

V průběhu run-in periody byli pacienti léčeni nejprve 2 týdny enalapilem v dávce  $2 \times 5$ , resp.  $2 \times 10$  mg a následně 4-6 týdnů  $2 \times 100$ , resp.  $2 \times 200$  mg LCZ696. V dávce 200 mg LCZ696 je obsažen ekvivalent dávky 160 mg valsartanu. Teprve pokud nemocní úspěšně absolvovali run-in fázi, byli randomizováni v poměru 1 : 1 na dvojitě zaslepenou léčbu enalapilem ( $2 \times 10$  mg denně) nebo LCZ696 200 mg 2krát denně. Pacienti byli iniciálně ambulantně kontrolováni po 2 týdnech, poté po 4 měsících.

## HLAVNÍ CÍL STUDIE

Předem byl stanoven jako společný výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo výskyt hospitalizace pro srdeční selhání. Sekundární cíle tvořilo úmrtí z jakékoli příčiny, změna v kvalitě života hodnocená Kansaským kardiomyopatickým dotazníkem a bezpečnostní cíle, výskyt fibrilace síní a zhoršení renálních funkcí.

## HLAVNÍ VÝSLEDKY STUDIE

Od prosince 2009 do listopadu 2012 vstoupilo ve 47 zemích 10 521 pacientů do run-in fáze. Z nich bylo nakonec randomizováno do zaslepené části studie celkem 8399 nemocných, 4187 do větve s LCZ696 a 4212 do větve s enalapilem. Obě

Cíl, n %	LZC696 (n = 4187)	Enalapril (n = 4212)	Hazard ratio (95% = CI)	p-value
<b>primární společný cíl</b>				
úmrť z kardiovaskulárních příčin nebo první hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání	914 (21,8)	1117 (26,5)	0,80 (0,73–0,87)	< 0,001
<b>jednotlivé složky primárního společného cíle</b>				
úmrť z kardiovaskulárních příčin	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71–0,89)	< 0,001
hospitalizace pro srdeční selhání	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71–0,89)	< 0,001

NNT (number needed to treat) k prevenci:

- jednoho primárního outcome: 21
- jednoho kardiovaskulárního úmrtí: 32

**Obr. 2** Schematické zobrazení výskytu primárního cíle studie a jeho součástí. V dolní části je naznačen počet pacientů, které je nutné léčit, aby došlo k prevenci jednoho společného cíle a jednoho kardiovaskulárního úmrtí.

skupiny se nelišily v základních charakteristikách a byly léčeny léky doporučenými v mezinárodních guidelineech pro léčbu chronického srdečního selhání. Studijní lék musel být vysazen u 17,8 % pacientů ve větvi s LZC696 a u 19,8 % pacientů léčených enalaprilem,  $p = 0,02$ . Průměrné léčebné dávky, kterých pacienti dosáhli při posledních kontrolách, byly 375 mg pro LZC696 a 18,9 mg pro enalapril. Pacienti byli sledováni v průměru 27 měsíců.

Hlavní výsledky studie shrnuje obrázek 2, rozdíl ve prospěch LZC696 byl patrný již záhy v průběhu studie a při všech interim analýzách. Výskyt kombinovaného cíle činil 21,8 vs. 26,5 %, kardiovaskulárního úmrtí 13,3 vs. 16,5 % a hospitalizace pro srdeční selhání 12,8 vs. 15,6 % ve prospěch LZC696. Všechny tyto rozdíly byly vysoce statisticky významné.

Významný rozdíl byl patrný i ve výskytu úmrtí ze všech příčin (17 vs. 19,8 %, LZC696 vs. enalapril,  $p < 0,001$ ), v ovlivnění kvality života a příznivý vliv LZC696 byl konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách. Léčba byla bezpečná, typickým nežádoucím účinkem byla hypotenze, která nicméně nevedla ke zvýšené nutnosti přerušit léčbu.

Je vhodné zmínit, že vysoce příznivý vliv léčby LZC696, tedy redukce kardiovaskulární mortality o 20 %, redukce rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 21 % a snížení celkové mortality o 16 % oproti ACE inhibitoru enalaprilu, byl ve studii PARADIGM-HF prokázán u skupiny nemocných léčených všemi ostatními léky, které zlepšují prognózu pacientů s chronickým srdečním selháním (tedy betablokátorů a inhibitorů mineralokortikoidních receptorů) a symptomatickou léčbu (diuretiky) a že pacienti dosáhli velmi vysokých cílových dávek studijních léků, tedy efekt je klinicky relevantní. Příznivý efekt léčby LZC696 byl tak výrazný, že byla studie předčasně ukončena, což není obvyklé.

Shrneme-li tedy výsledky studie PARADIGM-HF, lze konstatovat, že duální inhibice s pomocí nové lékové skupiny ARNI se tak možná po dlouhé době stane první zásadnější změnou „paradigmatu“ v léčbě stabilizovaného chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory. Česká republika významným způsobem přispěla k úspěšnému uskutečnění studie PARADIGM-HF, ve 25 centrech bylo zařazeno celkem 212 pacientů. Všem aktivním centrům patří velký dík a uznání za vysoce kvalitně odvedenou práci.

#### Seznam použitých zkratk

ARNI	angiotenzin-receptor neprilysin inhibitory
BNP	natriuretický peptid typu B
EF	ejekční frakce
HFPEF	SS se zachovanou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction)
HFREF	SS se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction)
LK	levá komora
NT-proBNP	aminoterminální konec prohormonu BNP
RAS	renin-angiotenzin-aldosteron

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**doc. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.**  
II. interní klinika kardiologie a angiologie  
1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2  
e-mail: jan.belohlavek@vfn.cz

VÍCE NEŽ 6 LET  
ZKUŠENOSTÍ  
S LÉČBOU<sup>5</sup>

# Eucreas<sup>®</sup>

vildagliptin/metformin

SILNÝ PARTNER,  
KDYŽ MONOTERAPIE  
METFORMINEM NESTACÍ<sup>1,2</sup>

- Fixní kombinace DPP4 – inhibitoru s metforminem<sup>1</sup>
- Možnost kombinace s SU nebo inzulinem<sup>1</sup>
- Pro lepší compliance Vašich pacientů<sup>3,4</sup>
- Pro život s diabetem 2. typu<sup>1,2</sup>

#### Zkrácená informace. EUCREAS<sup>®</sup> 50 mg/850 mg potahované tablety, EUCREAS<sup>®</sup> 50 mg/1000 mg potahované tablety

**Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg vildagliptinu a 850 mg nebo 1000 mg metformini hydrochloridum (odpovídá 660 mg nebo 780 mg metforminu). **Indikace:** Eucreas je indikován k léčbě diabetes mellitus typu 2 u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní úpravy glykémie maximální tolerovanou dávkou perorálně podávaného samotného metforminu (MET), nebo kteří již byli léčeni kombinací samostatně podávaných tablet vildagliptinu a MET. Dále je Eucreas indikován v kombinaci se sulfonylureou (SU) (tj. k trojkombinační léčbě) jako doplněk diety a cvičení u dospělých pacientů, jejichž diabetes není odpovídajícím způsobem kontrolován MET a SU a také v trojkombinační léčbě s inzulinem, jako doplněk diety a cvičení ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly glykémie stabilní dávkou inzulinu a samotným MET. **Dávkování:** Dávkování antidiabetické léčby by mělo být individualizováno na základě pacientova stávajícího režimu, účinnosti a snášenlivosti, přičemž nesmí být překročena maximální doporučená denní dávka 100 mg vildagliptinu. Léčba může být zahájena buď tabletou o síle 50 mg/850 mg nebo 50 mg/1000 mg podávanou 2x denně, jednu tabletu ráno a druhou večer. Užívání Eucreasu s jídlem nebo hned po jídle může snížit výskyt gastrointestinálních příznaků souvisejících s MET. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, diabetická ketoacidóza nebo diabetické prekoma, renální selhání nebo porucha funkce ledvin, akutní stavy s možností změny funkce ledvin (jako dehydratace, závažná infekce, šok, intravaskulární aplikace jedovatých kontrastních látek), akutní nebo chronické onemocnění, které může být příčinou tkáňové hypoxie (jako srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok), zhoršená funkce jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus, kojení. **Zvláštní upozornění/opatření:** Eucreas nemá být podáván u pacientů s diabetem 1. typu. Riziko laktátové acidózy zejména u diabetiků se závažným selháním ledvin. Sledování koncentrace kreatininu v séru nejméně 1x za rok u pacientů s normální funkcí ledvin, nejméně 2-4x za rok u pacientů s hladinami sérového kreatininu na horní hranici normálních hodnot a u starších pacientů. Opatrnost je nutná, pokud může dojít ke zhoršení funkce ledvin (např. při zahájení antihypertenzní nebo diuretické léčby, nebo při zahájení léčby přípravky NSA). Eucreas se nedoporučuje u pacientů se zhoršenou funkcí jater, včetně pacientů, kteří mají zvýšené hodnoty ALT nebo AST > 3x nad ULN před zahájením léčby. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby, v 1. roce léčby každé tři měsíce a pak pravidelně. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo 3x > ULN, při zloucení nebo jiných příznacích jaterního poškození, doporučuje se léčbu ukončit. Po vysazení Eucreasu a normalizaci jaterních testů nesmí být léčba znovu zahájena. Je doporučena pravidelná kontrola a sledování kožních obtíží, jako je tvorba puchýřů nebo vředů. Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Při podezření na pankreatitidu je třeba vildagliptin vysadit; pokud je potvrzena akutní pankreatitida, léčba vildagliptinem nemá být znovu zahájena. U pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze je třeba dbát opatrnosti. U pacientů užívajících vildagliptin v kombinaci se SU by měla být zvažována nižší dávka SU, aby se snížilo riziko hypoglykémie. U plánovaných operací při i.v. aplikaci jedovatých kontrastních látek se léčba přerušuje na 48 hod před i po zákroku. Nedoporučuje se podávání dětem a dospívajícím, v průběhu těhotenství a starším pacientům se sníženou funkcí ledvin. **Interakce:** Vildagliptin: klinicky nerelevantní s jinými perorálními antidiabetiky (glibenklamid, pioglitazon, metformin), amlodipinem, digoxinem, ramiprilem, simvastatinem, valsartanem nebo warfarinem. Hypoglykemický účinek může být snížen při současném užívání thiazidů, kortikosteroidů, thyroïdálních přípravků a sympatomimetik. Metformin: Je nutné vyvarovat se konzumace alkoholu a léčivých přípravků s alkoholem. Opatrnost je třeba u kationaktivních látek (např. cimetidin), při i.v. aplikaci jedovatých kontrastních látek, glukokortikoidů, beta-2-agonistů, diuretik a ACE inhibitorů. **Nežádoucí účinky:** Vildagliptin s MET: časté: hypoglykémie, třes, bolesti hlavy, závratě, nauzea. Vildagliptin s MET a SU: časté: hypoglykémie, závratě, třes, hyperhidróza, asténiie. Vildagliptin s inzulinem: časté: snížení glukózy v krvi, bolesti hlavy, zimnice, nauzea, gastroezofageální refluxní choroba. Monoterapie vildagliptinem: časté: závratě. Monoterapie metforminem: velmi časté: nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Během postmarketingového sledování byly hlášeny následující další nežádoucí účinky (frekvence není známa): kopřivka, pankreatitida, bulózní nebo exfoliativní kožní léze, "myalgie". **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu (blistru), aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Dostupné velikosti balení:** 60 potahovaných tablet. **Reg. č.:** 50/850 mg: EU/1/07/425/003, 50/1000 mg: EU/1/07/425/009. **Datum registrace:** 14.11.2007. **Datum poslední revize textu SPC:** 21.5.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

\* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

cz 09050506/09/09/2015

**REFERENCE:** 1. SPC Eucreas 21.5.2015. 2. Bosi E et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007; 30:890–895. 3. Melikian C, White T.J, Vanderplas A et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002; 24(3): 460–467. 4. He YL et al. Bioequivalence of vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and a free combination of vildagliptin and metformin in healthy subjects. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 May; 46(5):259–67. 5. Rozhodnutí SUKL o stanovení výše a podmínek úhrady. 11.5.2009.

Novartis s. r. o., Pharma  
Gemini, budova B,  
Na Pankráči 1724/129, 140 00 Praha 4  
tel.: 225 775 111, fax: 225 775 222  
www.novartis.cz

 **NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS



# Nekardiální plicní edém, syndrom akutní dechové tísně

Hana Skalická, Jan Bělohávek

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 273–279

## SOUHRN

Nekardiální plicní edém je klinický stav projevující se rychle progredující dechovou tísní vedoucí bez terapie k těžké respirační insuficienci a následně multiorgánovému selhání. Patofyziologickým základem je změna tlakových gradientů v plicních kapilárách, porucha permeability alveolokapilární membrány v plicních sklípcích, porucha lymfatické drenáže. Na rozdíl od kardiálního plicního edému chybí srdeční onemocnění jako příčina postižení a nedochází ke změně tlaku v zaklínění (< 18 mm Hg). Etiologický podklad je rozmanitý a zahrnuje více klinicko-patologických jednotek. Diagnostika a hodnocení jsou obvykle velmi složité vzhledem k rychle se zhoršujícímu klinickému nálezu. Rozhodný, rychlý a komplexní přístup s využitím všech dostupných

invazivních i neinvazivních metod je nezbytný. Základem terapie jsou různé typy ventilační podpory s cílem dosažení adekvátní oxygenace, dále na zvládnutí případné hemodynamické nestability, a na dalších specifických postupech. Vždy je nutné mít na paměti, že se jedná o vysoce závažný stav zatížený vysokou mortalitou s nutností rychlého a efektivního přístupu, nejlépe na specializovaném pracovišti.

## KLÍČOVÁ SLOVA

nekardiální plicní edém – syndrom akutní dechové tísně – protektivní ventilace – venovenózní extrakorporální mimotělní podpora

## SUMMARY

**Skalická H, Bělohávek J. Non-cardiogenic pulmonary edema, acute respiratory distress syndrome**

Non-cardiogenic pulmonary edema is a clinical syndrome manifested by rapidly progressive respiratory distress leading, without therapy, to severe respiratory insufficiency and subsequent multiorgan failure. The pathophysiological causes are: the change in the pressure gradients in the pulmonary capillaries, the impaired membrane permeability of the alveolocapillary in the lungs, and impaired lymphatic drainage. Unlike in cardiogenic pulmonary edema, cardiac disease is not a cause, and there is no increase in wedge pressure (< 18 mm Hg). The aetiological base is diverse and includes more clinical pathological factors. The diagnosis and evaluation are usually very

difficult due to the rapidly deteriorating clinical condition of the patients. A decisive, quick and comprehensive approach, using all available invasive and non-invasive methods is necessary. The basic steps of treatment are: the use of different types of ventilatory support in order to achieve adequate oxygenation, dealing with possible hemodynamic instability, and, when needed, other specific procedures. It is always important to keep in mind that this is a very serious condition with a high mortality rate. And there is a need for fast and efficient access to the best specialized clinic.

## KEYWORDS

non-cardiogenic pulmonary edema – acute respiratory distress syndrome – protective ventilatory support – extracorporeal membrane oxygenation

## ÚVOD

Plicní edém je z patofyziologického hlediska charakterizován nadbytkem extravaskulární tekutiny v plicích, resp. v plicním intersticiu a v plicních alveolech. Tento stav vzniká nerovnováhou Starlingových sil (zvýšení plicního kapilárního tlaku, snížení onkotického tlaku plazmy, snížení intersticiálního tlaku), zvýšenou permeabilitou alveolokapilární membrány či sníženou lymfatickou drenáží (1). Nejčastěji se setkáváme s pojmem kardiální plicní edém. Tento typ edému je definovaný jako plicní edém na podkladě kardiálního onemocnění, při kterém dochází k vzestupu tlaku v levostranných srdečních oddílech a přeneseně tak v plicních žilách, resp. v tzv. „zaklínění“ nad 18 mm Hg. Tento pojem je odvozen z hodnoty měřené při pravostranné katetrizaci

pomocí dříve v intenzivní péči hojně využívaného plicnicového (Swanova-Ganzova) katétru, někdy se používá i pojem pulmonary artery occlusion pressure (PAOP). Nekardiální plicní edém (NPE) nemá vlastní jasnou, jednoduchou a výstižnou definici. Zjednodušeně lze říci, že o NPE jde tehdy, jedná-li se o plicní edém, který nevznikl na základě srdečního onemocnění. Vzniká na podkladě velmi různorodých faktorů (podrobněji uvedeno dále). Diagnostika a nalezení etiologického podkladu, včetně rozlišení patofyziologie vzniku a charakteru edému je klíčovým bodem k dalšímu managementu onemocnění (2).

Zmiňujeme nejčastější typy NPE, se kterými se můžeme v klinické praxi setkat. Vzhledem k četnosti výskytu, vývoji postupů a překryvu diagnostiky a terapie, budou další části především věnovány problematice řešení a terapii ARDS

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

(acute respiratory distress syndrome), typické a nejčastější formě NPE.

Incidence nekardiálního plicního edému není přesně v literatuře verifikovaná. Lze ji tudíž pouze aproximovat k incidenci ARDS. Je udávána v rozmezí od 1 do 79/100 000 obyvatel (3, 4), což v České republice představuje přibližně 800 případů na 1 rok. Nejčastější příčinou je septický šok (38 %), mezi další příčiny se řadí aspirace (30 %), diseminovaná intravaskulární koagulopatie (22 %), plicní kontuze (17 %) a pneumonie (12 %).

U hodnocení mortality NPE je obdobný problém jako u incidence. Mortalita se navíc pohybuje ve velmi širokém rozpětí od 40 do 75 %. V posledních cca 5 letech se snížila především ve specializovaných centrech na 32–45 %. Důvodem je mimo jiné i dostupnost nových metod, např. extrakorporální membránové oxygenace, ECMO, což je přístrojová mimotělní podpora oběhových a respiračních funkcí. Z dlouhodobého sledování je relativně příznivý fakt, že pokud pacient stav přežije, má za 1 rok až 50% šanci návratu do plného pracovního procesu (CESAR trial) (5).

### ETIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE

Etiologie NPE je velmi rozmanitá úzce souvisí s patofyziologickým podkladem onemocnění. Nejčastější typy jsou uvedeny přehledně v tabulce 1.

**Tab. 1** Shrnutí etiologických faktorů podílejících se na vzniku nekardiálního plicního edému

Etiologie	
změna perfuze a reperfuze	plicní resekce, reokluze plicní tepny, po endarterektomii plicnice, masivní plicní embolie
hyperhydratace	uremická plíce, iatrogeně
hypoproteinemie a pokles onkotického tlaku	kombinovaný stav – onkologická a hematologická onemocnění, jaterní a renální choroby
pokles intersticiálního tlaku	reexpanze kolabované plíce, obstrukce horních cest dýchacích
nedostatečná lymfatická drenáž	po transplantaci plic, karcinomatózní lymfangoitida, fibrotizující lymfangitida
neurogení plicní edém	vzestup intrakraniálního tlaku (CMP, epilepsie – grand mal, trauma)
vysokohorský plicní edém	nadmořská výška nad 3000 m n. m., individuální predispozice
plicní edém způsobený medikací	narkotika, salicyláty, tokolytika, inhalace plynů, radiokontrastní látky, chemoterapie (cytarabin, interleukin-2), blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem)
eklampsie	těhotenství v kombinacemi s komorbiditami a komplikacemi
permeabilní plicní edém (ARDS)	sepsis, aspirace, tonutí, pneumonie, DIC, plicní kontuze

Mezi faktory vyvolávající NPE řadíme plicní edém vzniklý na podkladě zvýšené perfuze nebo reperfuze. Stav je navozen změnou, resp. vzestupem regionálního plicního průtoku a zvýšením tlaků (ovlivnění hydrostatických a onkotických sil Starlingovy rovnice) při rozšíření plicního řečiště o další dříve uzavřené kapiláry. Tento stav může být navozen například po velké plicní resekci, endarterektomii plicnice pro tromboembolickou plicní hypertenzi, dilataci periferní stenózy plicní tepny či masivní plicní embolii s nadměrnou perfuzí v neembolizovaných oblastech při nepoměru ventilace a perfuze (V/Q mismatch).

Dalším vyvolávajícím faktorem NPE může být hyperhydratace. K NPE v tomto případě dochází tehdy, jestliže se zvýší objem cirkulující krve nad kritickou mez vedoucí následně k vysokým kapilárním tlakům v plicním řečišti. Nejčastěji se s tímto typem edému setkáváme u nemocných s renálním selháváním (tzv. uremická plíce), typicky jde i o iatrogenní stav při nadměrném zatížení intravenózními infuzemi (6).

Nebo se může jednat o pokles plazmatického onkotického tlaku, obvykle při hypoproteinemii a s tím související nadměrné transsudaci tekutiny přes alveolokapilární membránu na základě změny rozložení tlakových gradientů. Většinou, ale pro plné rozvinutí NPE musí být přítomen ještě další přidružený faktor (zvýšení plicního kapilárního tlaku, zvýšení kapilární permeability).

NPE může být dále vyvolaný např. poklesem intersticiálního tlaku (7). V tomto případě hraje důležitou roli vliv subatmosférického intrapleurálního tlaku na plicní intersticiium a pokles perivazálních tlaků v plicním kapilárním řečišti. Se stavem se lze setkat např. při reexpanzi kolabované plíce (např. po drenáži děletrvajícího pneumothoraxu), popř. obstrukci horních dýchacích cest (8). V řadě případů u tohoto NPE je patrný rychlý nástup, ale i rychlá odezva po odstranění příčiny.

Jiným typem NPE je edém vzniklý nedostatečnou lymfatickou drenáží, typicky obstrukcí ductus thoracicus. Pro vznik tohoto typu edému je také zapotřebí další spolupůsobící faktor. Do souvislosti se udává např. mírné zvýšení tlaku v levé síni, nadměrná hyperhydratace či transfúzní terapie. Většinou vzniká při závažných komorbiditách (karcinomatózní lymfangoitida, fibrotizující lymfangitida, po transplantaci plic apod.).

Dalším typem je neurogení plicní edém (9). Vzniká na základě zvýšení intrakraniálního tlaku (poranění hlavy, záchvat epilepsie typu *grand mal*, cerebrovaskulární příhody, hyponatremická encefalopatie). Má poměrně rychlý nástup. Patofyziologický podklad není dosud jednoznačně vysvětlen. Předpokládá se, že stav je ovlivněn výraznou stimulací centrálních alfa-adrenergních receptorů, což vede ke generalizované vazokonstrikci a centralizaci oběhu. Stoupá systémová i plicní vaskulární rezistence, cévy se stávají tužšími a při zvýšeném objemu (vliv katecholaminů a další endokrinní stimulace) dochází ke zvýšení tlaků v plicích.

Mezi další typy NPE se řadí polékový NPE, dále vysokohorská nemoc, popř. plicní edém při eklampsii, po anestezii či operačních výkonech. S polékovým NPE se můžeme setkat při předávkování narkotiky (10), otravě salicyláty, tokolytiky, kontrastní látkou (11), po otravě inhalačně dráždivými plyny – amoniak, chlorovodík, sirovodík, slzný plyn. Není přesně jasný patofyziologický podklad, nicméně předpokládá se vliv přímého poškození alveolokapilární membrány. Problematika vysokohorské choroby byla publikována v řadě prací (12). Jedná se o komplexní proces související

s řadou dalších hormonálních změn při pobytu ve výškách nad 3000 m. n. m. u neaklimatizovaných jedinců s velkou interindividuální variabilitou. Tento typ NPE je vyvolaný hypoxií, daný pravděpodobně nerovnoměrnou vazokonstrikcí a tomu neadekvátní perfuzí. Děj je většinou reverzibilní s nutností návratu do nižších výšek a oxygeneroterapií.

### SYNDROM AKUTNÍ DECHOVÉ TÍSNĚ (ARDS)

ARDS je vzhledem k četnosti výskytu a závažnosti nejdůležitějším typem NPE. V řadě zahraničních zdrojů je dokonce ARDS brán v užším smyslu jako nekardiální plicní edém. Tyto stavy se v mnoha vyvolávajících příčinách a projevech překrývají. ARDS je definované podle Berlínské definice z roku 2012 (13) jako typ akutního, difuzního, zánětlivého poškození plic, které vede ke zvýšení plicní vaskulární permeability, zvýšení hmotnosti plic, ztrátě vzdušnosti s hypoxemií, s rentgenovým nálezem opacit v obou křídlech vzniklých do 7 dní od inzultu. Morfologicky se jedná o nález difuzního alveolárního poškození (edém, zánět, hyalinní blanky nebo krvácení). Na základě vyvolávajících faktorů a stavů, za jakých k rozvinutí plicního edému došlo, rozlišujeme dva typy postižení: primární a sekundární (tab. 2).

Tab. 2 Rozdělení ARDS dle etiologie

1. přímé plicní postižení (primární ARDS)
aspirace
rozsáhlá pneumonie
tonutí
inhalace toxických plynů
kontuze plic
reperfuzní poranění hrudníku po transplantaci plic
embolie vzduchová, tuková, plodovou vodou
2. nepřímé plicní postižení (sekundární ARDS)
seps, SIRS, šokové stavy, akutní pankreatitida
těžké trauma, rozsáhlé popáleniny
polytransfuze
mimotělní oběh

SIRS – systemic inflammatory response syndrome

Klasifikace ARDS je hodnocena poměrem parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi a frakce kyslíku ( $P_aO_2/FiO_2$ ) na lehkou, středně těžkou a těžkou formu (tab. 3).

Tab. 3 Klasifikace ARDS podle poměru  $P_aO_2/FiO_2$  (mm Hg/frakce kyslíku vyjádřená v rozmezí 0-1)

Stupně	$P_aO_2/FiO_2$
lehká	300-200
středně těžká	200-100
těžká	≤ 100

Tíži postižení hodnotíme dále pomocí tzv. Murrayho skóre (tab. 4). Hodnotí se zde čtyři parametry:

Tab. 4 Hodnocení tíže závažnosti postižení pomocí Murrayho skóre

Murrayho skóre	0	1	2	3	4
$P_aO_2/FiO_2$ na 100% $O_2$ (kPa)	≥ 40	30-40	23-30	13-23	≤ 13
RTG nález (počet postižených kvadrantů)	norma	1	2	3	4
PEEP (cm $H_2O$ )	≤ 5	6-8	9-11	12-14	≥ 15
Compliance plicní (ml/cm $H_2O$ )	≥ 80	60-79	40-59	20-39	≤ 19

1. poměr  $P_aO_2/FiO_2$ ,
2. radiologický nález počtu postižených kvadrantů plic,
3. plicní compliance (poddajnost),
4. výše dosaženého PEEP (positive end-expiratory pressure).

Celkový počet bodů se vydělí 4. Například pacient s  $P_aO_2$  60 mm Hg, na 100% kyslíku, s difuzními infiltráty v obou dolních plicních polích, s PEEP 12 cm  $H_2O$  a při compliance 19 ml/cm  $H_2O$  má součet bodů  $4 + 2 + 3 + 4 = 13$  a Murrayho skóre je 3,25. Pokud je hodnota Murrayho skóre rovnající se 0, znamená to, že pacient je bez známek ARDS, při 0,1-2,5 jsou patrné známky lehkého až středního postižení a nad 2,5 se jedná o postižení závažné.

### DIAGNOSTIKA

Vždy je nutný komplexní a rychlý postup. Vlastní provedení vyšetření, diagnostika a diferenciální diagnostika NPE (tab. 5) musí obsáhnout zhodnocení veškerých výsledků úzce specializovaným odborníkem v co nejširším úhlu pohledu (14).

V prvé řadě je potřeba pečlivě přistoupit k zhodnocení anamnézy a klinického nálezu. Klíčová je znalost proběhlého recentního traumatu, expozice inhalace plynů, abúzu drog, chronická, resp. recentní medikace (salicyláty, tokolytika), recentní krevní převody, stav po úrazu elektrickým proudem, stav po proběhlém či probíhajícím infekčním onemocnění s febriliemi, poruchy polykání, neurologické onemocnění). Je nutné zjistit potenciální kardiální anamnézu pacienta a hodnocení časového faktoru, resp. délky trvání onemocnění.

Další důležitý moment představuje radiodiagnostika. Primárně všichni pacienti s respirační insuficiencí by měli mít provedeny klasický zadopřední snímek hrudníku. V případě NPE je patrná normální velikost srdce a vaskulatury, dále zjišťujeme bilaterální infiltráty v dolních partiích, popř. difuzní edém a vzdušný bronchogram (obr. 1) (15).

V případech diagnostických nejasností, popř. při potřebě detailnějšího zhodnocení plicního postižení, zůstává zlatým standardem provedení počítačové tomografie hrudníku, resp. HRCT (high resolution computed tomography) (16). Můžeme zde najít klasický obraz ARDS, ze kterého vychází tzv. „baby lung koncept“ (17). Jedná se o nehomogenní

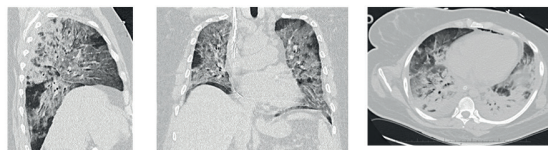
## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Tab. 5** Shrnutí základních diagnostických vyšetřovacích metodik v rámci hodnocení NPE a ARDS

<b>Anamnéza</b>	časový faktor, komorbidity, charakter vzniku stavu (úraz, epilepsie, inhalace...)
<b>Fyzikální nálezy</b>	tachypnoe, ortopnoe, asynchronní dýchání, kašel, febrilie, tachykardie, cyanóza, chrůpky, pískoty, vrzoty, známky vpichů po narkotikách, inhalace, popálení
<b>RTG hrudníku</b>	normální velikost srdce a vaskulatury, infiltráty v dolních partiích, popř. difúzní edém, vzdušný bronchogram
<b>HRCT hrudníku</b>	nehomogenní postižení plic (okrsky normálně, špatně a neprovzdušněného parenchymu a hyperinflatovaný parenchym)
<b>UZ plic</b>	B3 linie, negativní bronchogram, popř. konsolidace plic, pleurální výpotky
<b>Echokardiografie</b>	normální velikost srdce, normální systolická a diastolická funkce komor, dobrý srdeční výdej, bez závažnějších chlopenních vad, bez perikardiálního výpotku
<b>Laboratorní nálezy</b>	astrup arteriální, krevní obraz, koagulace, biochemie vč. BNP/NT-proBNP, toxikologie, sérologie
<b>Pravostranná katetrizace</b>	hodnocení hemodynamiky, PCW



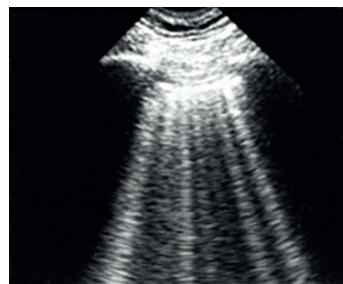
**Obr. 1** Zadopřední snímek hrudníku pacienta s ARDS



**Obr. 2** HRCT plic s nálezem ARDS (difúzní nehomogenní zastižení plicního parenchymu), těžké bilaterální postižení při H1N1 intersticiální pneumonii

postižení plic, při kterém můžeme na HRCT nálezu zastihnout současně normálně provzdušnělý plicní parenchym, špatně provzdušněný parenchym, neprovzdušnělý parenchym a parenchym hyperinflatovaný (obr. 2).

Další velmi přínosnou metodikou je plicní ultrazvuk (18–20). Jedná se metodiku relativně nově využívanou v této problematice a obecně více rozšířenou v akutní medicíně. Má výhodu



**Obr. 3** Plicní ultrazvuk u pacienta s plicním edémem s patrnými B3 vertikálními liniemi

ve snadné dostupnosti, neinvazivitě, relativní jednoduchosti a možnosti opakování bez zatěžování pacienta radiační zátěží a transportu. Při nálezu plicního edému je typická přítomnost tzv. B3 linií (obr. 3).

Echokardiografické vyšetření srdce má význam v rámci diferenciální diagnostiky. Umožňuje vyloučení kardiálního postižení, zhodnocení hemodynamiky

(srdeční výdej, volemií – dolní dutá žíla, průtoky v jaterních žilách, kolísání transmitrálního průtoku). Vzhledem k neinvazivitě je v posledních letech toto vyšetření preferováno oproti, popř. měření srdečního výdeje klasicky invazivní cestou, prováděné pomocí punkce centrální žíly (jugulární, subklaviální) a zavedením Swanova-Ganzova plicnicového katétru. Od invazivní monitorace tohoto charakteru se v posledních letech výrazně upouští, invazivní přístup je vyhrazen speciálním případům, je preferováno neinvazivní zhodnocení a monitorace hemodynamiky.

Laboratorní vyšetření má výhodu v jednoduchosti a umožňuje nám nejenom hodnocení aktuálního stavu pacienta, ale pomáhá i v rámci diferenciální diagnostiky. V prvé řadě se soustředíme na hodnocení tíže respirační insuficience (hypoxie, hyper- či hypokapnie), stavu vnitřního prostředí (pH, laktát) a tíže závažnosti – Murrayho skóre ( $P_aO_2/FiO_2$ , rentgen plic, PEEP, compliance). Nelze opomenout v rámci diferenciální diagnostiky ani hodnocení přítomnosti dalších koincidujících faktorů pomocí vyšetření krevního obrazu, koagulace, BNP (NT-proBNP), renální a jaterní parametry a zánětlivé parametry. Dle suspektní etiologie vycházející se zjištěných nálezů je možné provedení dalších cílených odběrů (sérologie, imunologie, bakteriologie atd.).

## TERAPIE

Terapie NPE je obvykle velmi komplikovaná s nejasným výsledkem (21). Klíčová je rychlá kauzální léčba, tedy ta, která se soustředí na odstranění vyvolávající příčiny (odstranění zdroje sepsé, stabilizace tkání postižených traumatem, obstrukce dýchacích cest apod.). Zásadní roli zde hraje časná

**Tab. 6** Terapeutický postup při NPE a ARDS

Cílem doporučených terapeutických postupů je:
1. podpora hemodynamiky, zajištění dostatečného srdečního výdeje
2. oxygenace tkání (současně redukovat toxicitu kyslíku), tzv. protektivní ventilační strategie
3. udržení rovnováhy tekutin (konzervativní přístup)
4. farmakoterapie (kortikoidy, surfaktant, prostaglandiny)
5. rescue postupy – pronace, HFOV, VV ECMO

VV ECMO – venovenózní extrakorporální mimotělní oběh, HFOV – vysokofrekvenční oscilační ventilace

diagnostika s navazující agresivní léčbou odpovídající extrémně rychlé progresi onemocnění (zásady terapie) (tab. 6).

V prvé řadě je tedy nutné myslet na zajištění základních životních funkcí, hemodynamickou stabilizaci k udržení srdečního výdeje (terapie vazopresory, ionotropiky).

V dalším kroku je nutná snaha o zabránění rozvoje či odstranění již vzniklé hypoxie a zlepšení oxygenace tkání, současně zajistit udržení bezpečnosti při léčbě kyslíkem. Primárně přistupujeme k oxygenoterapii pomocí nosní kanyly a masky, následně při nedostatečném efektu k neinvazivní přetlakové ventilaci. V případě pokračující progresie stavu je nutné zvážit zahájení umělé plicní ventilace (UPV) (22). V posledních letech je u NPE, resp. ARDS preferována protektivní ventilační strategie (23). Tento typ ventilace je využíván s cílem snížit riziko dalšího poškození plic. Ventilaci je třeba provádět nízkými dechovými objemy s hodnotami do 6–8 ml/kg, inspiračním tlakem pod 30 mm Hg (resp. 35 mm Hg), frakcí kyslíku ( $\text{FiO}_2$ ) pod 0,7, s PEEP (hodnota přetlaku, výdechového odporu v cm  $\text{H}_2\text{O}$ , positive end-expiratory pressure) 6–8 mm Hg (max. 10–15 mm Hg) a dechovou frekvencí pod 35/min. Při ventilaci u ARDS se snažíme o udržení permissivní hypoxie (není dosud definitivně určena hranice) a doporučené je i udržování permissivní hyperkapnie do parciálního tlaku  $\text{CO}_2$  ( $\text{pCO}_2$ ) 8,6 kPa se zachováním pH nad 7,2.

Důležitým bodem léčby je sledování tekutinové bilance (24, 25). Preferovaná je konzervativní strategie, představující tzv. restriktivní tekutinový režim s cílem udržení lehce negativní bilance s kontrolou centrálního žilního tlaku (kolem 4 mm Hg). Dochází tak ke zlepšení mobilizace intersticiálních tekutin (mobilizace probíhá pomaleji než u kardiálního plicního edému). Pozitivní kumulativní bilance (tedy bilance od přijetí pacienta do nemocnice) představuje nezávislý prediktor mortality a orgánové dysfunkce.

Efekt specifické farmakoterapie je nejasný a léčba je výrazně limitovaná dostupnými preparáty (26). Mezi testované léky především v rámci ARDS můžeme uvést kortikosteroidy, surfaktant a prostanoidy. Kortikosteroidy jsou doporučeny pouze jako „rescue“ postup u perzistujícího ARDS při Murrayho skóre > 2,5 (viz výše), nejdéle do 14 dní od vyvolávajícího faktoru. Rozhodně je nelze doporučit k podání ve všech případech (27–29). Kortikosteroidy představují vzhledem k imunosupresivnímu efektu riziko nosokomiální infekce a myopatie. V intenzivistických kruzích stále probíhají debaty na toto téma a jejich efekt, timing podání a rizika nejsou doposud přesně verifikovány. Surfaktant v léčbě ARDS u dospělých není využíván. Tento závěr vychází především z relativně recentně publikované studie CARD (30), ve které bylo prokázáno zhoršení prognózy pacientů s ARDS po inhalačním podání surfaktantu (rozvoj hypoxie, hypotenze). Jeho podávání je vhodné pouze u dětí. K podání inhalačních prostanoidů chybí dostatečná data. Ze závěru metaanalýzy publikované v lednu 2015 (31) bylo popsáno zlepšení parciálního tlaku kyslíku, pokles plicní hypertenze současně provázený hypotenzí. Indikace podání je otázná.

Doporučená je dostatečná hloubka analgesedace, využití svalové relaxace je spíše výjimečné, při umělé plicní ventilaci hrozí riziko rozvoje závažné polyneuropatie kriticky nemocných (32). Testovaly se i další léky, např. statiny, které sice nemají závažnější nežádoucí účinky, ale současně nezlepšují outcome (33). Na experimentální úrovni je zkoušena i buněčná terapie, zatím bez jasných závěrů pro klinickou praxi (34–36).

V případě rezistentního ARDS lze přistoupit k tzv. „rescue“ metodám. Řadí se sem ventilace v pronační poloze, vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV – high frequency oscillatory ventilation) a extrakorporální mimotělní podpora (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation). Metody tohoto typu jsou většinou vyhrazeny pro terciální, vysoce specializovaná centra, se zkušeností s těmito terapeutickými postupy.

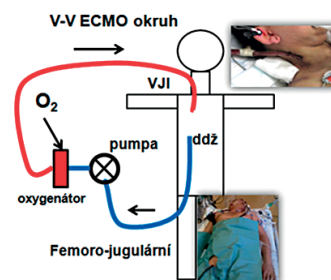
Pronační poloha se provádí s cílem zlepšení ventilace a reexpanze plicních dorzálních atelektatických partií, homogenizace ventilačně perfuzních poměrů. Vede také k poklesu intrapulmonálních pravolevých zkratů a vzestupu funkční reziduální kapacity. Provedení pronační ventilační polohy zlepšuje oxygenaci, neboť se jedná o drenážní plicní polohu umožňující mobilizaci sekretu z dolních cest dýchacích a s tím související snížení incidence ventilátorové pneumonie, dále vede ke snížení rizika dorzálních dekubitů (37–40). Byla popsána 16% redukce relativního rizika úmrtí při použití pronace u nejtěžších forem ARDS s hodnotou  $\text{P}_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$  pod 100 mm Hg. Efekt u primárního ARDS je patrný později (12 hod.) než u sekundárního ARDS (1–3 hod.). Ukončení pronace je indikované u pacientů nereagujících na pronaci, při zlepšení klinického stavu, při zlepšení ventilace (41, 42).

Vysokofrekvenční oscilační ventilace představuje metodu používající speciální ventilátor s oscilační membránou a možností ventilace malými dechovými objemy (1–4 ml/kg) při frekvenci 3,5–15 Hz (43). Ventilace nevyužívá klasické inspirium a expirium, je založena na konvekci, difuzi a promíchání plynů v alveolech s různou časovou konstantou. Z tohoto hlediska tedy nedochází k výrazným změnám tlaků a objemů v alveolech, a zmenšuje se tak riziko dalšího poškození plic. Publikované dvě velké studie OSCAR a OSCILLATE (44) nepotvrdily ovlivnění mortality ani délku hospitalizace touto metodou, využití v praxi je problematické, nicméně v selektovaných případech, zvláště u dětí je tato metoda nadále využívána.

Venovenózní (VV) ECMO (viz obr. 3) je invazivní přístrojová metoda mimotělní oxygenace krve rezervovaná pro těžké refrakterní formy potencionálně reverzibilního plicního selhání při ARDS. Např. provázející selhání štěpu po transplantaci, reperfučním plicním edému, po endarterektomií plicnice, pandemické pneumonii a při respiračním selhání u novorozenců (45–52).

K indikaci napojení na VV ECMO je nutné splnění zásadních kritérií: Doba trvání ventilace by neměla být delší než 7 dní (roste riziko poškození plic umělou ventilací, tzv. VILI (ventilator induced lung injury), inspirační tlaky jsou nad 30 mm Hg,  $\text{FiO}_2$  nad 0,8, Murray skóre > 3, přítomná acidoza s pH pod 7,2,  $\text{pCO}_2$  je nad 80 mm Hg (5, 53).

Mezi kontraindikace zavedení VV ECMO se řadí poškození CNS, granulocytopenie ( $< 0,4 \times 10^9/l$ ), dysfunkce pravé nebo levé



Bělohávek et al. *Intenzivní Kardiol* 2010, 9(3): ECMO – Oštdál, Bělohávek, 2013

**Obr. 4** VV ECMO (femoro-jugulární okruh – přes kanylu cestou v. femoralis zavedenou do dolní duté žíly je odebírána krev do mimotělního okruhu, oxygenovaná a navracena cestou jugulární žíly). VV ECMO – venovenózní extrakorporální mimotělní oběh, VJI – vena jugularis interna, ddž – dolní dutá žíla

komory, plicní arteriální hypertenze. Uvedená metodika se v současnosti prudce rozvíjí, podobně jako zřizování specializovaných, tzv. ARDS center.

### ZÁVĚR

Nekardiální plicní edém je klinický syndrom s velmi nepříznivou prognózou. Je charakterizovaný těžkou dušností se závažnou hypoxemií s typickým rentgenovým nálezem bilaterální alveolární infiltrace, bez současné přítomnosti kardiálního onemocnění. Pro různorodost vyvolávajících faktorů není diferenciální diagnostika jednoduchá. Jedná se o závažný rychle se rozvíjející těžký klinický stav se značně problematickou a velmi omezenou terapií. Je potřeba vždy včasná, rozhodná a přesná diagnostika. Agresivita a rychlost progresu stavu vyžaduje komplexní přístup, řešení za spolupráce řady specialistů. Zásadní v terapeutickém postupu je protektivní ventilační režim, konzervativní přístup k tekutinové bilanci. Není k dispozici specifická terapie. Při refrakternosti a progresi onemocnění je vhodná okamžitá centralizace do specializovaných center. Rescue postupy mají být ponechány pro nejtěžší, refrakterní formy ARDS. Je nutné mít stále na paměti, že řada postupů není zatím založena na dostatečné evidenci. Velké randomizované studie jsou problematické (relativně malý počet pacientů, etický problém) a vždy je potřeba k léčbě přistupovat přísně individuálně.

### Seznam použitých zkratk

ARDS	syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
ECMO	extrakorporální mimotělní podpora (extracorporeal membrane oxygenation)
HFOV	high frequency oscillatory ventilation
HRCT	high resolution computed tomography
NPE	nekardiální plicní edém
NT-proBNP	aminoterminální konec prohormonu BNP
PAOP	pulmonary artery occlusion pressure
PEEP	positive end-expiratory pressure
UPV	umělá plicní ventilace
VILI	ventilator induced lung injury
V/Q mismatch	nepoměr ventilace a perfuze
VV	venovenózní

### Literatura

- Braunwald E.** Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders 1992.
- Burnham EL, et al.** The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J* 2014; 43(1): 276–285.
- Fowler AA, et al.** Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98(5 Pt 1): 593–597.
- Pepe PE, et al.** Early prediction of the adult respiratory distress syndrome by a simple scoring method. *Ann Emerg Med* 1983; 12(12): 749–755.
- Peek GJ, et al.** Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9698): 1351–1363.
- Stein L, et al.** Pulmonary edema during volume infusion. *Circulation* 1975; 52(3): 483–489.
- Bhaskar B, Fraser JF.** Negative pressure pulmonary edema revisited: Pathophysiology and review of management. *Saudi J Anaesth* 2011; 5(3): 308–313.
- Edoote Y, Bar-Lavie Y.** Non-cardiogenic pulmonary edema following upper airway obstruction in adults. *Harefuah* 2000; 139(9–10): 385–388.
- Brambrink AM, Dick WF.** Neurogenic pulmonary edema. Pathogenesis, clinical picture and therapy. *Anaesthesist* 1997; 46(11): 953–963.
- Steinberg AD, Karliner JS.** The clinical spectrum of heroin pulmonary edema. *Arch Intern Med* 1968; 122(2): 122–127.
- Goldsmith SR, Steinberg P.** Noncardiogenic pulmonary edema induced by nonionic low-osmolality radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(5 Pt 1): 698–699.
- Ladner E, et al.** High altitude pulmonary edema at a medium height. A case report. *Anaesthesist* 1994; 43(3): 183–186.
- Force ADT, et al.** Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526–2533.
- Colice GL.** Detecting the presence and cause of pulmonary edema. *Postgrad Med* 1993; 93(6): 161–166, 169–170.
- Milne EN, et al.** The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144(5): 879–894.
- Grieser C, et al.** Computed tomography findings from patients with ARDS due to Influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Eur J Radiol* 2012; 81(2): 389–394.
- Gattinoni L, Pesenti A.** The concept of „baby lung“. *Intensive Care Med* 2005; 31(6): 776–784.
- Lichtenstein DA.** BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest* 2015; 147(6): 1659–1670.
- Al Deeb M, et al.** Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2014; 21(8): 843–852.
- Corradi F, Brusasco C, Pelosi P.** Chest ultrasound in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(1): 98–103.
- Rubinfeld, GD.** Who cares about preventing acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*, 2015; 191(3): 255–260.
- Villar J, Kacmarek RM.** The American-European Consensus Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure! *Med Intensiva* 2012; 36(8): 571–575.
- Petrucci N, Iacovelli W.** Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD003844.
- National Heart L, et al.** Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2564–2575.
- Silva PL, Pelosi P, Rocco PR.** Fluids in acute respiratory distress syndrome: pros and cons. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(1): 104–112.
- Spieth PM, Zhang H.** Pharmacological therapies for acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(1): 113–121.
- Petty TL, Fowler AA.** 3rd. Another look at ARDS. *Chest* 1982; 82(1): 98–104.
- Adhikari NK, Scales DC.** Corticosteroids for acute respiratory distress syndrome. *BMJ* 2008; 336(7651): 969–970.
- Peter JV, et al.** Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7651): 1006–1009.
- Willson DF, et al.** The Adult Calfactant in Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. *Chest* 2015; 148(2): 356–364.
- Fuller BM, et al.** The use of inhaled prostaglandins in patients with ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015; 147(6): 1510–1522.
- Hraiech S, Dizier S, Papazian L.** The use of paralytics in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2014; 35(4): 753–763.
- McAuley DF, et al.** Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(18): 1695–1703.
- Maron-Gutierrez T, et al.** Cell-based therapies for the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(1): 122–131.
- Liu KD, et al.** Design and implementation of the START (STem cells for ARDS Treatment) trial, a phase 1/2 trial of human mesenchymal stem/stromal cells for the treatment of moderate-severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 22.
- Gotts JE, Matthay MA.** Endogenous and exogenous cell-based pathways for recovery from acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2014; 35(4): 797–809.
- Abroug F, et al.** The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med* 2008; 34(6): 1002–1011.

38. **Alsaghir AH, Martin CM.** Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36(2): 603-609.

39. **Mora-Arteaga JA, Bernal-Ramirez OJ, Rodriguez SJ.** The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis. *Med Intensiva* 2015; 39(6): 352-365.

40. **Fernandez R, et al.** Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008; 34(8): 1487-1491.

41. **Romero CM, et al.** Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study. *J Crit Care* 2009; 24(1): 81-88.

42. **Beitler JR, et al.** Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40(3): 332-341.

43. **Naorungroj T, et al.** High-frequency oscillatory ventilation for patients during exudative phase of severe ARDS. *J Med Assoc Thai* 2015; 98(4): 343-351.

44. **Goffi A, Ferguson ND.** High-frequency oscillatory ventilation for early acute respiratory distress syndrome in adults. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(1): 77-85.

45. **Hayes D, Jr, et al.** Extracorporeal life support for acute respiratory distress syndromes. *Ann Thorac Med* 2013; 8(3): 133-141.

46. **Del Sorbo L, Cypel M, Fan E.** Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir Med* 2014; 2(2): 154-164.

47. **Biderman P, et al.** Extracorporeal life support in patients with multiple injuries and severe respiratory failure: a single-center experience? *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 75(5): 907-912.

48. **Zangrillo A, et al.** Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care* 2013; 17(1): R30.

49. **Management and Writing Committee (Australia, New Zealand).** Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302(17): 1888-1895.

50. **Turner DA, et al.** Extracorporeal membrane oxygenation for severe refractory respiratory failure secondary to 2009 H1N1 influenza A. *Respir Care* 2011; 56(7): 941-946.

51. **Zampieri FG, et al.** Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *J Crit Care* 2013; 28(6): 998-1005.

52. **Noah MA, et al.** Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306(15): 1659-1668.

53. **Nelson J, Cairns B, Charles A.** Early extracorporeal life support as rescue therapy for severe acute respiratory distress syndrome after inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009; 30(6): 1035-1038.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Hana Skalická, Ph.D.**

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK  
a VFN  
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2  
e-mail: hana.skalicka@vfn.cz

Inzerce A151002227

# ROZKLADĚNÉ TRÁVENÍ? FEBICHOL®

*K léčbě trávicích obtíží při vleklých  
onemocněních jater a žlučových cest.*

## FEBICHOL JE CHOLERETIKUM

*Každá tobolka Febichol obsahuje 100 mg léčivé látky fenipentolu. Tobolky Febichol užívají dospělí a mladiství od 15 let. Tobolky Febichol jsou indikovány k terapii dyspeptických obtíží při chronických onemocněních hepatobiliárního traktu (funkční cholecystopatie, chronická cholecystitida, chronická cholelitiáza, chronické hepatopatie provázené biliární dyspepsií) a stavech po cholecystektomii nebo po hepatitidě.*



**Noventis**

[www.febichol.cz](http://www.febichol.cz)

[www.novartis.cz](http://www.novartis.cz)



### Zkrácený souhrn údajů o léčivém přípravku Febichol®, 100 mg měkké tobolky:

**Léčivá látka:** 1 tobolka obsahuje fenipentolium 100 mg. **Indikace:** k terapii dyspeptických obtíží při chronických onemocněních hepatobiliárního traktu (funkční cholecystopatie, chronická cholecystitida, chronická cholelitiáza, chronické hepatopatie provázené biliární dyspepsií) a stavech po cholecystektomii nebo po hepatitidě. **Dávkování a způsob podání:** dospělí užívají perorálně 2 tobolky přípravku Febichol 3x denně (vždy těsně před jídlem), pacienti s méně závažnými obtížemi mohou přípravek Febichol užívat jen občas podle potřeby (2 tobolky těsně před jídlem). Tobolky se polykají vcelku, nerozkousané (obsah má silně palčivou, hořkou chuť) a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny, např. sklenkou vody. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, biliární kolika, obstrukce žlučových cest, akutní onemocnění žlučníku a žlučových cest, empyém žlučníku, akutní pankreatitida, ileus a jiné akutní stavy v dutině břišní, vředy a tumory gastrointestinálního traktu, akutní hepatitida a jiné těžké poruchy funkce jater. Užívání přípravku v průběhu těhotenství a laktace je kontraindikováno. Přípravek Febichol není určen k léčbě dětí a dospívajících do 15 let. **Zvláštní upozornění:** obsah tobolek má silně palčivou a hořkou chuť, tobolky se proto musejí polykat vcelku a nerozkousané. **Interakce:** interakce fenipentolu s jinými léčivými nejsou známy. **Fertilita, těhotenství a kojení:** o účincích fenipentolu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. Užívání přípravku v průběhu těhotenství a laktace je kontraindikováno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** léčivý přípravek Febichol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** přípravek Febichol je obecně dobře snášen. Frekvence nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit). U některých pacientů se může vyskytnout pyréza nebo pocit „pálení v žaludku“. Někteří pacienti léčení tobolkami Febichol udávají příznaky těžko odlišitelné od vlastního léčeného stavu (pocit tlaku a plnosti v epigastriu, nauzea, flatulence). V ojedinělých případech se mohou vyskytnout alergické reakce typu kopřivky, makulopapulárního nebo jiného exantému nebo otoku obličejů. **Předávkování:** s předávkováním nejsou zkušenosti. Příznaky předávkování fenipentolem nejsou známy. Fenipentol nemá specifické antidotum. Terapie případného předávkování musí být symptomatická. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Druh obalu a obsah balení:** blistr (bezbarvý průhledný PVC/Al), krabička. **Velikost balení:** 50 tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Noventis, s. r. o., Filmová 174, Zlín, Česká republika. **Registrační číslo:** 43/326/69-S/C. **Datum první registrace/prodloužení registrace:** 1969/30. 9. 2015. **Datum revize textu:** 30. 9. 2015. **Vydej léčivého přípravku není vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než léčivý přípravek doporučíte nebo předepíšete si, prosím, pečlivě přečtěte úplný souhrn údajů o léčivém přípravku. Podrobnější informace jsou dostupné také na adrese Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika, [www.novartis.cz](http://www.novartis.cz)**

**Reference:** SPC přípravku Febichol

Copyright © 2015, Noventis, s.r.o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika, [www.novartis.cz](http://www.novartis.cz)

# Výšková nemoc

Jan Bultas

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 280–286

## SOUHRN

Vysokohorská turistika přináší řadu zdravotních rizik, jedním z nich je výšková nemoc. Její nejmírnější forma – akutní výšková nemoc – je charakterizována zejména subjektivními potížemi (bolestí hlavy, nechutenstvím, nespavostí, slabostí, vzácněji nauzeou a zvracením). Pokročilejší a život ohrožující formy jsou charakterizovány edémem tkání – mozkovým či plicním výškovým edémem. Společným jmenovatelem těchto akutních forem je nízká tenze kyslíku vedoucí k hypoxemii a tkáňové ischemii. Souhrn adaptačních a maladaptivních pochodů pak modifikuje klinický obraz. Podkladem chronické formy plicní nemoci jsou právě ony adaptační mechanismy – plicní hypertenze a polycytemie vedoucí k srdečnímu selhání.

Jediným kauzálním léčebným zásahem je obnovení dostatečné tenze kyslíku, sestupem do nižších poloh či oxygenoterapií. Farmakoterapie má jen podpůrný účinek. K profylaktickým zásahům patří stimulace dechového centra inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid), anti-edematózní léčba glukokortikoidy (dexametazon), zvýšení lymfatické drenáže plic a mozku  $\beta_2$ -sympatomimetiky (salmeterolem) či mitigace plicní hypertenze blokátory kalciového kanálu nebo inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafilil či tadalafil).

## KLÍČOVÁ SLOVA

akutní výšková nemoc  
– výškový plicní edém –  
výškový mozkový edém  
– patofyziologie – klinický  
obraz – léčba

## SUMMARY

### Bultas J. Mountain sickness

Mountaineering brings many health risks, one of which is mountain sickness. Its mildest form – acute mountain sickness – is mainly characterized by subjective symptoms (headache, loss of appetite, insomnia, weakness, nausea and rarely also vomiting). Advanced and life-threatening forms are characterized by tissue edema – cerebral or pulmonary high altitude edema. The common denominator of these acute forms is the low oxygen tension leading to hypoxemia and tissue ischemia. Sum of maladaptive or adaptive processes can modify the clinical picture. Underlying mechanisms of the chronic forms of pulmonary disease are the adaptation processes – pulmonary hypertension and polycythemia leading to heart failure.

The only causal therapeutic intervention is to restore adequate oxygen tension, descend to lower altitudes or oxygen therapy. Pharmacotherapy has only a supportive effect. The prophylaxis includes stimulation of the respiratory center by carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide) anti-edematous treatment with glucocorticoids (dexamethasone), increase lymphatic drainage of the lungs and brain by  $\beta_2$ -agonists (salmeterol) or mitigation of pulmonary hypertension by calcium channel blockers or phosphodiesterase-5 inhibitors (sildenafilil or tadalafil).

## KEYWORDS

acute mountain sickness  
– high-altitude pulmonary  
edema – high-altitude  
cerebral edema –  
pathophysiology – clinical  
picture – treatment

## ÚVOD

Rozmach turistiky a ztráta respektu z vysokohorského prostředí přináší řadu komplikací. Jednou z nich může být **výšková (vysokohorská) nemoc**. Mírná forma, která při rychlém vystavení pobytu ve výšce nad 4000 m n.m. postihne asi třetinu mužů a dvě třetiny žen, je **akutní výšková nemoc**. Tato forma se projevuje bolestmi hlavy, nevolností, nechutenstvím a nespavostí. Většinou po krátké aklimatizaci bez následků odezní. Daleko závažnějšími projevy, které se objevují u 10–25 % osob pobývajících ve výšce kolem 5000 m n.m., jsou **plícní a mozkový edém**. Tyto stavy již nemocného akutně ohrožují na životě a vyžadují rychlý přesun do nižších poloh či léčbu kyslíkem a lékařskou péčí. Vzhledem k tomu, že stále více lidí navštěvuje velehory, často málo zkušených, stává se prevence, diagnostika a léčba těchto stavů aktuálnější.

## VÝSKYT VÝŠKOVÉ NEMOCI

Při rekreačním pobytu v horách je dokumentován výskyt **akutní mírné formy výškové nemoci**, jako je bolest hlavy, nespavost, nechutenství či nauzea u 5–10 % osob při pobytu

ve výšce 2500–3000 m n.m., u 20–40 % ve výšce 3000–3500 m n.m. a ve výšce nad 4000 m n.m. je již postižena asi polovina cestovatelů. Závažnější stav, jakým je **výškový plicní edém** se objevuje v prostředí nad 4000 m n.m. v 10–15 % a mírná až těžká forma mozkového edému v 15–25 % (1, 2). Riziko úmrtí na výškovou nemoc je při pobytu do 5000 m n.m. relativně vzácné, u horolezců, kteří zdolávají sedmi- či osmitisícovky, je však riziko úmrtí na plicní či mozkový edém nesrovnatelně vyšší. Podle statistiky z Himalájí se u horolezců pohybujících se nad 6000 m n.m. mortalita pohybovala lehce nad 1 %, plicní či mozkový edém byl příčinou úmrtí téměř v polovině případů. Navíc letargie, desorientace se špatným odhadem situace, spolu s poruchou motorických funkcí na podkladě výškové nemoci významně přispívá ke zvýšené nehodovosti a zvyšuje riziko prochladnutí a hypotermie (3–5).

## RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU VÝŠKOVÉ NEMOCI

Tolerance nadmořských výšek od 3000 m je velmi individuální a nespočívá příliš s fyzickou kondicí. Spíše je ovlivněna



věkem, pohlavím, individuální vnímavostí, stupněm fyzické zátěže a samozřejmě kvalitou aklimatizace.

Zatímco mírné formy **akutní výškové nemoci** se vyskytují stejně často u adolescentů jako u dospělých, *incidence u žen je asi o polovinu větší než u mužů*. Jinak je tomu u závažnějších forem, tj. u **plicního** či **mozkového edému**. Plicní edém se vyskytuje převážně u osob mladších, se stoupajícím věkem náchylnost k edému klesá. Rizikovými faktory plicního či mozkového edému jsou vedle zmíněného věku predisponující plicní onemocnění, kouření, obezita, větší fyzická aktivita a rychlost dosažení vyšší nadmořské výšky. *Kouření* se uplatní jak vyšší prevalence strukturálního plicního postižení, tak akutním poškozením endotelu tabákovým kouřem. S každou desítkou aktuálně vykouřených cigaret výskyt plicního edému stoupá o 90 %, tedy riziko kuřáka 20 cigaret je čtyřnásobné (6). Fyzická netrénovanost má obdobný efekt. Významným negativním faktorem je též spaní ve výškách, platí stará zásada „*lež výše, spi níže*“. Zde zřejmě hraje roli prohloubení hypoxemie při běžně se objevujících poruchách ventilace Cheyneova-Stokesova typu dýchání (na podkladě hypoxie dechového centra).

Vnímavost k působení hypoxie se mění i v průběhu času, tak například u horolezců se setkáváme s plicním edémem paradoxně v polohách, které byly při předchozích expedicích dobře tolerovány. Nelze tedy říci, že když jsme neměli problémy v určité výšce jednou, že je nebudeme mít ani podruhé.

Na rozdílech v individuální vnímavosti se podílejí i **genetické vlivy**. K hypoxickému poškození cévní stěny přispívá řada faktorů, často faktorů výrazně polymorfních. Příkladem je hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) či vascular endothelial growth factor (VEGF). Jak ukázala genetická analýza čínských dělníků vystavených v Tibetu práci ve výškách nad 4000 m n. m., výskyt plicního či mozkového edému byl v těsném vztahu k několika polymorfismům těchto dvou faktorů kontrolujících jejich regulaci, zvyšujících jejich nabídku a vedoucí k poškození bazální membrány cév (7). Tedy adaptační mechanismy, které pomáhají organismu čelit hypoxickému poškození, nefungovaly. U populací neuzpůsobených práci ve vysokohorském prostředí byly tyto „nevýhodné“ polymorfismy časté, naopak u Tibeťanů je selekční tlak téměř vymýtil.

Pobyt ve vyšších výškách zvyšuje riziko také u kardiaků: Hypoxie vedoucí ke tkáňové ischemii zvyšuje riziko *arytmií* a zvýšená trombotická pohotovost potencuje riziko *koronární* či *mozkové příhody*. Tento typ příhod má na svědomí až třetinu úmrtí, se kterými se setkáváme při rekreačním pobytu ve středních výškách, tj. kolem 3000–4000 m n. m., např. při alpském lyžování.

## PATOFYZIOLOGICKÝ MECHANISMUS VZNIKU VÝŠKOVÉ NEMOCI A VÝZNAM ADAPTACE

Společným jmenovatelem všech stavů spojených s výškovou nemocí je nízký obsah kyslíku ve vdechovaném vzduchu. Pokles přívodu kyslíku vede ke tkáňové **hypoxii**, neboli nízkému tlaku kyslíku, rozhodující je tlak na mitochondriálních membránách. Ve výšce kolem 5000 m n. m. je totiž parciální tlak kyslíku ( $pO_2$ ) poloviční a ve výšce vrcholu Mont Everestu je tlak třetinový. To vede k poklesu  $pO_2$  v tepenné krvi (hypoxemii) a nízké saturaci tkání kyslíkem.

### Adaptační mechanismy

Organismus je schopen se ve velké míře na hypoxii adaptovat. Některé adaptační reakce mohou být aktivovány ihned, jiné vyžadují několik dnů na jejich zapojení.

Akutně příznivě působí zejména **tachypnoe** a **hyperventilace**, což zvyšuje alveolární ventilaci a relativně dlouho udrží uspokojivé podmínky pro saturaci krve kyslíkem. Rychle je aktivován též druhý významný aklimatizační pochod, kterým jsou metabolické změny – zejména vývoj **respirační alkalózy** a **stimulace glykolýzy**. Příčinou alkalózy je hypokapnie navozená hyperventilací. Vzestup pH krve *posouvá disociační křivku hemoglobinu doleva*, což umožní větší saturaci erytrocytů při nízkém parciálním tlaku kyslíku. Podobně posouvá disociaci zvýšená nabídka 2,3-difosfoglycerolu, jehož koncentrace při hypoxii významně stoupá (8). Preference glykolýzy nad  $\beta$ -oxidací mastných kyselin je při hypoxemii energeticky výhodnější, ve fázi anaerobní glykolýzy totiž získáváme asi 15 % makroergního ATP bez spotřeby kyslíku. Vzhledem k přesunu metabolismu na glykolýzu je ve vysokohorském prostředí výhodná strava bohatá na glycidy, toto staré pravidlo má racionální podklad (9).

Další důležitou adaptací (či v některých případech spíše maladaptací), je **vzestup koncentrace hemoglobinu** v krvi na hodnoty kolem 200 g/l. Vzhledem k pomalému vývoji polycytemie má tento mechanismus pro krátkodobý pobyt malý význam. Z přístupu patofyziologického i klinického je vzestup hemoglobinu problematickým adaptačním mechanismem. Podkladem výškové nemoci není snížená transportní kapacita krve, ale nízký parciální tlak kyslíku na úrovni alveolární membrány.

Nabídku kyslíku na alveolokapilárních membránách zvýší hyperventilace, snadnější vazbu kyslíku na hemoglobin usnadní metabolické změny. Úloha vzestupu hemoglobinu v krvi je však problematická. Zvýšení koncentrace hemoglobinu sice zlepšuje transportní kapacitu krve pro kyslík, ta však nutně zůstává nevyužita, neboť saturace hemoglobinu při hypoxii významně klesá, je limitována nízkým parciálním tlakem kyslíku (10–12).

Hemokoncentrace se může uplatnit negativně zvýšením viskozity krve, což zhoršuje reologické podmínky na úrovni mikrocirkulace a zvyšuje trombogenní pohotovost krve. Z fyziologického pohledu je vzestup koncentrace hemoglobinu ve vysoké nadmořské výšce maladaptacím procesem. U obyvatelů And a Tibetu vede chronická polycytemie a hyperviskozita, spolu s plicní vazokonstrikcí, k chronické plicní hypertenzi a pravostrannému srdečnímu selhání – stavu označovanému jako **chronická horská nemoc**.

V etiopatogenezi plicního a mozkového edému hraje dominantní úlohu odpověď rezistenčních arteriol a prekapilárních sfinkterů na nízký parciální tlak kyslíku. Na hypoxii a hypoxemii odpovídá jinak plicní a jinak systémový oběh.

### Reakce plicního řečiště

V plicním řečišti vede nízký parciální tlak kyslíku k vazokonstrikci plicních arteriol a k výrazné **akutní plicní hypertenzi**. Tato prekapilární plicní hypertenze na podkladě hypoxické vazokonstrikce plicních arteriol je velmi výrazná, tlaky v plicnici dosahují hodnot výrazně nad 50 mm Hg. Plicní vazokonstrikce je v případě reakce na nízký parciální tlak kyslíku další typickou maladaptacím reakcí. Nicméně, je-li již prekapilární hypertenze přítomna, pak chrání kapilární řečiště před nadměrným hydrostatickým tlakem a před plicním edémem. Bohužel vazokonstrikce není trvalá

a jednotlivé okrsky plic se v chování liší. Paralelně totiž – díky hyperventilaci – klesá parciální tlak  $\text{CO}_2$  a výsledná **hypokapnie** přispívá k paralýze autoregulace na úrovni plicních arteriol. Tkáňová ischemie vede k lokálnímu vyplavení řady působků s vazokonstrikční nebo naopak s vazodilatační aktivitou, jako jsou tromboxan  $\text{A}_2$ , natriuretický peptid A i B, endotelin-1 či oxid dusnatý (13). Takto se setkáváme s oblastmi plic, v nichž převažuje vazokonstrikce, a plicní kapiláry jsou tak před nežádoucím vzestupem hydrostatického tlaku částečně chráněny, a s okrsky, kdy paralýza plicních arteriol umožní plicní hypertenzi působit přímo na úrovni vlásečnic. Plicní kapiláry jsou vystaveny významné plicní hypertenzi a na základě Starlingových sil dochází k nadměrné transudaci plazmy a později i erytrocytů do plicního intersticia s vývojem nekardiogenního **plicního edému**. Vedle zvýšení kapilárního tlaku se etiopatogeneticky podílí i narušená integrita endoteliální bariéry při hypertenzi a snížený odtok tkáňové tekutiny lymfatickými cestami. Tkáňová hypoxie s deplecí makroergních fosfátů totiž navodí dysfunkci Na/K ATPázy, aktivní pumpy udržující drenáž tekutin z alveolárního prostoru do lymfatických cest. S hromaděním tekutiny v plicních sklípcích se objevuje **edém alveolární** a zhoršuje se přestup kyslíku k plicním kapiláram. Pro praxi a léčbu je důležité, že Na/K ATPáza je pod kontrolou adrenergických receptorů  $\beta_2$  a může být stimulována betamimetiky. Vývojem alveolokapilární blokády se uzavírá circulus vitiosus, kdy progresivní zhoršení poměrů výměny krevních plynů dále hypoxemii kriticky prohlubuje (4–12).

Pro vznik nekardiálního plicního výškového edému pak máme několik faktorů, na které můžeme cílit naši léčbu. Samozřejmě primárním etiopatogenetickým momentem je **hypoxemie** vedoucí k hemodynamické a humorální odpovědi. K této odpovědi patří **generalizovaná vazokonstrikce** plicních arteriol při hypoxemii, vedoucí k plicní hypertenzi i **lokální vazodilatace** při hypokapnii a uvolnění lokálních vazoaktivních působků umožňující hypertenzi působit až na úrovni plicních kapilár. Zvýšení intrakapilárního tlaku přispívá k plicnímu edému. Je nutné zdůraznit, že oba typy reakcí působí v plicích současně. Kdyby nebylo plicní hypertenze, vlastní lokální vazodilatace by nebyla tolik na závalu. Proto se zdánlivě paradoxně snažíme vývoji plicní hypertenze farmakologicky zabránit (např. blokátory fosfodiesterázy-5).

Třetím ovlivnitelným faktorem je **dysfunkce endotelu** umožňující zvýšený přestup tekutiny do intersticia a alveolárního prostoru a konečně posledním je zlepšení drenáže alveolární tekutiny. Při zvažování optimální strategie léčby musíme brát v úvahu i jednotlivé fáze plicního postižení. Léčebným cílem se tak stává úprava *hypoxemie, plicní cévní rezistence, funkce endotelu a drenáže intersticiální tekutiny*.

### Reakce systémové cirkulace

Poněkud odlišně se chová systémová cirkulace. Hypoxemie navodí v mimoplicních tkáních výraznou arteriolodilataci, rezultující zvýšení tlaku na úrovni kapilár vede k následnému přesunu plazmy do intersticia, tedy obdobné reakci, kterou vídáme např. při léčbě blokátory kalciového kanálu. Edém tkání je nejvyšší v místech vystavených i vyššímu hydrostatickému tlaku, tj. na dolních končetinách. Výsledná hypovolemie v cévním řečišti musí být hrazena zvýšeným příjmem tekutin, jinak hrozí intravaskulární hypovolemie se zhroutením cirkulace.

### Reakce mozkové cirkulace

V etiopatogenezi **mozkového edému** se uplatní zejména hypoxemie a regulační mechanismy, které modifikují obraz. V akutní odpovědi se uplatní hypoxická cerebrální vazodilatace, hypokapnická cerebrální vazokonstrikce, hypoxická a hyperkapnická hyperventilace, která hypokapnii a hypoxii upravuje.

Hypoxemie ve velkých tepnách navodí vazodilataci (často se projevující prodromálními bolestmi hlavy), v menších arteriolách naopak hypokapnie a respirační alkalóza navodí vazokonstrikci. Tkáňová ischemie při hypoxemii a vazokonstrikci spolu s oxidačním stresem vede k malfunkci iontových kanálů. Nejvíce je postižena (obdobně jako v plicích) energeticky náročná Na/K ATPáza. Její dysfunkce potencuje vznik intracelulárního edému mozkových buněk, nejvíce postiženy edémem bývají astrocyty. Deprivace energie a postižení endotelii naruší rovněž transportní systémy hematoencefalické bariéry. Do mozkomíšního moku tak proniká řada toxinů poškozujících neurony. Současně probíhající aktivace řady cytokinů a volných radikálů, spolu s ischemií tkání pak dále poškozují bazální membránu kapilár a edém tkání se prohlubuje a intracerebrální tlak se zvyšuje. Edém mozku nemocného ohrožuje nejen poruchou vyšší nervové činnosti, ale lebka limituje rozpínání tkáně a může dojít k herniaci mozečku v okcipitální oblasti s útlakem prodloužené míchy. Novější práce však výraznější nárůst intrakraniálního tlaku popírají a zdůrazňují funkční změny, zejména tkáňovou hypoxii, osmoticko-oxidační stres a vystavení nervových buněk toxinům při poruše hematoencefalické bariéry (4–8, 14, 15).

Z pohledu léčebných zákroků vycházejících z patofyziologických pochodů se nabízí, vedle úpravy hypoxemie, zejména antiedematózní léčba a úprava funkce hematoencefalické bariéry. Z tohoto pohledu je zajímavé, že glukokortikoidy užívající se k léčbě výškového mozkového edému, konkrétně dexametazon, má jak antiedematózní účinek, tak stimulační funkci transportních proteinů a metabolických systémů může zlepšit funkci hematoencefalické bariéry.

### Aktivace hemostázy

Relativně málo je zdůrazňován význam **protrombotického stavu**, který nedílně patří do celkového obrazu výškové nemoci. **Aktivace primární** (destičkové) i **sekundární hemostázy** (koagulace) pak v kombinaci s hemokoncentrací, aktivací endotelii a s poškozením jejich bazální membrány významně přispívá k riziku trombotických či trombembolických komplikací. V pozadí za aktivací destičkové hemostázy je vyplavení von Willebrandova faktoru a dysfunkce endotelu, hyperkoagulační stav je navozen zvýšenou syntézou faktorů koagulační kaskády, zejména však fibrinogenu v prvních dnech expozice hypoxemii. Klinickým korelátem aktivované hemostázy je vyšší výskyt aterosclerotických příhod, zejména infarktu myokardu a náhlé koronární smrti. Jiným projevem hyperkoagulačního stavu je trombóza mozkových žil. Ta je běžným nálezem u osob, které zemřely na komplikace výškové nemoci. V etiopatogenezi trombózy se uplatňuje též polycytemie a oblenění průtoku při intravaskulární hypovolemii (3, 16).

### KLINICKÉ PROJEVY VÝŠKOVÉ NEMOCI

Výšková nemoc má několik forem: *akutní výškovou nemoc, výškový mozkový edém, výškový plicní edém, trombotické kardio- a cerebrovaskulární komplikace a výškové krvácení do sítnice*. Zatímco

akutní výšková nemoc postihne více než polovinu těch, kteří zavítají do poloh nad 4000 m n.m. a není výjimkou i při pobytu v polohách nižších, závažné projevy jsou naštěstí vzácné.

### Akutní výšková nemoc

S touto benigní formou nemoci se můžeme setkat u citlivých osob již od výšky 2500–3000 m n.m. Ve výšce kolem 4000 metrů je u neaklimatizovaných velmi častá, objevuje se nejméně u třetiny osob (17). Incidence je stejná u žen i u mužů, fyzická kondice riziko akutní výškové nemoci, na rozdíl od plicního edému, nesnižuje. Stejně tak nechrání ani nižší věk. Výskyt je vyšší, pobývali-li jsme předtím v nížině, častěji jsou postiženi lidé obézní či s plicním onemocněním.

Postavení diagnózy akutní výškové nemoci je založeno na přítomnosti klinických známek, zejména subjektivních symptomů, není jasné diagnostické kritérium, jehož přítomnost či nepřítomnost by potvrzovala či vylučovala chorobu. Projevy akutní výškové nemoci mají převážně neurologickou symptomatologii. K typickým projevům patří *bolest hlavy, nechutenství, nespavost, zejména poruchy usínání, slabost až malátnost, vzácněji nauzea a zvracení*. Příznaky se mohou objevit již do hodiny, zpravidla se však, při pobytu ve výškách kolem 4000 m n.m., objevují až po 6–10 hodinách a trvají zpravidla několik hodin či dnů, vzácně přetrvávají i několik málo týdnů.

**Bolest hlavy** je zpravidla tupá, tlaková, objevuje se již během prvního dne, typicky oboustranně s maximem ve frontální či frontotemporální krajině. Cenným diagnostickým znakem je zvýšení intenzity potíží při manévrech zvyšujících intrakraniální tlak, jako je kašel, zapnutí břišního lisu či Valsalvův manévr. Po sestupu do nižších poloh mizí během několika hodin. Náhle vystavení výšce kolem 4000 m n.m. bývá asi u 2/3 exponovaných osob provázáno **poruchami**

**spánku**. Typická je nespavost, ta může být provázána peridrickým dýcháním (často typu Cheyneova-Stokesova) a apnoickými pauzami při střídání stimulace dechového centra hypoxií s následnou jeho inhibicí při hypokapnii. Škála neurologických poruch bývá zastoupena rovněž **poruchami paměti**, zejména výbavností, emoční labilitou, špatným soustředěním a poruchami jemné motoriky.

Z pestré klinické symptomatologie bývá asi u 4/5 osob postižených akutní výškovou nemocí přítomno **nechutenství až nauzea**, které mají nepochybně centrální původ. **Dušnost** nepatří do klasické symptomatologie akutní horské nemoci, ta je zákonitým důsledkem nízkého parciálního tlaku kyslíku, hypoxemie a nutnosti hyperventilace. Na základě přítomnosti jednotlivých příznaků bylo stanoveno Lake Louise skóre pro stanovení akutní horské nemoci (tab. 1).

Podkladem potíží při akutní formě výškové nemoci je pravděpodobně **mírná forma mozkového edému a osmoticko-oxidační stres** s porušením hematoencefalické bariéry při hypoxii. Zdá se tak, že existuje plynulý přechod od akutní formy k vaskulárnímu výškovému plicnímu edému. Naštěstí akutní horská nemoc je zpravidla benigní záležitostí a spontánně – po aklimatizaci na výšku – vymizí. Proto ani léčba nebývá nutná, při výraznějších potížích stačí sestoupit do nižších poloh.

### Výškový edém mozku

Akutní výšková nemoc může někdy přejít ve výškový edém mozku, v kóma a smrt. Jeho incidence bývá kolem 1 % u řádně neaklimatizovaných osob při pobytu nad 4500 metrů. Prodrómy mohou být nenápadné, hlavně se objevují *změny chování, poruchy intelektuálních funkcí i motoriky*, progreduje *bolest hlavy, nauzea a zvracení*. Později se objevují *halucinace, dezorientace, amnézie, otupělost až bezvědomí, vzácněji křeče*. Cennou časnou známkou, která dominuje při orientačním neurologickém vyšetření, je **ataxie**. Typická je porucha chůze typu pata na špičku nohy, naopak jiné testy ataxie postiženy nebývají. Objeví-li ataxie se při pobytu ve vysoké nadmořské výšce, musíme vždy předpokládat, že je prvou známkou mozkového edému. Tak, jak ataxie jako prvá přichází, tak jako poslední při odeznívání mozkového edému mizí. Není výjimkou, že edém mozku se objeví společně s edémem plicním. Jak již bylo řečeno, příčina mozkového edému je obdobná jako u akutní výškové nemoci, jen je stav výrazně vystupňován. Rozlišit mezi těžším průběhem akutní výškové nemoci a počínajícím mozkovým edémem může být proto obtížné.

### Výškový plicní edém

Plicní edém je vedle mozkového edému další závažnou a život ohrožující formou výškové nemoci. Při pobytu ve výšce od 4000 m n.m. se objevuje u 1–2 % lidí. Nicméně s výskytem plicního edému je nutné počítat již od výšky 3000 m n.m. či dokonce nižší. Riziko výškového plicního edému stoupá při příliš rychlém dosažení vyšší nadmořské výšky, při překonání příliš velkého výškového rozdílu s nedostatečnou aklimatizací a při přespávání ve vyšší nadmořské výšce. Nekardiální plicní edém bývá častěji pozorován u mladších jedinců, zejména u dětí, úlohu hraje i individuální vnímavost, zejména preexistující plicní postižení, často u kuřáků. Významné je, že jsou také rozdíly v délce aklimatizace u různých osob. Adaptace na jednotlivých úrovních, tj. změny na úrovni afinity hemoglobinu ke kyslíku či v přesunu metabolismu na glykolýzu, probíhají u jednotlivých osob různě rychle.

**Tab. 1** Lake Louise skóre pro stanovení akutní horské nemoci, hodnota skóre  $\geq 3$  svědčí pro mírnou formu, hodnota  $\geq 6$  pro těžkou formu

Subjektivní příznaky	Závažnost příznaku	Skóre
bolest hlavy	nepřítomna	0
	mírná	1
	významná	2
	těžká, imobilizující	3
zažívací potíže	nepřítomny	0
	nechutenství či nauzea	1
	nauzea s občasným zvracením nauzea s profuzním zvracením	2 3
únavu	nepřítomna	0
	mírná	1
	významná těžká, imobilizující	2 3
závratě	nepřítomny	0
	mírné	1
	významné těžké, imobilizující	2 3
nespavost	nepřítomna	0
	mírná	1
	porucha usínání, opakované buzení	2
	úplná neschopnost spát	3

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Příznaky se objevují nejčastěji 2. až 4. den, typicky druhou noc strávenou ve výšce. Zpočátku se setkáváme se **suchým dráždivým kašlem**, později s progredující námaňovou, později i klidovou **dušností**. Plně vyvinutý plicní edém je provázen **expektorací růžového zpěněného sputa a chrápky až chropy**. Pravidlem je *ortopnoe, tachykardie, tachypnoe, hyperpyrexie, psychické poruchy* – jako apatie či oblužení.

### Trombotické a trombembolické komplikace

Ve vyšších nadmořských výškách se objevují stejné aterotrombotické komplikace jako v polohách nízkých. Rozdíl je jen v jejich častějším výskytu. Aktivace primární i sekundární hemostázy, stresová situace a tkáňová hypoxie vedou k častějšímu výskytu **infarktu myokardu**, jehož mortalita je však ve vyšších výškách významně větší. Obdobné faktory zvyšují také riziko **náhlé koronární smrti** na podkladě maligních arytmií. Je nutné zdůraznit nepoměrně vyšší riziko těchto příhod zejména u netrénovaných mužů, důvodem je pravděpodobně vyšší stresové zatížení než u osob trénovaných.

Specifickou komplikací provázející řadu úmrtí na podkladě výškové nemoci je **trombóza mozkových žil**. Podobně se mohou častěji vyskytnout **flebotrombózy**, nezdídká komplikované plicní embolizací. Zde jsou ohroženy více osoby s vrozenou či získanou trombofilií, často kuřačky užívající hormonální antikoncepci, které byly vystaveny delší cestě ve vynucené poloze (např. v letadle).

### Výškou podmíněné krvácení do sítnice

Posledním projevem výškové nemoci mohou být hemoragie v sítnici. Mají většinou benigní charakter a pouze někdy, při krvácení do macula densa, jsou spojeny s výraznějšími poruchami vízu. Příčinou krvácení je nejspíše porucha endotelu při hypoxemii.

Oční projevy může mít též neurologické postižení jiné než přímo krvácení. Tranzitorní kortikální ischemie se může manifestovat atakami přechodné slepoty v rámci amaurosis fugas nebo dlouhodobější kortikální slepoty.

## PROFYLAXE A LÉČBA VÝŠKOVÉ NEMOCI

Jaké jsou rady k prevenci vzniku závažnějších potíží na podkladě výškové nemoci? Základem je pomalá aklimatizace od výšky 3000 m se stoupáním o 300 až 500 m denně a od výšky 4000 m zpomalit stoupání jen na 200–300 výškových metrů denně. Všude tam, kde nám situace dovolí, volíme **nocování v nižší nadmořské výšce**. Porucha ventilace ve spánku může být kritická. Pokud se objeví příznaky akutní výškové nemoci, je třeba počkat s dalším stoupáním do jejich odeznění. Při závažnějších projevech neodkladně zahájit sestup, při plicním či mozkovém edému se snažíme zamezit fyzické aktivitě. Velký význam má *dodržování pitného režimu, vyvarování se alkoholu, kouření, hypnotik, sedativ a jiných léků navozujících depresi dechového centra*. Při výběru potravy volíme spíše glycidy podávané častěji v menších dávkách.

### Profylaxe a léčba akutní výškové nemoci

V **profylaxi** akutní výškové nemoci bývá doporučován *inhibitor karboanhydrázy – acetazolamid* (Diluran). Zvýšené vylučování bikarbonátu v ledvině po inhibici enzymu karboanhydrázy navodí mírnou metabolickou acidózou s hyperventilací a následnou zvýšenou saturací krve kyslíkem. Navození metabolické acidózy acetazolamidem tak pravděpodobně stimuluje dechové centrum a zabrání nočním stavům relativní hypoventilace. Podávání acetazolamidu (v preventivní dávce 125 mg 2krát denně či v léčebné 250 mg 2krát denně) se doporučuje i v posledních doporučených postupech (18). Metaanalýzy dostupných studií ukazují pokles symptomatologie při profylaktickém podávání asi na polovinu, hlavním přínosem byla úprava poruch spánku v prvních dnech po dosažení vyšších výšek výsledky (18).

Aplikace preventivních dávek *dexametazonu* (Dexamethason Léčiva, Fortecortin) – 2krát denně 4 mg či a 4krát denně 2 mg – je doporučována při nemožnosti užít acetazolamid, nicméně tento postup není dostatečně doložen při profylaktickém užití, naopak vysoké dávky kortikoidů (4krát denně 4 mg) mají přesvědčivě doložený význam u pokročilejšího mozkového edému (20, 21).

Tab. 2 Možnosti profylaxe a léčby výškové nemoci

	Akutní výšková nemoc		Výškový plicní edém		Výškový edém mozku	
	prevence	léčba	prevence	léčba	prevence	léčba
sestup do nižších poloh, oxygenoterapie	+++	+++	+++	+++	+++	+++
acetazolamid	++	+			++	+
dexametazon (i.v., i.m., p.o.)	+	++			+	+++
inhibitory fosfodiesterázy-5 (sildenafil, tadalafil)			++	++		
blokátory kalciového kanálu (nifedipin aj.)	+		+	++		
salmeterol (inhal.)			+	+		
analgetika, antiflogistika, gabapentin	+	+				

+++doklady o účinku z více st., ++doklady o účinku z jedné či dvou st., +pravděpodobný efekt z výsledků jedné menší st.

Nepříjemným příznakem bývá bolest hlavy. Tu lze v počátečních stádiích zmírnit podáním nesteroidních antirevmatik, např. *ibuprofenu* (Ibalgin, Apo-ibuprofen aj.). Spolehlivější účinek však má kombinace antirevmatik či analgetik s *gabapentinem* (Gabalept, Gabapentin, Apo-gab aj.). K léčbě poruch spánku bývá doporučován *zopiclon* (Zoptin), který netlumí dechové centrum a neinhibuje plicní ventilaci (22–24).

Jediným spolehlivým účinným postupem jak potlačit výrazné potíže je sestup do nižších poloh, při mírných projevech stačí adaptace na místě. Důležité je též zabezpečit přísun tekutin, vyšší vypařování a přesun tekutiny do intersticia hrozí hypovolemií. Pravidlem by měl být dostatečný příjem tekutin. Alkoholu se zásadně vyhýbáme, je doložen vyšší výskyt příznaků – zejména bolesti hlavy.

### Profylaxe a léčba výškového mozkového edému

Léčba obou typů edému v rámci výškové nemoci se mohou objevovat současně a léčba je v řadě postupů shodná, nicméně v řadě postupů se liší, bude proto výhodné je probrat odděleně. V přehledu jsou jednotlivé možnosti léčby spolu s uvedením významu (tab. 2).

Již při podezření na jednu z forem edému musíme zajistit zvýšení nabídky kyslíku. Vedle **urychleného sestupu do nižších poloh** můžeme užít podpůrné přístupy, jako je inhalace kyslíku maskou, optimálně při pozitivním end-expiračním tlaku (zvýšení odporu na konci výdechu) či uložení nemocného do hyperbarického vaku (např. Gamowův vak). Farmakologické postupy léčby výškového mozkového a plicního edému mají vysloveně podpůrný efekt.

Při **mozkovém edému** je lékem prvé pomoci *dexametazon*. Detailní mechanismus účinku není objasněn, potvrzen je pouze antiedematózní účinek. Předpokládá se stabilizace endoteliálních buněk, snížení propustnosti bazální membrány kapilár, aktivace Na/K ATPázy zvyšující drenáž tkáňové tekutiny i stimulace transmembránových transportních proteinů se zlepšením hematoencefalické bariéry. *Dexametazon* aplikujeme v nárazové dávce 8 mg, sledovanou 4 mg v šestihodinových intervalech, aplikujeme dle možností, optimálně nitrožilně či nitrosvalově. Dokumentována je významná úleva postiženému, není však jasné, zda je možné očekávat i zlepšení prognózy. S podáváním glukokortikoidů pokračujeme do dosažení nižších poloh, jinak mohou potíže recidivovat (10, 25). Starší studie dokumentovaly i mírný efekt *dexametazonu* v léčbě výškového plicního edému v situaci, kdy nebyl možný sestup.

Ostatní postupy zkoušené v léčbě výškového edému mozku, jako inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid), vasoaktivní působky z *Cinkgo biloba*, nesteroidní antirevmatika či diuretika selhávají. Na tomto místě je nutné zdůraznit negativní dopad diuretik na výškovou nemoc. Diuretika, zejména kličková (furosemid), navodí masivní pokles objemu cirkulující tekutiny, který může vést k překvapivě rychlému selhání oběhu.

### Profylaxe a léčba výškového plicního edému

Profylaxe a léčba *výškového plicního edému* je snad ještě více problematická. Opět platí imperativ nutnosti zlepšit hypoxemii, postupy byly již popsány. Vytvoření jednotného postupu brání konfliktní výsledky jednotlivých léčebných metod a vzhledem k řídkému výskytu choroby i pochopitelná absence srovnávacích studií. Nesourodost výsledků pravděpodobně pramení z toho, že léčba byla podávána v různých

fázích nemoci. V souhlase s předpokládanou etiopatogenezi by se zdálo být racionální zpočátku zabránit vzniku plicní hypertenze a stabilizovat endotel, později spíše aktivovat drenáž tkáňové tekutiny.

Poznatek o nižší nabídce NO vedl k nové léčebné strategii v léčbě hypoxické plicní hypertenze. Oxid dusnatý stimuluje cyklický guanosin monofosfát (cGMP), který navodí relaxaci hladké svaloviny v plicních arteriolách a prekapilárách. Nabízí se představa, že navození vazodilatace stimulací cGMP by mohla upravit plicní hypertenzi a snížit riziko plicního edému. Zvýšení nabídky cGMP lze dosáhnout stimulací (např. nitráty, eventuálně blokátory kalciového kanálu) či blokadou degradace cGMP inhibitory fosfodiesterázy-5 (sildenafilem či tadalafillem).

Obojí cesta byla úspěšně testována. *Blokátory kalciového kanálu* (např. nifedipin) v monoterapii i v kombinaci s *nitráty* se osvědčily u některých osob v profylaxi a zejména v léčbě plicní hypertenze různé etiologie. Nicméně v léčbě plicní hypertenze je dokladů o účinnosti málo a výsledky jsou značně rozdílné. Data z klinických studií o efektu nifedipinu jsou značně nepřesvědčivá. Poněkud nadějnější je užití *inhibitorů fosfodiesterázy-5* (PDE-5) – zejména *sildenafilu* (Revatio či Viagra) nebo *tadalafilu* (Cialis). V posledních letech se objevila řada menších studií prověřujících sildenafil či tadalafil v profylaxi i k léčbě výškového plicního edému. Po podání inhibitorů PDE-5 dochází k poklesu plicní hypertenze, k úpravě srdečního výdeje, nebylo však přesvědčivě doloženo zlepšení saturace krve kyslíkem (26). Nicméně aplikace sildenafilu a tadalafilu je užívána na řadě specializovaných pracovišt (10, 25–27). Podobný efekt, jako inhibitory PDE-5 mají i nespecifické inhibitory izoenzymů fosfodiesterázy – jako je kofein a jiné metylxantiny získané například z kokových listů. S pitím silného čaje z koky, tradičním nápojem jihoamerických indiánů, se jistě setkal každý návštěvník Kordiller v Bolívii či v Peru. Tak se ukazuje, že tradiční profylaxe výškové nemoci u indiánů metylxantiny z koky může mít racionální základ.

Stimulací odtoku tkáňové tekutiny působí  $\beta_2$ -*sympatomimetika*. Stimulace receptorů  $\beta_2$  Na/K ATPázy (natriového kanálu) v alveolárních buňkách inhalovaným *salmeterolem* (Serevent) v dávce 2krát denně 100–150  $\mu$ g významně zvyšuje alveolární drenáž a clearanci plicní intersticiální tekutiny. Po experimentálních modelech se tato metoda osvědčila i v klinické kontrolované studii v rámci prevence. Výskyt plicního edému poklesl proti placebo o více než polovinu (28, 29). Pro užití salmeterolu či jiných sympatomimetik v léčbě výškového plicního edému nejsou bohužel žádné validní studie, doporučení pro jeho užití tak zůstává na úrovni prevence. Nově navrhovaná skupina aquaporinů, látek stimulujících transport vody na úrovni alveolárních membrán, byla testována zatím pouze v experimentu.

Efekt *dexametazonu* byl již diskutován v rámci léčby mozkového edému. U plicního výškového edému máme pouze jednu malou studii, která dokumentovala mírný efekt v profylaxi, pro léčbu bohužel nemáme žádná data, nicméně řada pracovišt jej v léčbě plicního edému užívá (27, 28).

*Acetazolamid*, který může být užít k profylaxi akutní výškové nemoci, není v léčbě výškového plicního edému indikován, žádná studie nepotvrdila jeho efekt.

Vzhledem k tomu, že důkazy o klinické účinnosti nových farmakologických postupů jsou zatím ve fázi ověřování a u zavedené léčby máme nedostatek důkazů o jejich účinnosti, zůstává jediným racionálním postupem sestoupení do nižších poloh a zvýšení tlaku kyslíku.

Shrme-li pak farmakologické postupy léčby výškového plicního edému, je slibná skupina inhibitorů PDE-5, konkrétně sildenafil a tadalafil. Podobně lze v prevenci doporučit inhalaci  $\beta_2$ -mimetika – salmeterolu, neboť i tento postup byl úspěšně ověřen (4, 23). Kombinace obou postupů je užívána již na řadě specializovaných pracovišť zabývajících se léčbou výškové nemoci a odpovídá současné praxi (29). Pro užití blokátorů kalciového kanálu, ač se jedná o relativně starý léčebný postup, máme minimum dokladů. Pokud se však pro tuto skupinu rozhodneme, je otázkou zda užít doporučený nifedipin, neboť sympatoadrenální aktivace po podání nifedipinu je naprosto nežádoucí. Rovněž pro užití dexametazonu či acetazolamidu v léčbě či prevenci výškového plicního edému nemáme žádné podklady.

### Profylaxe a léčba tromboembolických komplikací

Vzhledem k tomu, že dosažení oblastí s vyššími nadmořskými výškami předchází často delší cestování, zejména letadlem, měla by být prevence trombóz zaměřena převážně na toto období. Zvýšeně ohroženy jsou osoby s vrozenou trombofilií v rámci polymorfismu koagulačních faktorů či s trombofilií získanou. Zde jsou ohroženy zejména ženy kuřačky užívající hormonální antikoncepci. Aplikace frakcionovaného heparinu (např. *enoxaparínu* – Clexane) bezprostředně před cestou by měla být v těchto případech pravidlem. Aplikace přímých inhibitorů trombinu –  *dabigatran* (Pradaxa) či faktoru Xa – *apixaban* (Eliquis) a *rivaroxaban* (Xarelto) není ještě v této indikaci ověřena, v praxi se však nezdá používat.

Závěrem lze léčebnou strategii shrnout do několika vět: K léčbě akutní výškové nemoci není nutné volit farmakoterapii, zpravidla stačí aklimatizace, při nutnosti zásahu je možné volit inhibitor karboanhydrázy – acetazolamid, bolesti hlavy při akutní výškové nemoci mohou být spolehlivě potlačeny gabapentinem, optimálně v kombinaci s ibuprofenem. Kortikoidy, zejména dexametazon ve vyšších dávkách může být výhodný k prevenci a k léčbě mozkového edému. Léčba výškového plicního edému se pak opírá o inhibitory fosfodiesterázy-5 (konkrétně sildenafil nebo tadalafil), eventuálně v kombinaci s blokátory kalciového kanálu spolu s  $\beta_2$ -mimetikem salmeterolem. Podání diuretika, tak jak jsme zvyklí v léčbě kardiálního plicního edému, by bylo hrubou chybou. I přes určitý pokrok v léčbě stále platí příkaz postupné aklimatizace na výšku a rychlý sestup do nižších poloh při známkách závažnějšího postižení.

### Seznam použitých zkratk

cGMP	cyklický guanosin monofosfát
HIF-1 $\alpha$	hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$
PDES-I	inhibitor fosfodiesterázy-5
pO <sub>2</sub>	parciální tlak kyslíku
VEGF	vascular endothelial growth factor

### Literatura

- Bloch KE, Turk AJ, Maggiorini M, et al.** Effect of ascent protocol on acute mountain sickness and success at Muztagh Ata, 7546 m. *High Alt Med Biol* 2009; 10(1): 25–32.
- Croughs M, Van Gompel A, Rameckers S, et al.** Serious altitude illness in travelers who visited a pre-travel clinic. *J Travel Med* 2014; 21(6): 403–409.
- Windsor JS, Firth PG, Grocott MP, et al.** Mountain mortality: a review of deaths that occur during recreational activities in the mountains. *Postgrad Med J* 2009; 85(1004): 316–321.
- West JB.** Adventures in high-altitude physiology. *Adv Exp Med Biol* 2006; 588: 7–16.

- West JB.** The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med* 2004; 141(10): 789–800.
- Vinnikov D, Brimkulov N, Blanc PD, et al.** Smoking increases the risk of acute mountain sickness. *Wilderness Environ Med* 2015; 26(2): 164–172.
- Zhang E, Zhang J, Jin J, et al.** Variants of the low oxygen sensors EGLN1 and HIF-1AN associated with acute mountain sickness. *Int J Mol Sci* 2014; 15(12): 21777–21787.
- Ge RL, Shai HR, Takeoka M, et al.** Atrial natriuretic peptide and red cell 2,3-diphosphoglycerate in patients with chronic mountain sickness. *Wilderness Environ Med* 2001; 12(1): 2–7.
- Yoshino M, Murakami K, Katsumata Y, et al.** Stimulation of anaerobic metabolism in rats at high altitude hypoxia–adrenergic effects dependent on dietary states. *Comp Biochem Physiol B* 1987; 88(2): 651–654.
- CATMAT.** Statement on high-altitude illnesses. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2007; 33(ACS-5): 1–20.
- Qi Y, Niu W, Zhu T, et al.** Synergistic effect of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system on high-altitude pulmonary edema: a study from Qinghai-Tibet altitude. *Eur J Epidemiol* 2008; 23(2): 143–152.
- Bartsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, et al.** Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 2005; 98(3): 1101–1110.
- Ge RL, Mo VY, Januzzi JL, et al.** B-type natriuretic peptide, vascular endothelial growth factor, endothelin-1, and nitric oxide synthase in chronic mountain sickness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300(4): H1427–433.
- Bartsch P, Swenson ER.** Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med* 2013; 368: 2294–2302.
- Ainslie PN, Subudhi AW.** Cerebral blood flow at high altitude. *High Alt Med Biol* 2014; 15(2): 133–140.
- Pichler HJ, Risch L, Hefti U, et al.** Changes of coagulation parameters during high altitude expedition. *Swiss Med Wkly* 2010; 140(7–8): 111–117.
- Shin T.** High altitude illnesses in Hawai'i. *Hawaii J Med Public Health* 2014; 73(11 Suppl 2): 4–6.
- Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, et al.** Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update. *Wilderness Environ Med* 2014; 25(4 Suppl): S4–S14.
- Ritchie ND, Baggott AV, Todd WT.** Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness – a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med* 2012; 19(5): 298–307.
- Luks AM, Swenson ER.** Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness. *Chest* 2008; 133(3): 744–755.
- Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, et al.** Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(7): 497–506.
- Wilson MH, Newman S, Imray CH, et al.** The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol* 2009; 8(2): 175–191.
- Jafarian S, Abolfazli R, Gorouhi F, et al.** Gabapentin for prevention of hypobaric hypoxia-induced headache: randomized double-blind clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(3): 321–323.
- Pandit A, Karmacharya P, Pathak R, et al.** Efficacy of NSAIDs for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014;4(4).
- Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, et al.** Treatment of high altitude pulmonary edema at 4240 m in Nepal. *High Alt Med Biol* 2007; 8(2): 139–146.
- Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, et al.** Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60(8): 683–687.
- Xu Y, Liu Y, Liu J, et al.** Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications. *High Alt Med Biol* 2014; 15(1): 46–51.
- Perimenis P.** Sildenafil for the treatment of altitude-induced hypoxaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(5): 835–837.
- Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al.** Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002; 346(21): 1631–1636.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.**

Ústav farmakologie 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: jbult@lf3.cuni.cz

# Medical Consequences of Chernobyl with Focus on the Endocrine System – Part 2

<sup>1</sup>Thomas P. Foley, <sup>2</sup>Zdeňka Límanová, <sup>3</sup>Eliška Potluková

<sup>1</sup>Division of Endocrinology & Metabolism, School of Medicine, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Children's Hospital of Pittsburgh, USA

<sup>2</sup>Third Department of Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Czech Republic

<sup>3</sup>Division of Medicine, University Hospital Basel, Switzerland

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 287–291

## SUMMARY

In the last 70 years, atomic disasters have occurred several times. The nuclear power plant accident at Chernobyl in 1986 in North-Central Ukraine was a unique experience in population exposures to radiation by all ages, and ongoing studies have brought a large amount of information effects of radiation on human organism. Concerning the deteriorating global security situation and the strong rhetoric of some of the world leaders, the knowledge on the biological effects of ionizing radiation and the preventive measures designed to decrease the detrimental

effects of radiation gains a new dimension, and involves all of us. This review focuses on the long-term effects of Chernobyl catastrophe especially on the endocrine system in children and in adults, and includes a summary of preventive measures in case of an atomic disaster.

## KEYWORDS

**Chernobyl atomic disaster – ionizing radiation – endocrine system – thyroid – cancer – breast – pregnancy – children**

## SOUHRN

**Foley TP, Límanová Z, Potluková E. Zdravotní dopady černobylské katastrofy se zaměřením na endokrinní systém: část 2**

Atomové katastrofy se udály v posledních 70 letech několikrát. Výbuch nukleárního zařízení v roce 1986 v severní části střední Ukrajiny byl mimořádnou zkušeností proto, že radiační zátěž dopadla na všechny věkové kategorie populace. Následné studie pak přinesly velké množství informací o účinku záření na lidský organismus. Vzhledem k tomu, že se globální bezpečnost postupně zhoršuje, získávají znalosti o biolo-

gickém dopadu ionizujícího záření i preventivní opatření k omezení jeho zhoubných účinků nový rozměr a týkají se nás všech. Tento přehled se zaměřuje na dlouhodobé důsledky černobylské katastrofy, zvláště pak na dopad na endokrinní systém u dětí a dospělých. Přehled zahrnuje souhrn preventivních opatření pro případ atomové katastrofy.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**černobylská atomová katastrofa – ionizující záření – endokrinní systém – štítná žláza – rakovina – mamma – těhotenství – děti**

## DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH RADIATION EXPOSURE

Residential survivors of the atomic bomb detonation at Hiroshima were found to have an increased incidence of Type 1 diabetes mellitus [Type 1 DM] (70). The average increase/incidence ratio of Type 1 DM in Gomel Region in the period 1987–1999 when compared to the period 1976–1986 was 8.9% ( $p < 0.001$ ). The crude rate of incidence increased significantly after 1986 compared to an essentially a flat rate before 1987 (15). Subsequent studies have confirmed the incidence of Type 1 DM in children and adolescents after Chernobyl when compared to children and adolescents from 1980 to 1986 (72).

Subsequent comments disagree with the conclusions of the study in Gomel, Belarus, as the study in northern Poland did not show an increase in Type 1 DM after Chernobyl (73). However, the latter opinion was countered by a summary of studies in humans, including atomic bomb survivors (71), and experimental animals (74). The authors recommend regular investigations for early markers of diabetes after exposure to radiation, especially in children (74).

However, in the offspring of women or men exposed to variable radiation doses from atomic bomb detonations, there is no evidence that exposure was associated with any increased risk for multifactorial diseases (75). One modifi-

## REVIEW

cation of this conclusion is the fact that the mean age of the study population is 48.6 years such that the incidence of multifactorial diseases may not be fully expressed until sometime in the future, necessitating continued evaluations of the study populations (75). There are several reports of associations between radiation exposure and breast cancer (13-14, 17, 19, 62, 67) and thyroid cancer (8-11).

Although the debate about the association between exposure to ionizing radiation from the Chernobyl accident and the subsequent development of diabetes mellitus in children and adults remains inconclusive, there is sufficient evidence that justifies continued monitoring of those individuals exposed during fetal life, infancy, childhood and adolescence for markers of subclinical and overt diabetes mellitus.

### RELATIONSHIPS BETWEEN BREAST CANCER AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

The association between thyroid disease and breast cancer has been known for more than six decades (46, 75-79) with contradictory results for positive and negative correlations. There are a variety of thyroid disorders, especially autoimmune thyroiditis among iodine-sufficient populations (78). Despite advances in the molecular studies of both diseases, there remains no common pathogenesis to link the associations (46, 75-79). Studies have shown more linkage between breast cancer and thyroid disorders in women of younger ages. Those women who are affected with either benign or malignant thyroid diseases are reported to have a greater risk of breast cancer. The effect of thyroid autoantibodies on the course of disease and overall survival remains controversial (79). The PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) is an interesting combination of syndromes that include benign and malignant tumors of the thyroid, breast and endometrium (80). The lifetime risk of breast cancer is 85%, and usually develops between ages 38 and 46 years. There seems to be no association of breast or thyroid cancer with pre-natal or post-natal exposure to ionizing radiation. The diagnosis is based on the presence of the pathogenic variants of the PTEN gene (80).

### PREVENTIVE MEASURES IN CASE OF AN ATOMIC DISASTER

Prevention of radiation-induced endocrine diseases is directed primarily toward evacuation from the contaminated environment and using inorganic iodine as potassium iodide\* (KI) treatment to block radioiodine exposure to tissues from the radioisotopes of iodine that cause external and internal radiation exposure (1-5, 58-59, 63, 65), and to a lesser extent, external radiation from <sup>137</sup>Cs and <sup>60</sup>Co-cobalt. The greater radioiodine dose to the thyroid of a child and the biological factors that influence the increased sensitivity of the thyroid to radiation increase the risks of thyroid diseases in children (5, 61). The fetus in utero, neonates, and young infants under age 1 year who are breast fed are among the most sensitive of any population exposed to radiation and, therefore, have the greatest risk for thyroid carcinoma (5, 59-60).

Similar observations are reported as relevant to the hyperplastic state of the female breast at the time of exposure to radioiodine. The highest risk for breast cancer would be expected to occur in utero, during transient neonatal breast

hyperplasia in male and female neonates, and in females during puberty, pregnancy and lactation (5, 13-14, 62-63).

With these observations in mind, the highest priority of management for those living within 100 km of the radiation source is an immediate evacuation of pregnant women and children. The safe distance would be at least 100 km, and vehicles with women and children should have an external identification such as a banner on an antenna or sticker on the front of the vehicle. Predetermined priority evacuation routes should have been established so that no priority vehicle is delayed.

At the same time when the news of evacuation is broadcast, individuals of all ages should take their initial dose of stable iodine as recommended by radiation health authorities (Table 2). The use of oral stable iodine to block radioiodine uptake by sensitive tissues was reported from the iodine prophylaxis program in Poland within hours after the Chernobyl accident (64) and remains the most important early mode of preventive medicine, especially in children whose benefit has been confirmed (64). The administration of potassium iodide is recommended if the estimated dose to the thyroid is 100 mGy or higher. Iodine in the form of KI or SSKI\* (Saturated Solution of KI and Lugol's Iodine\*) should be administered early (within 36 hours of radioiodine release) to reduce the radiation dose to the thyroid and breast. The potassium iodide (KI) dose varies with age and exposure (Table 2). KI causes a ~ 40% reduction in rem dose to the thyroid and with early prophylaxis there is a ~ 60-70% reduction in the rem dose primarily because inhaled <sup>131</sup>I is blocked (1, 65). In some countries, e.g Switzerland, potassium iodide has been regularly distributed among the general population with detailed instruction how to use it in case of an atomic disaster.

There is an incidence of 0.2% for medically significant side effects, but no serious side effects were observed although KI toxicity has been reported as very rare cases of iodism (64, 66). For exposure to the radioiodines, evacuation and KI are the top priority, and the dose and duration of therapy should be based on the advice of physicians (Table 2).

**Table 2** Guidelines for Administration of Potassium Iodide\*

Patient	Exposure Gy (rad)	KI Dose (mg)
> 40 years of age	> 5 (500)	130
18 through 40 years of age	≥ 0.1 (10)	130
adolescents 12 through 17 years of age**	≥ 0.05 (5)	65
children 4 through 11 years of age	≥ 0.05 (5)	65
children 1 month through 3 years of age	≥ 0.05 (5)	32
birth through 1 month of age	≥ 0.05 (5)	16
pregnant or lactating women	≥ 0.05 (5)	130

\* Lugol's Iodine (5% solution) contains 126.5 mg iodine in one ml.

\*\* adolescents weighing more than 70 kg should receive the adult dose (130 mg)

Source: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm080549.pdf>



If persistent exposure to radioiodines occurs and more than a single dose of KI is advised, infants and young children should be monitored with TSH levels to assure that iodine-induced hypothyroidism does not develop. L-thyroxine therapy should be initiated when TSH levels are elevated so that hypothyroidism does not persist and iodine therapy can be discontinued.

Exposure from other radionuclides is not affected by KI, and for proper clinical management, the assessment of the magnitude of radiation exposure is very important (Table 3).

General measures for reduction of radioactivity exposure in case of a nuclear disaster are crucial and international guidelines have been developed accordingly (4, 17). These actions include controlling access to the site, recommending people to stay indoors or evacuating them, removing contaminated clothing, providing respiratory protection,

**Table 3** Guidelines for Administration of Potassium Iodide\*

Test	Timing
Nasal swab to identify inhalation*	Immediately
Skin swabs to identify external contamination*	Immediately and at frequent intervals
Urine and stool analysis to identify internal contamination	Immediately and at 24 hours
Complete blood cell and platelet counts	Daily for 1 week
Absolute lymphocyte count	Every 12 hours for 3 days
HLA antigen subtyping	Before lymphocyte count decreases

\*A radiation safety officer or other authority should be consulted in all aspects of management.

Adapted from Jarrett DG. Medical Management of Radiological Casualties. Bethesda, MD: Armed Forces Radiobiology Research Institute; 1999. Source: Ref. # 1.

administering potassium iodide, restricting certain foods, and decontaminating property. People should stay indoors for up to two days if a dose of 1 rem is likely to be reached, with evacuation for up to one week if the likely dose is 5 rem or higher (4).

Temporary relocation is recommended at a likely dose of 3 rem in the first month or 1 rem in a subsequent month. Permanent resettlement is recommended if the lifetime dose is expected to be 100 rem (4).

## CONCLUSIONS

In summary, the thyroid gland is one of the most vulnerable organs during a nuclear disaster. The youngest are the most susceptible and have the highest risk for thyroid carcinogenesis, transient thyroiditis and primary hypothyroidism. Radioactive iodine and cesium are volatile and thus readily inhaled and absorbed from nutrition. The exposition of the thyroid is potentiated through iodine deficiency,

leading to an increased accumulation of radioactive iodine in the thyroid gland.

The Chernobyl catastrophe has ongoing effects not only on the thyroid, but probably also on other organs (breast, pancreas-islet cells). These long-term effects are subtle when regarding an individual, but become epidemiologically important when whole populations are analyzed. Further studies are needed to evaluate the late effects of the Chernobyl catastrophe especially on the thyroid and breast tissues.

The incidence of breast cancer among women exposed to the higher doses of radiation could be greater than currently considered. Genetic susceptibility data, frequent monitoring of women at increased risk and fiscal support educational programs are essential for the coming decades in order to detect breast cancer at the very earliest stage. Recommendation to regular investigations for early markers of diabetes mellitus after exposure to radiation, especially in children, should be taken to an account as well.

Concerning the number of atomic power plants worldwide and the deteriorating security situation with continuing risk of terrorist attacks it is important for everybody to be aware of the preventive measures in case of another atomic disaster.

## References

1. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Radiation disasters and children. *Pediatrics* 2003; 111: 1455-1466.
2. Burnham JW, et al. Radiation. *Review. Crit Care Clin* 2005; 21: 785-813.
3. Leikin JB, et al. A primer for nuclear terrorism. *Dis Mon* 2003; 49: 485-516.
4. Mettler FA Jr, et al. Major radiation exposure - what to expect and how to respond. *Review. N Engl J Med* 2002; 346: 1554-1561.
5. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Review. Oncogene* 2009; 27: S9-18.
6. Hatch M, et al. The Chernobyl disaster: cancer following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Review. Epidemiol Rev* 2005; 27: 56-66.
7. Little JB. Radiation carcinogenesis. *Review. Carcinogenesis* 2000; 21: 397-404.
8. Cardis E, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 724-732.
9. Boice JD, Jr. Radiation-induced thyroid cancer - what's new? Editorial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 703-705.
10. Caudill CM, et al. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2364-2369.
11. Pacini F, et al. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 23-27.
12. Pacini F, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet* 1998; 352: 763-766.
13. Ogrodnik A, et al. Radiation exposure and breast cancer: lessons from Chernobyl. *Review. Conn Med* 2013; 77: 227-234.
14. Ronckers CM, et al. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 21-32.
15. Martinucci ME, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Gomel, Belarus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 53-57.
16. **Time: Disasters that Shook the World.** New York City: Time Home Entertainment 2012.
17. Cardis E, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot* 2006; 26: 127-140.
18. Jacob P, et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiat Res* 2006; 165: 1-8.

- 19. Land CE, et al.** Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1990. *Radiat Res* 2003; 160: 707–717.
- 20. Kim IG, et al.** Radiation-induced tumorigenesis. Review. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 144–148.
- 21. Calaf GM, et al.** Ionizing radiation induces alterations in cellular proliferation and c-myc, c-jun and c-fos protein expression in breast epithelial cells. *Int J Oncol* 2004; 25: 1859–1866.
- 22. Smith TR, et al.** DNA damage and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2003; 24: 883–889.
- 23. Thompson LH, et al.** Recombinational DNA repair and human disease. Review. *Mutat Res* 2002; 509: 49–78.
- 24. Hu JJ, et al.** Genetic regulation of ionizing radiation sensitivity and breast cancer risk. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39: 208–215.
- 25. Pierotti MA, et al.** Cytogenetics and molecular genetics of carcinomas arising from thyroid epithelial follicular cells. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 16: 1–14.
- 26. Santora M, et al.** Molecular defects in thyroid carcinomas: role of the RET oncogene in thyroid neoplastic transformation. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 513–522.
- 27. Basolo F, et al.** Potent mitogenicity of the RET/PTC3 oncogene correlates with its prevalence in tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 247–254.
- 28. Nikiforov YE, et al.** Distinct pattern of RET oncogene rearrangements in morphological variants of radiation induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997; 57: 1690–1694.
- 29. Thomas GA, et al.** High prevalence of RET-PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET-PTC3 and the solid follicular variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4232–4238.
- 30. Santoro M, et al.** Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers. *Br J Cancer* 2000; 82: 315–322.
- 31. Maenhaut C, et al.** Gene expression profiles for radiation-induced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 282–288.
- 32. Hall EJ.** Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 700–706.
- 33. Ernst M, et al.** Health hazards of radiation exposure in the context of brain imaging research: special consideration for children. *J Nucl Med* 1998; 39: 689–698.
- 34. Ron E, et al.** Benign and malignant thyroid neoplasms after childhood irradiation for tinea capitis. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 7–11.
- 35. Lundell M, et al.** Mortality from leukaemia after irradiation in infancy for skin haemangioma. *Radiat Res* 1996; 145: 595–601.
- 36. Auvinen A, et al.** Fallout from Chernobyl and incidence of childhood leukaemia in Finland. *Br Med J* 1994; 309: 151–154.
- 37. Hjalmarsson U, et al.** Risk of acute childhood leukaemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident. *Br Med J* 1994; 309: 154–157.
- 38. Rallison M, et al.** Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975; 233: 1069–1072.
- 39. Holm L, et al.** Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: a retrospective cohort study. *Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1132–1138.
- 40. Amsel J, et al.** Relationship of site-specific cancer mortality rates to altitude. *Carcinogenesis* 1982; 3: 461–465.
- 41. Frigerio NA, et al.** Carcinogenic and genetic hazard from background radiation. In: *Biological and environmental effects of low-level radiation*. Vienna: International Atomic Energy Agency 1976.
- 42. Blot W, et al.** Indoor radon and lung cancer in China. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1025–1030.
- 43. Saenger EL, et al.** Incidence of leukaemia following treatment of hyperthyroidism. *JAMA* 1968; 205: 855–862.
- 44. Hall P, et al.** Leukaemia incidence after <sup>131</sup>I exposure. *Lancet* 1992; 340: 1–4.
- 45. Foley TP Jr., Charron M, Linkov F, Krenzelok EP.** Radiation Terrorism. In: *Lifshitz F (ed.) Pediatric Endocrinology*, ed 5. New York: Informa Healthcare, Inc., 2007, Volume 2, Section VI: Special Considerations and Resources, Chapter 31; 705–727.
- 46. Muller I, et al.** Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer? *Int J Cancer* 2014; 134: 1706–1714.
- 47. Portulano C, et al.** The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS): mechanism and medical impact. Review. *Endocr Rev* 2014; 35: 106–149.
- 48. Brenner AV, et al.** I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 933–939.
- 49. Ostroumova E, et al.** Measures of thyroid function among belarusian children and adolescents exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl nuclear plant. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 865–871.
- 50. Tronko MD, et al.** Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998–2000). *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4344–4351.
- 51. Hatch M, et al.** Prevalence of hyperthyroidism after exposure during childhood or adolescence to radioiodines from the Chernobyl nuclear accident: dose-response results from the Ukrainian American cohort study. *Radiat Res* 2010; 174: 763–772.
- 52. Kazakov VS, et al.** Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359: 21.
- 53. Baverstock K, et al.** Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359: 21–22.
- 54. Evdokimova V, et al.** Formation of carcinogenic chromosomal rearrangements in human thyroid cells after induction of double-strand DNA breaks by restriction endonucleases. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 271–281.
- 55. Jargin SV.** On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 373879.
- 56. Agate L, et al.** Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2729–2736.
- 57. McConnell RJ, et al.** Factors associated with elevated serum concentrations of anti-TPO antibodies in subjects with and without diffuse goitre. Results from the Ukrainian-American Cohort Study of thyroid cancer and other thyroid diseases following the Chernobyl accident. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 879–890.
- 58. Schneider AB, et al.** Potassium iodide prophylaxis: what have we learned and questions raised by the accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. *Thyroid* 2012; 22: 344–346.
- 59. Reiners C, et al.** Potassium iodide (KI) to block the thyroid from exposure to I-131: current questions and answers to be discussed. *Radiat Environ Biophys* 2013; 52: 189–193.
- 60. Williams ED.** Radiation-induced thyroid cancer. *Histopathology* 1993; 23: 387–389.
- 61. Travis CC, et al.** <sup>131</sup>I ablation treatment in young females after the Chernobyl accident. *J Nucl Med* 2006; 47: 1723–1727. Erratum in: *J Nucl Med* 2007; 48: 7.
- 62. Pukkala E, et al.** Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006; 119: 651–658.
- 63. Nauman J, et al.** Iodine prophylaxis in Poland after the Chernobyl Reactor Accident: Benefits and risks. *Am J Med* 1993; 94: 524–532.
- 64. Lincoln TA.** Importance of initial management of persons internally contaminated with radionuclides. *Am Ind Hyg Assoc J* 1976; 37: 16–21.
- 65. Law RK, et al.** National surveillance for radiological exposures and intentional potassium iodide and iodine product ingestions in the United States associated with the 2011 Japan radiological incident. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51: 41–46.
- 66. Hatch MC, et al.** Cancer near the Three Mile Island nuclear plant: radiation emissions. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 397–412; discussion 413–417.
- 67. Dardynska I, et al.** Breast cancer trends in two oblasts of Belarus and the Chernobyl accident. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12: 415–422.
- 68. Okeanov AE, et al.** National cancer registry to assess trends after the Chernobyl accident. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 645–649.
- 69. Copson E, et al.** Prospective Observational Study of Breast Cancer Treatment Outcomes for UK Women Aged 18–40 Years at Diagnosis: The POSH Study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 978–988.
- 70. Ito C.** Trends in the prevalence of diabetes mellitus among Hiroshima atomic bomb survivors. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24: S29–S35.
- 71. Zalutskaya A, et al.** Did the Chernobyl incident cause an increase in Type 1 diabetes mellitus incidence in children and adolescents? *Diabetologia* 2004; 47: 147–148.
- 72. Bandurska-Stankiewicz E, et al.** In Zalutskaya A, et al. (2003) Did the Chernobyl incident cause an increase in type 1 diabetes mellitus incidence in children and adolescents? *Diabetologia* 2004; 47: 147–148.
- 73. Lorini R, et al.** Comment to: Zalutskaya A, et al. (2004) Did the Chernobyl incident cause an increase in type 1 diabetes mellitus incidence in children and adolescents? *Diabetologia* 47: 147–148 (Letter). *Diabetologia* 2005; 48: 2193–2194.

**74. Tatsukawa Y, et al.** Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *J Radiol Prot* 2013; 33: 281-293.

**75. Moossa AR, et al.** Thyroid status and breast cancer. Reappraisal of an old relationship. *Ann R Coll Surg Engl* 1973; 53: 178-188.

**76. Ito K, et al.** Breast cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1975; 2: 1119-1121.

**77. Turken O, et al.** Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res* 2003; 5: R110-113.

**78. Prinzi N, et al.** Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3,921 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 683-688.

**79. Jiskra J, et al.** Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival. *Oncol Rep* 2007; 18: 1603-1611.

**80. Eng C.** PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS). In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*\* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 2001 Nov 29 (updated 2014 Jan 23).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**Eliška Potluková, MD, Ph.D.**

Division of Medicine  
University Hospital Basel  
Petersgraben 4, 4056 Basel, Switzerland  
e-mail: eliska.potlukova@usb.ch

## Milan Kvapil

# Diabetologie 2015

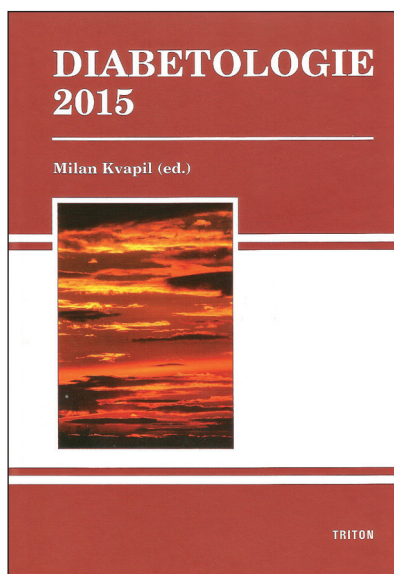
Praha: Triton 2015, 290 s., cena 399 Kč. ISBN 978-80-7387-887-6

Řada s názvem *Diabetes* vychází v nakladatelství Triton od roku 2005. Ne vždy byl ale editorem náš přední diabetolog prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., přednosty Interní kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol; této funkce se ujal v roce 2010.

K napsání knihy vyzval celkem 41 (!) dalších autorů, většinou diabetologů, pracovníků některých interních klinik lékařských fakult v České republice, ve Slovenské republice, výzkumných ústavů i odborníků z praxe. Aby nedošlo k omylu - nejde o učebnici diabetologie, ale o prezentaci souboru nových a zajímavých poznatků, které se problematiky diabetu dotýkají.

Knihy řady *Diabetes* si zachovávají pevnou vnitřní strukturu. Dvanáct samostatných kapitol je seřazeno v tomto pořadí: I. *K zamyšlení* (18 s.), II. *Koncepce* (26 s.), III. *Kardiologické okénko* (48 s.), IV. *Endokrinnologické okénko* (32 s.), V. *Terapie diabetes mellitus* (32 s.), VI. *Prevence a léčba komplikací* (32 s.), VII. *Žhavé novinky* (22 s.), VIII. *Také důležité* (6 s.), IX. *Edukace* (20 s.), X. *K debatě* (16 s.), XI. *Právník se vyjadřuje* (16 s.). Dvanáctá a poslední kapitola má název *A co na to pacienti?* (4 s.).

Literatura je uváděna za každou kapitolou a je, až na výjimky (167 a 71 citací), přiměřeného rozsahu, vhodného výběru a aktuální (včetně některých pramenů v roce 2014, výjimečně i z roku 2015). Odkazy z elektronických medií však neodpovídají závaznému doporučení, podobně jako údaj o publikacích „přijatých do tisku“. Informace „literatura u autora“ se u kvalitní publikace nemá objevit, podobně jako



kapitola bez udání použité literatury! Odkazy na práce z českých pracovišť jsou minimální (cca 2,7 % u téměř 600 citací). Kniha nemá ani Seznam zkratek, ani Seznam studií ani Rejstřík. Tyto poznámky jsou vesměs jen formálního rázu.

Odborný text je doplněn 17 tabulkami a ilustrován 33 většinou barevnými obrázky dobré kvality.

Koncepce knihy je neotřelá, působí velmi dobrým dojmem moderně pojatého tématu. Zvláště některé kapitoly jsem četl se zájmem našel jsem v nich poučení. Jsem přesvědčen, že čtenáře určité zaujmou zvláště kapitoly profesorů Petra, Kvapila, Rušavého, Haluzíka atd. nejen pro zajímavost témat, ale i pro pěkný styl, jímž jsou napsány.

**Komu knihu doporučit?** Samozřejmě v prvé řadě klinickým i ambulantním diabetologům a internistům. Některé kapitoly by byly přínosné

pro kardiology, angiology, endokrinology i pro praktické lékaře jak pro dospělé, tak pro děti a dorost.

Přeji knize, aby měla hodně čtenářů, vždyť bezmála 800 000 diabetiků si zaslouží, aby jejich ošetřující lékaři byli o pokrocích v etiopatogenezi, diagnostice i léčbě jejich nemoci informováni.

**prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.**

3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2  
e-mail: jan.petrasek@lf1.cuni.cz

# Analýza vztahu sérových hladin párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (Hevylite™) k výsledkům standardní gelové elektroforézy a nefelometrického vyšetření bílkovin séra při diagnóze mnohočetného myelomu

<sup>1,2</sup>Vlastimil Ščudla, <sup>3</sup>Pavel Lochman, <sup>2</sup>Tomáš Píka, <sup>4</sup>Jana Zapletalová, <sup>2</sup>Jiří Minařík, <sup>2</sup>Jaroslav Bačovský

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN, Olomouc

<sup>2</sup>Hemato-onkologická klinika FN a LF UP, Olomouc

<sup>3</sup>Oddělení klinické biochemie FN, Olomouc

<sup>4</sup>Ústav lékařské biofyziky LF UP, Olomouc

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 292–302

## SOUHRN

**Úvod.** Stále preciznější diagnostika a léčba mnohočetného myelomu (MM) vyžaduje přesnou analýzu imunoglobulinů séra, což naráží na limitace standardních vyšetřovacích metod. Metoda Hevylite™ umožňuje kvantitativní analýzu párů těžkých/lehkých řetězců tumorózního a normálního IgG a IgA imunoglobulinu (HLC) a výpočet jejich vzájemného poměru (HLC-r). Cílem studie bylo zhodnocení přínosu metody Hevylite™ v diagnostice MM v porovnání s nefelometrií (NEF), standardní gelovou elektroforézou (SPE), imunofixační elektroforézou (IFE) proteinů séra a vyšetřením hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu (VLR) metodou Freelite™ a párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (HLC) metodou Hevylite™.

**Metody.** Metodami Hevylite™, NEF, SPE, IFE a Freelite™, byl vyšetřen soubor 134 jedinců splňujících diagnostická kritéria International Myeloma Working Group (IMWG), 96 bylo IgG a 38 IgA typu.

**Výsledky.** Hladiny HLC-kappa (K) a HLC-lambda (L), stejně jako HLC-r nezávisely na věku a pohlaví. Abnormální hod-

noty HLC byly přítomny v 84 až 100 %, patologický HLC-r v 92–100 % podle izotypu Mlg. Byla zjištěna silná pozitivní korelace mezi hladinami IgG i IgA (NEF) a součtem hodnot HLC IgG-K + IgG-L (Hevylite™) ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,0001$ ) i HLC IgA-K + IgA-L ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,0001$ ). Velmi silná pozitivní korelace byla mezi koncentrací Mlg (SPE) a hodnotami HLC (Hevylite™) u IgG-K ( $r = 0,73$ ), IgG-L ( $r = 0,76$ ), IgA-K ( $r = 0,70$ ) a IgA-L ( $r = 0,89$ ),  $p < 0,0001$ . Systematický rozdíl mezi Hevylite™ vs. Mlg (SPE) byl potvrzen Blandovým-Altmanovým testem v případě HLC IgA-K i IgA-L, nikoliv HLC IgG-K a IgG-L a při korelaci hodnot HLC s hladinami IgG a IgA (NEF). Nejvýznamnější korelace mezi SPE (soubor s Mlg  $< 15$  g/l) vs. Hevylite™ byla zjištěna při analýze souboru HLC IgG-K+ IgA-K ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,0001$ ), a v celkové sestavě všech nemocných s MM, tj. IgG + IgA-kappa a lambda ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,0001$ ), ověřená Blandovým-Altmanovým testem. Těsným pozitivním vztahem se vyznačovala korelace mezi HLC-r a indexem monoklonality VLŘ-K/L u MM typu IgG i IgA ( $p < 0,0001$ ).

## SUMMARY

**Ščudla V, Lochman P, Píka T, Zapletalová J, Minařík J, Bačovský J. Analysis of the relationship of heavy/light chain pairs of immunoglobulin (Hevylite™) to the results of gel electrophoresis and nephelometric examination of serum proteins at the time of multiple myeloma diagnosis**

**Background.** The diagnostics and treatment of multiple myeloma (MM) requires precise analysis of serum immunoglobulins, which might be limited by the sensitivity of standard examination methods. Hevylite™ method enables quantitative analysis of heavy/light chain pairs (HLC) of normal and tumor IgG and IgA immunoglobulin and their ratio (HLC-r). The aim of the study was to assess the contribution of Hevylite™ method in the diagnostics of MM in comparison with nephelometry (NEF), standard protein electrophoresis (SPE), immunofixation electrophoresis (IFE) and the examination of serum free light chains (FLC) of immunoglobulin using Freelite™ test and heavy/light chain pairs of immunoglobulin (HLC) using Hevylite™.

**Methods.** Using the methods Hevylite™, NEF, SPE, IFE and Freelite™, we examined a cohort of 134 individuals fulfilling the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria. 96 patients were of IgG and 38 of IgA type.

**Results.** The levels of HLC-kappa (K) and HLC-lambda (L), as well as HLC-r were independent of age and gender. Abnormal HLC levels were present in 84–100%, pathological HLC-r was in 92–100% cases based on Mlg isotype. We found strong positive correlation between IgG and IgA (NEF) and the sum of HLC IgG-K + IgG-L (Hevylite™) ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,0001$ ) and HLC IgA-K + IgA-L ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,0001$ ). Very strong positive correlation was between the concentration of Mlg (SPE) and the levels of HLC (Hevylite™) in IgG-K ( $r = 0,73$ ), IgG-L ( $r = 0,76$ ), IgA-K ( $r = 0,70$ ) and IgA-L ( $r = 0,89$ ),  $p < 0,0001$ . Systematic difference between Hevylite™ vs. Mlg (SPE) was confirmed by Bland-Altman test in the case of HLC IgA-K and IgA-L (not HLC IgG-K and IgG-L), and in the correlation of HLC with IgG and IgA (NEF). The most significant correlation between SPE (patients with  $< 15$  g/L) vs. Hevylite™ was found within the analysis of HLC IgG-K+

**Závěr.** Hevylite™ metoda, zejména stanovení HLC-r u IgA typu MM je oproti SPE a NEF citlivější a zvyšuje diagnostickou přesnost a hodnocení velikosti nádorové masy. Přes omezení týkající se zejména vysokých hodnot IgG typu MIg má Hevylite™ technika slibný potenciál k obohacení standardního armamentária analytických technik, neboť umožňuje navíc stanovení koncentrace a poměr hladin nádorových i nenádorových imunoglobulinů, tj. hloubku imunoprese, validní zejména u MM s nízkou hodnotou MIg.

#### KLÍČOVÁ SLOVA

**mnohočetný myelom – monoklonální imunoglobulin – hladiny páru těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu – poměr HLC-kappa/HLC-lambda imunoglobulinu – Hevylite™ – elektroforéza proteinů séra – imunofixační elektroforéza – volné lehké řetězce imunoglobulinu – Freelite™**

IgA-K ( $r = 0.85, p < 0.0001$ ), and in the whole cohort of MM patients, i.e. IgG + IgA-kappa and lambda ( $r = 0.76, p < 0.0001$ ), confirmed by Bland-Altman test. Tight positive correlation was between HLC-r and index of monoclonality FLC-K/L in MM of IgG and IgA type MM ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** Hevylite™ method, especially the assessment of HLC-r of IgA type MM is more sensitive in comparison with SPE evaluated by NEF, and increases the diagnostic sensitivity and the extent of tumor mass examination. Despite its limitation in the case of high levels of IgG type MIg, Hevylite™ technique has a promising potential to enrich

the standard analytic tools as it enables to assess the concentration and ratio of the levels of both tumor and physiological immunoglobulins e.g. depth of immunoparesis, valid especially in MM with low levels of MIg.

#### KEYWORDS

**multiple myeloma – monoclonal immunoglobulin – levels of light/heavy chain pairs of immunoglobulin – HLC-kappa/HLC-lambda ratio – Hevylite™ – serum protein electrophoresis – immunofixation electrophoresis – free light chains of immunoglobulin – Freelite™**

## ÚVOD

Mnohočetný myelom (MM) je zhoubné onemocnění krevetvorného systému, vyznačující se monoklonální proliferací plazmatických buněk produkujících monoklonální imunoglobulin (MIg), nebo jeho strukturální komponenty, tj. lehký řetězec kappa nebo lambda (1. ř. K nebo L) a přítomností příznakového komplexu CRAB (hyperkalcemie, porucha renální funkce, anémie a postižení skeletu). Odlišení normálního imunoglobulinu (Ig) od MIg včetně jejich přesné kvantifikace v séru patří k základním postupům v diagnostice, sledování průběhu, výběru léčby a odhadu prognózy MM (1-4). IMWG (International Myeloma Working Group) guidelines a další autoři doporučují jako základní „screeningové“ metody v diagnostice a sledování průběhu monoklonálních gamapatií (MG) standardní (SPE) a imunofixační (IFE) elektroforézu bílkovin séra a/nebo moči, nefelometrické vyšetření celkové hladiny jednotlivých tříd imunoglobulinů (NEF) a vyšetření hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu (VLŘ) kappa a lambda v séru metodou Freelite™, včetně výpočtu jejich poměru K/L (3-9). Je známo, že použitelnost SPE je omezena zejména při nízké hodnotě MIg a v případě IgA typu MIg jeho migrací s dalšími proteiny séra, např. s haptoglobinem, transferinem a C3 složkou komplementu, což vede k významnému zkreslení skutečné koncentrace MIg v séru, a tím i k nepřesnému odhadu celkové nálože nádorové masy (3, 6, 10-13). Tato limitace, stejně jako zkreslení výšky sérové hladiny MIg v důsledku změny objemu plazmy, posunu hodnoty hematokritu a rozdílného poločasu katabolismu jednotlivých tříd MIg odstraňuje metoda Hevylite™. Tato nefelometrická, případně turbidimetrická technika umožňuje díky použití specifických protilátek proti junkčním epitopům umístěným mezi těžkým a lehkým řetězcem molekuly Ig přesnou separátní kvantifikaci párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu kappa a lambda (HLC-K a HLC-L) (14, 15). Metoda Hevylite™ tedy umožňuje současně separátní stanovení sérové hladiny MIg produkovaného myelomovou tkání, tj. nádorového („involved“) MIg a nenádorového, polyklonálního (normálního, „uninvolved“) Ig stejného izotypu vytvářeného normálními reziduálními plazmocyt (1, 2, 8). U MM jde tedy o typ IgG-K/IgG-L a IgA-K/IgA-L

s možností výpočtu jejich vzájemného poměru (HLC-r), tj. poměru MIg „monoklonálního/Ig polyklonálního“ (HLC-K/HLC-L) (4, 6, 16, 17).

Náplní předložené studie byla korelační analýza výsledků získaných vyšetřením proteinů séra technikou Hevylite™, a to s ohledem na věk a pohlaví a s výsledky vyšetření hladin IgG a IgA Ig s pomocí NEF i koncentrace MIg třídy IgG a IgA vyšetřené s pomocí standardní gelové SPE. Speciální subanalýza se zaměřila na „hyposekreční“ formu MM (zvolena hodnota MIg < 15 g/l) a na vyhodnocení vztahu mezi poměrem HLC-K/HLC-L (Hevylite™) a poměrem hladin VLŘ-K/VLŘ-L (index monoclonality K/L, Freelite™). Vzhledem k biologickým rozdílnostem mezi jednotlivými imunochemickými typy MM byla zvolena separátní analýza souborů s MIg třídy IgG, IgA, rozčleněných na podtypy kappa a lambda.

## SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Prospektivní studie vycházela z analýzy původně 163členné sestavy nemocných s MM, splňující diagnostická kritéria International Myeloma Working Group (IMWG) (5, 7). Analyzovaný soubor tvořilo 85 žen a 78 mužů (Ž/M: 1,09), věkový medián byl 67 (29-89) let. K vlastní analýze párů těžkých/lehkých řetězců Ig (HLC-K a L) metodou Hevylite™ provedené při diagnóze MM byla vybrána sestava 134 nemocných, 96 jedinců IgG (72 %) a 38 IgA typu (28 %), poměr zastoupení lehkých řetězců K/L byl 2,5. Z vlastní analýzy bylo nutné vyřadit jedince s nepřítomností intaktní molekuly MIg v séru (tj. Benceho-Jonesova typu) a pro neexistenci specifických Hevylite™ souprav 29 nemocných s IgD, biklonálním a nesekrečním typem MM. Základní biologické a laboratorní charakteristiky jednotlivě analyzovaných souborů, tj. tříd IgG, IgA a celkové sestavy (IgG + IgA) jsou shrnuty v tabulce 1.

Pro analýzu byla použita zmražená séra na -78 °C, deponovaná v bance sér FN Olomouc (3. IK-NRE a OKB). Stanovení sérových hladin M-proteinu se provádělo na přístroji Sebia Hydrasy s užitím souprav Sebia Hydragel 30 Protein(e) s následnou kvantifikací monoklonálního gradientu pomocí skeneru Epson 1680. Hladiny polyklonálních imunoglobulinů byly vyšetřovány soupravami

## PŮVODNÍ PRÁCE

**Tab. 1** Základní charakteristiky analyzovaných souborů nemocných s mnohočetným myelomem

	IgG	IgA	IgG + IgA
<b>n</b>	<b>96</b>	<b>38</b>	<b>134</b>
<b>Věk (roky)</b>	69 (29–89)	65 (49–88)	68 (29–89)
<b>Pohlaví (M/Ž)</b>	48/48 (1,0)	16/22 (0,73)	64/70 (0,91)
<b>VLŘ kappa + lambda</b>			
• VLŘ-K (mg/l)	57,4 (0,4–10264)	80,5 (0,8–39721)	65,6 (0,4–39721)
• VLŘ-L (mg/l)	9,1 (0,1–35038)	7,7 (0,5–16610)	8,7 (0,1–35038)
• VLŘ-r (K/L)	9,5 (0,0–5104)	21,7 (0,0–41376)	9,8 (0,0–41376)
<b>VLŘ-kappa</b>			
• „dominantní“ – K	266,9 (5,3–10264)	546,7 (16,1–39721)	279,4 (5,3–39721)
• „alternativní“ – L	5,7 (0,06–24,7)	5,6 (0,45–50,6)	5,6 (0,06–50,58)
• VLŘ-r (K/L)	70,9 (1,4–5104)	87,2 (2,5–41376)	82,0 (1,4–41376)
<b>VLŘ-lambda:</b>			
• „dominantní“ – L	6126,2 (6,8–35038)	486,7 (13,5–16610)	542,2 (6,8–35038)
• „alternativní“ – K	11,4 (0,4–71,4)	7,2 (0,8–15,3)	9,5 (0,4–71,4)
• VLŘ-r (K/L)	0,01 (0,00–0,9)	0,1 (0,0–0,33)	0,1 (0,00–0,88)
<b>β<sub>2</sub>-M (mg/l)</b>	4,1 (1,4–39,7)	4,3 (1,6–43,4)	4,1 (1,4–43,4)
<b>albumin (g/l)</b>	34,9 (14,6–48,6)	37,1 (17,7–47,6)	35,9 (14,6–48,6)
<b>Mlg (SPE, g/l)</b>	28,0 (2,9–90,4)	22,8 (2,9–52,6)	25,4 (2,9–90,4)
<b>Durie-Salmon</b>			
stadium: 1	11 (12 %)	5 (13 %)	16 (12 %)
2	33 (34 %)	12 (32 %)	45 (34 %)
3	52 (54 %)	21 (55 %)	73 (54 %)
podstadium: B	14 (15 %)	9 (24 %)	23 (17 %)
<b>ISS</b>			
stadium: 1	27 (28 %)	13 (34 %)	40 (30 %)
2	37 (39 %)	9 (24 %)	46 (34 %)
3	32 (33 %)	16 (42 %)	48 (36 %)
<b>n</b>	<b>64</b>	<b>25</b>	<b>89</b>
<b>HLC-kappa</b>			
• „involved“ – K (g/l)	26,6 (4,4–97,8)	24,0 (0,0–89,6)	26,5 (0,0–97,8)
• „noninvolved“ – L	0,36 (0,04–7,1)	0,07 (0,02–1,34)	0,3 (0,02–7,14)
• HLC-r (K/L)	64,80 (2,7–2222)	408,9 (3,4–3966)	97,0 (2,7–3966)
<b>HLC-lambda</b>			
• „involved“ – L (g/l)	28,5 (2,3–66,6)	40,4 (0,7–65,7)	29,6 (0,7–66,6)
• „noninvolved“ – K	0,63 (0,9–5,5)	0,1 (0,02–0,6)	0,5 (0,02–5,5)
• HLC-R (K/L)	0,20 (0,002–1,4)	0,005 (0,00–0,9)	0,2 (0,00–1,4)

n – počet nemocných, M – muži, Ž – ženy, VLŘ – volné lehké řetězce imunoglobulinu, HLC – páry těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu, β<sub>2</sub>-M – β<sub>2</sub>-mikroglobulin, Mlg – monoklonální imunoglobulin, ISS – International Staging System

Human IgG kit (NR: 7–16 g/l) a Human IgA kit (0,7–4 g/l). K imunofixační analýze byly použity soupravy Hydragel 4 IF. K vyhodnocení sérových hladin volných lehkých řetězců (VLŘ) byly použity soupravy Freelite SPA Plus kappa free (NR-normální rozmezí: 3,3–19,4 mg/l) a Freelite SPA Plus lambda free (NR: 5,7–26,3 mg/l) doplněné výpočtem indexu monoklonality K/L (NR: 0,26–1,65) (1, 2). Pro stanovení sérových koncentrací HLC byl použit turbidimetr SPA Plus (The Binding Site) a soupravy Hevylite Human IgG kappa (NR: 3,84–12,07 g/l), IgG lambda (NR: 1,91–6,74 g/l), IgA kappa (NR: 0,57–2,08 g/l) a IgA lambda (NR: 0,44–2,04 g/l), vzájemný poměr párů izotypů IgG a IgA Ig byl určen výpočtem. Část analyzovaných vzorků vyžadovala vzhledem k vysoké koncentraci HLC, převyšující měřicí rozsah přístroje manuální předředění. Sérové koncentrace β<sub>2</sub>-mikroglobulinu (β<sub>2</sub>-M) byly vyšetřeny s pomocí metody ELISA (normální hodnota < 2,3 mg/l), ke stanovení hladiny albuminu v séru byly použity standardní techniky. Ke stratifikaci nemocných s MM byl použit jednak klasický stážovací systém dle Durieho-Salmona (D-S), jednak podle International Staging System (ISS) (7, 18).

Ke statistické analýze byla použita Spearmanova korelační analýza, test dle Pearsona, U-test dle Manna-Whitneye, Wilcoxonův test a Blandova-Altmanova grafická analýza (p < 0,05).

### VÝSLEDKY

Statistická analýza neprokázala v analyzovaných souborech, vyšetřených při diagnóze MM statisticky významný rozdíl v hladinách jednotlivých izotypů HLC (Hevylite™) ve vztahu k věku, tj. HLC třídy IgG-K a IgG-L: r = 0,177 a 0,056 v souboru kappa; r = 0,109 a 0,010 v souboru lambda i v souboru HLC třídy IgA-K a IgA-L: r = 0,178 a 0,219 v souboru kappa; r = 0,313 a 0,203 v souboru lambda. Nebyla rovněž zjištěna závislost poměru sérových hladin párů HLC-K/HLC-L, tj. hodnoty HLC-r k věku v souboru HLC IgG-K (r = 0,024), HLC IgG-L (r = 0,078), HLC IgA-K (r = 0,161) a HLC IgA-L (r = 0,326). Nevýznamně rovněž vyzněla analýza rozdílnosti vztahu hladin HLC mezi jedinci kategorií mladších vs. starších 65 let (p = 0,624). Rovněž analýza vztahu sérových hladin HLC-r k pohlaví vyzněla negativně (p = 0,866). Abnormální hodnoty nádorového

(„involved“) HLC-K při diagnóze MM u všech vyšetřených jedinců byly zjištěny pouze ve skupině IgA-K (100 %), zatímco v souborech IgG-K, IgG-L, IgA-L a v celkové sestavě IgG + IgA se vyskytovaly abnormální hodnoty, tj. mimo referenční rozmezí (1, 2) v rozsahu 84–95 % s nejnižším zastoupením (84 %) u typu IgA-K (tab. 2). Abnormální poměr HLC-K/HLC-L, tj. HLC-r byl zaznamenán ve všech imunochemických třídách MIG v 92–98 % s výjimkou IgA-K, tedy častěji, než byla zaznamenána patologie sérových hladin HLC (tab. 2). Kombinovaná přítomnost abnormální hodnoty HCL a/nebo HLC-r byla zaznamenána ve všech souborech s odlišným typem MIG a v celkové sestavě nemocných s IgG + IgA typem M-proteinu v 83–93 % (tab. 2). Abnormální hodnoty HLC nebo HLC-r tedy nebyly přítomny zcela u všech jedinců analyzovaných souborů rozčleněných podle třídy MIG.

**Tab. 2** Výskyt abnormálních hodnot hladin párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (Hevylite™) v souborech nemocných s mnohočetným myelomem typu IgG a IgA, kappa i lambda

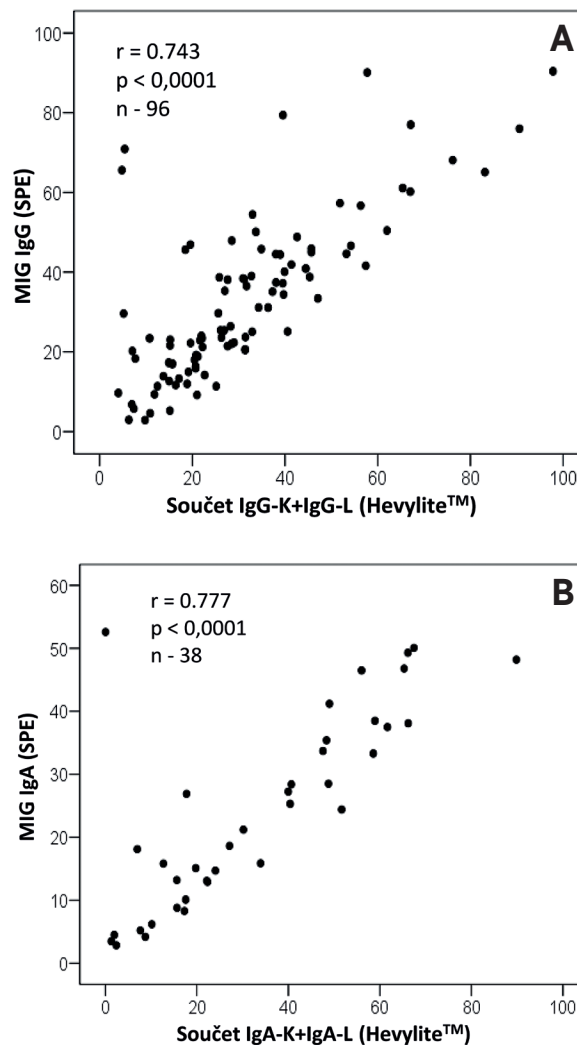
Soubor MM (n-132)	IgG-K n (%)	IgG-L n (%)	IgA-K n (%)	IgA-L n (%)	IgG+IgA n (%)
n (%)	64 (48)	30 (23)	25 (19)	13 (10)	132 (100)
abnormální HLC-K	55 (86)	29 (97)	25 (100)	12 (92)	121 (92)
abnormální HLC-L	61 (95)	27 (90)	21 (84)	12 (92)	121 (92)
abnormální HLC-r	63 (98)	29 (97)	25 (100)	12 (92)	129 (98)
abnormální HLC a/ nebo HLC-r	53 (83)	28 (93)	21 (84)	12 (92)	114 (86)

MM – mnohočetný myelom, HLC – pár těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu séra, HLC-r – poměr HLC-K/HLC-L, K – kappa, L – lambda

Ukázalo se, že v souboru nemocných s přítomností MIG typu IgG-K byla pozorována vyšší nebo nižší hodnota MIG (SPE) oproti součtu párů HLC IgG-K + IgG-L (Hevylite™) ve 44 vs. 56 %, zatímco v souboru IgG-L byl výskyt obdobný. V případě MIG typu IgA, a to v souborech IgA-K a IgA-L naprosto jednoznačně převažovala situace, vyznačující se vyššími hodnotami součtu párů HLC IgA-K + IgA-L, než byla koncentrace sérového MIG (SPE, tj. v 84 % a 77 %). Hlubší analýza zaměřená na nemocné s MM s MIG v séru < 15 g/l (SPE) potvrdila vysokou citlivost kvantitativního vyšetření hladin nádorového („involved“) imunoglobulinu (Hevylite™) s převahou vyšších hodnot nejen u IgA, ale i u IgG typu MM (80 % a 87 %).

Při srovnání výsledků součtu koncentrací HLC-K a HLC-L, vyšetřených s pomocí metody Hevylite™ oproti celkové hladině M-proteinu v séru vyšetřeného s pomocí konvenční SPE byla zjištěna poměrně těsná korelace naměřených hladin. Součty hladin nádorového („involved“) a normálního, nenádorového („noninvolved“) izotypu imunoglobulinu obou analyzovaných tříd, tj. HLC IgG a IgA vykazovaly silnou pozitivní korelaci s celkovou hladinou MIG vyšetřenou s pomocí konvenční SPE: 96členný soubor IgG ( $r = 0,743$ ,  $p < 0,0001$ ), 38členný soubor IgA ( $r = 0,777$ ,  $p < 0,0001$ ). Z korelačního bodového grafu je ale patrné, že v některých individuálních situacích byly zazname-

nány v IgG i IgA třídě dosti výrazné rozdíly, stávající se stále nápadnějšími s narůstající koncentrací MIG (graf 1A a 1B).



**Graf 1** Grafické vyjádření vztahu mezi koncentrací monoklonálního imunoglobulinu v séru vyšetřeného s pomocí gelové elektroforézy a součtem HLC-kappa + HLC-lambda (Hevylite™) nemocných vyšetřených při diagnóze mnohočetného myelomu: A – soubor 96 nemocných typu IgG ( $r = 0,743$ ;  $p < 0,0001$ ), B – soubor 34 nemocných typu s IgA ( $r = 0,777$ ;  $p < 0,0001$ ).

Následná analýza se proto zaměřila k cílené separátní analýze vztahu součtu koncentrací párů HLC-K + HLC-L (Hevylite™) k celkové hodnotě Ig séra vyšetřené nefelometricky a k hladinám MIG (SPE) v souborech IgG a IgA podrozdělených podle typu l. ř. kappa a lambda. Byla zjištěna silná pozitivní korelace mezi celkovou hodnotou IgG typu Ig séra vyšetřeného nefelometrickou technikou a součtem párů IgG HLC-K a HLC-L (Hevylite™). Z korelačního bodového grafu 2A je patrné, že hodnoty celkového IgG v séru jsou vyšší než suma HLC IgG-K+IgG-L, což potvrdil i Wilcoxonův test, prokazující v 90 % vyšší hodnoty IgG (NEF). Z grafu dle

## PŮVODNÍ PRÁCE

**Tab. 3** Analýza vztahu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgG a IgA vyšetřeno gelovou elektroforézou a hladin imunoglobulinu v séru s pomocí nefelometrie k hodnotám páru nádorového („involved“) a normálního nenádorového („noninvolved“) HLC imunoglobulinu (Hevylite™) u nemocných při diagnóze mnohočetného myelomu

	n	Spearmanův test		Wilcoxonův test p	Blandův-Altmanův test (rozdíl)	Medián rozdílu Mlg ev. Ig vs. HLC
		r	p			
<b>IgG (K + L)</b> (Ig-NEF)	95	0,801	< 0,0001	< 0,0001	Sig.	8,8 (-7,8-84,4)
<b>IgG-K</b> (Mlg-SPE)	64	0,733	< 0,0001	0,508	NS	-61 (-17,6-61,2)
<b>IgG-L</b> (Mlg-SPE)	31	0,768	< 0,0001	0,799	NS	-47 (11,4-68,6)
<b>IgA (K + L)</b> (Ig-NEF)	38	0,754	< 0,0001	0,0001	sig.	-4,2 (-36,6-55,4)
<b>IgA-K</b> (Mlg-SPE)	25	0,705	< 0,0001	0,001	sig.	-9,3 (-41,4-52,6)
<b>IgA-L</b> (Mlg-SPE)	13	0,890	< 0,0001	0,019	sig.	-8,1 (-27,2-9,2)
<b>IgG-K + IgA-K</b> (Mlg-SPE)	89	0,702	< 0,0001	0,109	NS	-2,39 (-41,4-61,2)
<b>IgG-L + IgA-L</b> (Mlg-SPE)	44	0,786	< 0,0001	0,248	NS	-1,2 (-27,2-68,6)
<b>IgG + IgA (K + L)</b> (Mlg-SPE)	130	0,711	< 0,0001	< 0,0001	sig.	5,7 (-36,6-84,4)

HLC – pár těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu séra, K – kappa, L – lambda, r – korelační koeficient, p – hladina statistické významnosti, Mlg – monoklonální imunoglobulin, SPE – standardní gelová elektroforéza bílkovin séra, Ig – imunoglobulin, NEF – nefelometrie, sig. – přítomnost systematického rozdílu, NS – nepřítomnost systematického rozdílu

**Tab. 4** Analýza vztahu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgG a IgA vyšetřeno gelovou elektroforézou a hladin imunoglobulinu v séru s pomocí nefelometrie k hodnotám páru nádorového („involved“) a normálního („noninvolved“) HLC imunoglobulinu (Hevylite™) u nemocných při diagnóze mnohočetného myelomu s koncentrací monoklonálního imunoglobulinu < 15 g/l

	n	Spearmanův test		Wilcoxonův test p	Blandův-Altmanův test (rozdíl)	Medián rozdílu Mlg ev. Ig vs. HLC
		r	p			
<b>IgG-K + IgA-K</b> (Mlg-SPE)	18	0,854	< 0,0001	< 0,002	sig.	-4,0 (-9,4-3,0)
<b>IgG-L + IgA-L</b> (Mlg-SPE)	11	0,516	0,104	0,424	nehod.	-1,3 (-11,4-12,0)
<b>IgG+IgA (K + L)</b> (Ig-NEF)	28	0,763	< 0,0001	0,585	NS	0,2 (-15,4-11,2)

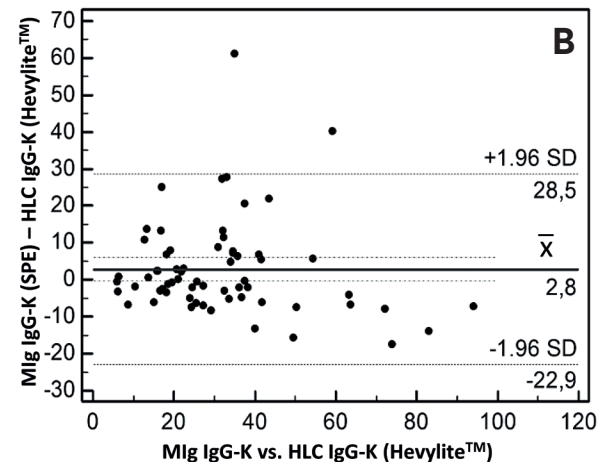
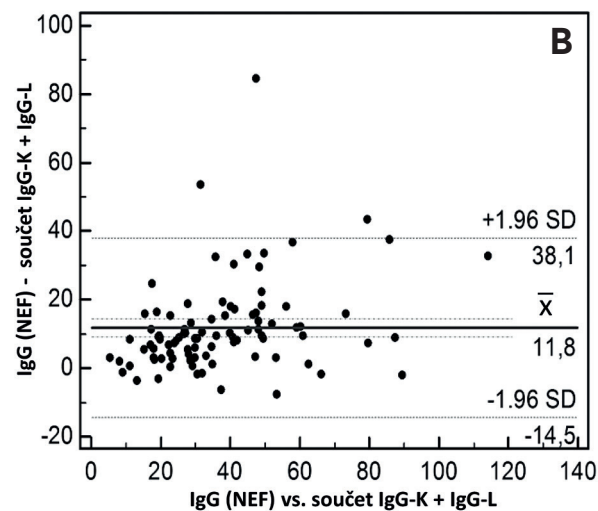
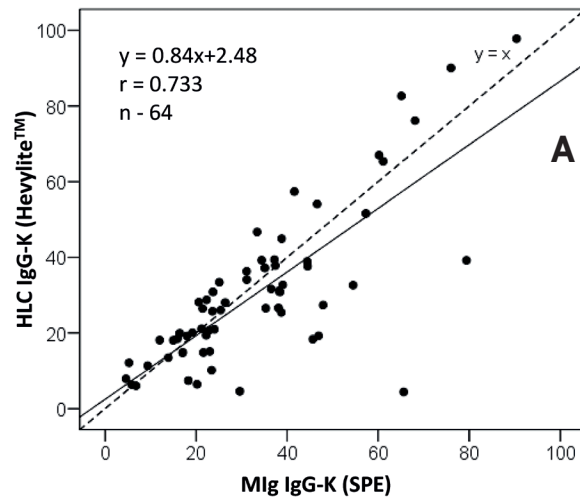
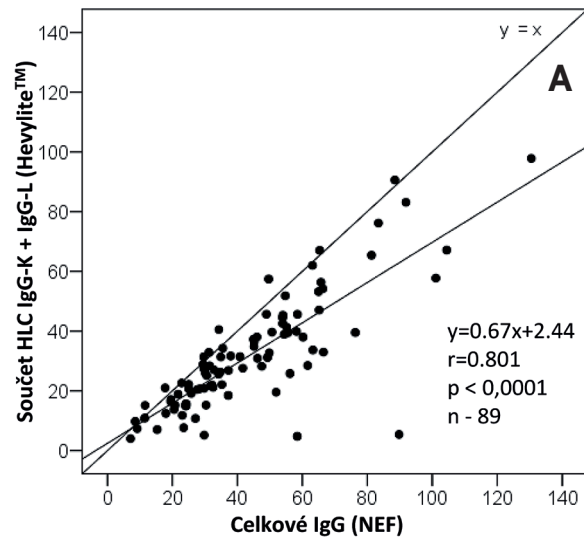
HLC – pár těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu séra, K – kappa, L – lambda, r – korelační koeficient, p – hladina statistické významnosti, Mlg – monoklonální imunoglobulin, SPE – standardní gelová elektroforéza bílkovin séra, Ig – imunoglobulin, NEF – nefelometrie, sig. – přítomnost systematického rozdílu, NS – nepřítomnost systematického rozdílu

Blanda-Altmana je zřejmé, že mezi výsledky získanými nefelometrickou a Hevylite™ technikou je systematický rozdíl, přičemž ve zjištěných rozdílech není patrný trend (tab. 3, graf 2B). Subanalýza vztahu hodnoty IgG-K typu Mlg (SPE) k HLC IgG-K (Hevylite™) prokázala silnou pozitivní korelaci (tab. 3) s nevýznamnou diferencí výsledků obou technik (graf 3A), přičemž analýza dle Blanda-Altmana

kázala silnou pozitivní korelaci s tím, že s rostoucími hodnotami Mlg se rozdílnost naměřených hodnot zvětšovala, v 77 % byly hodnoty HLC IgA-L vyšší než koncentrace Mlg typu IgA-L (SPE). Grafická analýza dle Blanda-Altmana potvrdila systematický rozdíl mezi metodami SPE a Hevylite™ s tím, že od hodnoty Mlg > 30 g/l (SPE) byly hodnoty HLC IgA-L vyšší než koncentrace Mlg (SPE) (tab. 3).

nenalezla do hodnoty 40 g/l mezi oběma metodami systematický rozdíl (tab. 3, graf 3B). Subanalýza, srovnávající M-komponentu IgG-L (SPE) vs. IgG-L HLC (Hevylite™) našla silnou pozitivní korelaci s nevýznamnou rozdílností výsledků obou metod (graf 4A), rozbor s použitím testu dle Blanda-Altmana nezjistil systematický rozdíl ani patrný trend (tab. 3, graf 4B). V případě analýzy IgA typu imunoglobulinu byla rovněž zjištěna silná pozitivní korelace mezi výškou hladiny celkového Ig séra vyšetřenou nefelometrickou technikou a součtem párů IgA HLC-K a HLC-L (Hevylite™). Z korelačního bodového grafu 5A je patrné, že s rostoucí hodnotou IgA se zvětšují rozdíly naměřených hodnot oproti součtu HLC IgA-K a IgA-L, přičemž v 78 % je součet hodnot HLC IgA-K a IgA-L vyšší. Z grafu dle Blanda-Altmana je zřejmé, že mezi nefelometrickou a Hevylite™ metodou je systematický rozdíl, přičemž od hodnoty Mlg > 30 g/l jsou hodnoty součtu HLC IgA-K + IgA-L vyšší než koncentrace IgA určená nefelometricky (tab. 3, graf 5B). Subanalýza vztahu hodnoty Mlg IgA-K typu (SPE) k HLC IgA-K (Hevylite™) prokázala silnou pozitivní korelaci s tím, že s rostoucími hodnotami Mlg se rozdílnost naměřených hodnot zvětšuje, takže hladiny HLC IgA-K jsou v 84 % vyšší než Mlg dle SPE (tab. 3, graf 6A). Při analýze podle Blanda-Altmana (graf 6B) byl zjištěn mezi metodami SPE vs. Hevylite™ systematický rozdíl s tím, že hodnoty HLC IgA-K jsou vyšší nežli koncentrace Mlg (SPE) a to zejména od hodnoty Mlg > 30 g/l (tab. 3, graf 6B). Subanalýza vztahu hodnot Mlg IgA-L typu (SPE) k HLC IgA-L (Hevylite™) prokázala silnou pozitivní korelaci s tím, že s rostoucími hodnotami Mlg se rozdílnost naměřených hodnot zvětšovala, v 77 % byly hodnoty HLC IgA-L vyšší než koncentrace Mlg typu IgA-L (SPE). Grafická analýza dle Blanda-Altmana potvrdila systematický rozdíl mezi metodami SPE a Hevylite™ s tím, že od hodnoty Mlg > 30 g/l (SPE) byly hodnoty HLC IgA-L vyšší než koncentrace Mlg (SPE) (tab. 3).





**Graf 2** A – korelační bodový graf zobrazuje, že celková hodnota IgG v séru vyšetřená nefelometrickou technikou je vyšší, nežli součet párů HLC IgG-K + IgG-L (Hevylite™), B – Blandův-Altmanův graf prokazující mezi hladinami IgG vyšetřenými nefelometricky vs. HLC IgG-K + IgG-L (Hevylite™) systematický rozdíl

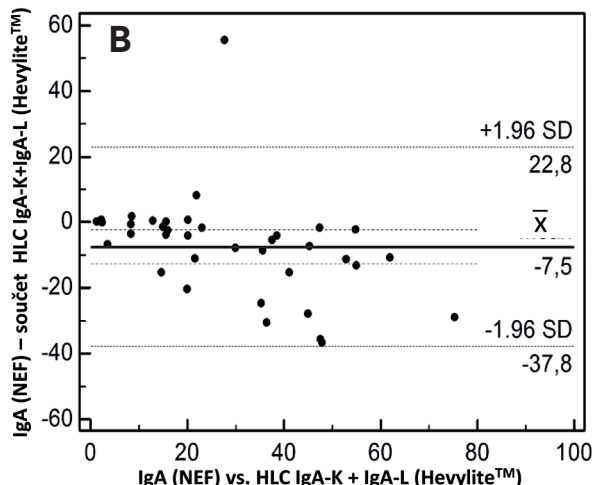
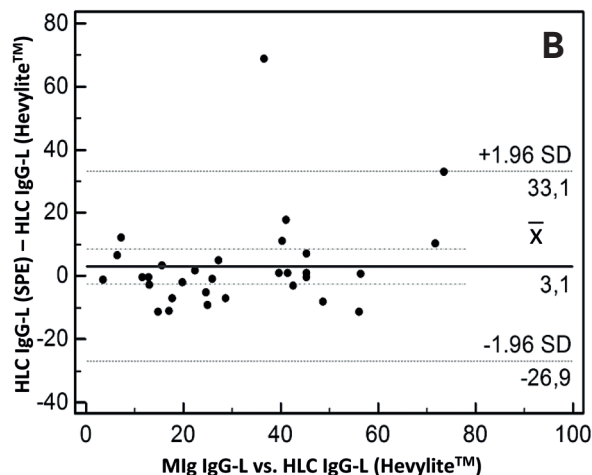
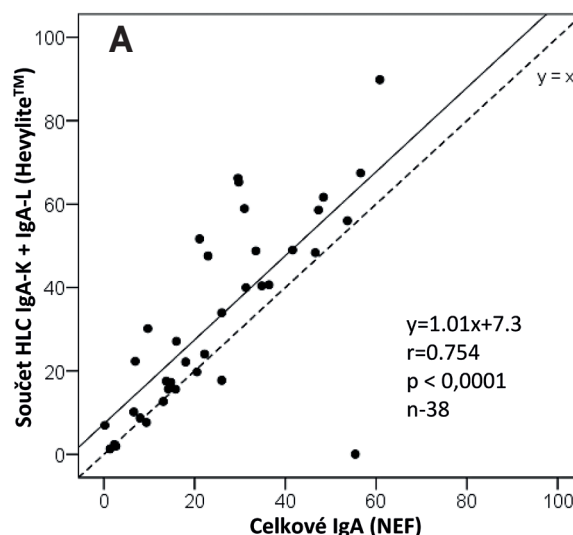
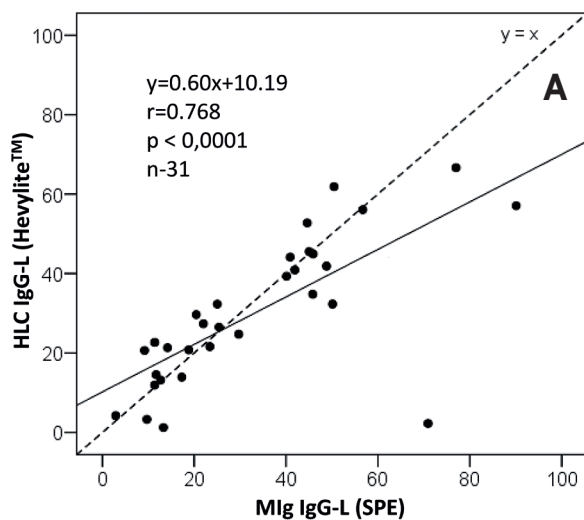
**Graf 3** A – korelační bodový graf zobrazuje přítomnost silné pozitivní korelace mezi hladinami monoklonálního imunoglobulinu typu IgG-K vyšetřenými standardní gelovou elektroforézou séra vs. HLC IgG-K (Hevylite™), v 53 % jsou hodnoty IgG-K vyšší, v 47 % nižší, B – Blandův-Altmanův graf prokazující, že v rozmezí hodnot monoklonálního imunoglobulinu do 40 g/l není mezi hodnotami monoklonálního imunoglobulinu typu IgG-K vyšetřeného elektroforézou vs. HLC IgG-K (Hevylite™) systematický rozdíl

Analýza sestavy vzniklé spojením nemocných s IgG + IgA typem MM potvrdila v souboru s l.ř. kappa i v souboru s l.ř. lambda silnou pozitivní korelaci mezi výsledky SPE a Hevylite™ s přítomností záporných i kladných diferencí, což dokládá i široká škála rozptylu diferencí mediánu rozdílnosti mezi hodnotami naměřenými SPE, eventuálně nefelometricky vs. Hevylite™. Při použití Blandovy-Altmanovy grafické analýzy nebyla zjištěna přítomnost systematického rozdílu mezi srovnávanými metodami (tj. SPE vs. Hevylite™) (tab. 3). Analýza sestavy vzniklé sdružením nemocných s IgG + IgA typem (včetně kappa + lambda typu) MM prokázala rovněž velmi silnou pozitivní korelaci s 71% výskytem vyšších hodnot HLC IgG + IgA (Hevylite™) oproti koncentracím MIg IgG + IgA (SPE).

Analýza dle Blanda-Altmana prokázala systematický rozdíl mezi oběma metodami (tab. 3).

Speciální analýza věnovaná rozboru skupiny 18 nemocných s MM IgG-K + IgA-K typu s koncentracemi MIg < 15 g/l prokázala mezi naměřenými hodnotami metodami SPE a Hevylite™ velmi silnou pozitivní korelaci ( $r = 0,854$ ,  $p < 0,0001$ ), přičemž hodnoty MIg (SPE) byly v 78 % nižší než součet hodnot HLC IgG-K + IgA-K. Grafická analýza podle Blanda -Altmana prokázala mezi výsledky SPE a Hevylite™ systematický rozdíl, přičemž v pozorovaných rozdílech naměřených hodnot byl dobře patrný trend (tab. 4). Snaha o stejně zkoncipovanou analýzu v sestavě vzniklé spojením nemocných IgG-L + IgA-L typu MIg selhala pro nedostatečnou velikost souboru ( $n = 11$ ).

## PŮVODNÍ PRÁCE



**Graf 4** A – korelační bodový graf zobrazuje přítomnost silné pozitivní korelace mezi hladinami monoklonálního imunoglobulinu typu IgG-L (SPE) vs. HLC IgG-L (Hevylite™). V 52 % jsou hodnoty HLC IgG-L vyšší, v 48 % nižší. B – Blandův-Altmanův graf prokazuje, že mezi hodnotami monoklonálního imunoglobulinu typu IgG-L (SPE) vs. HLC IgG-L (Hevylite™) je přítomen systematický rozdíl

**Graf 5** A – korelační bodový graf zobrazuje přítomnost silné pozitivní korelace mezi celkovou hodnotou imunoglobulinu IgA vyšetřenou nefelometrickou technikou vs. součtem párů HLC IgA-K + IgA-L (Hevylite™). Jak patrně, diference mezi hodnotami IgA a HLC IgA-K + IgA-L se zvětšuje s rostoucími hodnotami IgA, přičemž v 78 % je součet HLC IgA-K + IgA-L vyšší. B – Blandův-Altmanův graf prokazuje, že mezi hladinami imunoglobulinu séra IgA vyšetřenými nefelometrickou technikou vs. HLC IgA-K + IgA-L (Hevylite™) existuje systematický rozdíl s tím, že od hodnoty > 30 g/l jsou všechny hodnoty HLC IgA-K + IgA-L vyšší než hodnoty IgA vyšetřené nefelometricky. V rozdílech se projevuje trend, tj. rozdíly jsou závislé na průměru.

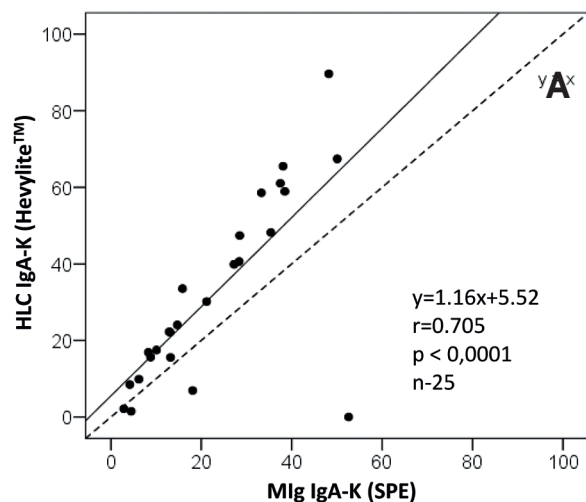
V případě korelace celkové hladiny Ig vyšetřené nefelometricky v sestavě IgG + IgA typu MM (bez ohledu na typ l. ř., tj. jedinců typu K + L) k součtu hodnot HLC IgG-K + IgG-L a IgA-K + IgA-L byla potvrzena silná pozitivní korelace, přičemž 43 % hodnot HLC IgG + IgA bylo vyšších a 57 % nižších než koncentrace imunoglobulinu IgG + IgA vyšetřené nefelometricky. Blandův-Altmanův test neshledal mezi oběma porovnávanými metodami systematický rozdíl (tab. 4). Popsané závěry dokresluje i výše vypočtené hodnoty mediánů rozdílností mezi hladinami Mlg (SPE), případně výškou celkového Ig (NEF) oproti hodnotám párů HLC (Hevylite™), majících u jednotlivých dílčích analýz různě výrazný kladný nebo záporný vztah a rozdílný rozptyl naměřených hodnot (tab. 3 a 4).

Při korelační analýze vzájemného vztahu výsledků získaných Hevylite™ a Freelite™ technikou byla zjištěna velmi těsná korelace mezi poměrem sérových hladin HLC-K/

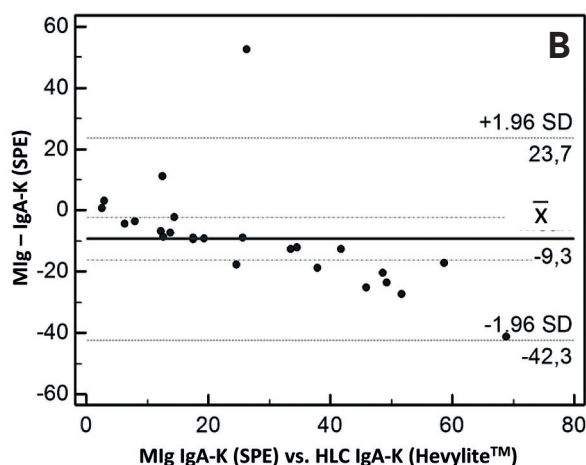
HLC-L, tj. HLC-r (Hevylite™) a indexem monoklonality VLŘ kappa/lambda (Freelite™). Zjištěný vztah byl velmi obdobný při separátní analýze souboru s Mlg třídy IgG a IgA i v rámci hodnocení celé sestavy, sdružující soubory nemocných s oběma typy, tj. IgG + IgA MM (tab. 5).

## DISKUZE

Z provedené analýzy vyplývá, že hodnoty sérových hladin HLC i HLC-r nemají vztah k věku, a to i z hlediska srovnání



**Graf 6A** Korelační bodový graf zobrazuje přítomnost silné pozitivní korelace mezi hodnotami monoklonálního imunoglobulinu typu IgA-K vyšetřené s pomocí elektroforézy séra vs. HLC IgA-K (Hevylite™) s tím, že s rostoucími hodnotami M-proteinu se diference mezi hodnotami vyšetřeny s pomocí standardní gelové elektroforézy vs. Hevylite™ zvětšuje, hodnoty HLC IgA-K jsou v 84 % vyšší.



**Graf 6B** Blandův-Altmanův graf prokazuje, že mezi hodnotami monoklonálního imunoglobulinu IgA-K vyšetřeni standardní elektroforézou vs. HLC IgA-K (Hevylite™) je systematický rozdíl s tím, že hodnoty IgA-K vyšetřené metodou Hevylite™ jsou vyšší než hodnoty IgA-K získané s pomocí elektroforézy

jedinců v kategoriích mladších vs. starších 65 let, odlišné nejsou rovněž hodnoty HLC ani mezi jedinci různého pohlaví. K obdobnému závěru dospěla i předchozí studie věnovaná IgA typu MM, jež přes významnou tendenci k věkově podmíněnému zvyšování hladin párů HLC kappa a lambda neprokázala statisticky významnou rozdílnost hodnot HLC-r (13).

Z analýzy vyplynulo, že abnormální hodnoty tumorózního („involved“) HLC-kappa či HLC-lambda nemusejí být přítomny u všech nemocných s MM, neboť v naší 134členné

**Tab. 5** Vztah poměru hladin párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu K a L (Hevylite™) k poměru sérových hladin volných lehkých řetězců imunoglobulinu (Freelite™), tj. indexu monoklonality v souborech nemocných s mnohočetným myelomem vyšetřených při diagnóze nemoci

	Medián (rozmezí)	Statistické hodnocení
<b>IgG (n-96)</b> IgG-K/IgG-L (HLC-r) VLŘ-K/VLŘ-L (VLŘ-r)	21,4 (0,002-2222) (g/l) 9,5 (0,0-5104) (mg/l)	r - 0,749 p < 0,0001
<b>IgA (n-38)</b> IgA-K/IgA-L (HLC-r) VLŘ-K/VLŘ-L (VLŘ-r)	50,3 (0,0003-3966) (g/l) 21,7 (0,0-41376) (mg/l)	r - 0,730 p < 0,0001
<b>IgG + IgA (n-134)</b> IgG/A-K/IgG/A-L (HLC-r) VLŘ-K/VLŘ-L (VLŘ-r)	24,5 (0,0003-3966) (g/l) 9,8 (0,0-41376) (mg/l)	r - 0,746 p < 0,0001

VLŘ - volné lehké řetězce imunoglobulinu séra, r - korelační koeficient, p - hranice statistické významnosti, K - kappa, L - lambda

sestavě MM, vyšetřené při diagnóze nemoci, jsme zjistili abnormální hladiny u IgG-K, IgG-L a IgA-L formy MM v 84-95 %, zatímco 100% výskyt patologických hodnot byl zaznamenán pouze u jedinců IgA-K typu. Z uvedeného vyplývá, že v rámci výrobce doporučeného „normálního“ rozmezí nevyklučuje nález normální hodnoty HLC-K nebo HLC-L diagnózu MM. Z hlediska klinické praxe je mnohem přínosnější stanovení HLC-r (poměru HLC K/L), neboť zohledňuje nejen výši produkovaného nádorového („involved“) Mlg, ale i hloubku izotypově specifické „imunoparézy“, tj. stupně suprese „netumorózního“ (normálního, „noninvolved“) Ig stejného izotypu, což umožňuje i v případě normální hladiny tumorózního HLC rozpoznání monoklonality a polyklonální suprese u MM (6, 16, 19, 20) a na rozdíl od imunohistochemických technik neinvazivně, bez nutnosti biopsie kostní dřene (KD) (3). Je nasnadě, že větší nádorová nálož je obvykle spojena s vyšší supresí normálních plazmocytů, a tím i s nižší hodnotou normálního (noninvolved) Ig (2). HLC-r je proto mnohem přínosnější ukazatel reziduální nálože nádorové tkáně u MM než SPE (21).

Na rozdíl od předchozích studií (2, 3, 16, 20), popisujících vysokou senzitivitu a specifitu Hevylite™ techniky, vyznačující se patologií hodnoty HLCr a vesměs i hladin HLC u všech nemocných při rozpoznání především IgA typu MM, v naší Hevylite™ analýze TM jsme zaznamenali normální hodnotu HLC-r u 2-8 % jedinců typu IgG-K, IgG-L a IgA-L, zato výskyt koncentrace HLC v rámci normálního rozmezí, s výjimkou IgA-K, u 3-16 % nemocných. Je tedy zřejmé, že přes opakovaně referovanou vysokou senzitivitu nelze považovat metodu Hevylite™ v diagnostice MM v klinické praxi za zcela spolehlivou a nahrazující IFE. IFE, vysoce citlivá detekční technika plní i nadále roli „zlatého standardu“ (12, 13, 16, 22), neboť obdobně jako Hevylite™ technika není ovlivněna komigrací Mlg

## PŮVODNÍ PRÁCE

s jinými bílkovinnými komponentami séra (transferin, C3 složka komplementu, beta lipoprotein, haptoglobin aj.), avšak na rozdíl od Hevylite™ metody umožňuje exkluzivní detekci méně obvyklých typů Mlg, tj. biklonálního, IgD a IgE typu včetně těžkého řetězce gama, alfa a mí (12, 14). Její dobře známou nevýhodou je nemožnost kvantitativní analýzy. Studie Wolffa zaznamenala při srovnání s IFE senzitivitu stanovení IgA HLC-r v séru 95,6 % (13). Je nutné poznamenat, že ojediněle byla odhalena situace vyznačující se abnormální hodnotou HLC-r v případě negativy SPE a zejména IFE. IFE a Hevylite™ je nutné tedy považovat za metody komplementární, vzájemně se nenahrazující (2, 6, 20, 22). Přes zmíněná omezení je tedy Hevylite™ technika důležitým příspěvkem v armamentáriu standardně používaných metod v detekci Mlg, neboť překonává za typických klinicko-laboratorních podmínek limitace standardní SPE, zejména analytickou nepřesnost v kvantifikaci IgA typu M-proteinu (1, 3, 10, 12, 15). Z dosavadních studií vyplývá, že vzestup hodnoty HLC-r umožňuje časnou detekci relapsu a předpověď kratší doby do progresu nemoci (PFS). Jako negativní nezávislý prognostický faktor předpovídá vysoká hodnota HLC-r kratší dobu celkového přežití (OS) u IgG i IgA typu MM (6, 15, 20, 23).

Vzhledem k tomu, že zjištěné sumární hladiny HLC-K + HLC-L (Hevylite™) se v naší sestavě MM výrazně lišily od koncentrace Mlg (SPE), byla provedena cílená analýza zaměřená na srovnání výsledků SPE, nefelometrie a Hevylite™. Bezprostředním impulzem byla skutečnost, že hladiny Mlg v séru (SPE) byly při prostém srovnání v případě IgG-K v 44 % a u IgG-L v 50 % případů vyšší, než součet hladin HLC IgG-K + IgG-L (Hevylite™), zatímco v případě IgA jednoznačně převažovaly vyšší hodnoty HLC IgA-K + IgA-L nad koncentrací Mlg, a to u IgA-K v 84 %, u IgA-L v 77 %. Toto zjištění odpovídá zkušenosti, že Hevylite™ vyšetření je důležité především u IgA typu MM vyznačujícího se širokou elektroforetickou migrační  $\beta$ -zónou v důsledku interference IgA s některými proteiny, omezující přesnou a věrohodnou SPE denzitometrickou kvantifikaci M-proteinu, a to především u IgA (46–55 %), než u IgG (4 %) typu MM (1–3, 10, 15). Korelační analýza zjistila poměrně dobrý vztah mezi součtem nádorového („involved“) a nenádorového („noninvolved“) Ig téhož izotypu (HLC-K + HLC-L) s koncentrací Mlg (SPE) v séru v případě IgG a IgA typu, i když s narůstající koncentrací Mlg, případně i hladiny celkového Ig se vzájemný vztah, a to zejména u IgA typu oslaboval. Vzhledem k tomu, že tento jev byl pozorován již v předchozích studiích (1–3), byla provedena hlubší analýza v souborech rozčleněných podle typu l.ř. Ig K a L, a separátně i v případech „hyPOSEKREČNÍ“ formy MM se zvolenou diskriminační hranicí Mlg 15 g/l.

Z korelační analýzy vyplynulo, že celkové hodnoty IgG imunoglobulinu v séru stanovené nefelometricky pozitivně korelují a jsou v 90 % vyšší než součet příslušných HLC-K + HLC-L (Hevylite™), což potvrdila i grafická analýza dle Blanda-Altmana prokazující mezi oběma metodami systematický rozdíl. Při stanovení celkového množství Ig má metoda Hevylite™ potenciál zpřesnit a případně nahradit dosavadně používané měření nefelometrickou metodou (23). Speciální subanalýza zaměřená na srovnání vztahu Mlg (SPE) IgG-K a IgG-L k identickému izotypu HLC (Hevylite™) prokázala u obou izotypů Mlg silnou pozitivní korelaci s nevýznamnou odlišností naměřených hodnot, přičemž v případě IgG-K nebyl s pomocí Blandovy-Altmanovy analýzy do kon-

centrace < 40 g/l pozorován systematický rozdíl ani patrný trend. HLC-r v případě IgG typu Ig není vzhledem k obdobné intenzitě katabolismu polyklonální a monoklonální formy ovlivněn změnami katabolického poločasu, a proto lépe odráží stupeň nádorové produkce nežli koncentrace Mlg v séru stanovená s pomocí SPE (6).

Rovněž v případě korelační analýzy mezi celkovou hodnotou imunoglobulinu IgA vyšetřenu nefelometrickou technikou a součtem hodnot HLC IgA-K a IGA-L (Hevylite™) byla zjištěna silná pozitivní korelace, ovšem s narůstající rozdílností a se 78% přítomností vyšších hodnot HLC IgA-K + IgA-L. Analýza dle Blanda-Altmana prokázala mezi výsledky nefelometrie a Hevylite™ systematický rozdíl s nálezem vyšších hodnot HLC (Hevylite™) od hodnoty Ig > 30 g/l. Speciální subanalýza věnovaná srovnání vztahu Mlg (SPE) IgA-K a IgA-L k identickému izotypu HLC (Hevylite™) prokázala v obou srovnáních silnou pozitivní korelaci. S nárůstem koncentrace Mlg byla zjištěna narůstající rozdílnost, takže u 84 % HLC IgA-K a v 77 % IgA-L byly hodnoty HLC vyšší než koncentrace Mlg, změřená s pomocí SPE. Blandova-Altmanova analýza potvrdila mezi výsledky SPE a Hevylite™ systematický rozdíl s tím, že v případě HLC IgA-K i IgA-L jsou od > 30 g/l naměřené hodnoty vyšší než koncentrace Mlg zjištěná s pomocí SPE. Hevylite™ metoda tedy potvrdila při srovnání s SPE přednost v přesné kvantifikaci M-proteinu, vyznačujícím se širokým elektroforetickým migračním obrazem (24).

Analýza sestavy, sdružující nemocné s IgG a IgA typem MM, rozvrstvená podle l.ř. K a L lambda potvrdila silnou pozitivní korelaci výsledků mezi SPE a Hevylite™ s přítomností záporných i kladných rozdílů v naměřených hodnotách, takže v Blandově-Altmanově analýze nebyla pozorována systematická rozdílnost. Vysvětlením je zřejmě odlišný charakter diferencí zjištěný při předchozích separátních analýzách u IgG a IgA typu MM. Analýza celkové sestavy zahrnující všechny nemocné s IgG a IgA kappa i lambda typem MM se vyznačovala velmi silnou pozitivní korelací a se 71% výskytem vyšších hodnot HLC než Mlg, Blandův-Altmanův test systematickou rozdílnost mezi oběma metodami potvrdil.

Speciální analýza, věnovaná analýze MM s hodnotou IgG-K + IgA-K Mlg < 15 g/l (SPE) prokázala nejsilnější pozitivní korelaci s hodnotou korelačního koeficientu  $r = 0,854$  ( $p < 0,0001$ ) a se 78% výskytem vyšších hodnot HLC než koncentrací Mlg. Blandův-Altmanův test prokázal mezi SPE a Hevylite™ systematický rozdíl a v rozdílnostech dobře patrný trend. Uvedené zjištění zapadá do zkušenosti, že standardní SPE se vyznačuje limitem kvantifikace 0,5–2,0 g/l v závislosti na umístění Mlg proužku, vztahu k jiným proteinům a míře fokuse v gelu, přičemž katodální IgG proužek je snadněji analyzován než anodální proužek IgA, jenž může obsahovat polymerické složky a má sklon ke komigraci s řadou dříve diskutovaných proteinů (2, 12). Obdobně zkoncipovaná analýza, zaměřená na nemocné s MM s hodnotou IgG-L + IgA-L typu Mlg < 15 g/l se vzhledem k omezenému počtu nemocných nezdařila. Z dosavadních studií je známo, že 33 % nemocných s nízkou hodnotou M-proteinu typu IgA nelze s pomocí SPE přesně sledovat (15). Při hodnocení výsledků nutno vzít v potaz i skutečnost, že HLC diagnostické „assay“ pro IgA a IgM typ M-protein jsou citlivější než pro IgG, neboť ve srovnání s IgG mají obě tyto třídy kratší, pouze 5–6denní katabolický poločas. Tumory IgA a IgM typu, jsou proto v případě obdobné koncentrace Mlg v séru relativně větší než

IgG typu s katabolickým poločasem 21 dnů. Silná pozitivní korelace byla rovněž zjištěna při analýze vztahu celkové hodnoty IgG + IgA Ig kappa a lambda, vyšetřené nefelometricky oproti součtu párů HLC IgG + IgA K a L (Hevylite™), ovšem Blandův-Altmanův test neshledal vzhledem k heterogenitě souboru s prokázanou přítomností protichůdných tendencí mezi oběma sdruženými Mlg systematický rozdíl. Získané výsledky potvrzují, že metoda Hevylite™ umožňuje přesné kvantitativní stanovení i velmi nízkých hodnot Mlg, což ji předurčuje k detekci a kvantifikaci nízkých a „zastřených“ M-proteinů, a sledování minimální reziduální nemoci (MRD) a časného relapsu MM i při negativitě SPE a v některých případech i IFE (14).

Za přínos je možné považovat ověření předchozího zjištění, prokazující velmi těsnou pozitivní korelaci mezi poměrem sérových hladin HLC-K/HLC-L, tj. HLC-r (Hevylite™) a indexem monoklonality VLŘ K/L (VLŘ-r) (Freelite™), platící pro separátní analýzu souborů IgG, IgA i sestavu vzniklou spojením nemocných s IgG + IgA typu Mlg, což dokládá, že při hodnocení klonality myelomového procesu jsou oba přístupy využitelné (23). Vyšetření HLC a VLŘ poskytuje neinvazivní, komplementární přístup k detekci a sekvenčnímu monitorování potenciálních nádorových klonů v KD (1). Srovnání výsledků vyšetření hladin VLŘ (Freelite™) oproti hladinám HLC (Hevylite™) v pilotní studii prokázalo, že metoda Hevylite™ je citlivější, neboť abnormální hodnoty byly nalezeny u všech nemocných, zatímco patologické hladiny VLŘ pouze v 86 % (23). Rovněž normalizace HLC-r se vyznačuje vyšším predikčním potenciálem než úprava indexu monoklonality VLŘ K/L (3). Určitá diskordance výsledků Hevylite™ a Freelite™ metody v některých studiích, tj. hladin HLC a HLC-r vs. VLŘ a VLŘ-r je vysvětlitelná variabilitou klonální evoluce u MM s přítomností různých subklonů myelomových buněk vyznačujících se různou schopností produkce l.ř. Ig a intaktní molekuly Mlg (3). Metoda Hevylite™ poskytuje navíc cenné informace o klonální evoluci, patogenezi a biologii MM (3, 25–28). Bylo prokázáno, že IgG plazmocelulární klony suprimují syntézu polyklonálních IgG imunoglobulinů intenzivněji než klony IgA a IgM typu (26). Hodnocení hladin nádorového (involved) a normálního (uninvolved) Ig a zejména jejich poměru (HLC-r) metodou Hevylite™ má navíc dle řady prací světového písemnictví význam pro stanovení stadia nemoci, monitorování průběhu, hodnocení hloubky léčebné odezvy (zejména minimální reziduální nemoci v podmínkách splnění standardních kritérií kompletní remise), predikce a rozpoznání časného relapsu/progrese MM a odhadu prognózy, tj. doby do progresu a celkového přežití MM (3, 6, 11, 29–33). Dnes již řada studií zaznamenala přínos Hevylite™ metody taktéž v diagnostice, stratifikaci, hodnocení průběhu, výsledků léčby a prognózy nemoci u monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS), systémové AL amyloidózy, primární Waldenströmovy makroglobulinémie a ne-hodgkinských lymfomů (zejména difuzního velkobuněčného B-lymfomu) (26, 34–38).

## ZÁVĚR

Z předložené analýzy vyplývá, že Hevylite™ jako automatická a reproduktibilní vyšetřovací metoda je zejména v případě IgA třídy přesnější z hlediska detekce, typizace a stanovení výše Mlg než standardní SEP. Vedle současné

kvantifikace nádorového Mlg a reziduálního normálního Ig umožňuje na rozdíl od SEP a IFE hodnocení hloubky imunní suprese (imunoparézy) rozšiřující standardní možnosti v klinickém vedení MM. Při hodnocení hladiny IgG imunoglobulinu v séru s pomocí Hevylite™ metody nutno počítat s úkazem, že ve srovnání s nefelometrickou technikou je součet hladin IgG-K + IgG-L u 90 % nemocných nižší. V případě IgA třídy Ig je naopak metoda Hevylite™ citlivější než nefelometrie, neboť zejména od koncentrace > 30 g/l je součet HLC IgA-K + IgA-L u 78 % nemocných vyšší než nefelometricky stanovená hodnota. Hodnoty Mlg IgG-K i IgG-L změněné metodou Hevylite™ nejsou oproti SPE do koncentrace < 40 g/l systematicky rozdílné. Naopak v případě třídy IgA se vyznačují hodnoty Mlg získané metodou Hevylite™ oproti SPE narůstající rozdílností, takže koncentrace HLC IgA-K a IgA-L je v 84 % a v 77 % vyšší, v případě HLC-IgA-L již od hodnoty > 30 g/l. Tím, že zejména ve třídě IgA a při nízké hodnotě Mlg potlačuje metoda Hevylite™ limitace standardní SPE a poskytuje přesnější informaci o hladině Mlg, umožňuje přesnější hodnocení rozsahu nádorové masy. Přes jistá omezení týkající se zejména vysokých hodnot Mlg i Ig třídy IgG poskytuje Hevylite™ technika především u IgA typu MM oproti standardním analytickým technikám cenné přídatné a dynamické informace o změnách jednotlivých izotypů Ig, a tím i o stavu a vývoji MM. Dosažené výsledky naznačují, že Hevylite™ technika má ve vybraných situacích nadějný potenciál k obohacení dosavadního armentária analytických metod, používaných běžně v klinické praxi (1–3, 6, 10, 12, 15).

## Seznam použitých zkratk

$\beta_2$ -M	$\beta_2$ -mikroglobulin
CRAB	C - hyperkalcémie, R - renální porucha, A - anémie, B - postižení skeletu u myelomu („myeloma bone disease“)
D-S	stážovací systém dle Durieho-Salmona
ELISA	„enzyme-linked immunosorbent assay“
HLC	pár těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu
HLC-r	poměr kappa/lambda páru těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu
IFE	imunofixační elektroforéza
Ig	imunoglobulin
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
K	kappa
K/L	poměr lehkých řetězců kappa a lambda
KD	kostní dřeň
KR	kompletní remise
L	lambda
l.ř.	lehké řetězce imunoglobulinu
MG	monoklonální gamapatie
MGUS	monoklonální gamapatie nejistého původu
Mlg	monoklonální imunoglobulin
MM	mnohočetný myelom
NEF	nefelometrie
NR	normální rozmezí
NS	nesignifikantní vztah
OS	doba celkového přežití („overall survival“)
PFS	doba do progresu myelomu nebo do úmrtí („progression free survival“)
SPE	elektroforéza proteinů séra
VLŘ	volné lehké řetězce imunoglobulinu

**Podpora grantové studie IGA ČR NT 12451-5.**

**Konflikt zájmů:** žádný.

## Literatura

1. **Bradwell AR.** Analysis of immunoglobulin heavy chain/light chain pairs (Hevylite™). In: Bradwell AR. Serum free light chain analysis (plus Hevylite). 6th edit. Birmingham: The Binding Site Ltd 2010: 301–320.
2. **Bradwell AR, Harding SJ, Fourrier NJ, et al.** Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin Chemistry* 2009; 55: 1646–1655.
3. **Ludwig H, Milosavljevic D, Zojer N, et al.** Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013; 27: 213–219.
4. **Ščudla V, Pika T, Heřmanová Z.** Hevylite – nová analytická metoda v diagnostice a hodnocení průběhu monoklonálních gamapatií. *Klin Biochem Metab* 2010; 18: 62–68.
5. **International Myeloma Working Group Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group.** *Brit J Haematol* 2003; 121: 749–757.
6. **Bradwell A, Harding S, Fourrier N, et al.** Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig<sup>κ</sup>/Ig<sup>λ</sup> ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia* 2013; 27: 202–207.
7. **Hájek R, Adam Š, Ščudla V, et al.** Souhrn doporučení CMG 2012 „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. *Transfuzie Hematol* 2012; 18: 5–89.
8. **Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al.** Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chemistry* 2009; 55: 1517–1522.
9. **Vávrová J.** Stanovení volných lehkých řetězců a Hevylite™ u monoklonálních gamapatií. In: Maisnar V, Tichý M, et al. Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu. 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus 2012: 55–60.
10. **Wang H, Gao C, Xu L, et al.** Laboratory characterisations on 2007 cases of monoclonal gammopathies in East China. *Cell Moll Immunol* 2008; 5: 293–298.
11. **Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P, et al.** Heavy/light chain specific immunoglobulin ratios at presentation are prognostic for progression free survival in the IFM 2005-01 Myeloma trial. *Blood* 2009; 114: 1818.
12. **Keren DF.** Heavy/light-chain analysis of monoclonal gammopathies. *Clin Chemistry* 2009; 55: 1606–1608.
13. **Wolff F, Debaugnies F, Rozen L, et al.** Assessment of the diagnostic performance of IgA heavy and light chain pairs in patients with IgA monoclonal gammopathy. *Clin Biochemistry* 2013; 46: 79–84.
14. **Legg A, Harding S, Hughes RG, et al.** Serum free light chain and Hevylite analysis in the diagnosis, monitoring and prognosis of B cell disorders. *Klin Biochem Metab* 2010; 18: 56–61.
15. **Avet-Loiseau H, Mirbahai L, Mathiot C, et al.** Nephelometric assays Ig<sup>κ</sup> and Ig<sup>λ</sup> used for diagnosing and monitoring multiple myeloma. *Haematologica* 2011; 96: 393a.
16. **Koulieris E, Panayiotidis P, Harding SJ, et al.** Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite™ assay: clinical and prognostic impact in multiple myeloma. *Experimental Hematol & Oncology* 2012; 1: 9. <http://www.enhonline.org/content/1/1/9>
17. **Pika T, Heřmanová Z, Lochman P, et al.** Systém Hevylite™ u IgA monoklonálních gamapatií – první zkušenosti. *Klin Biochem Metab* 2011; 19: 86–91.
18. **Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al.** International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
19. **Donato LJ, Zeldenrust SR, Murray DL, et al.** A 71-year-old woman with multiple myeloma status after stem cell transplantation. *Clin Chemistry* 2011; 57: 1645–1649.
20. **Lakomy D, Lemaire –Ewing S, Denimal D, et al.** Evaluation of the new Hevylite™ IgA assay for the diagnosis and follow-up of monoclonal gammopathies. *Ann Biol Clin* 2013; 71: 157–163.
21. **Drayson M, Berlanga O, Plant T, et al.** Immunoglobulin heavy/light chain measurements during monitoring provide prognostic information of relapse after therapy in multiple myeloma patients. *Blood* 2012; 120: 3964a.
22. **Kraj M, Kruk B, Poglod R, et al.** Evaluation of IgG, IgA and IgM monoclonal and biclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios – Hevylite assay versus immunofixation. *Acta Haematologica Polonica* 2011; 42: 257–271.
23. **Koulieris E, Maltezas D, Eytychia N, et al.** Impact of novel M-component based biomarkers on to progression free survival after treatment in intact immunoglobulin multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 21.
24. **Katzmann JA, Rajkumar SV.** A windows into immunoglobulin quantitation and plasma cell disease: antigen epitopes defined by the junction of immunoglobulin heavy and light chains. *Leukemia* 2013; 27: 1–2.
25. **Fernández de Larrea C, Tovar N, Cibeira MT, et al.** Emergence of oligoclonal bands in patients with multiple myeloma in complete remission after induction therapy: association with the use of novel agents. *Haematologica* 2011; 96: 171–173.
26. **Katzmann JA, Clark R, Kyle RA, et al.** Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. *Leukemia* 2013; 27: 208–212.
27. **Leibson PJ, Loken MR, Panem S, et al.** Clonal evolution of myeloma cells leads to quantitative changes in immunoglobulin secretion and surface antigen expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 2937–2941.
28. **Mirbahai L, Young P, Harding S, et al.** Serum free light chain (FLC) and heavy/light chain (HLC) assays provide sensitive quantitative methods for monitoring IgA multiple myeloma patients. *Haematologica* 2012; 97: 604.
29. **Tovar N, Fernandez de Larrea C, Elena M, et al.** Prognostic impact of serum immunoglobulin heavy/light chain ratio in patients with multiple myeloma in complete remission after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1076–1107.
30. **Lakomy D, Lemaire –Ewing S, Lafon I, et al.** IgA heavy/light chain analysis – a new marker for the diagnosis and monitoring of myeloma patients. *Haematologica* 2012; 97: 590.
31. **Olivero B, Robillard N, Wulleme S, et al.** Heavy/light chain assay, potential new tool in minimal residual disease assessment. A biological study from IFM 2008 trial. *Haematologica* 2011; 96: 79a.
32. **Bhutani M, Landgren O, Korde N.** Serum heavy-light chains (HLC) and free light chains (FLC) as predictors for early CR in newly diagnosed myeloma patients treated with carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (CRd). *Blood* 2013; 122: 762a.
33. **Murillo-Florez I, Andrade-Campos M, Montes-Limon A, et al.** Predictive value of light and heavy chain analysis in multiple myeloma patients treated with bortezomib. *Haematologica* 2013; 98: 1519a.
34. **Wechalekar A, Harding S, Lachmann H, et al.** Serum immunoglobulin heavy/light chain ratios (Hevylite) in patients with systemic AL amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 186.
35. **Espino M, Medina S, Blanchard MJ, et al.** Involved/uninvolved immunoglobulin ratio identifies monoclonal gammopathy of undetermined significance patients at high risk of progression to multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2013; doi:10.1111/bjh.12679
36. **Jardin F, Delfau –Larue MH, Molina TJ, et al.** Immunoglobulin heavy/light chain pair measurement is associated with survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*; doi:10.3109/10428194.2013.767456
37. **Leleu X, Koulieris E, Maltezas D, et al.** Novel M-component based biomarkers in Waldenström’s macroglobulinemia. *Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2011; 11: 164–167.
38. **Pika T, Lochman P, Klincová M, et al.** Suprese alternativního páru imunoglobulinu koreluje s mírou rizikovosti MGUS výrazněji, nežli suprese hladin polyklonálních imunoglobulinů – dílčí výsledky vyšetření Hevylite™ u MGUS. *Klin Biochem Metab* 2012; 20: 63–71.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.**

3. IK-NRE FN

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

e-mail: vlastimil.scudla@fnol.cz

# Ladislav Syllaba (1868–1930)

<sup>1</sup>Václav Jirásek, <sup>2</sup>Hana Dvořáková

1. LF UK a VFN, Praha

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 303–304

V prosincových dnech letošního roku vzpomínáme 85. výročí úmrtí Ladislava Syllaby, který patřil mezi nejvýznamnější české lékaře. Byl žákem Thomayerovým a byl tvůrcem vlastní školy. Krátce po 1. světové válce převzal po Emerichu Maixnerovi vedení I. interní kliniky Lékařské fakulty a Všeobecné nemocnice (dnes Všeobecné fakultní nemocnice). V tvůrčí atmosféře vytvořené profesorem Syllabou vyrůstaly výrazné osobnosti. Mnozí byli přímo zakladateli dílčích oborů vnitřního lékařství nebo se významnou měrou zasloužili o rozvoj svých specializovaných disciplín (Kamil Henner, Vladimír Jedlička, Jaroslav Jedlička, Klement Weber, Jaroslav Hořejší, Teofil Rudolf Niederland, Jiří Scheiner, František Lenocho, Pavel Lukl, Jan Brod, Vratislav Jonáš). Krátce po vzniku Československé republiky odešli ze Syllabovy kliniky dva pracovníci Kristián Hynek a Miloš Netoušek s úkolem založit bratislavskou Komenského univerzitu a její lékařskou fakultu a se ctí se tohoto úkolu zhostili.

O rok později došlo ke změně ve vedení II. interní kliniky, po Josefu Thomayerovi převzal vedení kliniky Josef Pelnář. Přednostové fakultních interních klinik byli přátelé. O to snadněji úzká spolupráce obou klíčových pracovišť vznikala. Na Pelnářově klinice vyrůstaly osobnosti jako Bohumil Prusík, Josef Charvát, Antonín Vančura, František Herles, Zdeněk Mařatka, Alexander Gjuríč, Jiří Syllaba, Karel Mathon, Jaroslav Teisinger. Z pouhého výčtu uvedených osobností je zřejmé, že na obou klinikách bylo možné provádět komplexní medicínu, že studenti lékařství měli dostatek příležitosti ke kontaktu se svými vysoce erudovanými učiteli. Syllaba spolu s Pelnářem se stali vůdčími osobnostmi celé jedné lékařské generace.

Ladislav Syllaba byl vysloveně všestranně vzdělaný internista, s mimořádným rozhledem po celém oboru. Byl přesný a pečlivý pozorovatel, důsledný a logický myslitel, předurčený svými vlastnostmi pro vědeckou práci.

Na začátku jeho badatelské éry je řada prací o patogenezi perniciózní anemie a přidružené práce o experimentální hemolýze a o významu žlučového barviva. Monografie o perniciózní anemii byla jeho habilitační prací. Tyto práce jsou v mnoha ohledech prioritní a vyplývá z nich, že již záhy pochopil, že nelze vystačit s patologicko-morfologickým nazíráním na podstatu chorob, ale že je třeba chápat chorobné děje v jejich biologické, a tudíž dynamické, funkční podstatě.

Syllabovým velkolepým dílem je jeho *Nauka o lékařském poslechu a poklepu*, publikace vyšla ve dvou svazcích (1918 a 1925). Snad je vhodné připomenout, že materiál pro tuto práci shromažďoval vyšetřováním tisíců branců v záložních vojenských nemocnicích za války, kde nuceně pracoval, později vyšetřováním svých pacientů. Svě nálezy konfronto-

val s nálezy anatomickými a rentgenovými. Tyto knihy jsou v odborné literatuře 20. století ojedinělé, navazují na takové klasiky české fyzikální diagnostiky, jako byli Josef Škoda, František Hamerník, Josef Jan Čejka, Bohumil Eiselt, a završují tím významný český přínos pro základ lékařské diagnostiky. Velká osobnost české literární kritiky F. X. Šalda uvítal toto dílo nadšenou recenzí. Pro Syllabovu vědeckou důkladnost svědčí to, že zavedl do auskultační terminologie pojem chropy místo rachoty, což věrněji odpovídá staré češtině, navíc rachoty vydávají věci neživé.

Není možné ve vzpomínkové črtě zmínit všechny Syllabovy práce, které dosahují do všech oblastí vnitřního lékařství a také neurologie. S neurologickou tematikou publikoval přes 30 prací. Po 1. světové válce byly důležité práce o diagnostice epidemické encefalitidy; na této problematice spolupracoval především s K. Hennerem. Profesor Syllaba se projevil též jako významný kardiolog, publikoval řadu prací s touto tematikou. Mistrně ovládal i ostatní podobory vnitřního lékařství (endokrinologii, pneumologii, gastroenterologii, revmatologii), které také publikačně ohodnotil. Významná spolupráce jeho kliniky byla i s chirurgií, kde přispěla pozitivními výsledky při diagnostice nádorů mostomozekového koutu nebo u léčby cholelitiázy a apendicitidy.

Prezident T. G. Masaryk u příležitosti desetiletého trvání republiky se vyjádřil, že naše medicína je výborná v rozpoznávání nemocí, ale poněkud méně se stará o terapii. Na tuto kritiku reagoval Syllaba sepsáním knihy, kde na 123 stránkách dokládá, že alespoň v jeho škole je terapie důležitou součástí veškeré činnosti.

Celý život profesora Syllaby provází láska k vlasti. Miloval přírodu a jmenovitě českou krajinu. Národní obrození vrcholící koncem 19. století posílilo jeho vlastenecké citění a po vypuknutí 1. světové války se účastnil odboje





v Mafii. Od začátku války ve svých projevech i v tisku vystupoval za právo na sebeurčení a za samostatnost pro svůj národ. Po vzniku samostatné Československé republiky se stal poslancem Národního shromáždění. Stal se osobním lékařem i přítelem prezidenta republiky, kterého doprovázel při jeho ozdravném pobytu na Capri. Syllabův zájem o společenskou uplatnění je vyjádřen i tím, že je autorem knihy *Cestou k svobodě* (1927), ve které uveřejnil nelékařské články, eseje a přednášky.

Syllabovy aktivity byly velmi četné, vesměs významné. Byl předsedou Spolku českých lékařů, byl redaktorem Časopisu lékařů českých, Sborníku lékařského a Thomayerovy sbírky, byl spoluzakladatelem časopisu *Praktický lékař*. Byl členem obou našich vrcholových vědeckých institucí – Královské české společnosti nauk a České akademie věd a umění. Z mnoha různých poct a vyznamenání stačí uvést, že byl důstojníkem francouzského řádu Čestné legie.

Nejvhodnějším závěrem vzpomínky na tuto mimořádnou osobnost je citát z dopisu samotného Ladislava Syllaby Josefu Pelnářovi (17. dubna 1917):

„Věřím a doufám v budoucnost, věřím, že zvítězí dobro a pokrok, a z této víry a naděje prýští má síla. Děkuji prozřetelnosti, že mi ukázala zdroje vnitřních radostí, kterých jsem dříve plně nechápal anebo jich vůbec neznal.“

Na Syllabově pohřbu se s ním rozloučil prof. Netoušek slovy: „Ave, anima candida!“

**doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc.**

**MUDr. Hana Dvořáková, CSc.**

e-mail: babihani@seznam.cz



# GEORGE DAVIS SNELL

(1903–1996)

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 305–306

Když se město Haverhill v severovýchodním cípu amerického státu Massachusetts zapisovalo v roce 1926 epidemií „haverhillské horečky“ do dějin lékařství, nemohlo tušit, že už přes 20 let má v matrice narozených záznam ještě významnější o tom, že se jeho předměstí Bradford 19. prosince 1903 stalo rodištěm George Davise Snella, nejmladšího ze tří dětí Cullena Bryanta Snella a Katherine Davisové z rodu novoanglických starousedlíků.

Chlapcův otec, v mládí tajemník haverhillské organizace Křesťanského sdružení mladých mužů (YMCA), později vynálezce zařízení k navíjení indukčních zapalovacích cívek pro motorové čluny, přestěhoval 4 roky nato rodinu do domu postaveného pradědem Snellem v Brookline na jihozápadním okraji Bostonu. V brooklinské střední škole vynikal George v přírodopisu a matematice a hltal knihy o astronomii a fyzice, kdežto z letních pobytů na farmě svých prarodičů v South Woodstocku ve státě Vermont si odnesl celoživotní zálibu v práci na zahradě, na poli i v lese.

V letech 1922–1926 vystudoval na Dartmouthově koleji v Hanoveru ve státě New Hampshire biologii, z níž ho zvláště zaujaly přednášky z genetiky v podání profesora Johna Geroulda. Pro další studium genetiky po dosažení bakalářeátu přírodních věd v roce 1926 zvolil na Gerouldovo doporučení Harvardovu univerzitu.

V tamním Busseyově ústavu mu William Ernest Castle (první americký biolog zkoumající dědičnost u savců podle Mendelových zákonů, nesnášející však pach myši) přidělil myši jako laboratorní zvířata. U tehdejších myši nebyly ještě definovány laboratorní kmeny, Snell však je začal třídít na krátkouché (*A Cross-over between the Genes for Short-Ear and Density in the House Mouse. Proc Natl Acad Sci USA 1928; 14: 926–928*), trpasličí (*Dwarf*, a *New Mendelian Recessive Character of the House Mouse. Proc Natl Acad Sci USA 1929; 15: 733–734*), bezsrsté či nahé (*Inheritance in the House Mouse, the Linkage Relations of Short-Ear, Hairless, and Naked. Genetics 1931; 16: 42–74*). Tak jako většina Castleových studentů zkoumal dědičnou stránku barvy srsti u savců a za tuto studii na myších (poté co v závěrečném ročníku pracoval zároveň jako instruktor na Dartmouthu) získal v roce 1930 doktorát přírodních věd a místo učitele zoologie na Brownově univerzitě v Providenci.

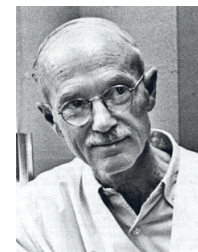
Rok nato však pedagogické práce zanechal ve prospěch výzkumu a jako stipendista Národní výzkumné rady přešel na Texaskou univerzitu v Austinu ke dvouletému studiu genetických účinků záření X na myši (*The Induction by X-Rays of Heredity Changes in Mice. Genetics 1935; 20: 545–567*) v laboratoři Hermanna Josepha Mullera, který tu o 5 let dříve objevil mutace vyvolané zářením u octomilky. Muller se však zanedlouho vzdalil do Berlína, po Hitlerově nástupu k moci pak do Sovětského svazu, a výsledky studijního pobytu zůstaly za Snellovým očekáváním.

Jeden rok potom pracoval jako „assistant professor“ na saintlouiské Washingtonově univerzitě, než se v roce 1935 na pozvání ke studiu savčí genetiky připojil k šestičlenné skupině badatelů v nedávno (1929) založené Jacksonově laboratoři v Bar Harboru ve státě Maine, kterou vedl její zakladatel a Castleův bývalý žák Clarence Cook Little. V prvních letech v Bar Harboru editoval Snell knihu svých spolupracovníků o biologii laboratorní myši (*Biology of the Laboratory Mouse. Oxford 1941*) a Littlea požádal o příspěvek týkající se transplantace tkání. Little vyhověl, Snell byl fascinován a v situaci, kdy jeho vlastní projekt se zářením X skomíral, nadšeně obrátil svou badatelskou pozornost k transplantabilitě tkání.

Littleův starší výzkum ukazoval, že transplantace je nejspěšnější, mají-li dárce a příjemce podobnou genetickou skladbu. To vedlo k pochopení, že transplantabilita tkání je určována geneticky. Snell tedy začal pracovat na identifikaci specifického genu odpovědného za produkci antigenů ovlivňujících transplantabilitu a jeho nálezy podporovaly Littleovy závěry. V jiných pokusech Snell určil, že produkce těchto důležitých antigenů je ovládána skupinou genů na specifickém chromozomu v buněčném jádře. Ty později v rozhovoru s kolegou v laboratoři nazval „geny histokompatibility“. S vědomím množství těchto genů vyvíjel Snell s kolegy v Bar Harboru metody, jimiž by každý jednotlivý lokus identifikovali a izolovali. Pilným křížením a zpětným křížením a v každé generaci selekcí pouze myši s rezistencí ke specifickému nádoru zaručili, že v myších zůstal jeden z genů histokompatibility druhého rodiče. Získávali tak dvojice tzv. kongenních kmenů, jejichž vzájemnou genetickou odlišností je jediný rozdílný lokus histokompatibility. Snellova trpělivost a vytrvalost učinila myš prototypovým pokusným živočichem v transplantační genetice.

Při studiu myši si Snell všiml, že některé si uchovaly nejen gen histokompatibility pro nádorovou rezistenci, nýbrž také gen z rodičovského kmene, jehož důsledkem jsou splynulé ocasní obratle nebo znetvořený ocas. Viditelné genetické markery těchto fyzických mutací spolu se specifickou nádorovou rezistencí svědčily o jakési vazbě markerového genu s genem histokompatibility. Komplexní vazební testy tuto hypotézu potvrdily a Snell dokázal lokalizovat a identifikovat první gen histokompatibility.

Zatímco zkoumal kongenní myši linie, přišel v roce 1946 do Bar Harboru na jednorůční pobyt londýnský imunolog Peter Gorer, aby tu některé z těchto linií testoval. Sérologicky potvrdil existenci antigenu, který předtím izoloval v Londýně, a byl to antigen působící odmítnutí určitých transplantátů. Ukázalo se, že Gorer i Snell zkoumají též gen



## LAUREÁTI NOBELOVY CENY

histokompatibilitu, přičemž Snell sleduje jeho vliv na odmítnutí štěpu, kdežto Gorer jeho vliv na produkci antigenu.

Snell měl tehdy už několik desítek kongenních myších linií. Požár laboratoře v roce 1947 však jeho práci zničil a Snell musel živou sbírku budovat znovu. Rok nato svou produkci a testování kongenních linií popsal, navrhl přijetí standardního názvosloví, zveřejnil svůj název „geny histokompatibilitu“, pro jednotlivé geny navrhl systém řadových čísel a první identifikovaný z těchto genů, který se pak ukázal jako jeden z nejsilnějších a nejdůležitějších genů určujících transplantabilitu, označil shodně s Gorerem H-2 (Methods for the Study of Histocompatibility Genes. J Genet 1948; 49: 87-108). Do roku 1953 se dopracoval k 54 kongenním liniím.

Od roku 1957 měl v Bar Harboru postavení „senior scientist“ a geny histokompatibilitu zkoumal nadále mimo jiné i s objevitelem kmenových buněk Leroyem Stevensem (Histocompatibility Genes of Mice. III. H-1 and H-4, Two Histocompatibility Loci in the First Linkage Group. Immunology 1961; 4: 366-379; s L. Stevensem).

V roce 1967 obdržel Mendelovu medaili Československé akademie věd. O rok později funkci „senior scientist“ v Jacksonově laboratoři složil, ani jako „emeritus“ ovšem pole svého zájmu neopouštěl a také v dalších letech mu věnoval řadu článků (Genetic Control of the Immune Response. Mapping of the Ir-1 Locus. J Exp Med 1972; 135: 1259-1278; s McDevittem et al.) i monografií (Cell Surface Antigens: Studies in Mammals Other than Man. New York 1973) včetně společné publikace s Francouzem Jeanem Daussetem (Histocompatibility. New York 1976; s J. Daussetem a S. G. Nathansonem).

Zpráva, že za „objevy týkající se geneticky určených struktur na povrchu buňky, řídicích imunologické reakce“ získává v roce 1980 Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství spolu s objevitelem genů imunitní odpovědi Barujem Benacerrafem a objevitelem lidských leukocytárních antigenů Jeanem Daussetem také Snell, který **objevil histokompatibilní geny u myši, který tedy objevil genetické faktory určující možnosti transplantace z jednoho organismu do druhého, který zavedl koncept H antigenů**, muž, jehož dílo vedlo k objevu hlavního histokompatibilního komplexu u člověka, analogického H-2 komplexu u myši, skromného vědce překvapila. Lítoval, že mezi živými už chybí mnoho jeho kolegů, kteří by si cenu zasloužili neméně, mezi nimi zvláště Peter Gorer, zemřelý už v roce 1961.

Dne 8. prosince 1980 měl Snell ve Stockholmu nobelovskou přednášku (Studies in Histocompatibility. Science 1981; 213: 172-178). Na slavnostním shromáždění 10. prosince představil všechny tři laureáty a jejich průkopnické dílo na poli imunogenetiky onkobiolog prof. Georg Klein ze stockholmského Královského karolinského institutu. U Snellova příspěvku vyzvedl práci v onkogenetice, započatou

v Jacksonově laboratoři v Bar Harboru laboratorním vývojem prvních vysoce imbredních kmenů myši (po více než desetiletém sourozeneckém páření jsou myši v každém kmeni jako identická dvojčata s touž genetickou výbavou). Klein vysvětlil, jak Snellovy rané experimenty s myšmi ukázaly, že pro osud transplantátu je nejpříznivější, pokud dárce i příjemce jsou z téhož kmene (buňky transplantované z jednoho kmene do druhého jsou mnohem spíše odmítány). To Snella přivedlo k důležitému závěru, že tkáň transplantátu se může přihojit, jen když dárce a příjemce sdílejí určité dominantní geny, jež nazval histokompatibilními geny. Klein pak zmínil komplementaritu Snellova studia na myších s Daussetovým výzkumem lidského imunitního systému, vedoucí k poznání všem savcům společného hlavního histokompatibilního komplexu. V závěru prezentace pak zdůraznil, že dílo trojice vědců umožnilo identifikaci nejkompatibilnějších kombinací dárců s příjemci, a tím celosvětově typizační testování zvyšující úspěch tkáňových a orgánových transplantací.

V pozdním díle o hledání rozumné etiky založil Snell na biologických skutečnostech zásady žití pro všechny lidské bytosti (Search for a Rational Ethic. New York 1988). Krátce po své ženě Rhodě, která ho opustila po 56 letech společného života, zemřel George Davis Snell v Bar Harboru 6. června 1996. Ze tří synů ho přežili Thomas, zakladatel továrny na výrobu zvukových reproduktorů Snell Acoustic, a architekt Roy. Počítačový vědec Peter ho předešel už v roce 1984.

### Literatura

1. Brown M. In Magill FN. The Nobel Prize Winners: Physiology or Medicine. Salem Press 1991; 2: 1360-1369.
2. Hašek M, Viklický V. Nobelovy ceny 1980. Vesmír 1981; 60(1): 15-16.
3. Klein G. Presentation Speech. In Lindsten J. (ed.) Nobel Lectures 1971-1980. Singapore 1992; 589-591.
4. Klein J. In memoriam. Immunogenetics 1996; 44(6): 409-418.
5. Mitchison NA. George Davis Snell. Biogr Mem Natl Acad Sci 2003; 83: 252-268.
6. Raju TN. The Nobel Chronicles. The Lancet 1999; 354(9191): 1738.
7. Saxon W. George Davis Snell, 92, Dies. The New York Times June 8, 1996.
8. Snell GD. Biography of George Davis Snell. In Lindsten J. (ed.) Nobel Lectures 1971-1980. Singapore 1992; 643-644.
9. Snell GD. Studies in histocompatibility. Science 1981; 213(4504): 172-178.
10. Staats J. Bibliography of G. D. Snell. Transplant Proc 1970; 2(1): 174-178.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Pavel Čech**  
Kabinet dějin lékařství 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz

# Komentář k práci Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku autorů Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. (Čas. Lék. čes. 2015; 154(4): 174–175)

Čas. Lék. čes. 2015; 154: 307

So záujmom som si prečítal prácu autorov Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku v Čas Lék čes 2015; 154(4): 174–175 (1) a súhlasím s názormi, že v súčasnosti odporúčaná čas výplachu žalúdka do 30–60 minút od požitia jedu v súčasných medzinárodných EAPCCT (European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists) a AACT (American Academy of Clinical Toxicology) odporúčaníach (2, 3), je príliš krátky a mal by byť predĺžený podľa rozhodnutia lekára. Ako internista som vo svojej vyše štyridsaťročnej klinickej praxi vykonal výplach žalúdka asi 500-krát a musím zdôrazniť, že to časovo až na výnimky, nebolo do tej odporúčanej hodiny, keďže pacienti prichádzajú väčšinou neskoršie. Pri podozreniach na otravu hubami som však výplach žalúdka robil aj po 24 hodinách od konzumácie podozrivých húb. Zistenie zvyškov jedovatých húb vo výplachovej tekutine (makroskopicky i mikroskopicky) sme považovali za jedno z kritérií účinnosti výplachu žalúdka. Ani raz sa, našťastie, nevyskytla žiadna vážnejšia komplikácia. Zato viackrát som pri pitve videl v žalúdku zvyšky jedovatých húb, konkrétne *Amanita phalloides* s exitom 5. až 6. deň otravy. Tímto intoxikovaným pacientom sa výplach žalúdka nerobil s poukázaním ošetrovujúcich lekárov na dlhý interval. To sú aj dôvody, prečo som vo všetkých svojich prácach o otravách hubami (vrátane dvoch monografií) písal, že výplach žalúdka je treba pri mykointoxikáciách urobiť vždy (4–6). Niektorí toxikológovia mi to s odvolaním sa na spomínané medzinárodné dokumenty (1, 2) osobne vyčítali, ale verejne to v printovej forme odmietali...

Je nepochybné, že by bolo užitočné na túto spornú tému otvoriť širokú diskusiu, pretože klasické overenie metódami medicíny dôkazov (EBM) z pochopiteľných etických dôvodov neprichádza do úvahy.

## Literatúra

1. Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku. Čas Lék čes 2015; 154(4): 174–175.
2. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Vale JA, Kulig K. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. Clin Toxicol 2013; 51(3): 140–146.
3. American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Paper: Gastric Lavage. Clin Toxicol 2004; 42(7): 933–943.
4. Gavorník P. Otravy hubami. Bratislava: Univerzita Komenského 2000; 100.
5. Gavorník P. Otravy jedovatými hubami. 1. vyd. Bratislava: VEDA 2002; 154 s.
6. Gavorník P. Prevencia a liečba otráv hubami. Vnitř Lék 1999; 45(3): 193–196.

**doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.**

II. interná klinika LF UK UNB  
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, SR  
e-mail: peter.gavornik@sm.unb.sk

Vážená redakce,

děkujeme za komentář doc. Petera Gavorníka (1) k našemu článku **Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku** (2).

Intoxikace houbami (*Amanita phalloides*), o níž se zmiňuje doc. P. Gavorník, je ve vztahu k výplachu žaludku specifická, výplach je doporučováno provést i později po požití. Indikováno je podání Carbo adsorbens sondou v dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti každé 4 hodiny, a to po dobu 24 hodin z důvodu přerušení enterohepatálního cyklu toxinů.

Obecně patří načasování výplachu žaludku (případně s podáním aktivního uhlí) při perorálních intoxikacích mezi „horká témata“ a souhlasíme s názorem, že doporučovaný maximální interval 60 minut od požití noxy je pro jeho indikaci krátký. Často může být výplach žaludku provedený později od intoxikace efektivní.

Výplach žaludku je však nutné považovat za semiinvasivní metodu, která je při nedodržení správné techniky zatížena komplikacemi. K obecným patří např. možnost mechanického poškození zažívacího traktu (perforace jícnu při nešetrném zavádění silné žaludeční sondy nebo krvácení při jícnových varixech). Obávaná je i možnost aspirace, pokud nemocný nemá zachované obranné reflexy (např. pacienti s poruchou vědomí). U těchto nemocných je před výplachem žaludku nutné zajištění dýchacích cest tracheální intubací s obturační manžetou, která zabrání zatečení žaludečního obsahu do plic. Intubace však rovněž patří mezi invazivní postupy, u nichž je nutné pečlivě zvažovat poměr riziko – prospěch pro nemocného. Univerzální návod tedy pravděpodobně dát nelze. Pokud je však výplach žaludku proveden *lege artis*, přikláníme se při perorálních intoxikacích k prodloužení intervalu, během něhož by měl být proveden.

## Literatura

1. Gavorník P. Komentář k článku Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku. Čas Lék čes 2015; 154(6): 307.
2. Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku. Čas Lék čes 2015; 154(4): 174–175.

**doc. MUDr. Milan Adamus, Ph.D., MBA**

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN a LF UP, Olomouc

## Nové složení výborů odborných společností a spolků lékařů ČLS JEP – 2015

### ČESKÁ SPOLEČNOST BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ A LÉKAŘSKÉ INFORMATIKY ČLS JEP, z.s.

Ing. Cmíral Jaromír, DrSc. (předseda)  
 doc. Ing. Lopot František, CSc. (místopředseda)  
 doc. Ing. Lhotská Lenka, CSc. (vědecký sekretář)  
 Ing. Mayer Martin (pokladník)  
 Členové výboru: prof. RNDr. Zvářová Jana, DrSc.  
 Ing. Grošpic Antonín, CSc.  
 doc. Ing. Krajča Vladimír, CSc.  
 doc. Ing. Hozman Jiří, Ph.D.  
 prof. doc. Ing. Roubík Karel, Ph.D.  
 Ing. Mgr. Nováková Martina  
 Ing. Korpas David, Ph.D.

**Revizní komise:** Ing. Penhaker Marek, Ph.D. (předseda RK)  
 prim. MUDr. Ing. Petránek Svojmil, CSc., MBA  
 doc. Ing. Chmelař Milan, CSc.

### ČESKÁ SPONDYLOCHIRURGICKÁ ČLS JEP, z.s.

prim. MUDr. Richard Lukáš, Ph.D. (předseda)  
 prof. MUDr. Jan Štulík, CSc. (místopředseda)  
 MUDr. Jan Ciencala, Ph.D. (vědecký sekretář)  
 MUDr. Pavel Kacerovský (pokladník)  
 prof. MUDr. Martin Krbec, CSc.  
 prof. MUDr. Peter Wendsche, CSc.  
 MUDr. Jiří Chrobok  
 doc. MUDr. Lumír Hrabálek, Ph.D.  
 doc. MUDr. Ján Kočiš, Ph.D.

**Revizní komise:** doc. MUDr. Richard Chaloupka, CSc. (předseda RK)  
 prim. MUDr. Jaroslav Šrám  
 MUDr. Pavel Barsa, Ph.D.

### SPOLEČNOST KRIZOVÉ PŘIPRAVENOSTI ZDRAVOTNICTVÍ ČLS JEP, z.s.

MUDr. Štorek Josef, Ph.D. (předseda)  
 MUDr. Mašek Jiří (místopředseda)  
 Ing. Častulík Pavel, CSc. (vědecký sekretář)  
 Mgr. Nováková Šárka (pokladník)  
 MUDr. Hrdlička Pavel (člen výboru)

**Revizní komise:** Ing. Halačka Tomáš (předseda RK)  
 MUDr. Wachsmuth Jiří  
 Ing. Fišer Václav

### ČESKÁ SPOLEČNOST KLINICKÉ FARMACIE ČLS JEP, z.s.

Mgr. Gregorová Jana (předsedkyně)  
 RNDr. Netočný Jiří (místopředseda)  
 PharmDr. Netíková Irena, Ph.D. (vědecký sekretář)  
 Mgr. Murínová Irena (pokladník)  
 prof. RNDr. PhMr. Květina Jaroslav, DrSc. Dr.h.c. (čestný předseda)  
 PharmDr. Linhartová Alena, Ph.D.  
 Mgr. Langmaierová Kateřina  
 PharmDr. Maříková Martina  
 prof. RNDr. Kameníková Ludmila, DrSc. (čestná členka výboru)  
**Revizní komise:** PharmDr. Kozáková Šárka, MBA (předsedkyně RK)  
 PharmDr. Khýnová Lucie  
 PharmDr. Rychlíčková Jitka

### ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO REGENERATIVNÍ MEDICÍNU ČLS JEP, z.s.

MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D. (předseda)  
 prof. MUDr. Martin Krbec, CSc.  
 prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.  
 MUDr. Václav Procházka, Ph.D. Msc.  
 MUDr. Petr Vališ, Ph.D.  
 doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.  
**Revizní komise:** MUDr. Dagmar Hružová  
 MUDr. Pavel Neckař  
 Mgr. Denisa Kozumplíková

### ČESKÁ DERMATOVENEROLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP, z.s.

prof. MUDr. Arenberger Petr, DrSc. MBA (předseda)  
 doc. MUDr. Ettler Karel, CSc. (místopředseda)  
 MUDr. Benáková Nina (vědecký sekretář)  
 MUDr. Vocilková Andrea (pokladník)  
 Členové výboru: prof. MUDr. Resl Vladimír, CSc.  
 doc. MUDr. Pánková Růžena, CSc.  
 MUDr. Frey Tomáš, CSc.  
 MUDr. Drlík Lubomír  
 MUDr. Selerová Marie, Ph.D.  
 MUDr. Duchková Hana, DrSc.

**Revizní komise:** doc. MUDr. Kuklová Ivana, CSc. (předsedkyně)  
 prof. MUDr. Štork Jiří, CSc.  
 MUDr. Polášková Stanislava

### SEXUOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP, z.s.

doc. MUDr. Zvěřina Jaroslav, CSc. (předseda)  
 prof. MUDr. Raboch Jiří, DrSc. Ph.D. (místopředseda)  
 prof. PhDr. Weiss Petr, Ph.D. (vědecký sekretář)  
 Členové výboru: prim. MUDr. Břichcín Slavoj  
 MUDr. Fífková Hana  
 MUDr. Hollý Martin  
 MUDr. Pastor Zlatko  
 MUDr. Procházka Ivo, CSc.  
 MUDr. Šrámková Taťána, CSc.

**Revizní komise:** doc. PhDr. Kožnar Jan, CSc. (předseda RK)  
 MUDr. Hajnová Růžena  
 doc. MUDr. Pohanka Michal, PhD.

### SPOLEČNOST PRO ORGÁNOVÉ TRANSPLANTACE ČLS JEP, z.s.

prof. MUDr. Viklický Ondřej, CSc. (předseda)  
 MUDr. Trunečka Pavel, CSc. (místopředseda)  
 prof. MUDr. Lischke Robert, Ph.D. (místopředseda)  
 MUDr. Burkert Jan, Ph.D. (vědecký sekretář)  
 MUDr. Malý Jiří, Ph.D. (pokladník)  
 Členové výboru: doc. MUDr. Netuka Ivan, Ph.D.  
 MUDr. Kieslichová Eva, Ph.D.  
 doc. MUDr. Oliverius Martin, Ph.D.  
 doc. MUDr. Froněk Jiří, Ph.D. FRSC

**Revizní komise:** MUDr. Kudla Michal, Ph.D. (předseda RK)  
 MUDr. Slatinská Janka  
 MUDr. Šimonek Jan

## Elektronické zdravotnictví nelze zavádět bez účasti lékařů

Stanovisko České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně k elektronizaci zdravotnictví: „Primárním cílem rozvoje elektronického zdravotnictví musí být přínos pro pacienty a zlepšení kvality zdravotní péče.“

**Tisková konference, na níž zástupci Pracovní skupiny pro elektronické zdravotnictví ČLS JEP vyjádřili své stanovisko, se konala 22. září 2015 v Lékařském domě. Kromě medií se konference zúčastnilo mnoho významných hostů.**

„Česká lékařská společnost JEP si je vědoma nesmírné náročnosti procesu rozvoje elektronického zdravotnictví, který s sebou přináší i nové problémy a rizika. Ta je nutné znát a snažit se jim aktivně předcházet,“ řekl Ing. Martin Zeman, vedoucí Pracovní skupiny pro elektronické zdravotnictví.

Česká lékařská společnost JEP považuje za účelné se do tohoto procesu aktivněji zapojit, proto zřídila v roce 2013 Pracovní skupinu pro elektronické zdravotnictví. Jejím posláním je pomáhat racionálnímu a efektivnímu rozvoji elektronického zdravotnictví především tím, že bude koordinovat, prezentovat a prosazovat při odborné diskuzi názory lékařů a odborných společností při zohlednění primárního cíle: přínosu pro pacienty a zvýšení kvality poskytované péče.

**ČLS JEP prosazuje v této oblasti následující principy:**

- Právo pacienta na zajištění odpovídající péče, ochranu osobní důstojnosti a ochranu osobních údajů nesmí být oslabeno, ale naopak posilováno.
- Zdravotníci profesionálně musejí být do projektů zapojeni již ve stadiu přípravy záměrů, při plánování a tvorbě návrhů řešení. Lékařská veřejnost nesmí být postavena do role pasivního příjemce těchto technologií.
- Před zavedením nových nástrojů a služeb elektronického zdravotnictví do praxe musí být vždy dostatečně ověřena a vyhodnocena jejich kvalita, stabilita a výkonnost.
- Při zavádění elektronického zdravotnictví je třeba využívat především pozitivní motivaci uživatelů, prosazení na základě plošné povinnosti není akceptovatelné.
- Zavádění nových technologií musí probíhat postupně a uvážlivě tak, aby nedošlo k ohrožení plynulosti a bezpečnosti provozu, ohrožení pacienta nebo zhoršení podmínek práce zdravotníků.
- Při tvorbě nových řešení je třeba využívat veškeré dostupné vědecko-výzkumné poznatky a ověřené technologie, včetně standardů pro výměnu a zobrazování zdravotnických informací.

Podle Ing. Martina Zemana je ČLS JEP v oblasti elektronizace zdravotnictví velmi aktivní, podílí se na přípravě Národní strategie elektronického zdravotnictví,

posuzuje konkrétní projekty a vypracovává stanoviska (<http://psez.webnode.cz/stanoviska/>). ČLS JEP zahájila odbornou komunikaci, organizuje semináře, převzala odbornou gesci při tvorbě komunikačních standardů (Datový standard DASTA a Národní číselník laboratorních položek – podrobněji na [www.dastacr.cz](http://www.dastacr.cz)).

Prvky elektronického zdravotnictví jsou technologickým nástrojem, jakých současná medicína užívá nespočetné množství. Je třeba dosáhnout toho, aby se k těmto prvkům přistupovalo se stejnou vážností a důsledností, jako při zavádění a užívání jakýchkoli jiných zdravotnických prostředků.

**ČLS JEP chce proto být především strážcem kvality přípravy a realizace projektů elektronického zdravotnictví tak, aby elektronické zdravotnictví nebylo samoúčelné, ale prospívalo pacientům a pomáhalo zdravotníkům.**

Elektronizace z pohledu praktického lékaře

MUDr. Cyril Mucha se podělil o své praktické zkušenosti s elektronickou preskripcí, která, kdyby naplňovala všechna očekávání, by byla velmi užitečným praktickým nástrojem, který by například vyloučil chyby v preskripci, usnadnil by logistiku, zvýšil komfort pacientů. Elektronický recept funguje, ale má své rezervy. ČLS JEP proto zpracovala a nabídla Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv vlastní odbornou analýzu projektu a navrhla kroky, které by mohly k úspěšnému zavedení elektronické preskripce přispět. ČLS JEP usiluje především o to, aby stát jasně stanovil systémového garanta celého řešení a vybavil jej i příslušnými pravomocemi a zdroji.

Podobným, avšak do praxe zatím nezavedeným projektem je elektronická neschopenka. ČLS ve svém odborném stanovisku (2014) označila tento projekt za příklad nesprávného postupu prosazování elektronizace zdravotnictví, a to nikoli kvůli záměru samotnému, ale pro nesprávně zvolený způsob komunikace se zdravotnickou veřejností a pro nevhodnou koncepci řešení, která jednostranně a nevyváženě řešila pouze jeden aspekt celého problému. Odborná společnost všeobecného lékařství připravila alternativní návrh řešení této problematiky – tedy komplexní a vyváženou elektronizaci agend pracovní neschopnosti, který byl v letošním roce projednán s Ministerstvem práce a sociálních věcí ČR, kde byl velmi pozitivně přijat. Existuje nyní tedy určitá šance na to, aby byla elektronická neschopenka v budoucnu řešena tak, že bude přínosem nejen pro konkrétní státní úřady, ale i pro zdravotníky, pacienty a zaměstnavatele.

## AKTUALITY

### Základem jsou vždy sdílená data

V závěru tiskové konference vystoupil ředitel Ústavu zdravotních informací a statistiky, doc. RNDr. Ladislav Dušek. „Bez elektronické identifikace lékaře, elektronické identifikace poskytovatele zdravotní péče a elektronické identifikace provedeního výkonu jsou všechny úvahy o e-Health jakousi pomyslnou nástavbou, které chybí základy. Pro tyto základy

však bude nutné vytvořit i legislativní podmínky a ustanovit odborného garanta,“ doporučil doc. L. Dušek.

**MUDr. Marta Šimůnková**  
koordinátorka tiskových konferencí ČLS JEP  
e-mail: marta.simunkova@yourcomm.cz

## ZE SPOLKŮ...

# Tradiční setkání spolků lékařů

V pondělí 5. října 2015 se v Bratislavě uskutečnilo tradiční setkání Spolků lékařů českých a slovenských. Program večera zajistila Klinika nefrologie IKEM v Praze pod vedením prof. MUDr. Ondřeje Viklického, CSc. Tématem byly Nové možnosti transplantací od žijících dárců (prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.), Léčba rejekce transplantované ledviny (MUDr. Janka Slatinská), Tuberózní skleróza v ambulanci neurologa (MUDr. Marek Novotný) a Peritoneální dialýza v roce 2015 (MUDr. Alena

Paříková, Ph.D.). Témata byla živě diskutována i během následné společné večeře.

Přednášejícím je třeba vyslovit poděkování za dobrou prezentaci. Již nyní se těším na společný večer se slovenskými kolegy v Praze 6. června 2016 v Lékařském domě.

**prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.**  
předseda SČL v Praze



Tradiční **Vondráčkův večer Spolku lékařů českých v Praze** byl 2. listopadu 2015 věnován 120. výročí narození jednoho z posledních polyhistorů české medicíny, prof. MUDr. Vladimíru Vondráčkovi, DrSc. Pracovníci Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN připravili zajímavý program, ve kterém zkonfrontovali názory zakladatele jednotlivých medicínských disciplín s jejich aktuálním stavem v oblasti psychofarmakologie (doc. M. Anders – první zprava), dietetiky (prof. H. Papežová), lékařské psychologie (dr. P. Harsa – druhý zleva, doc. R. Ptáček – první zleva) a psychiatrické sexuologie (prof. J. Raboch – druhý zprava).



Spolek českých lékařů v Praze si 9. listopadu 2015 v Lékařském dome připomněl **výročí 17. listopadu v rámci tradičního večera Univerzity Karlovy**. Slavnostní přednášku „Karel IV., zakladatel. Na prahu 700. výročí.“ přednesl prorektor UK prof. PhDr. Ing. Jan Royt, Ph.D. (vlevo). Jeho fascinující sdělení sledoval i další prorektor UK prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.



Dne 23. listopadu 2015 v rámci **přednáškového večera Spolku českých lékařů v Praze** organizovaného **Endokrinologickým ústavem** bylo připomenuto životní jubileum prof. MUDr. RNDr. Luboslava Stárky, DrSc. Blahopřejeme! (na snímku zleva doc. B. Bendlová, prof. J. Brunová, prof. L. Stárka, dr. M. Vaňková, prof. V. Hainer a prof. R. Hampel)

## SPOLEK ČESKÝCH LÉKAŘŮ

**Spolek českých lékařů** v Praze pořádá v **lednu až březnu 2016** pravidelné přednáškové večery s diskuzí. Začátek vždy v **17 hodin** v Lékařském domě v Praze 2, Sokolská 31.

### DNE 25. LEDNA 2016

Přednáškový večer Gynekologicko-porodnické kliniky  
1. LF UK a VFN, Praha

přednosta: prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.

### KLAUSŮV VEČER

#### Ošetrovatelská péče v oborech gynekologie, porodnictví a neonatologie

Koordinátor: Hana Rittsteinová, vrchní sestra gynekologicko-porodnické části kliniky

Předsedající: prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

1. Martan A. Úvod (5 min)
  2. Chrzová A. Máchová Z.: Management nelékařů VFN Praha v průběhu času (15 min)
  3. Kulhavá M. Role mentorky klinické praxe v přípravě porodních asistentek (10 min)
  4. Šimonová D. Kontrolovaný podtlak v hojení pooperační rány (15 min)
  5. Kolářová M. Podíl spolupráce neonatologických sester na knize doc. phil. PhDr. Laury Janáčkové, CSc. (10 min)
  6. Šimonová D. Edukace pacientky nebo jejích blízkých v ošetřování stomie (10 min)
  7. Jeřábková P., Samková N. Vítězství neonatologie (10 min)
- Diskuze

### DNE 1. ÚNORA 2016

Přednáškový večer I. chirurgické kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

přednosta: prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.

### KUKULŮV VEČER

#### Komplikace a náhlé příhody v souvislosti s onkologickou léčbou v chirurgických oborech

Koordinátor: prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.

Předsedající: prof. MUDr. Pavel Pafko, DrSc.

1. Krška Z. Úvod (5 min)
2. Petruželka L. Základní přehled onkologické léčby a možných komplikací (10 min)
3. Matek J., Tesařová P. Nežádoucí účinky protinádorové chemoterapie (10 min)
4. Frýba V., Kristianová H. Vliv biologické léčby na operační výkon a jeho konsekvence (10 min)
5. Ulrych J., Kimleová K. Neoadjuvantní léčba – její rizika (10 min)
6. Tesař J., Trča S. Časně a pozdní účinky radioterapie (10 min)
7. Hoskovec D. Onkologická léčba a timing operačního výkonu (10 min)

Diskuze

### DNE 8. ÚNORA 2016

Přednáškový večer III. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

přednosta: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

### CHARVÁTŮV VEČER

#### Hyperlipoproteinemie v roce 2016

Koordinátor: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Předsedající: prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

1. Češka R. Úvod – půl století familiární hypercholesterolemie na III. interní klinice (12 min)
  2. Schwarzová L. Molekulární genetika hyperlipoproteinemií (12 min)
  3. Zlatohlávek L. Nefarmakologická léčba HLP a metabolického syndromu u dětí (12 min)
  4. Vrablík M. Nová hypolipidemika (12 min)
  5. Šnejdrová M. Lze ještě zlepšit realitu léčby HLP v praxi? (12 min)
- Diskuze

### DNE 15. ÚNORA 2016

#### MAYDLOVA PŘEDNÁŠKA

##### Století kolorektální chirurgie

Přednášející: prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

Předsedající: prof. MUDr. Richard Škába, CSc.

### DNE 22. ÚNORA 2016

Přednáškový večer I. interní kliniky 3. LF UK a FNKV, Praha

přednosta: prof. MUDr. Jiří Horák, DrSc.

### JONÁŠŮV VEČER

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Horák, DrSc.

Předsedající: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

1. Horák J. Úvod (5 min)
2. Uzlová N, Klimešová, N. FibroScan (Vibration-Controlled Transient Elastography): využití přístroje v praxi (10 min)
3. Klimešová N, Grussmannová M, Krátká K, Havrda M, Horák J. Ischemické komplikace léčby hepatorenálního syndromu terlipresinem – kazuistika (10 min)
4. Vejvodová M. Naše zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy C novými antivirotiky (10 min)
5. Uzlová N. Purple urine bag syndrome (10 min)
6. Dostalíková M, Balušíková K, Horák J. Regulace vstřebávání železa (10 min)
7. Balušíková K, Dostalíková M, Tachecí I, Krátká K, Kovář J, Horák J. Genová exprese molekul účastnicích se transportu železa v etážích duodena (10 min)

Diskuze

### DNE 29. ÚNORA 2016

#### Přednáškový večer Centra diabetologie IKEM Praha

Přednosta: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Koordinátor: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Předsedající: prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

1. Pelikánová T. Úvod (5 min)
  2. Jirkovská A. Je prevence amputací u diabetiků reálná? (15 min)
  3. Saudek F. Zobrazování Langerhansových ostrůvků (15 min)
  4. Brunová J., Kratochvílová S. Osteoporóza a osteopenie u diabetiků po transplantaci ledviny a pankreatu (15 min)
  5. Kopecký J., Wohl P. Domácí parenterální výživa (15 min)
- Diskuze

### DNE 7. BŘEZNA 2016

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky

1. LF UK a VFN, Praha

Přednosta: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

## AKTUALITY

### SEKLŮV VEČER

#### Genetika vybraných nádorových onemocnění

Koordinátor: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

Předsedající: prof. MUDr. Petr Goetz, DrSc.

1. Kohoutová M. Úvodní slovo (5 min)
2. Kleiblová P. Analýza genetické predispozice ke vzniku karcinomu prsu a ovarií u rizikových pacientů (15 min)
3. Musil Z. Molekulárně biologická analýza nádorů nadledvin (15 min)
4. Vodička P. Biomakery v kolorektální karcinogenezi (15 min)
5. Korabečná M. MicroRNA v roli potencionálních biomakerů u nádorových onemocnění (15 min)

Diskuze

### DNE 14. BŘEZNA 2016

Přednáškový večer II. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

Přednosta: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

### PELNÁŘŮV VEČER

#### Srdeční zástava – výzva pro akutní kardiologii

Koordinátor: doc. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.

Předsedající: prof. MUDr. Vladimír Staněk, DrSc.

1. Linhart A. Úvod (5 min)

2. Bělohávek J. Srdeční zástava je častá (5 min)

3. Král A. Akutní infarkt a srdeční zástava (10 min)

4. Skalická H. Akutní myokarditida a srdeční zástava (10 min)

5. Šmíd O. Plicní embolie a srdeční zástava (10 min)

6. Bělohávek J. Nové trendy v léčbě srdeční zástavy (10 min)

Diskuze

### DNE 21. BŘEZNA 2016

Přednáškový večer Kliniky dětské chirurgie 2. LF UK a FNM, Praha

Přednosta: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

### KAFKŮV VEČER

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

Předsedající: prof. MUDr. Richard Škába, CSc.

1. Šnajdauf J. Úvod (5 min)

2. Šimsová M. Duplikatury duodena (10 min)

3. Frýbová B. Těžká poranění jater u dětí (10 min)

4. Poš L. Pooperační komplikace u Hirschsprungovy choroby (10 min)

5. Trachta J. Balanitis xerotica obliterans u dětí (10 min)

6. Pýchová M. Nádory varlat u dětí (10 min)

Diskuze

Vzdělávací akce jsou pořádány dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a jsou ohodnoceny dvěma kredity. Přednášky jsou zařazeny jako volitelný předmět pro studenty 1. LF UK, Praha (B02095 a B02096).

**prof. MUDr. Richard Škába, CSc.**  
vědecký sekretář

**prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.**  
předseda

## PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

### LEDEN 2016

6. až 9. ledna

#### X. Janskolázeňské sympozium

Místo: Janské Lázně

Pořadatel: Státní léčebné lázně Janské Lázně s. p., Společnost pro rehabilitační a fyzikální medicínu ČLS JEP  
[www.janskelazne.com/symposium2016](http://www.janskelazne.com/symposium2016)

27. ledna 2016

#### Aktuality v alergologii

Místo: Praha

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

28. ledna

#### Patobiochemie metabolických drah a laboratorní diagnostika

Místo: Praha

Pořadatel: Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FNM, Praha

### ÚNOR 2016

3. a 4. února 2016

#### RANK 2016

Místo: Pardubice

Pořadatel: Česká společnost klinické biochemie při ČLS JEP

9. až 11. února

#### Postgraduální lékařské dny

- Moderní přístupy v diagnostice a terapii chorob plic a dýchacích cest
- Miniinvazivní postupy v současné medicíně
- Varia – čím se může pochlubit naše pracoviště?

Místo: Plzeň

Pořadatel: Lékařská fakulta UK v Plzni, Spolek lékařů v Plzni, Fakultní nemocnice v Plzni ve spolupráci s OS ČLK Plzeň-město

9. února, 8. března, 12. dubna,

10. května a 14. června

#### Balintovská skupina intenzivní

Místo: Praha

Pořadatel: Balintovská sekce České psychoterapeutické společnosti ČLS JEP

### BŘEZEN 2016

14. až 16. března

#### 6. kurz dětské flexibilní bronchoskopie

Místo: Praha

Pořadatel: Česká společnost dětské pneumologie ČLS JEP a 2. LF UK  
*e-mail pro zájemce: petr.pohunek@LFMotol.cuni.cz*

### DUBEN 2016

7. až 9. dubna

#### XXXIII. celostátní konferenci perinatologie a fetomaternální medicíny

Místo: Ústí nad Labem

Pořadatel: Gynekologicko-porodnická klinika FZS UJEP a KZ, a. s., Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.  
[www.ortopedicke-centrum.cz](http://www.ortopedicke-centrum.cz)

### KVĚTEN 2016

26. až 28. května

#### Mezinárodní kongres plastickej chirurgie s medzinárodnou účasťou

Místo: Košice

Pořadatel: Centum plastickej a estetickej chirurgie Košice a Slovenská spoločnosť plastickej chirurgie  
[www.unlp.sk/plastika2016](http://www.unlp.sk/plastika2016)



# Doc. MUDr. Milan Špála, CSc. – 85 let (\*20. listopadu 1930)

## K významnému životnímu jubileu průkopníka vědy o informacích a scientometrii u nás



Když jsem byl v létě požádán o napsání medailonu k 85. narozeninám doc. MUDr. Milana Špála, CSc., bylo to po 10 letech, co jsem v *Časopisu lékařů českých* (Čas. Léč. čes. 2005; 144(12): 856–857) uveřejnil v rubrice osobních zpráv biografickou vzpomínkou k jeho pětasedesátinám. A protože to bylo poprvé, co jsem o něm psal, dnes shledávám, že je to v podstatě od jeho vstupu na lékařskou fakultu v roce 1950 až do začátku nového století, kdy již byl na odpočinku, ale pedagogickou ani vědeckou činnost neopustil. Letos mi na závěr svého „životopisu“ připojil tři svazky své bibliografie zhotovené laskavostí Národní lékařské knihovny – jako podpůrné materiály, co za svého života publikoval. Z databáze Bibliographia medica czechoslovaca (BMČ) je to rovných 100, první je z roku 1958 s experimentálními výsledky měření teploty krve ve stehenních cévách před a po zahřívání kolenního kloubu vysokofrekvenčním polem u psa v narkóze (uveřejněno ve *Sborníku lékařském* (SL) a *Československé fyziologii* ve spolupráci s doc. O. Riedlem ze IV. interní kliniky. V této tříleté práci, ze které vznikly potom kandidátské dizertace doc. Riedla i doc. Špála, poskytoval začínající řádný a jediný vědecký aspirant prof. J. Hepnera v Ústavu experimentální patologie své počínající experimentální a metodologické zkušenosti někdejšímu klinickému učiteli za studií a on jako zkušený šéfredaktor SL a po té i Čas. Léč. čes. ho pozvolna uváděl do editorských postupů. Začínající teoretický pracovník je pak ve své činnosti bohatě uplatňoval nejen při publikování vlastních článků, ale i při převzetí funkce tajemníka redakční rady anglicky tištěného univerzitního časopisu *Acta Universitatis Carolinae Medica* (AUCM) a nakonec v prvním desetiletí 21. století i jako šéfredaktor fakultního časopisu *Sborník lékařský* – ve spolupráci s dr. Táborskou ho převedli do on-line digitálního redigování i tisku. K pětasedesátinám se podařilo doc. Špálovi docílit propojení jeho celoživotní činnosti jako patofyziologa – experimentátora i jako editora fakultních (SL) i univerzitních (AUCM) lékařských časopisů.

V databázi Ovid MEDLINE® je 28 referencí, převážně ze SL, Čas. Léč. čes. a AUCM. Chybí ale záznamy z poslední doby, tedy i texty z května 2015, kdy se konalo Inforum

2015. Je třeba tedy doplnit, že na závěrečném večerním Inforumu udělila „Albertina icome Praha“ vedle ceny Národní knihovně výjimečně ještě druhou zvláštní cenu za dlouholetý přínos konferenci Inforum doc. Milanu Špálovi. A protože jde o konferenci o profesionálních informačních zdrojích, je v diplomu taxativně uvedeno, že jmenovaný byl za 21 let konání konferencí v Praze 18krát přednášejícím, 12krát moderátorem sekce a 15krát členem organizačního výboru. Rád zdůrazňuji, že to byl doc. Špála, který v roce 1994 v Oslo spolu s dr. Chočem, ředitelem knihovny 1. LF UK, dojednali na zasedání European Association for Health Information and Libraries (EAHIL) s dr. Eugenem Garfieldem, zakladatelem a čestným prezidentem Institute for Scientific Information ve Filadelfii, jeho návštěvu Prahy (1995), při které mu měl být udělen čestný doktorát Karlovy Univerzity. Měl jsem možnost zpovzdálí sledovat přípravu, protože to bylo poprvé, co byl dr. Garfield na pozvání v Praze na Univerzitě Karlově. Jeho dvě předchozí návštěvy byly organizovány na ČSAV bez účasti další veřejnosti.

Pobyt dr. Garfielda se synem Joshuou s ubytováním v hotelu UK proběhl velmi dobře a jeho přednáška pro pražskou odbornou veřejnost v posluchárně III. Charvátovy kliniky se setkala s mimořádným zájmem. Rovněž jeho přednáška v Planetáriu v Holešovicích byla splněným snem mnoha Garfieldových vyznavačů scientometrických postupů. Především však mohli vyslechnout přednášku srovnávající publikační výsledky československých vysokoškolských institucí v porovnání s těmi z ČSAV, a ukázalo se, že měřeno podle dr. Garfielda ve Filadelfii podle Science Citation Index československé vysoké školy byly na tom přece o trochu lépe. Příмым výsledkem Garfieldova pobytu v Praze bylo mimo jiné, že jeho dlouholetý přítel a spolupracovník ing. Jan Vlachý, nukleární fyzik a výkonný redaktor časopisu *Czechoslovak Journal of Physics*, odjel na pozvání do USA, a tím vlastně u nás vešlo veřejně ve známost, že pokud prvním nositelem mezinárodní scientometrické ceny Derrek de Solla Price byl Eugen Garfield, za 5 let poté ji v roce 1989 obdržel za dosavadní přínos ke scientometrii jako osmý Jan Vlachý, a byl tak v osmdesátých letech první Čechoslovák ve skupině celkem čtyř Američanů a tří Evropanů.

Mám dojem, že z diplomu zvláštní ceny na letošní 21. konferenci Inforum je zřejmé, že doc. Špála je asi jeden z mála žijících účastníků každoročních setkání. Přednášel na 18 z nich včetně té úvodní, kterou uváděl svou přednáškou dr. Garfield. Jeden z účastníků konference předchází v roce 2014, kde měl doc. Špála v knihovnické sekci s názvem „Knihovnici musíme si pomáhat“ přednášku „Postavení, aktivity a spolupráce knihoven zařazených do lékařských fakult nebo do

## OSOBNÍ ZPRÁVY

badatelských institucí působících v oblasti biomedicínských věd“, napsal hned do č. 8 časopisu „Ikaros“ komentář k proběhlé konferenci „Inforum 2014“ s mezititulkem „Pomocné vědy informační jako suma kompetencí“. Autorem je dr. M Krčál z brněnské Filozofické fakulty z oboru knihovnictví, tedy povolaný odborník. Hned v úvodu svého komentáře k přednášce doc. Špály uvádí podle toho, co vyslechl „... že publikační činnost je základní součástí vědy a případné náklady spojené s publikováním jsou uznatelnými výdaji jakéhokoliv výzkumu. Vyzdvihl důležitost neformálního vzdělávání (invisible college), například ve formě setkávání a zákulisních diskuzí na konferencích. Zamýšlel se také nad otázkou, zda může knihovník učit něco, co nevystudoval. Řešení spatřuje v dvouoborovém studiu, tedy v kombinaci ISK s jiným oborem. Ze svých zkušeností vím, že k nám do kabinetu informačních studií a knihovnictví (KISK) se hlásí stále více studentů z jiných oborů, případně studují náš obor společně s dalším, takže tato úvaha není úplně scestná. S ohlasem se setkala i zavedení pojmu pomocné vědy informační, který by měl pokrývat oblasti jako vyhledávání a práce s literaturou, kvalita zdrojů, psaní odborných prací, znalosti jak a kde publikovat, jak správně prezentovat dosažené výsledky, nástroje pro hodnocení vědy apod. Jde o kompetence, které by absolventi oboru ISK měli skvěle ovládat a měli by je dokázat předávat i ostatním. ....“ Jako knihovnický laik jsem byl překvapen, co společného našel knihovník v názorech experimentálního patofyziologa, když

lování nové knihovnické disciplíny má za cíl vytvořit nové postupy, které by z hlediska metodologie vědy měly přispět ke zlepšení exaktnosti a korektnosti při komunikaci ve vědě. Tedy je to interdisciplinární přístup, který vyžaduje, aby, pokud to bude knihovník, měl ještě vzdělání z nějaké jiné vědní disciplíny, kde by se seznámil s metodologií vědecké práce také z jiného oboru. A knihovnictví nebo informační vědy patří přece jen k vědám humanitním a např. vědy exaktní nebo přírodní nabízejí mnohem více pracovních postupů. Proto jsem si nyní uvědomil, že pozice doc. Špály jako lékaře nebo absolventa teoretického lékařského oboru ho vždy řadila do neobvyklé situace, a ne vždy mezi knihovníky v jeho prospěch. Ale jak jsem měl možnost v jeho materiálech a pomůckách, ke kterým mi nabídl přístup, zjistit, jeho teoretické biomedicínské vzdělání mu vždy nabízelo v knihovnické nebo informační problematice neobvyklý nebo zcela jiný přístup, než by volil knihovník.

A měl velkou výhodu, že mezi jeho posluchače patřili pregraduální i postgraduální studenti, kteří mu již byli partnery s vlastními zkušenostmi. Viděl jsem, že měl posluchače z „ergoterapie“, „fyzioterapie“, „informatiky a zdravotnictví“, „medicíny“, ale i ze všech univerzitních postgraduálních oborů – klasickými jazyky počínaje přes matematiku až po paleopatologii. To pro něj zřejmě vyžadovalo patřičné doplnění vzdělání podle oborů, ale i podle stupně studia (pre- nebo postgraduálního). Na druhé straně v tom byla i výhoda podle úsloví „docendo discimus“. A doktorandi již

mají během oněch 3 až 4 let studia velmi konkrétní zkušenosti a samozřejmě i otázky.

V manuálu s tématem „Odborná a vědecká komunikace písmem v medicíně“ pro doktorandy od doc. Špály jsem si všiml, že téma „Jak napsat dobře a efektivně článek“ je rozděleno do čtyř oddílů, kde k jednotlivým jejich názvům je vždy doplněno heslovitě označení i formou úsloví: 1. Proč se vůbec učit publikovat? – Publico ergo sum; 2. Jak zvládnout cestu od dopisu k e-printu? – Litera scripta manet; 3. Hledáte cestu k (první) úspěšné publikaci? – Information is nothing if not shared, a 4. Nezapomněl jste na dobré publikační chování? – Caveat auctor.

Se zájmem jsem si také přečetl jeho „Praktické desatero (vice méně) úspěšného autora“ a dovoluji, si ocitovat dvě z nich: 1. „Piš, až když jsi přesvědčen, že tvé sdělení přinese čtoucím něco skutečně nového (work – finish – publish). Publikuj hlavně, abys komunikoval, a nejen, abys byl (hlavně) citován. To je také základem skutečného autorství (intelektuálního podílu na vzniku díla). (Spolu)autorství si nevynucuj, nedej si ho ani upřít. Autorství také nelze nikomu darovat (gifted authorship)“. 2. „Uvědom si, že publikační činnost patří svým způsobem k tvé profesi (nezapomínej na tvrdé a uplatňované pravidlo „publish or perish“, ale měj na mysli i zásadu „publico ergo sum“. Podle toho si proto osvoj



Snímek jmenovky z I. ročníku konference „Infomedia 1995“, kterou zahajoval jako čestný host a pozvaný řečník dr. E. Garfield a která od V. ročníku v roce 1999 byla přejmenována na dnešní „Inforum“.

oba hovořili o stejné problematice. A zcela zásadní byla jeho formulace nové knihovnické disciplíny „pomocné vědy informační“, se kterou chtěl doc. Špála vystoupit jako s novým informačním tématem na Inforu 2015. A jak je z komentáře dr. Krčála patrné, již o tom hovořil rok před tím.

Když píš tento medailon, vidím, že jsem se dostal do kritické situace, kdy si jubilant volí jako spoluautora jednoho ze dvou doktorandů, jež dovedl jako školitel na Filozofické fakultě ke zdárnému konci (Ph.D.), a dále, že pokus o formu-

příslušné dovednosti i znalosti (*publikační gramotnost, good publication practices, science writing*)“.

Postřehl jsem rovněž, že v rámci řady výukových materiálů používá doc. Špála zcela konkrétní časopisecké články a z nich pak vybírá citáty všeobecnější platnosti. Tento postup používá zřejmě proto, aby ukázal, že i obecně platná tvrzení jsou vyvozována z konkrétních v literatuře přesně citovatelných zdrojů. Samozřejmě autoři těchto pramenů jsou významní vědci. Jeden z takových článků pochází od E. Garfielda (*The Scientist* 1990; 4(8): 14) a jmenuje se „Fast Science vs. Slow Science, Or Slow and Steady Wins the Race“. Poukazuje na to, že neočekávaný objev je ve výzkumu velmi vzácná výjimka; valná část pokroku ve vědě závisí od dlouhodobého, soustavného, metodicky prováděného výzkumu. To je obvyklá cesta, kterou se ubírá věda. Myslím, že právě pro začínající doktorandy je to velmi vhodné a působivé. Druhým příkladem je text o zhruba 100 let starší (vyšel v letech 1891–1894) a pochází od lorda Kelvina (1824–1907), významného britského fyzika. Text použil ve svém materiálu producent Web of Science, aby získal podporu jak použít tuto citační databázi k bibliometrickému hodnocení výzkumu. Vychází z toho, že ve fyzikálních vědách je první podstatný krok při studiu jakékoliv otázky nalézt principy numerického výpočtu a praktické metody měření nějaké hodnoty, kvality, která je s takovým studiem spojená. Pokud můžete to, o čem uvažujete, měřit a vyjádřit to v číslech, víte něco podstatného. Když nemůžete žádnou hodnotu měřit, vaše poznání je chabé a nedostatečné. Je možné, že jste na počátku nějakého poznání, ale pokročili jste na své cestě ke skutečné vědě nepatrně, ať se jedná o jakoukoliv otázku. Proto se nyní v takovém případě mluví o scientometrii. Tyto dva uvedené články jsou příkladem, jak je v bibliometrických ukazatelích možné získat důkazy pro exaktní podporu, nebo zamítnutí svých předpokladů. Jsem velmi rád, že jsem při rozboru článků zveřejněných doc. Špálou mohl nalézt podporu jím navrhovaných postupů, kdy v roce 2002 uveřejnil tým pracovníků z Národní lékařské knihovny (byl mezi nimi i doc. Špála) v *Praktickém lékaři* (2002; 82(6)) důkaz, že i u nás

lze pro v Čechách vycházející lékařské časopisy vypočítat jejich bibliometrické ukazatele umožňující sledovat citační analýzu stejnými postupy, jako se provádí pomocí Science Citation Index.

Jestliže jsem podstatnou část této stati věnoval zásluhám pana docenta o implementaci pojmu scientometrie do vědomí lékařské veřejnosti, učinil jsem tak na úkor jeho zásluh na poli pedagogiky, resp. didaktiky. Jako mediky si nás totiž v šedesátých letech získával přednáškami a demonstračními semináři, při nichž bylo zřejmé, že je nejen zcela oddán svému oboru patologické fyziologie, ale především mimořádnou schopností srozumitelně a s vtipem předávat informace, které jsme docenili zvláště v klinických předmětech. Od naprosté většiny „teoretiků“ se odlišoval laskavým, vlídným jednáním, aniž mu to ubralo respektu jako examinátorovi. Ostatně, že byl žádaným učitelem, dokládá i jeho působení na lékařské fakultě (Institut des Sciences Medicales) na univerzitě v Oranu v letech 1970–1974.

V závěru bych rád čtenářům sdělil, že jubilant, doc. Milan Špála, se dožívá nejen významného životního jubilea, ale daří se mu pokračovat v činnosti, kterou započal před 55 lety publikací o výsledcích experimentů prováděných ve spolupráci s doc. O. Riedlem, a končí v tomto roce zveřejněním článku o možnosti používat pomocných informačních věd ke zlepšení exaktnosti a korektnosti při komunikaci ve vědě ve spolupráci se svým doktorandem dr. ing. J. Vejvalkou.

Last but not least nemohu nezmínit tu, která tvořila po celá ta dlouhá léta jeho centrum securitatis, jeho obětavou ženu, paní MUDr. J. Špálovou, skvělou anestezioložku, kterou jsem poznal osobně z jejich mnoha konzilií na jednotce intenzivní péče, kde jsem pracoval. Nepochybně to byla právě ona, kdo vytvořil doc. M. Špálovi pevné rodinné zázemí, jednu ze základních podmínek jeho mnoha úspěchů. Přeji oběma pevné zdraví, nadále tvořivého ducha a ještě mnoho společných spokojených let.

**doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.**  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## Jubilanti

**V listopadu a prosinci 2015 oslaví významné životní jubileum tyto členové České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně:**

### LISTOPAD 2015

#### 90 let

MUDr. Kratochvíl Zbyněk, Dobřív OS 36  
prof. MUDr. Rous Josef, DrSc., Plzeň OS 32, SL 123  
doc. MUDr. Vrabec Jan, CSc., Praha OS 29

#### 85 let

MUDr. Hausnerová Svatava, České Budějovice OS 24, SL 103

MUDr. Hausner Oldřich, České Budějovice OS 24, SL 103  
prof. MUDr. RNDr. Stárka Luboslav, DrSc., Praha OS 6  
doc. MUDr. Špála Milan, CSc., Praha OS 10, 1030

#### 80 let

Pilová Jiřina, Brno 15 OS 23

prof. MUDr. Břešťák Miroslav, DrSc., Praha OS 15  
RNDr. Hlinák Zdeněk, CSc., Praha OS 10  
MUDr. Kaucký Eduard, Újezd u Valašských Klobouk OS 53  
prof. MUDr. Vosmík František, DrSc., Praha OS 4

#### 75 let

RNDr. Bláhová Blažena, Žďár nad Sázavou OS 16, 23  
MUDr. Fajtová Alexandra, Praha OS 21, 34, 83, 89  
MUDr. Michalíčková Júlia, Bratislava, SR OS 1  
MUDr. Pastorčáková Zdeňka, Úpice OS 53, SL 128  
doc. MUDr. Stejskalová Jitka, CSc., Olomouc OS 45  
MUDr. Tesařová Soňa, Ostrava OS 53

MUDr. Bočan Pavel, Praha OS 27, 54, 99  
prof. MUDr. Druga Rastislav, DrSc., Praha OS 76  
MUDr. Jarkovský Jindřich, CSc., Praha OS 13, 1020

## OSOBNÍ ZPRÁVY

prof. MUDr. Kuna Pavel, DrSc., Jaroměř OS 53, 56, 91, 1110  
MUDr. Plaček Jiří, Kutná Hora OS 15  
prim. MUDr. Rusňák Štěpán, Luže OS 40, 60, 1010  
MUDr. Šebek Josef, Chrudim OS 45, 70  
MUDr. Vilč Milan, Opava OS 38, 42, 48, SL 119  
prof. MUDr. Vobořil Zbyněk, DrSc., Hradec Králové OS 19

### 70 let

MUDr. Bednaříková Libuše, CSc., Brno OS 32  
MUDr. Fojtíková Helena, Ostrava OS 30  
MUDr. Horáková Jarmila, Kladno OS 53  
MUDr. Kodešová Věra, Praha OS 38  
PharmDr. Komárková Ivana, Praha OS 7, 28  
MUDr. Konrádová Marie, Chrudim OS 1, 21, SL 144  
MUDr. Koželuhová Helena, Chotíkov OS 32  
PhDr. Krčková Anežka, Praha OS 38, 61  
Kynkorová Ludmila, Hradec Králové OS 7  
MUDr. Lišková Václava, Karlovy Vary OS 29, SL 110  
MUDr. Radiměřská Marie, Praha OS 1070  
MUDr. Šimková Jana, Tábor OS 53, SL 136  
MUDr. Štulcová Ludmila, Zdice SL 141  
MUDr. Tůmová Jitka, Karlovy Vary OS 53, SL 110  
MUDr. Venclíková Zora, Praha OS 45  
MUDr. Vondráčková Dana, Praha OS 62  
MUDr. Vrbická Zuzana, Praha OS 27, 60

MUDr. Jasa Ketut, Jiříkov OS 53  
MUDr. Kryorka Petr, Jičín OS 15  
MUDr. Poláček Václav, CSc., Praha OS 51, 93, 1060, SL 125  
MUDr. Polzer Viktor, Vysoké Mýto OS 13  
doc. MUDr. Rotta Lubomír, CSc., Praha OS 15, 42, 81, SL 125  
doc. MUDr. Volný Zdeněk, Praha OS 4

### PROSINEC 2015

#### 90 let

MUDr. Ulčová Irena, Plzeň OS 1, 35, SL 123

MUDr. Jedlička Václav, CSc., Brno OS 13  
MUDr. Prokop Vladimír, Plzeň OS 6  
doc. MUDr. Trnka Luděk, DrSc., Praha OS 36  
doc. MUDr. Vinař Oldřich, Ph.D., Praha OS 8, 38, 48, 76

#### 85 let

MUDr. Baš Hanuš, CSc., Jihlava OS 27  
MUDr. Kubík Antonín, CSc., Praha OS 36  
prof. MUDr. Trnavský Karel, DrSc., Praha OS 41

#### 80 let

MUDr. Hamanová Ilonka, Plzeň SL 123  
doc. MUDr. Chlumská Alena, CSc., Praha OS 12, 15, 17, 33, SL 125

MUDr. Krahulová Jarmila, CSc., Brno OS 12,19  
MUDr. Pšeničková Marie, Děčín OS 1

#### 75 let

MUDr. Hrubecká Jaroslava, Hradec Králové OS 53  
MUDr. Schováňková Jana, Praha OS 38  
MUDr. Slavíčková Eliška, Olomouc SL 118

RNDr. Buchníček Jan, Šumperk OS 23  
prof. MUDr. Cikrt Miroslav, DrSc., Černošice OS 37  
MUDr. Halata Maxmilián, Hošťálková u Vsetína OS 53  
Ing. Hanousek Jan, CSc., Praha OS 52  
doc. MUDr. Havlíček Karel, CSc., Pardubice OS 19, 69, 84, SL 121  
PhDr. Knotek Petr, CSc., Praha OS 48, 62  
PhDr. Kobyłka Jan, Praha OS 38  
MUDr. Křupka Josef, Valašské Meziříčí OS 27, 79, 62, 99  
doc. MUDr. Mayer Otto, CSc., Zruč-Senec OS 8, 89, 1180, 1270  
MUDr. Stašek Antonín, Kostelec-Štípa OS 6, SL 104

#### 70 let

MUDr. Černožská Danuše, Praha OS 16, 21, 96  
MUDr. Glosová Andrea, Karviná SL 111  
MUDr. Hložková Irena, Brno OS 15, 42  
MUDr. Košacká Bohumila, Jeseník OS 21  
Kotyrová Markéta, Třinec SL 134  
Ing. Machatková Marie, CSc., Brno OS 1430  
MUDr. Minaříková Alena, Český Krumlov OS 1070  
MUDr. Mlejnková Eva, Znojmo OS 47, SL 138  
Mgr. Nováková Stanislava, Hradec nad Moravicí OS 7  
MUDr. Paulová Magdalena, CSc., Praha OS 68  
MUDr. Pilařová Olga, Brno OS 36  
MUDr. Říhová Libuše, Praha ČLS JEP  
MUDr. Římanová Eva, Praha OS 16  
MUDr. Štovičková Viera, Praha OS 1070  
MUDr. Taubová Jana, Ostrava OS 1  
MUDr. Vaněčková Jaroslava, Hradec Králové OS 4  
MUDr. Vašková Jaroslava, Letovice OS 1070, SL 102  
MUDr. Walderová Marie, Zlín OS 53  
MUDr. Žižková Marie, Praha OS 21, 1050

MUDr. Adámek Jan ml., Praha OS 19  
MUDr. Anders Miloslav, CSc., Ústí nad Labem OS 29  
Ing. Barták František, Plzeň OS 52  
MUDr. Hamrlík Otta, Ústí nad Labem OS 53  
MUDr. Chromek Ivo, Dolní Bečva SL 104  
MUDr. Krinke Ivo, Velký Beranov OS 53  
MUDr. Kučera Josef, Liberec OS 45, SL 115  
MUDr. Lata Jaromír, Planá u Mariánských Lázní OS 63  
MUDr. Máša Josef, Rapotice OS 53  
MUDr. Řehoušek Petr, České Budějovice OS 100, SL 103  
MUDr. Vokáč Václav, Jindřichův Hradec SL 109

# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně  
Ročník 154  
2015

## ÚVODNÍK

Cvachovec K. ....	211
Karetová D. ....	259
Svačina Š. Nová koncepce Časopisu lékařů českých .....	155

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Adamová Z, Slováček R, Bár T, Sankot J, Vlček P, Anální fisura ....	11
Adamus M. viz Večeřa R.	
Anďěl M. viz Škrha P.	
Bár T. viz Adamová Z.	
Běláčková V. viz Mravčík V.	
Bělohávek J. Studie PARADIGM-HF – změna paradigmatu v léčbě chronického srdečního selhání? .....	269
Bělohávek J. viz Skalická H.	
Bultas J. Výšková nemoc .....	280
Dušek J. viz Matoušovic K.	
Filová E. viz Kubíková T.	
Foley TP, Límanová Z, Potluková E. Medical consequences of Chernobyl with focus on the endocrine system – Part 1 ...	227
Foley TP, Límanová Z, Potluková E. Medical consequences of Chernobyl with focus on the endocrine system – Part 2 ...	287
Grohmannová K. viz Mravčík V.	
Háček J. viz Matoušovic K.	
Hajer J. viz Škrha P.	
Heřman J, Heřmanová Z, Salzman R, Vomáčka J, Stárek I.	
Ultrazvuková elastografie a její využití v oblasti hlavy a krku .....	222
Heřmanová Z. viz Heřman J.	
Horáček J. viz Vonka V.	
Horynová Stuchlová M. viz Matoušovic K.	
Hořínek A. viz Škrha P.	
Hradec J. Chronické srdeční selhání .....	260
Hyšpler R. viz Zadáč Z.	
Chvátalová E. viz Matoušovic K.	
Irmíš F. Spiritualita a etika v psychosomatické medicíně – biopsychosociospirituální vztahy .....	115
Jezdinský J. viz Večeřa R.	
Kasperová A. viz Matoušovic K.	
Korabečná M. viz Škrha P.	
Králíčková M. viz Kubíková T.	
Kubíková T, Filová E, Prosecká E, Plencner M, Králíčková M, Tonar Z.	

Histologické hodnocení vlivu <i>in vivo</i> aplikace biomateriálů na hojení chrupavky, kostí a kůže .....	110
Laštůvka J. viz Svěcený J.	
Límanová Z. viz Foley TP.	
Mareš J. Pozitivní aspekty stáří: senioři a humor .....	66
Marešová V. Malá historie infekčních nemocí od padesátých let minulého století a význam očkování ....	156
Matoušovic K, Městecký J, Vondrák K, Dušek J, Chvátalová E, Háček J, Horynová Stuchlová M, Kasperová A, Rossmann P, Šterzl I, Raška M. IgA nefropatie – jistoty, pochybnosti a výhledy kauzální léčby .....	168
Městecký J. viz Matoušovic K.	
Mravčík V, Běláčková V, Grohmannová K, Záborský T. Nové psychoaktivní látky a jejich výskyt v České republice ....	216
Neckař P, Syková E. Kmenové buňky v ortopedii .....	107
Neumannová K. Možnosti využití technik plicní rehabilitace pro léčbu snížené síly dýchacích svalů .....	72
Ondra P. viz Večeřa R.	
Payne J. Analýza informovaného konsenzu a jeho role v moderní medicíně .....	59
Plencner M. viz Kubíková T.	
Potluková E. viz Foley TP.	
Prosecká E. viz Kubíková T.	
Raška M. viz Matoušovic K.	
Rossmann P. viz Matoušovic K.	
Salzman R. viz Heřman J.	
Sankot J. viz Adamová Z.	
Skalická H, Bělohávek J. Někardiální plicní edém, syndrom akutní dechové tísně .....	273
Slováček R. viz Adamová Z.	
Stárek I. viz Heřman J.	
Svěcený J, Syková E, Tichý M, Laštůvka J. Nové možnosti terapeutické revaskularizace u ischemické choroby dolních končetin v rámci syndromu diabetické nohy autologní transplantací kmenových buněk .....	161
Syková E. viz Neckař P.	
Syková E. viz Svěcený J.	
Škrha P, Hajer J, Anďěl M, Hořínek A, Korabečná M. miRNA jako nový ukazatel u diabetes mellitus a rozvoje karcinomu pankreatu .....	122
Šterzl I. viz Matoušovic K.	

## REJSTŘÍK

- Tichá A. viz Zadáček Z.  
Tichý M. viz Svěčený J.  
Tonar Z. viz Kubíková T.  
Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku ..... 174  
Vlček P. viz Adamová Z.  
Vomáčka J. viz Heřman J.  
Vondrák K. viz Matoušovic K.  
Vonka V, Horáček J. Indolamin 2,3-dioxygenáza v onkologii a psychiatrii ..... 3  
Zábranský T. viz Mravčík V.  
Zadáček Z, Hyšpler R, Tichá A. Nutriční farmakologie v intenzivní medicíně a v perioperační péči ..... 212  
Zajíčková M. Kryokonzervace: historie a etická problematika skladování embryí ..... 232
- PŮVODNÍ PRÁCE**  
Bačovský J. viz Ščudla V.  
Bastian S. viz Dostál M.  
Blažek B. viz Zdráhalová K.  
Černá Z. viz Zdráhalová K.  
Domanský J. viz Zdráhalová K.  
Dostál M, Pastorková A, Lanzinger S, Schneider A, Bastian S, Senghaas M, Erzen Z, Novák J, Kolodnitska T, Šrám RJ, Peters A. Podíl znečištěného ovzduší na vzniku nemocí způsobených životním prostředím ..... 176  
Duchková H, Hašková M. Ženská androgenetická alopecie, přehled příčin a léčebných možností. Mezoterapie – vlastní studie ..... 90  
Erzen Z. viz Dostál M.  
Hak J. viz Zdráhalová K.  
Hašková M. viz Duchková H.  
Horáčková M. viz Schüick O.  
Houdková A. viz Zdráhalová K.  
Hrušák O. viz Zdráhalová K.  
Chalany J. Subkutánní rehydratace u pacientů s terminální fází demence ..... 14  
Jabali Y. viz Zdráhalová K.  
Janotová I. viz Zdráhalová K.  
Jarošová M. viz Zdráhalová K.  
Kolodnitska T. viz Dostál M.  
Lanzinger S. viz Dostál M.  
Látová I. viz Schüick O.  
Lochman P. viz Ščudla V.  
Malinská H. viz Schüick O.  
Mejstříková E. viz Zdráhalová K.  
Mihál V. viz Zdráhalová K.  
Minařík J. viz Ščudla V.  
Novák J. viz Dostál M.  
Novák Z. viz Zdráhalová K.  
Pastorková A. viz Dostál M.  
Peters A. viz Dostál M.  
Petrová P. viz Ščudla V.  
Pika T. viz Ščudla V.  
Procházková D. viz Zdráhalová K.  
Ptoszková H. viz Zdráhalová K.  
Sedláček P. viz Zdráhalová K.  
Senghaas M. viz Dostál M.  
Schneider A. viz Dostál M.  
Schüick O, Horáčková M, Teplan V, Malinská H, Štolová M, Látová I, Urbanová J. Sérové koncentrace sodíku a chloridů a tubulární resorpce těchto iontů u pacientů s chronickým renálním onemocněním ..... 236  
Smišek P. viz Zdráhalová K.  
Srovnalík K. viz Ščudla V.  
Starý J. viz Zdráhalová K.  
Ščudla V, Lochman P, Pika T, Zapletalová J, Minařík J, Bačovský J. Analýza vztahu sérových hladin párů těžkých/lehkých řetězců imunoglobulinu (Hevylite™) k výsledkům standardní gelové elektroforézy a nefelometrického vyšetření bílkovin séra při diagnóze mnohočetného myelomu ..... 292  
Ščudla V, Petrová P, Pika T, Lochman P, Minařík J, Bačovský J, Srovnalík K. Analýza sérových hladin Dickkopf-1 (DKK-1) u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu ..... 181  
Šrám RJ. viz Dostál M.  
Štěřba J. viz Zdráhalová K.  
Štolová M. viz Schüick O.  
Teplan V. viz Schüick O.  
Timr P. viz Zdráhalová K.  
Trka J. viz Zdráhalová K.  
Urbanová J. viz Schüick O.  
Zapletalová J. viz Ščudla V.  
Zdráhalová K, Štěřba J, Domanský J, Blažek B, Ptoszková H, Mihál V, Novák Z, Hak J, Procházková D, Černá Z, Timr P, Jabali Y, Sedláček P, Smíšek P, Zemanová Z, Jarošová M, Houdková A, Mejstříková E, Hrušák O, Zuna J, Janotová I, Trka J, Starý J. Šance na vyléčení dětí s akutní lymfoblastickou leukémií stoupla v České republice v 21. století na 90 % – výsledky studie ALL IC-BFM 2002 .... 79  
Zemanová Z. viz Zdráhalová K.  
Zuna J. viz Zdráhalová K.
- KOMENTÁŘ**  
Gavorník P. Komentář k práci Výplach žaludku při perorální intoxikaci – sporné pohledy na problematiku autorů Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. (Čas. Lék. čes. 2015; 154(4): 174–175) ..... 307

**SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ**

- Gaillyová R. viz Kuglík P.  
 Hubinka V. viz Kuglík P.  
 Jirásek JE. Člověk, život a smrt: definice termínů podle současných znalostí genetiky a lékařské embryologie ..... 22  
 Koudelka M. viz Kuglík P.  
 Kuglík P, Páralová D, Smetana J, Vallová V, Mikulášová A, Gaillyová R, Hubinka V, Koudelka M. První zkušenosti s preimplantačním genetickým screeningem chromozomových abnormalit pomocí komparativní genomové hybridizace na oligonukleotidových DNA mikročipech ..... 127  
 Marinov Z, Marinová C, Pastucha D, Střítecká H, Ptáček R. S dětmi proti obezitě ..... 19  
 Marinová C. viz Marinov Z.  
 Mikulášová A. viz Kuglík P.  
 Navrátil L. viz Navrátil V.  
 Navrátil V, Navrátil L. Přípravenost izraelského zdravotnictví na krizové situace ..... 132  
 Páralová D. viz Kuglík P.  
 Pastucha D. viz Marinov Z.  
 Ptáček R. viz Marinov Z.  
 Smetana J. viz Kuglík P.  
 Střítecká H. viz Marinov Z.  
 Vallová V. viz Kuglík P.

**DOPORUČENÉ POSTUPY**

- Hodnocení neurologické prognózy dospělých pacientů po srdeční zástavě ..... 25

**DĚJINY LÉKAŘSTVÍ/LAUREÁTI NOBELOVY CENY**

- Alušík Š. viz Alušík T.  
 Alušík T, Alušík Š. Dna a její výskyt, popisy a léčení ve starověku ..... 194  
 Čech P. Allan Macleod Cormack ..... 103  
 Čech P. Baruj Benacerraf ..... 196  
 Čech P. Godfrey N. Hounsfield ..... 151  
 Čech P. Hamilton Othanel Smith ..... 55  
 Čech P. George D. Snell ..... 305  
 Čech P. Jean Dausset ..... 247  
 Dohnal F. viz Krejčová J.  
 Drábková J. Trajektorie anesteziologie a intenzivní medicíny – historie, současnost i její nové vize ..... 239  
 Hlaváčková L. Dvojnásobné jubileum nedoceněného profesora J. D. Johna (1764–1814) ..... 32  
 Hlaváčková L. Zásluhy prof. Josefa Hally o rozvoj pražské lékařské fakulty ..... 142  
 Jirásek V, Dvořáková H. Ladislav Syllaba (1868–1930) ..... 303  
 Krejčová J, Šmahelová A, Dohnal F. Historie výroby inzulínu v Československu ..... 137

- Lukáš K. Příběh apendixu ..... 189  
 Munzarová M. Moudrost Světové lékařské asociace (k pozapomenutému výročí) ..... 244  
 Naňka O. Wenzel Leopold Gruber (1814–1890) ..... 95  
 Šmahelová A. viz Krejčová J.  
 Tesařová D. Příspěvek k dějinám farmakologie (období pozdní antiky) ..... 28

**SJEZDY**

- Bzdúch V. 16. ázijský kongres o lyzozómových chorobách (Seoul, 27. september 2014) ..... 98  
 Kínkorová J, Karlíková M. Mezinárodní konference AMEE s podtitulem: Excellence ve vzdělávání – učitel pro 21. století (Milano, 30. srpna – 3. září 2014) ..... 35  
 Kínkorová J. Doprovodná mise věda, výzkum, inovace G2G (Tel Aviv, 24. až 26. listopadu 2014) ..... 146  
 Králíková E, Pánková A, Štěpánková L, Zvolská K. Co nového ve výzkumu nikotinu a tabáku: elektronické cigarety, psychiatrie, genetika a cytisin (Santiago de Compostela, 18. až 20. září 2014) ..... 36  
 Mlčák P. 16. Vejdovského olomoucký vědecký den (Olomouc, 28. března 2015) ..... 147  
 Mlčák P. Zirmův olomoucký diskuzní den (Olomouc, 8. listopadu 2014) ..... 38  
 Nevalová Z. 8. celostátní konference Akné a obličejové dermatózy (Brno, 7. listopadu 2014) ..... 99

**ZPRÁVY/AKTUALITY**

- A přece se točí (a lidstvo se množí) (G. O. Křížek) ..... 21  
 Ceny ČLS JEP za vědecké publikace (E. Ponocná) .... 3. strana obálky č. 6  
 Druhá oficiální tisková konference ČLS JEP – Proč jsou lidé a pacienti klamáni (M. Šimůnková) ..... 250  
 Elektronické zdravotnictví nelze zavádět bez účasti lékařů – tisková konference ČLS JEP (M. Šimůnková) ..... 309  
 Laureát Maydlovy přednášky Spolku českých lékařů v Praze (J. Raboch) ..... 3. strana obálky č. 2  
 Laureát Thomayerovy přednášky Spolku českých lékařů v Praze (J. Raboch) ..... 39  
 Masové zneužívání žen armádami v minulosti dávné i nedávné (G. O. Křížek) ..... 78  
 Mezinárodní den vrozených vad (A. Šípek jr., V. Gregor, J. Horáček, A. Šípek) ..... 101

## REJSTŘÍK

Nové složení výborů odborných společností a spolků lékařů ČLS JEP – 2015 ..... 199, 249, 308	
Noví čestní členové Odborné společnosti vojenských lékařů, farmaceutů a veterinárních lékařů ČLS JEP (L. Klein) ..... 39	
Plánované akce složek ČLS JEP ..... 2. strana obálky č. 1, 3. strana obálky č. 2, 148, 188, 246, 312	
Prof. MUDr. Jiří Mazánek, DrSc. obdržel cenu J. E. Purkyně 2015 (Š. Svačina, Z. Broukal, R. Šmucler) ..... 198	
Přednáškový večer Endokrinologického ústavu (J. Raboch) ..... 310	
70. výročí založení IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze ..... 136	
Spolek českých lékařů v Praze 2015 (R. Škába, J. Raboch) ..... 40, 2. strana obálky č. 2, 208, 2. strana obálky č. 5, 311	
Tisková konference ČLS JEP (M. Šimůnková) ..... 200	
Too much medicine: mírná hypertenze při malém riziku (P. Jerie) ..... 10	
Tradiční setkání spolků lékařů (J. Raboch) ..... 310	
Vondráčkův večer Spolku lékařů českých v Praze (J. Raboch) ..... 310	
Výročí 17. listopadu v rámci tradičního večera Univerzity Karlovy (J. Raboch) ..... 310	
<b>OSOBNÍ ZPRÁVY</b>	
95 let prof. Ctirada Johna, DrSc. (Š. Svačina) ..... 253	
Doc. MUDr. Milan Špála, CSc. – 85 let (*20. listopadu 1930) (P. Bartůněk) ..... 313	
Odešel prof. MUDr. Petr Zvolský, DrSc., emeritní přednosta Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze (R. Brdička) ... 44	
Poděkování prof. MUDr. Josefa Kouteckého, DrSc ..... 41	
Profesor MUDr. Josef Fusek, DrSc., dr. h. c. sedmdesátníkem (L. Klein, J. Bajgar) ..... 149	
Vzpomínka na MUDr. Vladimíra Brodana, CSc. (J. Potůček) ... 46	
Za doc. MUDr. Vlastimilem Hlavatým, CSc. (L. Navrátil, I. Dylevský) ..... 44	
Životní jubilea členů ČLS JEP – 70 a více let ..... 203, 253, 315	
Životní jubileum prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. (V. Palička) ..... 202	
<b>KNIHY</b>	
Avers S, de Visser R. Psychologie v medicíně (J. Vymětal) ... 205	
Blahoš J. Stríčky z lékařské brašny (I. Hulín) ..... 49	
Fejfarová V, Jirkovská A. a kol. Léčba syndromu diabetické nohy odlehčením (J. Petrášek) ..... 206	
Grim M, Naňka O, Černý K. (eds.) Anatomie od Vesalia po současnost 1514–2014. Publikace k 500. výročí narození Andrea Vesalia (P. Svobodný) ..... 52	
Grim M, Naňka O, Helekal I. Atlas anatomie člověka I. Končetiny, stěna trupu/Atlas of human anatomy I. Limbs, body wall (J. Bartoniček) ..... 102	
Haluzík M. Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty (J. Petrášek) ..... 221	
Kvapil M. Diabetologie 2015 (J. Petrášek) ..... 291	
Mladosievičová B, a kol. Kardiologie (P. Klener) ..... 18	
Perušičová J. Injekční léčba diabetu a novinky v léčbě metforminem (J. Petrášek) ..... 150	
Polák M. Urgentní příjem. Nejčastější znaky, příznaky a nemoci na oddělení urgentního příjmu (K. Cvachovec) ... 256	
Rokyta R. a kol. Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi (D. Rychtrmoc) ..... 255	
Ševčík P, Matějovič M, Černý V, Cvachovec K, Chytra I. Intenzivní medicína (J. Petrášek) ..... 51	