

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145
2006, č. 10, s. 761–820
CLC EAL 145 (10)
761–820 (2006)

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

ROČNÍK 145 / 2006, č. 10

VEDOUCÍ REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a VFN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

Prof. MUDr. Marie Pešková, DrSc.
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Úvodník		
<i>Dusilová-Sulková S.</i> : Jakým směrem se bude ubírat terapie nemocných se selháním ledvin?	763	
Přehledový článek		
<i>Pojar M., Mandák J.</i> : Intersticiální mikrodialýza v klinické a experimentální medicíně	766	
Komentář <i>Lopot F.</i>	770	
Původní práce		
<i>Schück O., Teplan V., Skibová J., Štollová M.</i> : Možnosti posouzení glomerulární filtrace na podkladě predikačních vzorců u oběžných jedinců s chronickým renálním onemocněním	772	
<i>Horáčková M., Schück O., Komers R., Teplan V., Charvát J., Kvapil M.</i> : Vliv specifické inhibice cyklooxygenázy 2 na ledvinové funkce u starších pacientů s poruchou ledvinové funkce	777	
<i>Mahrová A., Bunc V., Fischerová H.</i> : Možnosti vyšetření funkčního stavu pohybového systému pacientů s chronickým selháním ledvin	782	
<i>Slováček L., Slováčková B., Chovanec V.</i> : Ischemická choroba dolních končetin versus depresivní symptomatika a kvalita života	788	
Komentář <i>Chochola M.</i>	792	
Komentář <i>Honzák R.</i>	793	
<i>Kolář P., Vižďová D., Vlková E.</i> : Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky	795	
<i>Dubská Z., Kalvodová B.</i> : Výsledky léčby chorioideálních neovaskulárních membrán fotodynamickou terapií u věkem podmíněné makulární degenerace		
Poznámka k článku Fotodynamická terapie preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky	800	
<i>Ryška P., Řehák S., Odrážka K., Maisnar V., Raupach J., Málek V., Renc O., Kaltofen K.</i> : Postavení perkutánní vertebroplastiky a kyfoplastiky v léčbě onkologického onemocnění páteře	804	
Komentář <i>Zvěřina E.</i>	809	
Kazuistika		
<i>Sikora J.</i> : Myxom levé síně jako příčina kolapsových stavů	811	
Komentář <i>Neužil P.</i>	812	
Speciální sdělení		
<i>Brdička R.</i> : Co přinesl výzkum genových polymorfizmů pro praxi?	814	
Dějiny lékařství		
<i>Prunerová M.</i> : Vývoj lékařství u nás	815	
Sjezdy		
<i>Dusilová-Sulková S.</i> : 31. kongres České nefrologické společnosti se zahraniční účastí	817	
Osobní zprávy	818, 819	
Obrázek roku	819	
Knihy	765, 803, 813	
Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty		
<i>Svobodný P.</i> : Josef Charvát	820	

CONTENTS

(No. 10, 3rd October 2006) Journal of Czech Physicians

Editorial		
<i>Dusilová-Sulková S.</i> : Prospects in the Treatment of Patients with Chronic Renal Failure?	763	
Review Articles		
<i>Pojar M., Mandák J.</i> : Interstitial Microdialysis in the Clinical and Experimental Medicine	766	
Commentary <i>Lopot F.</i>	770	
Original Articles		
<i>Schück O., Teplan V., Skibová J., Štollová M.</i> : Glomerular Filtration Rate Prediction Formulas in Obese Persons with Chronic Renal Impairment ...	772	
<i>Horáčková M., Schück O., Komers R., Teplan V., Charvát J., Kvapil M.</i> : Effects of Specific Cyclooxygenase-2 Inhibition on the Renal Functions of Elderly Patients with Renal Function Impairment	777	
<i>Mahrová A., Bunc V., Fischerová H.</i> : Motor Skills Testing in Patients with Chronic Renal Failure	782	
<i>Slováček L., Slováčková B., Chovanec V.</i> : Peripheral Arterial Occlusive Disease versus Depression Symptoms and Quality of Life	788	
Commentary <i>Chochola M.</i>	792	
Commentary <i>Honzák R.</i>	793	
<i>Kolář P., Vižďová D., Vlková E.</i> : Photodynamic Therapy with Visudyne in Treatment of Wet Form of Age-Related Macular Degeneration – Two Year Results	795	
<i>Dubská Z., Kalvodová B.</i> : Results of the Treatment of Choroidal Neovascular Membranes		
Note to the article: Photodynamic Therapy with Visudyne in Treatment of Wet Form of Age-Related Macular Degeneration – Two Year Results	800	
<i>Ryška P., Řehák S., Odrážka K., Maisnar V., Raupach J., Málek V., Renc O., Kaltofen K.</i> : Role of Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty in the Treatment of Oncology Disorders of the Spine	804	
Commentary <i>Zvěřina E.</i>	809	
Case Reports		
<i>Sikora J.</i> : Cardiac Myxoma in the Left Atrium Resulting in Syncope	811	
Commentary <i>Neužil P.</i>	812	
Special Articles		
<i>Brdička R.</i> : What Brought Studying of Gene Polymorphisms to Praxis?	814	
History of Medicine		
<i>Prunerová M.</i> : Development of Pharmacy in the Czech Republic	815	
Congress		
<i>Dusilová-Sulková S.</i> : 31 st Congress of the Czech Nephrological Society with International Participation	817	
Personal News	818, 819	
Picture of the Year	819	
Books	765, 803, 813	
The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty		
<i>Svobodný P.</i> : Josef Charvát	820	

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Glezgová.**Příspěvky do časopisu lékařů českých procházejí zdvojeným recenzním řízením.**
Articles published in the Journal of the Czech Physicians subject to double review.

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

Rozšiřuje: V České republice Nakladatelství Olympia, a.s., Praha, do zahraničí (kromě SR) – Myris Trade s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, ve Slovenské republice Mediaprint Kapa Pressegross, a.s. oddelenie inej formy predaja - P.O. BOX 183, Vajnorská 137, 831 04 Bratislava, tel.: 02/444 588 21, fax: 02/444 588 19, e-mail: predplatne@abompkapa.sk.
Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz
Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika I. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.

Rukopis předán do výroby dne 4. 8. 2006. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

ÚVODNÍK

Jakým směrem se bude ubírat terapie nemocných se selháním ledvin?

Dusilová-Sulková S.

Subkatedra nefrologie katedry vnitřního lékařství a nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické LF UK a FN, Hradec Králové

Mnohé obory a oblasti medicíny spojují své významné a přelomové objevy či události v naší republice (a často za její hranicí) se Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze. I nefrologie je takto s „nemocnicí na Karlově náměstí“ svázána, neboť před 50 lety (v prosinci 1955) zde byla uskutečněna první hemodialýza v naší zemi.

Oslava výročí přináší vzpomínky a na ně navazuje zamyšlení. Jakým směrem se bude ubírat terapie nemocných se selháním ledvin?

„The best way to suppose what might come, is to remember the past“ cituje markýze z Halifaxu (1633–1695) jeden z nestorů nefrologie a dialyzační léčby ve své rozvaze o tom, které klinické zkušenosti z počátků dialyzačního léčení by neměly být přehlédnuty a zapomenuty (1).

Ve světě byla první úspěšná hemodialýza provedena v roce 1945. V následujících 15 letech však téměř žádný pacient s chronickým selháním ledvin léčen nebyl. Je v tom určitý paradox: Dialyzační přístroje byly k dispozici (obr. 1), ale nebyl vyřešen cévní přístup pro opakované napojení. Až po „objevení“ zevního arteriovenózního zkratu v roce 1960 vznikly první krůčky směřující k náhradě funkce ledvin (2). Rutinní léčbou se pravidelné hemodialyzační léčení chronického selhání ledvin stalo po roce 1966, kdy Cimino a Brescia vytvořili nativní arteriovenózní fistuli, považovanou dosud za zlatý standard pro cévní přístup pro mimotělní hemoelminační chronickou léčbu.

S dialyzačními přístroji a jejich dostupností to však nebylo tak jednoduché. Byl sice znám a ověřen princip a byl zkonstruován určitý počet přístrojů, ale záhy po zrodu chronického dialyzačního programu se objevila ona trhlina, onen rozpor mezi „více možným“ ve smyslu pokroku medicíny a „méně možným“ ve smyslu ekonomické reality.

Ekonomicky vyspělé země si s tímto rozparem poradily pochopitelně rychleji než země jiné. Pro představu o rychlosti rozvoje dialyzačního léčení již v jeho začátcích jsou v tabulce 1 uvedeny počty dialyzačních středisek a počty nově zařazovaných pacientů v Evropě v letech 1965–1967. Jedná se prakticky výhradně o aktivitu zemí západní Evropy. Jak hluboký byl rozdíl mezi námi a našimi evropskými sousedy, je patrné z předpovědi, kterou reprezentanti Evropské dialyzační a transplantační společnosti (EDTA) zveřejnili v roce 1976 (tab. 2).

Předpovědi jsou jen předpovědi, realita je často jiná. V případě této předpovědi je zcela na místě doplnit, že skutečnost je pro nás mnohem příznivější.

V současné době je v České republice 86 dialyzačních středisek, z nich 60 poskytuje hemodialýzu i peritoneální dialýzu, a ročně je provedeno více než půl milionu hemodialýz (spolu



Obr. 1. Začátky dialyzačního léčení chronického selhání ledvin ve světě
Původní typ dialyzačních přístrojů. Zcela vlevo stojící prof. W. Kolff, v popředí český nefrolog prof. MUDr. Josef Erben.

Tab. 1. Počet dialyzačních středisek a počet dialyzovaných pacientů podle statistiky EDTA

	1965	1966	1967
počet dialyzačních center v Evropě	43	54	81
počet pacientů zahajujících dialyzační léčbu chronického selhání ledvin	277	612	1163

Zdroj: http://www.era-edta.org/proceedings/vol4/V4_001.pdf

Tab. 2. Předpověď EDTA (1975)

Ve kterém roce přesáhne počet nově zařazených osob do pravidelného dialyzačního léčení 40 osob na 1 milion obyvatel?

Itálie	1976
Rakousko, Německo, Švédsko	1980
Francie	1981
Belgie, Dánsko	1983
Česká republika	>2000



Obr. 2. Dialyzační přístroj nejmodernější generace, typ 5008
(Foto archiv J. Eiselt)

s hemodiafiltracemi a hemofiltracemi). V dialyzačně-transplantačním programu bylo k 31. prosinci 2004 léčeno celkem 7743 osob, neboli prevalence náhrady funkce ledvin některou z léčebných metod (dialýza, transplantace) je 759 léčených na 1 milion obyvatel (viz statistika dialyzační a transplantační aktivity na webových stránkách České nefrologické společnosti). Léčba hemodialýzou, resp. některou z metod mimotělní hemoeliminace, představuje 54 %, peritoneální program tvoří 8 % a 42 % pacientů má funkční transplantovanou ledvinu.

Do dialyzačního programu bylo v roce 2004 nově zařazeno 1697 pacientů, tj. 167 osob na milion obyvatel. Tato incidence je jedna z nejvyšších v evropských zemích.

Kdo jsou pacienti, kteří vstupují do chronického dialyzačního programu? Při bližším pohledu jsou patrné dvě významné charakteristiky: stále se zvyšující věk a „pacienti z ulice“.

Přibližně u 30 % pacientů je chronický dialyzační program zahajován „akutně“, neboli bez předchozí dispenzarizace – dialyzační nefrologie pro ně používá označení „pacient z ulice“. S tímto nepříznivým jevem se nepotýkáme sami, je naopak pozorován ve všech vyspělých zemích a ukazuje na to, že rozpor mezi teorií a praxí se nevyhýbá ani nefrologii. Vysvětlením v našich podmínkách nemůže být nedostupnost lékařů–specialistů z důvodu vzdálenosti či nízkého počtu odborníků. Přitom akutně zahajované dialyzační léčení u chronicky selhávajících ledvin je jednoznačně prognosticky nepříznivou situací.

Dalším trendem je stoupající věk. Téměř dvě třetiny pacientů v dialyzačním programu je starších než 60 let a více než polovina je ve věku nad 65 let. To znamená, že chronický dialyzační program se mění v geronto-nefrologický. Varující je zjištění, že 15% pacientů v dialyzačním programu u nás je nesoběstačných. Kdo se o ně tedy stará, když k tomu neexistují žádná uzpůsobená zdravotnická zařízení?

Souvislost mezi ekonomikou a demografií léčby chronického selhání ledvin je zcela zřejmá. Pokud je hrubý domácí produkt na jednoho obyvatele nižší než 10 tisíc USD, je přímá souvislost mezi počtem pacientů, kteří jsou léčeni, a tímto ekonomickým ukazatelem. Naše země se svými přibližně 15 tisíci USD na obyvatele je nad touto hranicí a v tomto směru jsou výhledy příznivé. Opět pro ilustraci: Celkový počet pacientů léčených dialýzou či transplantací ve světě je přibližně 1,7 milionu. Z tohoto počtu připadá 24 % na Spojené státy americké, kde žije však přibližně „jen“ 5 % všech obyvatel (3). Čína, kde žije jedna pětina všech lidí, léčí tři procenta pacientů. Srovnání prevalence léčby je tedy následující: 1090 v USA a 40 v Číně.

Celosvětově se meziroční nárůst počtu pacientů pohybuje kolem 6–7 % (4). Jaké jsou výhledy v tomto směru?

Trend posledních let ukazuje, že nárůst je výrazně nižší v zemích, kde je dialyzační léčba rozvinutá a běžně dostupná a že celkový nárůst je dán právě zlepšením dostupnosti v zemích, které dosud léčbu neposkytovaly dostatečně. Naopak, v zemích s nejvyšší ekonomikou se nárůst postupně zpomaluje.

Stále zvyšování počtu dialyzovaných pacientů nevitají ekonomové žádného státu, ani toho nejbohatšího (5). V širším medicínském pojetí ho samozřejmě nevitají ani lékaři. Jedním aspektem je totiž dostupnost náhrady funkce ledvin pro ty, kterým selhaly. Druhým aspektem je, že náhrada funkce, byť sebedokonaleji provedená, je stále „jen“ náhradou. Naše směřování je tedy dvojí: Snažíme se o co nejkvalitnější dialyzační léčbu pro ty, kterým selhaly ledviny nezvratně selhaly, ale zároveň i o to, aby dialyzační léčba znamenala až poslední alternativu, neboli abychom selhání ledvin zabránili. Prevenci progresu nemocí ledvin je nyní intenzivním tématem v nefrologii (6).

Citlivou oblastí pro dialyzační nefrologii zůstává stále vysoká mortalita. Zatímco technické podmínky pro léčbu jsou dnes zcela nesrovnatelné nejen s původními „prototypy“, ale i s generací přístrojů používaných před 10 lety, mortalita dialyzovaných pacientů se významně nemění. Jaký bude další trend? Pravděpodobně bude dán vzájemným vztahem dvou skutečností, z nichž jedna představuje primárně limitujícím faktor a druhá naopak vyhlídky pro zlepšení. Tím obecným omezujícím prvem je jednoduše vysoký věk a přidružené nemoci pacientů vstupujících do dialyzačního programu. Na druhou stranu víme dnes mnohé o prognostických faktorech z hlediska dlouhodobé dialýzy a terapeuticky se jim věnujeme (léčba anémie, léčba osteopatie, nutriční intervence, „kardioprotektivní dialýza“ a další).

Vlastní dialyzační procedura je v řadě zemí doménou kvalifikovaných sester. Rolí lékaře je komplexní rozvaha s určením cílů léčby, včasné rozpoznání rizik komplikací včetně řešení těch, které nastaly. Domácí dialyzační léčení je ve svém provedení v rukou pacienta. Ve svých počátcích bylo řešením v situacích, kdy byla kapacita dialyzačních středisek nedostatečná. I u nás jsme v 80. letech minulého století léčili pacienty doma, byť výjimečně (dnes již zcela výjimečně). Ve světě se však domácí dialyzační léčení vrací do popředí zájmu. Nikoliv však pro kapacitní limity, ale jako nová metoda, resp. nový přístup k dialyzační strategii (krátké každodenní dialýzy, či dlouhé noční dialýzy).

První hemodialýza u nás znamenala první krok, na který pak navázaly další, možná už méně výjimečné, kroky a krůčky. Od období, označovaného příznačně jako „period of survival“, uplynula desetiletí (7). Léčba, kterou pacientům poskytujeme, se jeví jako běžná a je záležitostí denní praxe. Některým jejím souvislostem je věnována malá pozornost, nejspíš proto, že se nezdají tak přitažlivé. Koncepce gerontonefrologie je (nejen u nás) dosud nevyslyšená, avšak v budoucnu nevyhnutelná. Zřetelnou výzvu představují pacienti vstupující do dialyzačního programu „z ulice“. Celkově však dialyzační léčba u nás (v rozsahu i kvalitě) je zcela srovnatelná s vyspělými evropskými státy a technologie,

kteřou používáme, je stejná, jako na špičkových pracovištích ve světě (8) (obr. 2).

Zkratky

EDTA – Evropská dialyzační a transplantační společnost

LITERATURA

1. **Blagg, Ch. R.:** What clinical insights from the early days of dialysis are being overlooked today? *Semin. Dial.*, 2005, 18, s. 15-16.
2. **Scribner, B. H., Buri, R., Caner, E. Z. et al.:** The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. Milestones in nephrology (reprinted from *Trans Am Soc Artif Intern Organs*; 1960). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9, s. 719-726.
3. United States Renal Data System. www.usrds.org/slides_2004.htm

4. **Grassman, A., Gioberge, S., Moeller, S. et al.:** ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers treatment modalities and associated trends. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, s. 2587-2593.
5. **Gilbertson, D. T., Liu, J., Xue, J. L. et al.:** Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, s. 3736-3741.
6. **Levey, A. S. et al.:** Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, 2005, 67, 2089.
7. **Vienken, J., Bowry, S.:** Quo vadis dialysis mebrane? *Artif. Organs.*, 2002, 26, s. 152-159.
8. Dialyzační statistika 2004. zdroj: www.nefrol.cz

Zčásti podle přednášky „Jakým směrem se bude ubírat terapie nemocných se selháním ledvin?“ (6. nefrologický den, Praha, 8. prosinec 2005).

Práce podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021620819 Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů.

KNIHY

Kašák, V.: CHRONICKÁ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ NEMOC

Praha, Maxdorf, 2006, 192 s., cena 195 Kč. ISBN 80-7345-082.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je jednou z mála nemocí, u které můžeme pozorovat trvalý nárůst prevalence. Dle kvalifikovaných odhadů lze předpokládat, že v roce 2020 bude 3. nejčastější příčinou úmrtí obyvatelstva naší planety. Je proto pochopitelné a žádoucí, aby se touto nemocí lékaři zabývali. Dalším důvodem pro napsání moderní publikace o CHOPN je potřeba změnit postoj lékařů k této nemoci. V souladu s posledními doporučeními evropské i americké respirační společnosti lze považovat CHOPN za preventabilní a léčitelnou nemoc, kterou je třeba dříve diagnostikovat a v léčbě využít kombinace všech moderních metod.

Knížka je dělena do pěti částí. Součástí publikace je i uvedení použité literatury a rejstřík. Obojí ocení ti, kdož se problematikou chtějí zabývat hlouběji.

V úvodu je popsána geneze vzniku celosvětové iniciativy proti CHOPN (GOLD) i její české dceřiné společnosti (ČOPN). Možná, že by uvedení internetových odkazů obou organizací pomohlo ke snazšímu přístupu k informacím v budoucnosti. Nicméně již zde se čtenář dozví, že je konec skeptického a nihilistického pohledu na tuto nemoc a že lze do budoucna hledět s větším optimismem. Důvodem k tomu je poznání, že jde o preventabilní nemoc, která je s využitím všech současných poznatků do značné míry léčitelná.

Ve druhém oddíle „Repetitorium“ jsou uvedeny starší i nejnovější definice CHOPN, hezky dokreslující vývoj pohledu na toto seskupení chorobných stavů a patologických jednotek. Podobně jako v případě asthma bronchiale se dovídáme, že jde o abnormální zánětlivou reakci, avšak zprostředkovanou jinými buněčnými

elementy, zjednodušeně řečeno, že se jedná o neutrofilní bronchiolitidu. Z epidemiologických dat považují za nejdůležitější odhad počtu nemocných s CHOPN pro Českou republiku, kterých je cca 800 000. Oproti dříve udávaným 15–20 % kuřáků, kteří onemocní CHOPN, se nyní tento počet odhaduje až na 50 %. V této kapitole oceňují, jak jednoduchou a čtivou formou jsou popsány obvykle dosti nezáživné pasáže o patogenезi a patofyziologii CHOPN. Kdo chce, nalezne zde dostatek odborných informací o vzniku, prevenci a průběhu této nemoci.

Poněkud mne překvapilo, že 41 stran oddílu „Repetitoria“ je věnováno vyšetřovacím metodám, z nichž mnohé jsou velmi moderní a dosud nerozšířené i mezi specialisty našeho oboru. Naopak ve 3. kapitole „Vyšetření, diferenciální diagnostika“ bude čtenář popis vyšetřovacích metod hledat marně. Nic to ale nemění na tom, že je v publikaci popsáno velmi přehledně funkční vyšetření plic včetně vyšetření funkce dýchacích svalů, které dobře predikuje toleranci fyzické zátěže. Dále se můžeme seznámit s moderními metodami, jako je impulzní oscilometrie, vyšetření znaků zánětu pomocí indukovaného sputa či kondenzátu vydechovaného vzduchu aj. Na konci Repetitoria lze nalézt i posudková kritéria CHOPN a organizaci péče o tyto nemocné u nás. Obojí jistě ocení zejména praktičtí lékaři a lékaři posudkové služby.

Oddíl „Vyšetření, diferenciální diagnostika“ je zaměřen na popis monitorace již diagnostikovaného pacienta s CHOPN. Naleznete zde praktická doporučení, podle kterých rozhodujeme o odeslání nemocného k hospitalizaci na standardní oddělení, JIP či ARO. Lze si představit, jak často budou právě tyto kapitoly vyhledávány lékaři sloužícími noční služby na pohotovostech, internách či odděleních TRN. Z diferenciálně diagnostických rozvah mě zaujala kapitola o rozlišování astmatu od CHOPN. Se zájmem jsem si přečetl všechna doporučení jak postupovat při rozlišování obou nemocí, neboť dobře vím, jak je to v praxi obtížné. Rovněž považují za správné, že je v kapitole uvedena

možnost koincidence CHOPN a plicních nádorů. Podle mých vlastních zkušeností, doporučuji u dlouhodobě sledovaných nemocných s CHOPN vždy pomýšlet i na možnost vzniku plicního karcinomu, na nemoc, která má stejného vyvolávajícího činitele.

Asi nejvíce zájmu bude věnováno oddílu Farmakoterapie. Nutno dodat, že zde naleznete i informace o nefarmakologické léčbě a popisy zajímavých kazuistik. V kapitole se dovíme o výhodách nových léků (fixní kombinace inhačních kortikosteroidů s dlouhodobě účinnými beta agonisty a dlouhodobě účinné parasymptomolytikem – tiotropium bromid), které zlepšují úroveň péče o nemocné. Naleznete zde i pohled do budoucnosti, kdy lze očekávat zavedení fixní trojkombinace léků i uvedení léků nových – inhibitorů fosfodiesterázy 4 a 7. I v indikaci CHOPN lze očekávat zkoušení a zavedení tzv. biologické léčby založené na principu inhibice prozánětlivých mediátorů – TNF alfa, matrixových metaloproteináz či P38 mitogen – aktivacích proteinkináz.

Pro praxi bude určitě přínosem seznámit se s nejčastějšími chybami a omyly v péči o nemocné CHOPN. Primář Kašák jako jeden z nejvýznamnějších odborníků s vlastními mnohaletými zkušenostmi je k jejich uvedení tím nejpovolavějším.

Knížka je čtivá, psána velmi srozumitelně a je příjemná i svojí velikostí – vejde se jak do kapsy bílého pláště, tak na pracovní stůl. Myslím, že si zaslouží, aby ji přečetlo co nejvíce lékařů a splnila tak svůj úkol – přispět ke zlepšení péče o nemocné s chronickou obstrukční plicní nemocí.

Ačkoli jsem v publikaci nenalezl, komu je dle autora určena především, soudím, že takřka všem lékařům a zejména pak pneumologům, internistům, praktickým lékařům ale i lékařům oborů ARO, intenzivní medicína, hrudní chirurgie, radiodiagnostika a dalším.

*Miloslav Mareš
128 00 Praha 2, Kateřinská 19*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Intersticiální mikrodialýza v klinické a experimentální medicíně

Pojar M., Mandák J.

Kardiochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Intersticiální mikrodialýza je minimálně invazivní metoda, která umožňuje biochemické monitorování endogenních a exogenních látek v extracelulárním prostoru tkání. Metoda je založena na přestupu vzorků solubilních látek z intersticiálního prostoru tkání přes semipermeabilní membránu. Mikrodialýza našla uplatnění v základním a klinickém výzkumu metabolických změn a krevního toku v intersticiu tkání a farmakokinetických studií léků. Poznatky získané mikrodialýzou postupně nacházejí uplatnění v klinické praxi. Cílem práce je seznámit čtenáře s novou technikou monitorování intersticiálního metabolismu, s jejími výhodami a nevýhodami a možnostmi aplikace v medicíně.

Klíčová slova: intersticiální mikrodialýza, metabolismus, recovery, základní výzkum, kardiochirurgie.

SUMMARY

Pojar M., Mandák J.: Interstitial Microdialysis in the Clinical and Experimental Medicine

Interstitial microdialysis is a minimally invasive method that allows biochemical monitoring of endogenous and exogenous substances in extracellular tissue space. The method is based on sampling of soluble molecules from the interstitial space fluid by means of a semipermeable membrane. Microdialysis has been applied in primary and clinical research of metabolic changes and the blood flow in tissue interstitium and pharmacokinetic drug studies. Results obtained by microdialysis are gradually finding their place in clinical practice as well. This paper is aimed at presenting to the reader new technique of monitoring interstitial metabolism, its advantages, drawbacks and relevance for medicine.

Key words: interstitial microdialysis, metabolism, recovery, primary research, cardiac surgery.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 766–770.

Vývoj medicíny je úzce spjat s rozvojem ostatních nemedicínských oborů, jejichž poznatky a objevy významně přispívají k jejímu rozvoji. Obrovský rozvoj nových technologií na konci 20. století přesouvá zájem vědců do míst, která nebyla až do dnešní doby žádným způsobem přístupná. Patří mezi ně například tkáňový metabolismus.

Jednou z nových metod v poznání dějů na úrovni extracelulárního prostoru je intersticiální mikrodialýza.

Cílem tohoto sdělení je seznámit odbornou veřejnost se základními principy intersticiální mikrodialýzy a s využitím této metody v klinické a experimentální medicíně. Důkazem velkého zájmu o tuto metodu je i množství odkazů na internetových stránkách. Internetový vyhledávač PubMed nabízí v současnosti přibližně 10 000 odkazů.

Intersticiální mikrodialýza je zcela unikátní, miniinvazivní metoda umožňující kontinuální monitorování změn v extracelulárním prostoru téměř všech tkání. *In vivo* mikrodialýza umožňuje sledovat kinetiku látek v místech, která nejsou žádným jiným způsobem dostupná. V intersticiální tekutině, která je v přímém kontaktu s buňkami tkání, se odráží metabolické změny, které se v buňkách a jejich bezprostředním okolí odehrávají. Tato metoda je široce využitelná nejen v základním výzkumu, ale své uplatnění našla i v klinické praxi.

Pomocí mikrodialýzy lze šetrně sledovat lokální změny koncentrací

volných, nevázaných endogenních látek v tkáních, krvi a tělesných dutinách, ale i aplikaci látek do extracelulárního prostoru a sledování následné odezvy (1).

HISTORIE MIKRODIALÝZY

Začátek historie intersticiální mikrodialýzy se datuje do 60. let minulého století. Pomocí speciální kanyly zavedené do tkáně byly studovány biochemické změny u zvířat. Zpočátku byla mikrodialýza využívána k měření koncentrací neurotransmiterů v mozku laboratorních potkanů a postupem času se tato metoda stala užitečným nástrojem v dalším experimentálním výzkumu. V roce 1974 Ungerstedt and Pycocock oznámili použití nových materiálů, tzv. „hollow-fibres“, které se postupně zdokonalovaly až do podoby speciální kanyly, podobné kanyle používané k intravenózní aplikaci léků. Dnes je již k dispozici mnoho typů komerčně vyráběných mikrodialyzačních sad pro humánní použití. V roce 1987 byla publikována první práce o využití intersticiální mikrodialýzy v humánním výzkumu, ve studii glukózy v intersticiu tukové tkáně. Od té doby se objevilo mnoho zpráv o využití intersticiální mikrodialýzy s aplikací do různých tkání, např. mozek, srdce, plíce, solidní tumory, střevo, podkožní tuková tkáň, játra (2).

PRINCIP

Mikrodialýza je založena na získávání vzorků solubilních látek z intersticiálního prostoru tkání přestupujících semipermeabilní membránou umístěnou na vrcholu mikrodialyzační sondy (2). Základním principem mikrodialýzy je napodobit funkci krevní kapiláry. Tato je představována mikrodialyzační sondou, která je proplachována vhodným elektrolytovým roztokem (obr. 1).

V současné době se využívají dva typy těchto sond, které se liší uspořádáním přívodné a odvodné kanyly. První systém tvoří přívodná kanyla, připojená k jednomu, a odvodná kanyla připojená ke druhému konci vlastní mikrodialyzační sondy, tzv. sériové uspořádání. Druhý systém představují komerčně vyráběné sondy. Přívodná a odvodná kanyla jsou zasunuty z části do sebe a tvoří tak sondu s dvojitým lumenem. Na vrcholu sondy roztok prochází volně do vnější, odvodné kanyly. Část vnější kanyly je tvořena vlastní semipermeabilní membránou (obr. 2). Semipermeabilní membrána, která je nejčastěji vyrobena z polyamidu nebo polyétersulfonu představuje nejdůležitější část celého systému (3). Membrána má svými vlastnostmi (velikost pórů, náboj atd.) vliv na přestup látky do mikrodialyzátu. Hodnota „cut-off“ membrány se obvykle pohybuje od 1000–50 000 Da (Dalton). V praxi je možné studovat i látky vyšších molekulových hmotností kolem 100 000 Da. Problémem je velikost pórů membrány, přes které dochází spíše k mikrofiltraci než mikrodialýze (4).

Přívodná kanyla je připojena k velmi přesné mikropumpě, a je kontinuálně proplachována fyziologicky neutrálním roztokem (nejčastěji Ringerův roztok). Obvyklá rychlost perfuze se pohybuje mezi 0,1–10 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$. Nízké rychlosti je třeba k dokonalému vyrovnání koncentrací látek mezi intersticiální tekutinou a perfuzním roztokem v sondě. K vyrovnání dochází na základě difuze látek podél svého koncentračního gradientu přes dialyzační membránu.

Snáze přestupují přes membránu látky malé molekulové hmotnosti a látky lipofilní. Malé molekuly, vázané na bílkovinné nosiče procházejí přes membránu obtížně. Proto lze mikrodialýzou stanovit pouze koncentrace volných, nevázaných látek (4). K difuzi látek dochází oběma směry, tedy i z kanyly do intersticia (5). Mikrodialyzát je po té buď shromažďován a následně analyzován, nebo dochází k tzv. on line analýze (2, 6).

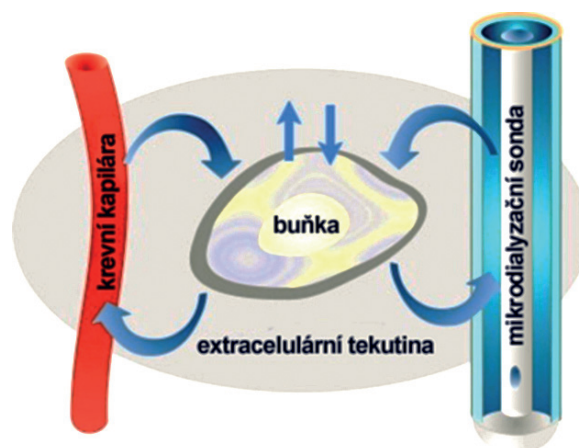
Metodou intersticiální mikrodialýzy je měřena koncentrace látek v intersticiálním prostoru v těsné blízkosti sondy. Tento prostor byl podle některých studií vypočten na přibližně 100 mg tkáně (5). Intracelulární koncentrace se neměří.

Ačkoliv se jedná o minimálně invazivní metodu, aplikace kanyly do tkáně pochopitelně vždy způsobí určité minimální poškození některých buněk v tkáni. Histologické vyšetření tkáně po 12 hodinách mikrodialýzy v některých studiích potvrzuje pouze malou zánětlivou odezvu v okolí membrány (1). Zánětlivá reakce a uvolnění intracelulárních složek do intersticiálního prostoru odezní za 1–1,5 hodiny. Proto by měl po zavedení kanyly do tkáně následovat interval 1–2 hodiny nutný k vyrovnání látek v extracelulárním prostoru. Vlastní měření by tak mělo být zahájeno až po tomto intervalu. Délka je však individuální a záleží na typu kanyly a typu vyšetřované tkáně (5).

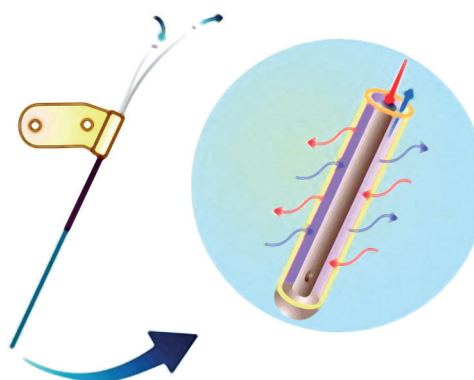
RECOVERY

Skutečná koncentrace látek v extracelulárním prostoru nemůže být jednoduše určena z koncentrace látky v mikrodialyzátu. Ve většině případů totiž dochází k nedokonalému a k neúplnému vyrovnání koncentrací látek mezi intersticiem a perfuzním roztokem v sondě. Hovoříme o tzv. recovery, či extrakční frakci (6). Rozlišujeme tzv. relativní recovery a absolutní recovery.

Nejčastěji uváděnou hodnotou je hodnota relativní recovery. Je



Obr. 1. Schematické znázornění principu intersticiální mikrodialýzy. Sonda v extracelulárním prostoru napodobuje funkci krevní kapiláry.



Obr. 2. Znázornění komerčně vyráběné sondy pro použití v podkožní tkáni

Z vnitřní kanyly prochází perfuzní roztok do vnější kanyly obsahující semipermeabilní membránu, tzv. paralelní uspořádání.

to hodnota uvedená v procentech, vyjadřující poměr mezi koncentrací látky v mikrodialyzátu a v intersticiálním prostoru, recovery (%) = $100 \cdot \text{koncentrace v dialyzátu} / \text{koncentrace v intersticiu}$.

Hodnota *in vitro* a *in vivo* recovery je výslednicí mnoha proměnných. V přehledu jsou uvedeny některé základní faktory, které hodnotu recovery ovlivňují – délka a průměr membrány, rychlost perfuze, teplota prostředí, hodnota „cut-off“ dialyzační membrány, fyzikální a chemické vlastnosti sledované látky, lokální tkáňová rezistence, molekulární hmotnost stanovené látky, schopnost vazby na membránu sondy, pH prostředí a degradace látky v prostředí.

Důležitým momentem při použití mikrodialýzy je stanovení správné hodnoty recovery a na jejím základě určení intersticiálních koncentrací. V praxi bylo a je používáno několik metod k určení hodnoty recovery. Například tzv. mass transfer metoda, Zero Net Flux metoda, retrodialýza nebo stanovení recovery pomocí radioizotopů (4, 7).

PRAKTICKÉ PROBLÉMY

Jak již bylo uvedeno při mikrodialýze, je rychlost perfuze velmi malá. Obvykle se používají rychlosti mezi 0,1 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$ do 10 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$. Při této rychlosti perfuze je celkový objem získaného vzorku velmi malý. Z toho pramení mnoho praktických problémů. Množství vzorku může být tak malé, že je nedostatečné k následné chemické analýze. Při perfuzi velmi nízkou rychlostí (0,1 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$

a méně) také dochází k výrazným ztrátám vzorku odpařováním (6).

Při vyšších rychlostech perfuze, s cílem získat větší množství vzorku, dochází pouze k částečnému vyrovnání. Klesá tak hodnota recovery. Snahou je proto stanovit tkáňovou koncentraci látky v určitém krátkém časovém intervalu a zároveň dosáhnout co největšího vyrovnání mezi sondou a okolním prostředím. Výsledkem je tedy vždy určitý kompromis mezi perfuzní rychlostí, velikostí recovery a objemem získaného vzorku.

K analýze takto malých objemů vzorků je třeba velmi citlivých analytických metod obvykle založených na luminiscenci a vysokotlaké kapalinové chromatografii (HPLC) (4). Některé práce se úspěšně zabývají otázkou přidání osmoticky aktivních látek (např. dextranu) do perfuzního roztoku s cílem získat větší množství vzorku k analýze (4, 8).

VÝHODY A NEVÝHODY INTERSTICIÁLNÍ MIKRODIALÝZY

Jednou z výhod mikrodialýzy je možnost relativně neinvazivně studovat metabolismus tkání *in vivo*. Jiné metody, jako například biopsie, jsou pro pacienty již více invazivní nebo jsou pro běžnou praxi a výzkum nedostupné. Mikrodialýza se tak stává cenným prostředkem při studiu tkání, která nejsou běžnými metodami snadno přístupná (metabolismus mozkové tkáně, srdeční svaloviny) (5). Z praktického hlediska aplikace mikrodialyzační kanyly do tkáně nevyžaduje žádné speciální dovednosti. Jedná se o metodu relativně neinvazivní. Pro pacienta není aplikace o nic víc bolestivá než zavedení standardní intravenózní kanyly. Sonda v tkáni zůstává obvykle několik hodin, nebo dokonce i týdnů (2). Nevyžaduje ani imobilizaci pacientů nebo zvířat při použití k tomu uzpůsobených sond a technického zařízení.

Metoda může být použita k simultánnímu studiu různých tkání (např. svalová a tuková tkáň) nebo ke studiu stejného typu tkáně v různé lokalizaci (podkožní tuková tkáň břišní stěny a stehna). Vyšší pořizovací náklady jsou dány cenou kanyly, ale i cenou precizních mikropump, vysoce citlivých analytických metod nebo sterilizační materiálu v humánním výzkumu (4). Mikrodialýza umožňuje studovat pouze látky hydrofilní. Hydrofobní látky a látky s vysokou vazbou na bílkovinné nosiče nelze touto metodou stanovit. Obtížný přestup bílkovin přes membránu tak může představovat i výhodu. V získaném vzorku nedochází k nežádoucí enzymatické degradaci látek. Některé práce se však zabývají možností stanovení látek bílkovinné povahy (např. inzulin). Toho je dosaženo pomocí membrány s vysokým „cut-off“ (9).

Při stanovení skutečné tkáňové koncentrace látky je problémem kalibrace. Stanovení vztahu mezi koncentrací látky v mikrodialyzátu a extracelulární tekutině je základním předpokladem této metody.

MIKRODIALÝZA V KLINICKÉM A ZÁKLADNÍM VÝZKUMU

Metoda intersticiální mikrodialýzy, zpočátku používána ve výzkumu neurotransmiterů, se postupem času ukázala jako cenný prostředek v získání informací o metabolismu na úrovni extracelulárního prostoru. Uplatnění našla při studiu metabolismu mnoha endogenních a exogenních látek v tkáních živých organismů.

Svalová tkáň a podkožní tuková tkáň jsou pro svoji relativní přístupnost častým místem aplikace mikrodialyzační sondy. Výzkum se především soustřeďuje na stanovení lokálních změn koncentrací endogenních látek v periferní svalové tkáni kosterního svalu či periferní tukové tkáni. Stanovení koncentrací některých látek jako například glukózy, laktátu, pyruvátu, urey a kalia vypovídá o změ-

ně metabolismu svalové tkáně za různých fyziologických podmínek (10, 11). Tkáňové koncentrace látek, které jsou základní komponentou kontraktilních proteinů aktinu, a myosinu pak vypovídají o stupni svalové proteolýzy (12).

Mikrodialýza je široce využitelná například v intenzivní péči u neurochirurgických nemocných v monitorování sekundární ischémie vznikající po poranění mozkové tkáně nebo intracerebrálním krvácení. Přímé sledování místních změn koncentrací látek spojených s energetickým metabolismem (laktát, pyruvát, adenosin, inosin a hypoxantin) mohou v klinické praxi sloužit jako tzv. marker ischémie. Vzestup poměru koncentrace laktát/pyruvát se ukázal jako časný indikátor mozkové ischémie a vzestup koncentrace glycerolu je zase indikátorem porušení integrity neuronální membrány (2).

Další indikací je monitorování ischémie střední stěny, která je vážnou komplikací sníženého krevního průtoku během srdeční zástavy, šokového stavu nebo srdeční operace. Mikrodialýza střední stěny a stanovení koncentrací látek spojených s energetickým metabolismem je cenným nástrojem v poznání střední ischémie (13, 14). V běžné klinické praxi je však monitorování střední ischémie obtížně proveditelné.

Mikrodialýza našla uplatnění i v časně detekci ischémie myokardiálních laloků po rekonstrukčních operacích v plastické chirurgii, kde ischémie přeneseného laloku a jeho možného ohrožení cévním uzávěrem představuje závažnou pooperační komplikaci (2, 15). Jiné uplatnění našla mikrodialýza při monitorování ischemicko-reperfučního poškození některých transplantovaných orgánů (16).

V posledních dvou desetiletích se mikrodialýza stala velmi oblíbenou v preklinických a klinických farmakologických studiích. Výhodou *in vivo* mikrodialýzy před ostatními metodami je schopnost měřit koncentrace volných látek v extracelulárním prostoru. Intersticiem je hlavním místem působení mnoha léků, jako například antibiotik nebo látek působících přes povrchové receptory (17).

Dostatečné sérové koncentrace léčiva nejsou vždy spojeny s adekvátní klinickou odpovědí. Příčinou selhání léčby může být nedostatečná koncentrace látky v místě jeho působení. Proto se mikrodialýza ukázala jako velmi nadějná metoda ve farmakokinetických a farmakodynamických studiích. Cílem je optimalizovat dávkovací schéma mnoha v praxi používaných léků (18).

Mikrodialýza již našla své uplatnění při stanovení tkáňových koncentrací antibakteriálních látek, ve snaze o optimalizaci antiinfekční terapie a profylaxe (19, 20).

Nadějnou metodou se ukázala mikrodialýza i v určení tkáňové koncentrace chemoterapeutik v některých solidních nádorech (21).

Předností topicky aplikovaných látek je snížení nežádoucích účinků, které souvisejí s jejich systémovým podáním. Základním předpokladem je i zde dostatečná tkáňová koncentrace, kterou lze pomocí mikrodialýzy určit. Často jsou sledovány koncentrace topicky aplikovaných nesteroidních protizánětlivých léků a lokálních anestetik (2, 22).

Miniinvazivní mikrodialyzační sondy je s výhodou využívána při studiu endogenních látek a koncentrací léků v tkáních oka. To je umožněno intraokulární aplikací sondy (23).

Hematoencefalická bariéra představuje pro mnoho léků překážku v přestupu do parenchymu mozkové tkáně. Aplikace mikrodialyzační sondy do mozku umožňuje posoudit schopnost systémově aplikovaných léků procházet přes bariéru do intersticia nervové tkáně (2).

Z pohledu kardiochirurgického pracoviště je třeba se zmínit o využití mikrodialýzy v kardiochirurgii. Minimální rozměry sondy a malá invazivita dovoluje bezpečnou aplikaci sondy do stěny srdeční komory a mezikomorového septa během srdeční operace a ponechání *in situ* po dobu desítek hodin v pooperačním období, kdy je odstraněna perkutánně. Jak již bylo uvedeno, mikrodialýzou lze stanovit koncentrace látek v intersticiu srdeční stěny,

v okolí kardiomyocytů (24). Stanovení koncentrací troponinu T, aspartátaminotransferázy, glukózy, laktátu, glutathionu a jiných endogenních látek bylo v mnohých pracích využito k posouzení ischemicko-reperfuzního poškození buněk srdeční stěny během kardiokirurgické operace, během kardioplegické srdeční zástavy a v pooperačním období (25–28).

Rozsah tohoto článku neumožňuje detailně v celé šíři popsat využití mikrodialýzy ve všech oblastech výzkumu. Mnoho zajímavých informací lze například nalézt na internetových stránkách www.microdialysis.com.

VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S INTERSTICIÁLNÍ MIKRODIALÝZOU NA KARDIOCHIRURGICKÉ KLINICE V HRADCI KRÁLOVÉ

První zkušenosti z intersticiální mikrodialýzou jsme prezentovali ve studii „Kontinuální biochemické monitorování pacientů během kardiokirurgické operace a v časném pooperačním období užitím intersticiální mikrodialýzy“ v letech 2001–2003. Studie byla podporována grantem IGA MZ ČR.

Cílem této studie bylo monitorování změn metabolismu a lokálního krevního toku v intersticiu periferní tkáně (kosterním svalu) během operace v mimotělním oběhu a v časném pooperačním období pomocí intersticiální mikrodialýzy. Byly porovnány změny metabolismu a lokálního krevního průtoku při vedení mimotělního oběhu v celkové normotermii a hypotermii.

Soubor nemocných tvořilo 50 náhodně vybraných nemocných s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) indikovaných k elektivní chirurgické revaskularizaci myokardu. Nemocní byly randomizovány do 2 skupin. První skupinu tvořilo 25 nemocných operovaných v mimotělním oběhu v celkové normotermii (36 °C). Druhou skupinu 25 nemocných operovaných v mimotělním oběhu v celkové mírné hypotermii (32 °C). Po úvodu do celkové anestezie byly nemocným zavedeny na operačním sále do levého deltového svalu dvě mikrodialyzační sondy (CMA 60 Microdialysis AB, Solna, Švédsko). Sondy byly perfundovány Ringerovým roztokem rychlostí 0,3 ml.hod⁻¹. Vzorky dialyzátu byly odebírány v pravidelných intervalech v průběhu operace a v časném pooperačním období. Ve vzorcích byly následně stanoveny koncentrace glukózy, močoviny, laktátu a glycerolu. Krevní průtok byl monitorován pomocí dynamické mikrodialýzy gentamicinu jako tzv. flow-markeru (29).

U obou skupin, normotermie versus hypotermie, byla zjištěna obdobná dynamika intersticiálních koncentrací sledovaných látek v závislosti na fázi operace a v pooperačním období. Nízké iniciální koncentrace byly následovány postupným zvyšováním během mimotělního oběhu a dalším zvýšením hodnot po ukončení mimotělního oběhu i v následující fázi operace. Hodnoty koncentrací byly vyšší ve skupině operovaných v normotermii oproti nižším hodnotám při hypotermii. Bezprostředně po operaci docházelo k poklesu koncentrací u obou skupin s jejich postupným zvyšováním v pooperačním období. Zaznamenán byl nárůst koncentrací analytů ve skupině hypotermie. Nižší hodnoty koncentrací gentamicinu, jako flow-markeru, během operace i v časném pooperačním období ve skupině operovaných v normotermii versus hypotermie dokladovaly vyšší průtok v kosterním svalu ve skupině operovaných v hypotermii (29).

V další studii byl sledován vztah mezi koncentrací analytů v mikrodialyzátu získaného z kosterního svalu během srdeční operace a mezi biochemickými parametry stanovenými v krvi v pooperačním období. Cílem bylo určit, zda-li intersticiální koncentrace některých vybraných analytů mohou předpovídat pooperační změny v metabolismu kriticky nemocných. Prokázali jsme, že intersticiální koncentrace laktátu během operace může mít prediktivní

hodnotu pro určení pooperačních změn metabolismu u kardiokirurgických nemocných (30).

V současné době probíhá mikrodialyzační studie tkáňových koncentrací profylakticky podávaného antibiotika během srdeční operace v mimotělním oběhu. Cílem práce je na základě mikrodialýzou stanovených intersticiálních koncentrací profylakticky podávaného antibiotika zjistit vliv mimotělního oběhu na jeho distribuci a určit adekvátní dávkovací schéma.

ZÁVĚR

Intersticiální mikrodialýza představuje relativně novou a bezpečnou metodu v získávání vzorků biologického materiálu z míst, která nejsou žádnou jinou metodou přístupná. Množství ve světě provedených studií již prokázalo obrovský potenciál této metody v základním výzkumu. Na větší rozšíření a využití této metody pro sledování intersticiálního metabolismu v klinické praxi se však teprve čeká.

Zkratky

HPLC	– vysokotlaká kapalinová chromatografie
IGA MZČR	– Interní grantová agentura Ministerstva zdravotnictví České republiky
ICHS	– ischemická choroba srdeční

LITERATURA

1. **de la Peña, A., Liu, P., Derendorf, H.:** Microdialysis in peripheral tissues. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2000, 45, s. 189-216.
2. **Müller, M.:** Science, medicine, and the future: Microdialysis. *BMJ*, 2002, 324, s. 588-591.
3. **Herkner, H., Müller, M. R., Kreischitz, N. et al.:** Closed-chest microdialysis to measure antibiotic penetration into human lung tissue. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, s. 273-276.
4. **Amer, P.:** Microdialysis: use in human exercise studies. *Proc. Nutr. Soc.*, 1999, 58, s. 913-917.
5. **Rooyackers, O., Thorell, A., Nygren, J., Ljungqvist, O.:** Microdialysis methods for measuring human metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2004, 7, s. 515-521.
6. **Boutelle, M. G., Fillenz, M.:** Clinical microdialysis: The role of on-line measurement and quantitative microdialysis. *Acta Neurochir.*, 1996, 67 (Suppl.), s. 13-20.
7. **Bellmann, R., Kuchling, G., Dehghanyar, P. et al.:** Tissue pharmacokinetics of levofloxacin in human soft tissue infections. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 57, s. 563-568.
8. **Hamrin, K., Rosdahl, H., Ungerstedt, U., Henriksson, J.:** Microdialysis in human skeletal muscle: effects of adding a colloid to the perfusate. *J. Appl. Physiol.*, 2002, 92, s. 385-393.
9. **Sjöstrand, M., Holmäng, A., Lönnroth, P.:** Measurement of interstitial insulin in human muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 1999, 276, s. E151-E154.
10. **Rosdahl, H., Hamrin, K., Ungerstedt, U., Henriksson, J.:** Metabolite levels in human skeletal muscle and adipose tissue studied with microdialysis at low perfusion flow. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 1998, 274, s. E936-E945.
11. **Rosendal, L., Blangsted, A. K., Kristiansen, J. et al.:** Interstitial muscle lactate, pyruvate and potassium dynamics in the trapezius muscle during repetitive low-force arm movements, measured with microdialysis. *Acta Physiol. Scand.*, 2004, 182, s. 379-388.
12. **Trappe, T., Williams, R., Carrithers, J. et al.:** Influence of age and resistance exercise on human skeletal muscle proteolysis: a microdialysis approach. *J. Physiol.*, 2003, 554.3, s. 803-813.
13. **Korth, U., Krieter, H., Denz, C. et al.:** Intestinal ischaemia during cardiac arrest and resuscitation: comparative analysis of extracellular metabolites by microdialysis. *Resuscitation*, 2003, 58, s. 209-217.
14. **Sommer, T., Larsen, J. F.:** Intraperitoneal and intraluminal microdialysis in the detection of experimental regional intestinal ischaemia. *Br. J. Surg.*, 2004, 91, s. 855-861.

15. **Setala, L. P., Korvenoja, E. M., Harma, M. A. et al.:** Glucose, lactate, and pyruvate response in an experimental model of microvascular flap ischemia and reperfusion: a microdialysis study. *Microsurgery*, 2004, 24, s. 223-231.
16. **Silva, M. A., Richards, D. A., Bramhall, S. R. et al.:** A study of the metabolites of ischemia-reperfusion injury and selected amino acids in the liver using microdialysis during transplantation. *Transplantation*, 2005, 79, s. 828-835.
17. **Joukhadar, C., Müller, M.:** Microdialysis: current applications in clinical pharmacokinetic studies and its potential role in the future. *Clin. Pharmacokinet.*, 2005, 44, s. 895-913.
18. **Liu, P., Müller, M., Derendorf, H.:** Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2002, 19, s. 285-290.
19. **Joukhadar, C., Klein, N., Dittrich, P. et al.:** Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2003, 51, s. 1247-1252.
20. **Tomaselli, F., Maier, A., Matzi, V. et al.:** Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by in vivo microdialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, s. 2228-2232.
21. **Tegeger, I., Brautigam, L., Seegel, M. et al.:** Cisplatin tumor concentrations after intra-arterial cisplatin infusion or embolization in patients with oral cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2003, 73, s. 417-426.
22. **Schnetz, E., Fartasch, M.:** Microdialysis for the evaluation of penetration through the human skin barrier – a promising tool for future research? *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2001, 12, s. 165-174.
23. **Rittenhouse, K. D., Pollack, G. M.:** Microdialysis and drug delivery to the eye. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2000, 45, s. 229-241.
24. **Jackson, K., Farias, M., Caffrey, J. L.:** Cardiac microdialysis a powerful tool. *Cardiovasc. Res.*, 2000, 46, s. 367-369.
25. **Kennergren, C., Mantovani, V., Lönnroth, P. et al.:** Monitoring of extracellular aspartate aminotransferase and troponin T by microdialysis during and after cardioplegic heart arrest. *Cardiology*, 1999, 92, s. 162-170.
26. **Habicht, J. M., Wolff, T., Langemann, H., Stulz, P.:** Intraoperative and postoperative microdialysis measurement of the human heart-feasibility and initial results. *Swiss Surg.*, 1998 (Suppl. 2), s. 26-30.
27. **Kennergren, C., Mantovani, V., Strindberg, L. et al.:** Myocardial interstitial glucose and lactate before, during, and after cardioplegic heart arrest. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, 284, s. E788 až E794.
28. **Langemann, H., Habicht, J., Mendelowitsch, A. et al.:** Microdialytic monitoring during a cardiovascular operation. *Acta Neurochir.*, 1996, 67 (Suppl.), s. 70-74.
29. **Mandák, J., Živný, P., Lonský, V. et al.:** Changes in metabolism and blood flow in peripheral tissue (skeletal muscle) during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the biochemical microdialysis study. *Perfusion.*, 2004, 19, s. 53-63.
30. **Feřtek, D., Živný, P., Mandák, J. et al.:** Relations among concentrations of analytes in skeletal muscle tissue microdialysates gained during heart surgery and those of routine biochemistry the first day after. *Klin. Biochem. Metab.*, 2003, 11, s. 251-252.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem č. MZO 00179906.

KOMENTÁŘ

K článku M. Pojara a J. Mandáka „Intersticiální mikrodialýza v klinické a experimentální medicíně“

Článek je jedou z mála prací u nás věnovaných intersticiální mikrodialýze (ISMD) a jejím možnostem v humánní medicíně. Ačkoli se autor zmiňuje o cca 10 000 odkazech na práce o této metodě v PubMedu za posledních 10 let, hledání hesla ISMD v rejstříku ČLČ, jakožto patrně nejčtenějšího českého lékařského časopisu, vyznělo naprázdno. To není výtka české medicíně, to je konstatování. Ostatně nefrologie a speciálně oblast léčby akutního i chronického selhání ledvin umělou ledvinou, založené právě na principu dialýzy, ať se již jedná o hemodialýzu (HD) nebo peritoneální dialýzu (PD), na tom celosvětově není o nic lépe. I v nejčtenějších časopisech zaměřených na tuto oblast medicíny, jako jsou například *Nephrology Dialysis and Transplantation* nebo *Kidney International*, se zmínky o ISMD za posledních 10 let dají spočítat na prstech jedné ruky.

Přitom každý dialyzační lékař ví, že pojem „dialýza“ pochází z poloviny 19. století a že ho zavedl skotský chemik Thomas Graham (1) pro přestup látek přes polopropustnou membránu (zkoumal tenkrát přestup krystaloidů a koloidů přes stěnu volského měchýře). V klasičtějších fyzikálních termínech by dnes byl tento proces označen za směs difuze a osmózy, při kterém se navíc uplatňují principy Gibbs–Donnanovy elektrorovnováhy na membráně. Jenže Fickovy zákony difuze (2) se tehdy teprve rodily. Nicméně vývoj dialyzačních technik v první polovině 20. století nakonec umožnil konstrukci první opravdu funkční orgánové náhrady – umělé ledviny, právě na principu dialýzy. HD nebo PD dnes umožňuje život cca půldruhému milionu nemocných s chronickým selháním ledvin. Byť HD i PD představují terapeutické využití dialýzy, aplikačně odlišné od diagnosticky orientované ISMD, lze si představit celou řadu problémů z oblasti léčby ledvinného selhání, kde by se ISMD mohla velmi dobře uplatnit – studium metabolických abnormalit tukové tkáně u PD pacientů, dysekvilibrační syndrom při razantní HD, měření onkotického tlaku v intersticiu při studiu zpětného doplňování tekutiny z intersticiálního do intravasálního prostoru při ultrafiltraci předovněných pacientů, kvantifikaci vlivu periferní vazokonstrikce nebo vazodilatace na hemodynamickou stabilitu při HD atd. Leč HD ani PD metodu ISMD zjevně dosud „neobjevily“.

Ale nedostatečná vazba, nechci-li přímo použít výraz odrzénost, mezi terapeutickými dialyzačními procedurami typu HD a PD a (zatím) převážně diagnostickou ISMD je ale zřejmě oboustranná. Ani v přehledových pracích o ISMD jsem nenalezl odkazy na popis transportních jevů na membráně, vyvinutý v oblasti HD či PD už v době, kdy ISMD ještě neexistovala. A tak to, čemu se v HD říká extrakční

doc. ing. František Lopot, CSc.
Dialyzační středisko Interního oddělení Strahov 1. LF UK a VFN
169 00 Praha 6, Šermířská 5
fax: +420 220 513 555, e-mail: f.lopot@vfn.cz

kvocient (viz dále), je v ISMD označováno jako „relativní recovery“ a optimální způsob jeho stanovení ISMD dosud hledá. Jde vlastně o poměr koncentrace sledované látky v perfuzátu ku koncentraci v intersticiální tekutině, který je v řadě případů menší než jedna, protože při průtoku perfuzátu sondou nestačí dojít k vyrovnání koncentrací. Znalost „relativní recovery“ je nutná ke stanovení intersticiální koncentrace (hlavní cíl ISMD) z koncentrace naměřené v perfuzátu. ISMD to řeší kalibrací sondy před vlastním měřením. Skutečnost, že pro tuto kalibraci bylo vyvinuto a stále se používá více postupů (3, 4), ukazuje na to, že problém kalibrace nebyl dosud uspokojivě vyřešen. HD i PD tady pracuje s osvědčenou clearancí, resp. dialyzací. Ta se dodnes počítá z hodnot průtoku krve a dialyzačního roztoku pomocí rovnice, sestavené Renkinem v roce 1956 (5), která vycházela z ještě dřívějšího popisu látkové výměny mezi intersticiální tekutinou a krví přes stěnu krevních kapilár, tedy situace přesně odpovídající ISMD:

$$Kd = QB(1 - \exp(-K_0 \cdot A/QB)) \quad [1]$$

kde QB je průtok dialyzátorem, A je plocha membrány dialyzátoru a K_0 koeficient difusibility dialyzátoru pro danou látku. Pro popis ISMD se pouze do rovnice [1] dosadí místo QB průtok perfuzátu (Q_{per}), A bude styková plocha membrány sondy s intersticiem a K_0 její koeficient difusibility. Z analogie ISMD sondy a běžného hemodialyzátoru dále plyne, že poměr koncentrací určité látky v ISF (C_{ISF}) a v perfuzátu (C_{per}) na výstupu ze sondy by měl být poměrem clearance a průtoku perfuzátu, tj. měl by být roven hodnotě výrazu v závorce v rovnici [1]:

$$C_{per}/C_{ISF} = Kd/Q_{per} = 1 - \exp(-K_0 \cdot A/Q_{per}) \quad [2]$$

Hodnotu $K_0 \cdot A$ pro jednotlivé látky by měl být schopen dodávat výrobce sondy, podobně jako je tomu u hemodialyzátorů. Při znalosti hodnoty Q_{per} by tak měla být hodnota extrakčního kvocientu (relativní recovery) snadno stanovitelná předem. Určitým problémem by mohla být jen teplota tkáně, ve které se měření provádí, protože její vliv není v rovnicích [1] a [2] zachycen. To, že difuzní i konvektivní transport lze v tělesných tkáních teplotou výrazně ovlivnit, se prokázalo už v raných experimentech s PD (6). I zde je tedy na čem stavět.

Nepřekvapuje, že první aplikace našla ISMD v neurologii. Nepochybně k tomu přispěla malá propustnost hematocefalické bariéry, díky které se složení cerebrospinalního moku, zejména při rychlých změnách vnitřního prostředí, výrazně liší od složení ostatních oddílů extracelulární tekutiny (ECF) včetně plazmy. Odlišné koncentrace od koncentrací plasmatických se ale pomocí ISMD zjistily i u „méně exponovaných“ oddílů ECF. Je otázkou, zda je to vždy jen projevem zpoždění změn koncentrací některých látek v plazmě oproti koncentracím v tkáních (např. troponin v srdečním svalu při infarktu), nebo zda se některé tkáňové koncentrační změny do změn ve složení plazmy promítají nedostatečně, nebo dokonce vůbec ne. Ve druhém případě by pak ISMD například představovala do budoucna prakticky jedinou spolehlivou metodu měření glukózového metabolismu pro řízení implantovatelné inzulínové pumpy (7).

Již tak dost široké možnosti využití ISMD jako metody zajištění kontinuálního přístupu ke vzorkům tělesných tekutin v různých tkáních výhledově patrně výrazně rozšíří zvládnutí nanotechnologických postupů při výrobě membrán, které umožní získávání membrán s látkově specifickou propustností. V laboratorním měřítku se už takové membrány podařilo připravit (8). Dá se očekávat i vývoj „analytické komponenty“ ISMD, v dlouhodobějším horizontu patrně až na úroveň čidel umístitelných přímo do sondy, např. na bázi speciálních transistů typu CHEMFET.

Opravdu u málokteré techniky si lze představit tak široké využití jako u ISMD.

Autorům článku lze jen poděkovat za jejich pionýrskou práci s ISMD u nás i za tento přehledový článek o jejich aplikacích a vyjádřit přesvědčení, že ho nepřehlédnou pracovníci jiných oborů (včetně nefrologie a dialýzy), kde ISMD dosud na své objevení čeká.

LITERATURA

1. **Graham, T.:** The Bakerian lecture – On osmotic force. Phil. Trans. Royal Soc. London, 1854, 144, s. 177-228.
2. **Fick, A.:** Ueber Diffusion. Annalen der Physik und Chemie, 1855, 94, s. 59-86.
3. **Brunner, M., Joukadar, C., Schmid, R. et al.:** Validation of urea as an endogenous reference compound for in vivo calibration of microdialysis probes. Life Sci, 2000, 67, s. 977-984.
4. **Abrahamsson, P., Winso, O.:** An assessment of calibration and performance of the microdialysis system. J. Pharm. Biomed. Anal., 2005, 39, s. 730-734.
5. **Renkin, E. M.:** The relation between dialysance, membrane area permeability and blood flow in the artificial kidney. Trans. Amer. Soc. Artif. Internal Organs, 1956, 2, s. 102.
6. **Clark, A. J.:** Absorption from the peritoneal cavity. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1921, 16, s. 415.
7. **Ciechanowska, A. et al.:** Monitoring of the metabolic changes during ketoacidosis using microdialysis technique, a preliminary investigation. Int. J. Artif. Organs, 2005, 28, s. 872.
8. **Nissenson, A. et al.:** Towards implantable artificial nephron. Blood Purif, 2005, 23, s. 269-274.

PŮVODNÍ PRÁCE

Možnosti posouzení glomerulární filtrace na podkladě predikačních vzorců u obézních jedinců s chronickým renálním onemocněním

Schück O., Teplan V., Skibová J., Štollová M.
Klinika nefrologie IKEM, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Hodnotu glomerulární filtrace je možno predikovat na podkladě sérové koncentrace kreatininu (S_{kr}) a některých klinicky snadno dostupných veličin. V praxi je nejčastěji užíván vzorec MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a rovnice Cockcrofta a Gaulta. V této práci se snažíme přispět k otázce, zda predikace glomerulární filtrace dle těchto vzorců je ovlivněna tělesnou hmotností (obezitou).

Metody a výsledky. U 291 jedinců s chronickým renálním onemocněním (S_{kr} 45–489 $\mu\text{mol/l}$) byla vyšetřena glomerulární filtrace na podkladě clearance inulinu (C_{in}) a současně vypočítána predikce glomerulární filtrace na podkladě zkrácené formy MDRD (MDRD abr) a vzorce dle Cockcrofta a Gaulta v nekorigované formě na tělesný povrch (CG) a v korigované formě na tělesný povrch (CG_{korig}). Soubor neobézních pacientů (A) byl tvořen 229 pacienty jejichž BMI <30 kg/m^2 a soubor obézních pacientů byl tvořen 62 pacienty jejichž BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Hodnoty r (r^2) charakterizující vztah mezi C_{in} vs MDRD abr, C_{in} vs CG a C_{in} vs CG_{korig} byly pro soubor A následující 0,893 (0,797), 0,810 (0,651) a 0,853 (0,727) pro soubor B: 0,900 (0,810), 0,838 (0,702) a 0,880 (0,774). Predikované hodnoty GF v rozpětí 30 % a (50 %) pro MDRD abr, CG a CG_{korig} v souboru A byly 70,2 % (87,3 %), 50,4 % (67,1 %) a 55,7 % (75 %) a v souboru B: 68,3 % (82,6 %), 28,6 % (39,7 %) a 46 % (61,9 %). Mezi hodnotami BMI a MDRD abr/ C_{in} nebyla prokazatelná závislost. Naproti tomu mezi BMI a CG_{korig} byla slabá, ale významná závislost ($r=0,220$, $p<0,05$).
Závěry. Dosažené výsledky podporují představu, že obezita neovlivňuje predikci glomerulární filtrace na podkladě MDRD abr, naproti tomu tuto predikci ovlivňuje CG. Vliv obezity na predikci CG_{korig} je na hranicích statistické významnosti. Pro běžnou klinickou praxi lze doporučit predikci glomerulární filtrace na podkladě MDRD abr.

Klíčová slova: predikce glomerulární filtrace, MDRD, obezita.

ABSTRACT

Schück O., Teplan V., Skibová J., Štollová M.: Glomerular Filtration Rate Prediction Formulas in Obese Persons with Chronic Renal Impairment

Background. The glomerular filtration rate (GFR) could be estimated on the basis of serum creatinine concentration (Scr) and some simple variables and demographic data. In clinical practice the most used methods for GFR estimation are Cockcroft – Gault (CG) formula and abbreviated MDRD equation (MDRD abr). The aim of this study was to evaluate how far obesity could affect GFR estimation based on the above formulas.

Methods and Results. In 291 patients with chronic renal impairment (S_{cr} 45–489 $\mu\text{mol/l}$) GFR was examined on the basis of renal inulin clearance (C_{in}) and estimated using MDRD abr and CG (without correction for body surface area-BSA and CG corrected for BSA) (CG_{korig}). The group of nonobese patients (A) consisted of 229 patients (BMI <30 kg/m^2) and the group of obese patients (B) consisted of 62 patients (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). The values of r (r^2) for MDRD abr, CG and CG_{korig} in group A of patients was as follows: 0.893 (0.797), 0.810 (0.651), 0.853 (0.727) and 0.853 (0.727). In obese patients (group B) the corresponding values were as follows: 68.3 % (82.6 %), 28.6 % (39.7 %) and 46 % (61.9 %). Predicted GFR within 30 % and 50 % of C_{in} (in brackets), CG and CG_{korig} (for BSA) were for group A: 70.2 % (87.3 %), 50.4 % (67.1 %) and 55.7 % (75 %) and for group B: 68.3 % (82.6 %), 28.6 % (39.7 %) and 46 % (61.9 %). The ratio MDRD abr/ C_{in} did not correlate with BMI. A weak, but significant correlation was found between BMI and CG_{korig}/C_{in} ratio ($r=0,22$, $p<0,05$).

Conclusions. The obtained results suggest that estimation of GFR based on MDRD abr is not influenced by obesity. Estimation of GFR based on CG formula is significantly affected by obesity. A weak but significant relation could be found between CG_{korig}/C_{in} and BMI.

Key words: prediction glomerular filtration rate, MDRD, obesity.

Sch.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 772–776.

Měření glomerulární filtrace (GF) je základní metodou umožňující klinické posouzení funkce ledvin. V současné době je možnost tuto funkci měřit přesně, avšak metody umožňující toto ocenění renální funkce (např. renální clearance inulinu nebo radio-nuklidové metody) jsou náročné jak z hlediska provedení, tak ekonomicky. Z těchto důvodů jsou stále užívány metody jednodušší,

i když méně přesné. Z rutinních metod je to stále měření sérové či plazmatické koncentrace kreatininu nebo jeho clearance (1, 2).

Je dobře známé, že sérová koncentrace kreatininu (S_{kr}) vedle úrovně renální funkce je ovlivňována řadou extrarenálních faktorů jako např. tvorbou kreatininu ve svalech, věkem, pohlavím, větším příjmem masa, distribučním prostorem kreatininu a u jedinců se

Tab. 1. Základní data vyšetřovaných jedinců zařazených do skupiny A (BMI <30 kg/m²) a do skupiny B (BMI ≥30 kg/m²)

	Skupina	n	BMI (kg/m ²)	věk (roky)	S _{kr} (μmol/l)
průměr (SD) rozpětí	A	229	24,8	48,9 1	147
			(3,0)	(12,2)	(100)
	B	62	17,4–29,9	8–81	42–489
			33,4	54,3	130
			(2,9)	(12,6)	(67)
			30,0–40,6	23–79	45–299

sníženou funkcí ledvin též extrarenálním vylučováním kreatininu (1). Hodnota renální clearance kreatininu je výrazně ovlivňována intenzitou jeho tubulární sekrece, která se významně zvyšuje při poklesu glomerulární filtrace (1, 3). Z klinického hlediska je velmi významné, že měření renální clearance kreatininu (C_{kr}) vyžaduje přesný sběr moči ve sledovaném časovém úseku (většinou 24hodinovým). Tato podmínka bývá často těžko splnitelná, zvláště u ambulantních pacientů.

Z těchto důvodů získaly velký zájem pokusy o možnosti posouzení GF (bez nutnosti sběru moči) pouze na podkladě S_{kr}, jestliže jsou současně zohledněny některé extrarenální faktory, které jsou klinicky snadno dostupné. Nejznámější a dosud velmi užívanou metodou respektující tento požadavek je predikce C_{kr} na podkladě vzorce Cockcrofta a Gaulta (4), která interpretaci S_{kr} zpřesňuje tím, že počítá též s věkem, tělesnou hmotností a pohlavím. Byla však navržena celá řada různých predikačních formulí (5, 6). Za relativně nejvýhodnější je považována rovnice, která byla odvozena na podkladě rozsáhlé multicentrické studie označené MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (3), i když některé nálezy tento předpoklad nepotvrzují (7, 8). O této formuli bylo již referováno v naší literatuře (2).

Jedním z důležitých faktorů ovlivňujících přesnost predikce GF na podkladě různých formulí je tělesná hmotnost (TH).

Řada prací prokazuje, že predikce GF dle vzorce Cockcrofta a Gaulta (CG) je nepřesná u obézních jedinců, protože zvýšená TH falešně zvyšuje predikci GF (9–11). Predikce GF na podkladě MDRD nepočítá s TH, a proto by bylo možno očekávat, že obezita nebude falešně zvyšovat výpočet GF.

Skutečnost, že predikce GF na podkladě MDRD vzorce nebere v úvahu TH, je dána tím, že použitelnost predikované hodnoty byla analyzována ve vztahu k GF stanovené 125 I-iothalamátem a tato hodnota byla již vyjádřena v přepočtu na 1,73 m². Hodnota tělesného povrchu je vedle tělesné výšky určována též TH, a tudíž v predikované hodnotě GF je vliv TH obsažen a rozměr vypočtené hodnoty je ml/s/1,73 m². Stejný postup je užit též při predikci GF u dětí na podkladě Schwartzovy formule (5).

Otázkou však zůstává, zda normalizace GF na podkladě tělesného povrchu zcela vylučuje vliv obezity na vypočítanou hodnotu. Práce Verhave et al. (11) nasvědčuje tomu, že obezita znemožňuje přesnější predikci GF nejen při užití CG, ale i MDRD formule.

V této práci se pokoušíme zjistit, zda a jak dalece obezita ovlivňuje predikci GF na podkladě MDRD rovnice u jedinců s různým stupněm snížení GF na podkladě chronického renálního onemocnění, jestliže jako referenční hodnotu GF uijeme renální clearance inulinu (C_{in}), která je stále považována za zlatý standard měření této renální funkce.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Vyšetření jedinci

U 291 jedinců (142 mužů a 149 žen) ve věku 18–79 roků hospitalizovaných na Nefrologické klinice v Institutu klinické a experimentální medi-

cíny v Praze byla vyšetřena GF na podkladě C_{in} a vypočítána GF dle zkráceného vzorce MDRD (MDRD abr) a vzorce Cockcrofta a Gaulta. Základní data těchto jedinců jsou uvedena v tabulce 1. Příčiny chronického renálního onemocnění byly následující: chronická glomerulonefritida (biopicky ověřená) ve 102 případech, v 94 případech se jednalo o různé formy chronické tubulointersticiální nefritidy (většinou chronická pyelonefritida nebo analgetická nefropatie), v 52 v případech byla diagnostikována vaskulární nefroskleróza, ve 12 případech se jednalo o polycystické ledviny, u 11 pacientů o postižení ledvin při systémových vaskulitidách, v 5 případech se jednalo o amyloidózu ledvin a v 15 případech o různá jiná chronická renální onemocnění včetně vývojových anomálií. V době vyšetřování žádný pacient nebyl zařazen do pravidelného dialyzačního léčení.

Příjem bílkovin u jedinců s normální nebo středně sníženou GF byl v mezích normy, u jedinců s GF <0,5 ml/s/1,73 m² byl snížen na 0,6–0,7 g/kg. Příjem tekutin byl volný. Příjem soli se pohyboval v rozmezí 5–7 g/den. V indikovaných případech byly podávány ACE inhibitory, sartany, blokátory kalciových kanálů a diuretika (kličková nebo thiazidy). U jedinců s hypercholesterolemíi byly podávány statiny (atorvastatin nebo fluvastatin).

U jedinců v pokročilejším stadiu chronického renálního onemocnění byl podáván kalcitriol, NaHCO₃ a v indikovaných případech erythropoetin.

Vyšetřovací metody

Vyšetření bylo provedeno za stabilizovaného stavu renálních funkcí v ranních a dopoledních hodinách v klidné, oddělené místnosti. Ráno byla povolena lehká snídaně (šálek slabého čaje a jeden rohlík či krajíček chleba). Půl hodiny před začátkem vyšetření byla podána vodní nálož v dávce 10 ml/kg za účelem zvýšení diurézy. Vyšetření C_{in} bylo provedeno za podmínek stabilizované plazmatické koncentrace inulinu a jedné sběrné močové periody trvající 60–90 min, zahájené a ukončené spontánní mikcí.

Analytické metody

Ve vzorcích plazmy a moči byla stanovena koncentrace inulinu metodou dle White a Samsona (12). Variační koeficient této metody činí 2,1 %. V těchto vzorcích byla též stanovena koncentrace kreatininu na podkladě kinetické reakce s alkalickým pikrátem pomocí autoanalyzátoru Hitachi 704 a 711 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Variační koeficient této metody činí 2,2 %.

Kalkulace

Na podkladě močových a plazmatických koncentrací inulinu byla vypočítána renální clearance dle standardního vzorce. Vypočítané hodnoty byly vztaheny na 1,73 m² tělesného povrchu, který byl počítán dle du Boisovy rovnice.

Dále byly vypočítány predikce GF na podkladě následujících vzorců:

$$1) \text{ zkrácená forma MDRD (MDRD abr)} \quad (3)$$

$$\text{MDRD abr} = 3,1 \times (\text{Skr } 0,0113)^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203}$$

S_{kr} je vyjádřena v μmol/l a věk v rocích. Vypočítaná hodnota má rozměr ml/s/1,73 m². U žen je takto vypočítaná hodnota násobená faktorem 0,762.

$$2) \text{ vzorec dle Cockcrofta a Gaulta (CG)} \quad (4)$$

$$\text{CG} = \frac{(140 - \text{věk}) \times \text{TH}}{49 \text{ S}_{\text{kr}}}$$

S_{kr} je vyjádřena s $\mu\text{mol/l}$, věk v rocích a TH v kg. Vypočítaná hodnota má rozměr ml/s. U žen se tato hodnota násobí faktorem 0,85.

3) CG korigovaný (CG_{korig}) na tělesný povrch (TP)

$$CG_{\text{korig}} = \frac{(140 - \text{věk}) \times TH}{49 S_{kr}} \cdot \frac{1,73}{TP}$$

Vypočítaná hodnota má rozměr ml/s/1,73m².

Statistické hodnocení

Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí BMDP PC 90 (UCLA, Los Angeles, California, USA). Sledované veličiny byly vyjádřeny v průměrech \pm SD. Vztahy mezi sledovanými veličinami byly analyzovány na podkladě regresní analýzy. Diference průměrných hodnoty sledovaných veličin byla hodnocena na podkladě analýzy variance (ANOVA) spojené se Scheffeho komparačním testem. Ke srovnání shody mezi jednotlivými metodami byla užitá Metoda dle Blanda a Altmana. Dále byl posuzován koeficient determinance (r^2), absolutní diference predikovaných hodnot a mediánu a procenta predikovaných hodnot, která se nacházela v intervalu 30 % a 50 % hodnoty C_{in} . Vyšetření byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a po schválení lokální etické komise.

VÝSLEDKY

Z hodnot uvedených v tabulce 2 je zřejmé, že průměrné hodnoty i SD clearance inulinu obézních jedinců (skupina B) se neliší významně od těchto hodnot zjištěných u jedinců neobézních (skupina A). Rovněž průměrné hodnoty a SD zjištěné pro MDRD abr se mezi těmito skupinami významně neliší. Naproti tomu rozdíl v průměrných hodnotách CG nekorigovaných na tělesný povrch je významný ($p < 0,001$). Průměrná hodnota CG_{korig} je u obézních jedinců vyšší než neobézních, avšak tato diference nedosahuje statistické významnosti.

Graf 2 zachycuje vztah mezi C_{in} a MDRD abr u obézních jedinců. Tento vztah je statisticky významný ($p < 0,001$) podobně jako tato závislost u neobézních jedinců ($p < 0,001$), která je zachycena v grafu 1. Významné vztahy byly též zjištěny pro závislost mezi CG vs C_{in} a CG_{korig} vs C_{in} pro obézní i neobézní jedince ($p < 0,001$). Hodnoty r^2 zjištěné pro obézní a neobézní pro všechny výše uvedené vztahy se významně neliší (tab. 2). Mezi hodnotami body mass indexu (BMI) a poměrem MDRD abr/ C_{in} nebylo možné prokázat vztah (graf 3), naproti mezi BMI a CG_{korig}/C_{in} (graf 4) bylo možno prokázat slabou, ale významnou závislost ($p < 0,05$).

Tab. 2. Korelační koeficient (r) a jejich kvadratické hodnoty (determinační koeficienty) pro závislost mezi (C_{in}) a sledovanými predikčními formulemi

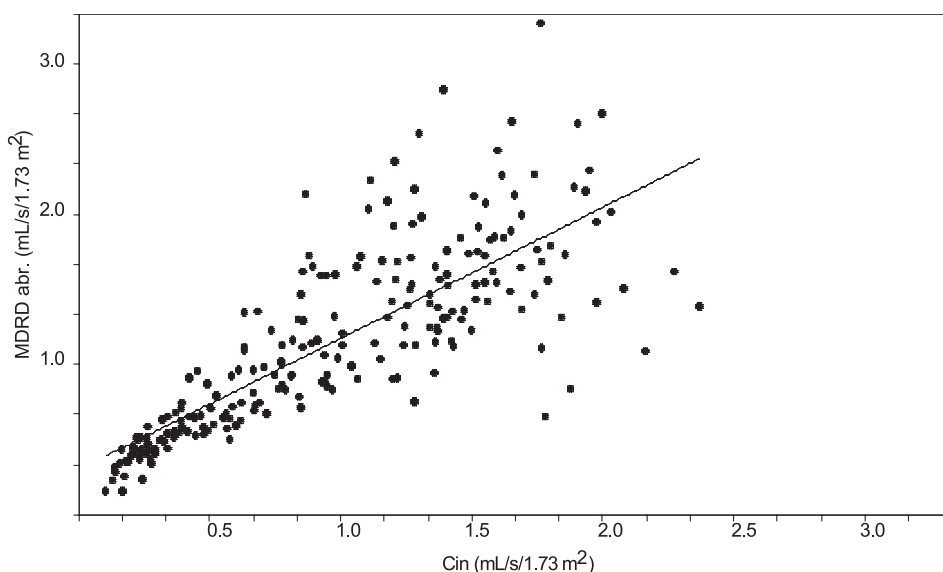
Metoda	skupina	GFR \pm SD	r	r^2	SOI	MAD	30 % ⁺	50 % ⁺⁺
C_{in} (ml/s/1,73 m ²)	A	0,96 \pm 0,53	1,000	1,000	1,000	1,000	100	100
	B	0,92 \pm 0,55	1,000	1,000	1,000	1,000	100	100
MDRD abr ml/s/1,73 m ²	A	1,00 \pm 0,53	0,893	0,797	0,985	0,039	70,2	87,3
	B	0,95 \pm 0,48	0,900	0,810	0,971	0,085	68,3	82,6
CG (ml/s)	A	1,14 \pm 0,61	0,810	0,651	1,104	0,177	50,4	67,1
	B	1,46 \pm 0,68 ^{***}	0,838	0,702	1,370 ^{***}	0,371	28,6 ^{***}	39,7 ^{***}
CG korig (ml/s/1,73 m ²)	A	1,09 \pm 0,55	0,853	0,727	1,060	0,127	55,7	75,0
	B	1,19 \pm 0,56	0,880	0,774	1,187	0,277	46,0	61,9 [*]

SOI – sklon regresní přímky pro nulovou hodnotu interceptu, MAD – absolutní diference mezi mediánem a predikovanými hodnotami GFR a C_{in}

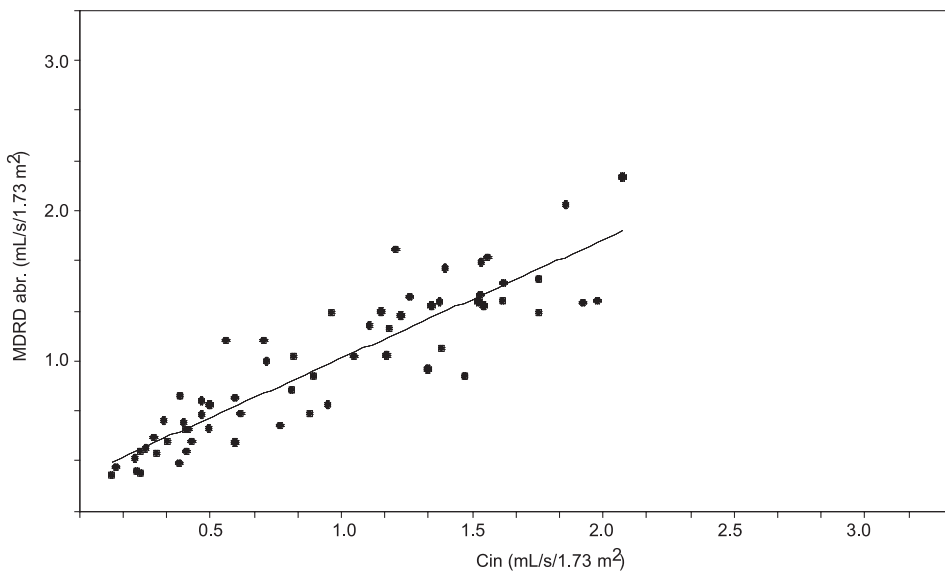
⁺ procento predikcí v intervalu 30 %

⁺⁺ procento predikcí v intervalu 50 % GFR

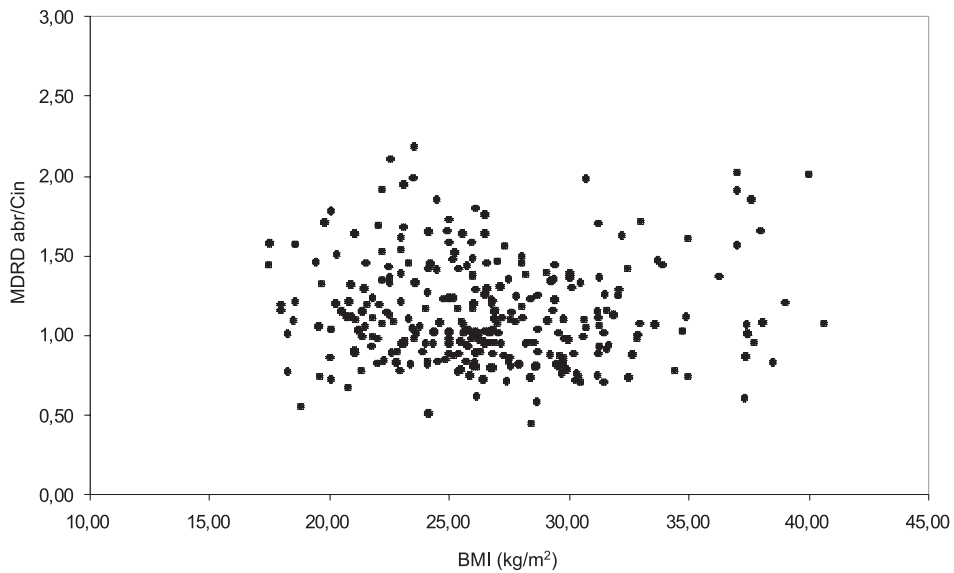
^{*} $p < 0,05$, ^{***} $p < 0,001$ – úroveň statistické významnosti



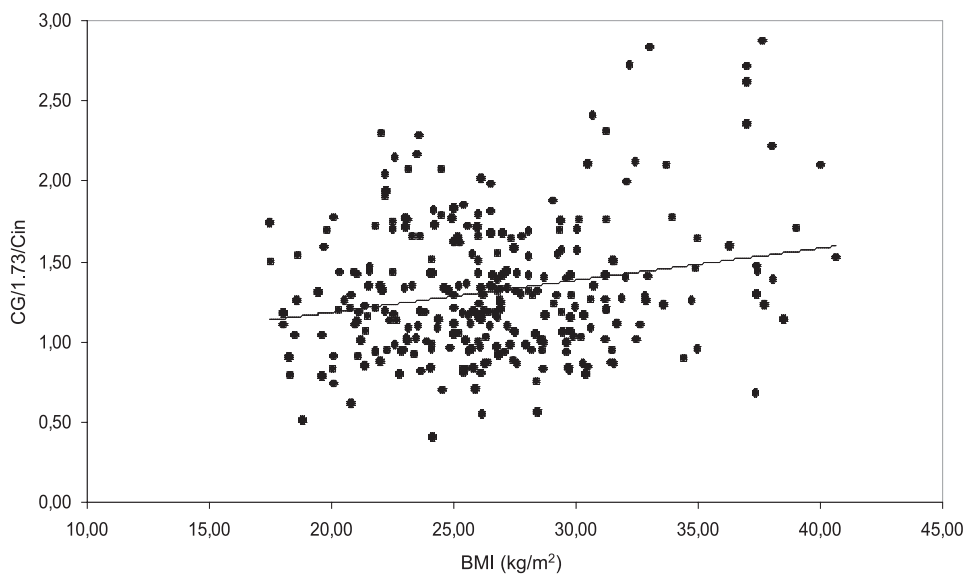
Graf 1. Vztah mezi renální clearancí inulinu (C_{in}) a zkrácenou formou MDRD abr u jedinců s BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ (skupina A) $r = 0,893$, $p < 0,001$



Graf 2. Vztah mezi renální clearancí inzulínu (C_{in}) a zkrácenou formou MDRD abr u jedinců s BMI ≥ 30 kg/m², (skupina B) ($r=0,810$, $p<0,001$)



Graf 3. Vztah mezi BMI a poměrem MDRD abr/ C_{in}



Graf 4. Vztah mezi BMI a poměrem CG_{korig}/C_{in}
Mezi těmito veličinami je slabá závislost, $r=0,220$, $p<0,05$

Tab. 3. Hodnocení shody (dle Blanda a Altmana)

průměr SD	MDRD -C _{in} (ml/s/1,73 m ²)		CG-C _{in} (ml/s)		CG _{korig} -C _{in} (ml/s/1,73 m ²)	
	A	B	A	B	A	B
	0,036	0,031	0,175	0,453 ^{xxx}	0,125	0,265 ^{xx}
	0,283	0,241	0,371	0,376	0,298	0,275

^{xx} p<?,??, ^{xxx} p<0,001 – úroveň statistické významnosti

Tabulka 2 též zachycuje hodnoty absolutní difference mezi mediánem a predikovanou hodnotou a GF pro jedince obézní a neobézní. Tyto difference byly nejmenší pro predikci GF na podkladě MDRD abr. Dále jsou v tabulce 2 uvedeny predikce GF v rozpětí 30 % a 50 % hodnoty C_{in}. Pro predikci GF v těchto rozpětích na podkladě MDRD abr nebyl zjištěn významný rozdíl mezi jedinci obézními a neobézními. Naproti tomu byly zjištěny významné rozdíly mezi obézními a neobézními pro CG (p<0,001). Při hodnocení na podkladě CG_{korig} nebyl zjištěn významný rozdíl pro rozpětí 30 % avšak pro rozpětí 50% byla difference mezi obézními a neobézními na hranicích statistické významnosti (p = 0,05).

Tabulka 3 zachycuje výsledky hodnocení shody (dle Blanda a Altmana) mezi predikcí GF na podkladě užítých metod a C_{in}. Z tohoto hodnocení vyplývá, že difference MDRD abr – C_{in} byla pro obézní stejně jako neobézní nevýznamná, kdežto pro difference CG – C_{in} a CG_{kor} – C_{in} byly tyto difference významné (p<0,001).

DISKUZE

Dosažené výsledky a jejich statistická analýza nasvědčují tomu, že obezita (BMI dosahující 40 kg/m²) významně neovlivňuje predikci GF na podkladě MDRD abr. Naproti tomu obezita významně ovlivňuje predikci GF na podkladě CG (nepřepočítanou na tělesný povrch). Přepočet CG na tělesný povrch (CG_{kor}) vliv obezity zmenšuje, ale zcela neruší. Tato skutečnost je dána tím, že mezi BMI a CG_{korig}/C_{in} lze prokázat, i když slabou, ale významnou závislost. Naproti tomu mezi BMI a MDRD abr/C_{in} nelze závislost prokázat. Tyto nálezy se opírají o analýzu o 229 pacientů, v nichž v 119 případech byl BMI >25 kg/m² a v 62 případech větší než 30 kg/m².

Zjištění, že predikce GF na podkladě CG je významně ovlivněná tělesnou hmotností, není překvapivá a je v souladu s řadou předchozích prací (9–11). Naproti tomu zjištění, že predikce GF na podkladě MDRD abr není ovlivněna obezitou, by bylo možno očekávat, protože ve výpočtu této predikce se nepočítá s tělesnou hmotností, protože predikovaná hodnota je již vyjádřena v přepočtu na tělesný povrch. Verhave et al. (11) v práci zabývající se vlivem BMI na predikci GF na podkladě MDRD abr se však domnívá, že u obézních jedinců tato predikce selhává. V naší studii jsme se soustředili na jedince s různým stupněm snížení renální funkce. Hodnota S_{kr} u obézních jedinců se pohybovala v rozmezí 45,0–299,7 μmol/l. Další okolnost, která odlišuje naši práci od práce Verhave et al. je dána tím, že S_{kr} v této práci byla stanovena enzymatickou metodou, kdežto v naší studii na podkladě kinetické reakce s alkalickým pikrátem (Jaffého metoda). Enzymatická metoda poskytuje hodnoty S_{kr} nižší než metoda s alkalickým pikrátem, což ovlivňuje predikovanou hodnotu GF. Domníváme se však, že tato okolnost v naší studii neovlivňuje významně výše uvedené závěry, protože stejná metoda určení S_{kr} byla užita pro obézní a neobézní pacienty.

Domníváme se, že dosažené nálezy podporují představu, že obezita (do 40 kg/m²) významně neovlivňuje predikci GF na podkladě MDRD abr.

Zkratky

BMI	– body mass index
CG	– vzorec Cockcrofta a Gaulta
CG _{korig}	– CG korigovaný
C _{in}	– clearance inulinu
C _{kr}	– clearance kreatininu
GF	– glomerulární filtrace
MDRD	– Modification of Diet in Renal Disease
r ²	– koeficient determinance
S _{kr}	– sérová koncentrace kreatininu
TH	– tělesná hmotnost
TP	– tělesný povrch

LITERATURA

1. Perrone, R. D., Madias, N. E., Levey, A. S.: Serum creatinine as an index of renal function: new insight in old concepts, Clin. Chem., 1992, 36, s. 1933-1953.
2. Schück O., Teplan V., Smrčková J. et al.: Sérová koncentrace kreatininu a funkce ledvin (nový vzhled do staré problematiky). Vnitř. Lék., 2005, 51, s. 725-727.
3. Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B. et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann. Intern. Med., 1999, 130, s. 461-470.
4. Cockcroft, D. W., Gault, M. H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, Nephron., 1976, 16, s. 31-41.
5. Kamperman, F. A. V., Kredit, R. T., Arisz, L.: Formula-derived prediction of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration. Nephron, 2002, 91, s. 547-558.
6. Nankivell, B. J., Gruenewald, S. M., Allen, R. D. M. et al.: Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation, Transplantation, 1995, 59, s. 1683-1689.
7. Lin, J., Knight, E. L., Hogan, M. L. et al.: A comparison of prediction equation for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. J. Am. Soc. Nephrol., 2003, 14, s. 2573-2580.
8. Maritat, Ch., Almartime, E., Barthelemy, J. C. et al.: Assessing renal graft function in clinical trials: Can test predicting glomerular filtration rate substitute for reference method? Kidney Int., 2004, G5, s. 289-297.
9. Saracine, A., Morrone, L. F., Suriano, V. et al.: A simple method for correcting overestimated filtration rate in obese subjects evaluated by Cockcroft and Gault formula: a comparison with 51 Cr EDTA clearance. Clin. Nephrol., 2004, 53, s. 1255-1261.
10. van de Ree, M. A., Christian G., Huisman, M. V. et al.: Monitoring renal function in obese patients with type 2 diabetes mellitus in daily practice. Diab. Nutr. Metab., 2001, 14, s. 66-70.
11. Verhave, J. C., Fesler, P., Ribstein, J. et al.: Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. Am. J. Kidney Dis., 2005, 46, s. 233-241.
12. White, R. P., Samson, F. E.: Determination of inulin by use of anthrone. J. Lab. Clin. Med., 1954, 43, s. 475-478.

Práce byla podpořena grantem NR 7865-3 GA ČR.

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv specifické inhibice cyklooxygenázy 2 na ledvinové funkce u starších pacientů s poruchou ledvinové funkce

Horáčková M., Schück O., ²Komers R., ¹Teplan V., Charvát J., Kvapil M.

Interní klinika 2. LF UK a FNM, Praha

¹*Klinika nefrologie IKEM, Praha*

²*Klinika diabetologie IKEM, Praha*

ABSTRAKT

Východisko. Blokátory cyklooxygenázy 2 (COX-2) jsou často užívanými léky u pacientů s degenerativními poruchami pohybového ústrojí. Většinou jde o starší nemocné s chronickými nefropatiemi. Cílem naší studie bylo zjištění účinku specifické blokady COX-2 rofecoxibem na ledvinové funkce u starších pacientů se středně významnou poruchou ledvinové funkce.

Metody a výsledky. Použili jsme běžných vyšetřovacích metod jednak za podmínek vyrovnaného metabolismu vody a soli, jednak za podmínek submaximální vodní diurézy. Vyšetřovali jsme glomerulární filtraci zjišťovanou pomocí clearance kreatininu, inulinu (C_{in}) a cystatinu C, frakční exkreci (FE) elektrolytů, všech osmoticky aktivních látek, vody a bezsolutové vody a celkové močové vylučování prostaglandinů U_{PGE_2V} a $U_{PGF_{2\alpha}V}$. Zjišťovali jsme plazmatickou reninovou aktivitu (PRA) a aldosteron (P_{aldo}) po stimulaci ortostatickou polohou. Při porovnání nálezů před versus po léčbě rofecoxibem jsme zjistili: C_{in} $0,82 \pm 0,34$ vs $0,74 \pm 0,18$ ml/s/1,73m², FE_{Na} $1,0 \pm 0,3$ vs $1,2 \pm 0,4$ (p=0,02), FE_{OSM} $2,9 \pm 0,7$ vs $3,7 \pm 1,2$ % (p=0,03), $U_{PGE_{2\alpha}V}$ 663 ± 528 vs 414 ± 195 (p=0,059), U_{PGF_2V} (559 ± 625) vs 205 ± 174 ng/24 h (p=0,02), stimulovanou PRA $0,94 \pm 0,73$ vs $0,4 \pm 0,27$ \pm pg/l/h (p=0,019), P_{aldo} $104,56 \pm 50,15$ vs $56,94 \pm 27,08$ ng/l/h (p=0,008).

Závěry. Naše nálezy nasvědčují tomu, že u nemocných s poruchou ledvinové funkce může specifická inhibice COX-2 za definovaných podmínek snížit tubulární transport sodíku, aniž by změnila GFR a vylučování vody.

Klíčová slova: farmakologická blokáda cyklooxygenázy 2, renální funkce, chronická ledvinová nedostatečnost.

ABSTRACT

Horáčková M., Schück O., Komers R. et al.: Effects of Specific Cyclooxygenase-2 Inhibition on the Renal Functions of Elderly Patients with Renal Function Impairment

Background. Elderly patients suffering from nociceptive pain of locomotive organs and concomitantly from renal impairment represent a target population for painkilling drugs. That is why they are predisposed to nephrotoxic effects non-steroidal anti-inflammatory drugs. The aim of our study was to evaluate cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition effect on renal function in elderly with moderate impairment of renal function.

Methods and Results. Based on 24-h urine collection we assessed creatinine clearance (C_{cr}), fractional excretion of sodium (FE_{Na}), potassium (FE_K), chloride (FE_{Cl}), osmotic active solutes (FE_{OSM}) and 24h urinary excretion of prostaglandin PGE_2 and $PGF_{2\alpha}$. Under conditions of sub-maximal water load fractional excretion of electrolytes, inulin clearance (C_{in}), serum cystatin C (S_{cyst}) were assessed. In addition basal and stimulated plasma renin activity (PRA) and plasma aldosteron (P_{aldo}) were examined. Using comparison of parameters before and at the end of 7-days rofecoxib treatment we found out C_{in} $0,82 \pm 0,34$ vs $0,74 \pm 0,18$ ml/s/1,73 m², FE_{Na} $1,0 \pm 0,3$ vs $1,2 \pm 0,4$ (p=0,02), FE_{OSM} $2,9 \pm 0,7$ vs $3,7 \pm 1,2$ % (p=0,03), $U_{PGE_{2\alpha}V}$ 663 ± 528 vs 414 ± 195 (p=0,059), U_{PGF_2V} (559 ± 625) vs 205 ± 174 ng/24h (p=0,02), stimulated PRA $0,94 \pm 0,73$ vs $0,4 \pm 0,27$ \pm pg/l/h (p=0,019), P_{aldo} $104,56 \pm 50,15$ vs $56,94 \pm 27,08$ ng/l/h (p=0,008).

Conclusions. Short-term COX-2 inhibition in patients with moderate renal impairment was associated with significant decrease of tubular transport of sodium, without changing GFR and water excretion.

Key words: cyclooxygenase-2 inhibition, renal function, renal insufficiency.

Ho.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 777–781.

Produkty v ledvinách konstitutivně exprimované COX-2 jsou primární bioaktivní prostaglandiny, které ovlivňují glomerulární filtraci (1–3), produkci reninu (4–6), transport vody a elektrolytů (7, 8) a životnost intersticiálních buněk ledvinové dřeně (9, 10). Znalosti o funkci produktů COX-2 přinesly četné experimentální práce na zvířecím modelu. Humánní studie provedené za kontrolovaných podmínek sodíkového a vodního metabolismu jsou však nečetné a studie zabývající se úlohou prostanoidů při regulaci renálních funkcí u nemocných s chronickými nefropatiemi jsou ojedině-

lé (11). Přitom jsou blokátory COX-2 s oblibou užívanými léky u pacientů se zánětlivými i degenerativními poruchami pohybového ústrojí. Často jde o starší nemocné se současnou poruchou ledvinové funkce. Kazuistiky dokládají negativní vliv inhibitorů COX-2 na renální funkce (12–14). Cílem studie bylo proto sledovat účinek specifické blokady COX-2 u starších pacientů se středně významnou poruchou glomerulární filtrace. Do studie byli cíleně zařazeni riziková pacienta pro rozvoj akutního zhoršení chronické nefropatie.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Vyšetřili jsme renální funkce u 10 nemocných v průměrném věku 67 let (53–80 let) s průměrnou glomerulární filtrací (GFR) 0,9 ml/s/1,73/m² (0,49–1,3) před a po 7denním podávání rofecoxibu (specifický inhibitor COX-2) v dávce 25 mg/den, jednak za podmínek vyrovnaného metabolismu vody a soli (příjem vody nejméně 2000 ml/24h a soli 6–8 g/24 h), jednak za podmínek submaximální vodní diurézy navozené podáním tekutiny v množství 10 ml vody na jeden kg aktuální tělesné hmotnosti po dobu 30 minut. Všichni zařazení pacienti užívali dlouhodobě neselektivní nesteroidní anti-revmatika (NSA) pro bolest podmíněnou chronickou bolestí hlavy v kombinaci s bolestí v důsledku osteoartrózy nosných kloubů a osteoporózy osového skeletu. Trvání syndromu chronifikované bolesti bylo od 10 do 30 let.

Za podmínek 24hodinového močového sběru jsme zjišťovali plazmatické a močové koncentrace kreatininu, sodíku, draslíku, chloridů a osmoticky aktivních látek a vypočítali clearance kreatininu (C_{Kr}), frakční exkreci sodíku, draslíku, chloridů (FE_{Na} , FE_K , FE_{Cl}) a osmoticky aktivních látek (FE_{OSM}) a zjistili celkové 24hodinové vylučování prostanoidů PGE₂ a PGF₂. Při submaximální vodní diuréze jsme vyšetřovali clearance inulinu (C_{in}) a propočítali frakční exkreci vody (FE_{H_2O}), bezsolutové vody (C_{H_2O}/C_{in}), elektrolytů (FE_{Na} , FE_K , FE_{Cl}) a FE_{OSM} . Také jsme sledovali plazmatickou reninovou aktivitu (PRA) a plazmatickou koncentraci aldosteronu (P_{ald}) po stimulaci orthostatikou polohou.

Statistické hodnocení

Rozdíl mezi hodnotami zjištěnými před a po podání specifického inhibitoru COX-2 byly posuzovány na základě párového Studentova t-testu a neparametrických testů (ANOVA, Wilcoxon). Pro řešení některých otázek bylo užito testů lineární regrese.

VÝSLEDKY

Tabulka 1 porovnává výsledky 24hodinové diurézy, sérové koncentrace kreatininu (S_{Kr}), urey (S_{UREA}), cystatinu C (S_{cyst}), clearance kreatininu (C_{Kr}) stanovené na podkladě 24hodinového sběru moči a močové koncentrace všech osmoticky aktivních látek před a po specifické blokádě COX-2. Z tabulky je zřejmé, že se statisticky významně nezměnila diuréza a glomerulární filtrace hodnocená podle S_{Kr} , S_{UREA} , S_{cyst} a C_{Kr} . Významně se nezměnila močová koncentrace všech osmoticky aktivních látek (U_{OSM}).

Tabulka 2 uvádí výsledky sérové koncentrace elektrolytů sodíku (Na), draslíku (K), chloridů (Cl) a všech osmoticky aktivních látek (OSM), frakční exkrece sodíku (FE_{Na}), draslíku (FE_K), chloridů (FE_{Cl}) a všech osmoticky aktivních látek (FE_{OSM}) a porovnává výsledky před a po specifické inhibici COX-2. Z uvedených nálezů vyplývá, že podávání rofecoxibu bylo spojeno se signifikantně zvýšeným 24hodinovým vylučováním Na ($p=0,05$) a OSM ($p=0,04$). V soulase s tímto nálezem došlo k významnému zvýšení FE_{Na} ($p=0,02$), FE_{Cl} ($p=0,04$) a FE_{OSM} ($p=0,03$). Ostatní sledované veličiny se významně nelišily.

Tabulka 3 porovnává minutovou diurézu (V), clearance inulinu (C_{in}), clearance kreatininu (C_{Kr}), frakční exkreci vody (FE_{H_2O}), sérovou koncentraci všech osmoticky aktivních látek (P_{OSM}), frakční exkreci bezsolutové vody (C_{H_2O}/C_{in}) a močovou koncentraci všech osmoticky aktivních látek (U_{OSM}) za podmínek submaximální vodní diurézy před a po specifické inhibici COX-2. Z nálezů je patrné,

Tab. 1. 24hodinová diuréza, parametry GFR a močová osmolalita (U_{OSM}) před a po inhibici COX-2

Perioda	diuréza (ml/24 h)	S_{Kr} (μ mol/l)	SUREA (mmol/l)	S_{cyst} (mg/l)	C_{Kr} (ml/s/1,73 m ²)	UOSM mOsm/kgH ₂ O
kontrolní průměr \pm SD rozmezí	1715 \pm 351 1100–1200	131 \pm 21 91–161	9,2 \pm 1,4 8,6–11,6	1,24 \pm 0,24 0,84–1,65	0,9 \pm 0,3 0,5–1,3	403 \pm 84 319–606
léčba průměr \pm SD rozmezí	1752 \pm 334 1350–2300	131 \pm 21 90–154	9,3 \pm 2,2 5,3–11,8	1,33 \pm 0,23 0,92–1,66	0,9 \pm 0,2 0,5–1,2	433 \pm 107 314–697

Data vyjadřují průměrné hodnoty \pm SD (směrodatná odchylka)

GFR – glomerulární filtrace, S_{Kr} – sérová koncentrace kreatininu, SUREA – sérová koncentrace urey, Scyst – sérová koncentrace cystatinu C, C_{Kr} – clearance kreatininu

Tab. 2. Sérová koncentrace elektrolytů a osmoticky aktivních látek (OSM), 24hodinové vylučování elektrolytů, osmoticky aktivních látek a frakční exkrece elektrolytů a osmoticky aktivních látek před a po COX-2 inhibici

Perioda	sérová koncentrace				24hodinové močové vylučování				frakční exkrece (v proc.)			
	Na ⁺	K ⁺ mmol/l	Cl ⁻	OSM mOsm/kg H ₂ O	Na ⁺	K ⁺ mmol/l	Cl ⁻	OSM mOsm/kg H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	OSM
kontrolní průměr \pm SD rozmezí	142 \pm 2,5 138–147	4,6 \pm 0,4 3,9 \pm 5,5	106 \pm 3,9 100–111	300 \pm 5 294–307	108 \pm 25 53–141	40 \pm 16 21–61	126 \pm 26 70–157	671 \pm 127 527–964	1,0 \pm 0,3 0,6–1,8	11,1 \pm 3,4 6,7–16,8	1,5 \pm 0,4 1,0–2,1	2,9 \pm 0,7 1,8–3,9
léčba průměr \pm SD rozmezí	143 \pm 2,7 138–147	4,6 \pm 0,5 4,1 \pm 6,1	107 \pm 3,0 100–110	301 \pm 5 292–315	127 \pm 37 55–183 ($p=0,05$)	39 \pm 17 17–58	139 \pm 36 68–203	731 \pm 130 576–990 ($p=0,04$)	1,2 \pm 0,4 0,5–2,0 ($p=0,02$)	12,5 \pm 1,8 9,8–15,8	1,8 \pm 0,5 0,7–2,9 ($p=0,04$)	3,7 \pm 1,2 2,6–6,3 ($p=0,03$)

Data vyjadřují průměrné hodnoty \pm SD (směrodatná odchylka)

Na⁺ – sodík, K⁺ – draslík, Cl⁻ – chloridy

Statistická významnost je vyznačena v závorkách.

Tab. 3. Renální vylučování vody a osmoticky aktivních látek za podmínek submaximální vodní diurézy před a po COX-2 inhibici

Perioda	V ml/min	C _{in} ml/min/1,73 m ²	C _{Kr} ml/min/1,73 m ²	FE _{H₂O} percent	S _{OSM} mOsm/kg H ₂ O	C _{H₂O} /C _{in} percent	U _{OSM} mOsm/kg H ₂ O
kontrolní							
průměr ±SD	3,9±2,2	49,3±20,6	77,6±49,5	7,93±3,8	306±10	2,7±3,9	270±172
rozmezí	1,1–7,6	29,7–106,9	45,8–221,8	1,8–16,1	287–327	-2,7–10,3	109–607
léčba							
průměr ±SD	3,8±1,9	44,6±10,9	77,6±31,9	9,1±5,1	305±7	2,8±3,7	285±174
rozmezí	0,9–7,7	32,8–64,4	48–156	1,3–19,5	293–316	-1,8–10,2	137–760

Data vyjadřují průměrné hodnoty ±SD (směrodatná odchylka).

V – diuréza, C_{in} – clearance inulinu, C_{Kr} – clearance kreatininu, FE_{H₂O} – frakční exkrece vody, S_{OSM} – sérová koncentrace osmoticky aktivních látek, C_{H₂O}/C_{in} – frakční exkrece bezsolutové vody, U_{OSM} – močová koncentrace osmoticky aktivních látek

Tab. 4. Sérová koncentrace (S), močové vylučování (UV) a frakční exkrece (FE) elektrolytů a osmoticky aktivních látek (OSM) za podmínek submaximální vodní diurézy před a po COX-2 inhibici

Perioda	Na ⁺ P (mmol/l)	UV (mmol/ min)	FE (percent)	K ⁺ P (mmol/l)	UV (mmol/ min)	FE (percent)	Cl ⁻ P (mmol/l)	UV (mmol/ min)	FE (percent)	OSM P (mmol/l)	UV (mmol/ min)	FE (percent)
kontrolní												
průměr ±SD	140±3	174±141	2,3±0,9	4,5±0,2	63±43	25,7±7,6	105±2	185±137	3,3±1,1	306±10	833±466	5,2±1,1
rozmezí	135–145	90–580	1,2–4,4	4,1–4,8	28–169	16,6–40,9	102–108	83–580	2,1–5,9	287–319	490–1047	3,5–6,2
léčba												
průměr ±SD	140±3	197±85	3,3±1,4	4,6±0,2	72±26	33,3±8,5	106±3	203±74	4,3±1,5	305±6	857±239	6,3±1,7
rozmezí	135–146	71–383	1,1–5,7 (p=0,015)	4,3–5,0	39–117	19,7–46,9	101–111	85–375	1,6–6,7 (p=0,02)	293–316	595–1485	3,2–8,7 (p=0,05)

Data vyjadřují průměrné hodnoty ±SD (směrodatná odchylka).

Na⁺ – sodík, K⁺ – draslík, Cl⁻ – chloridy

Statistická významnost je vyznačena v závorkách.

Tab. 5. Průměrné hodnoty 24hodinového močového vylučování prostaglandinu F_{2α} (U_{PGF_{2α}}V), E₂ (U_{PGE₂}V), plazmatická reninová aktivita (PRA) a sérová koncentrace aldosteronu (P_{aldo}) před a po COX-2 inhibici

Perioda	U _{PGF_{2α}} V ng/24 h	U _{PGE₂} V ng/24 h	PRA pg/l/h		P _{aldo} ng/l/h	
			bazální	stimulovaná	bazální	stimulovaná
kontrolní						
průměr ±SD	559±625	663±528	0,44±0,24	0,94±0,73	37,01±20,40	104,56±50,15
rozmezí	68–2365	136–2042	0,10–0,96	0,14–2,69	3,30–76,70	42,3–225,8
léčba						
průměr ±SD	205±174	414±195	0,29±0,19	0,40±0,27	27,35±18,54	56,94±27,08
rozmezí	62–680 (p=0,02)	117–789 (p=0,059)	0,02–0,77	0,03–1,03 (p=0,019)	3,0–78,6	12,4–103,8 (p=0,008)

Data vyjadřují průměrné hodnoty ±SD (směrodatná odchylka).

Statistická významnost je vyznačena v závorkách.

že se sledované parametry po podání specifického COX-2 inhibitoru významně nezměnily.

Tabulka 4 sleduje před a po specifické COX-2 inhibici: sérové koncentrace (S), močové vylučování (UV) a frakční exkrece (FE) sledovaných elektrolytů a všech osmoticky aktivních látek (OSM) za podmínek submaximální vodní diurézy. Z tabulky je zřejmé, že zatímco se významně zvýšila FE_{Na}, FE_{Cl} a FE_{OSM}, nedošlo ke

zvýšení FE_K a po specifické inhibici COX-2 nedošlo k významným změnám sérové koncentrace a močového vylučování sledovaných elektrolytů.

Tabulka 5 porovnává výsledky 24hodinového močového vylučování prostaglandinů PGE₂ a PGF_{2α} a bazální hodnoty i ortostatickou polohou stimulované koncentrace plazmatické reninové aktivity (PRA) a plazmatické koncentrace aldosteronu (P_{aldo}). Z uvedených

výsledků vyplývá, že se v průměru významně snížilo močové vylučování $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($p=0,02$), změny ve vylučování PGE_2 zůstaly na hranici statistické významnosti ($p=0,059$). Bazální koncentrace PRA a P_{aldo} se sice významně nezměnily, došlo však k signifikantnímu poklesu po stimulaci ortostatickou polohou ($p=0,019$, respektive $p=0,008$).

DISKUZE

Ačkoli máme k dispozici výsledky mnoha studií provedených na laboratorních zvířatech sledujících vliv produktů COX-2 a efekt blokády jejich tvorby na ledvinové funkce, jsou jen nečetné studie zabývající se touto problematikou u lidí a ojedinělé studie sledující vliv blokády COX-2 na ledvinovou funkci u lidí s ledvinovou nedostatečností. Inhibice COX-2 v naší studii ovlivnila produkci renálních prostaglandinů, jak lze soudit z jejich sníženého močového vylučování.

Na základě kazuistických sdělení jsme předpokládali, že NSA specificky blokující COX-2 mohou způsobit pokles glomerulární filtrace u pacientů zařazených do naší studie, neboť všichni trpěli nefropatií, která se vyznačuje perfuzí ledvin závislou na kompenzační produkci renálních prostaglandinů (12, 13, 15, 16). Také humánní studie provedená u starších polymorbidních pacientů s chronickou revmatologickou chorobou zaznamenala pokles GFR po selektivní inhibici COX-2 (17). Tato studie však byla ambulantní a hodnocení GFR bylo provedeno pouze na podkladě sérové koncentrace kreatininu. Jediná studie provedená za podmínek hospitalizace, monitorizace příjmu vody a soli a stanovení GFR přesnými metodami (clearance inulinu, iothalamátová clearance) byla sice provedena u nemocných s poruchou ledvinové funkce, avšak nemocní se závažnějšími komorbiditami byli vyloučeni. Tato studie, podobně jako předchozí, prokázala pokles GFR po specifické inhibici COX-2, byla však provedena za podmínek významné restriktce soli v dietě (11). Na rozdíl od výsledku výše zmíněných studií jsme u našich nemocných, kteří měli dostatečný příjem tekutin a dostatečné množství dietní soli, nezaznamenali pokles GFR. Naše nálezy jsou tak ve shodě s jinými humánními studii, které byly provedeny za stejných podmínek, avšak u zdravých jedinců (18–21).

Dále jsme předpokládali, že NSA selektivně inhibující COX-2 mohou podmnít retenci vody a hyponatrémii u nemocných trpících predominantně intersticiální nefropatií (často spojenou s poruchou osmotického gradientu ledvinové dřeně). Tento náš předpoklad vycházel z výsledků studií zvířecích i humánních. Expres medulární COX-2 je kontrolována změnami osmotické koncentrace (tonicity) renální dřeně (22). Ve studiích na laboratorních zvířatech bylo prokázáno, že prostanoidy odvozené od COX-2 mohou inhibovat tvorbu antidiuretického hormonu (23). Blokáda COX-2 pak může mít za následek snížení diurézy, retenci vody a hyponatrémii (24). V naší studii však nebyl prokázán vliv selektivní inhibice COX-2 na regulaci tubulární resorpce vody. Pokud byly dodržovány podmínky dostatečného příjmu soli a vody, průměrná močová osmolalita přesahovala u našich nemocných plazmatickou osmolalitu. Naše výsledky dosažené za podmínek submaximální vodní diurézy nasvědčují tomu, že specifická inhibice COX-2 neinterferovala s působením antidiuretického hormonu. Naše nálezy jsou ve shodě s výsledky Swendsenovy studie, provedené na zdravých dobrovolnících za podmínek neomezeného příjmu dietní soli. Tato studie neprokázala vliv blokády COX-2 na plazmatickou koncentraci antidiuretického hormonu, diurézu a clearance bezsolutové vody (25).

Dynamická regulace exprese medulární COX-2 je komponentou renální odpovědi na fyziologický stres (8). Jak již bylo uvedeno, exprese medulární COX-2 je kontrolována změnami osmolality ledvinové dřeně (22). Nízká dřeňová osmolalita je příčinou snížené exprese COX-1 i COX-2 ve vnější oblasti renální dřeně (26).

Podmínky naší studie nepředpokládaly ovlivnění tvorby prostanoidů derivovaných od COX-1, protože byl užito vysoce selektivní inhibitor COX-2 (27). Teoreticky je možné, že natriuretický efekt, zjištěný v naší studii, byl způsoben sníženou aktivitou renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), který je zodpovědný za změny v transportu sodíku v distálním nefronu. Tento předpoklad podporuje náš nález snížené reaktivity PRA a plazmatické koncentrace aldosteronu po specifické inhibici COX-2. Úlohu COX-2 při aktivaci reninu prokázal u lidí Kammerl (28). Naše nálezy nejsou ve shodě s humánní studií Swendsena, který neprokázal vliv preferenční inhibice COX-2 na plazmatickou koncentraci reninu u zdravých jedinců na dietě bez restriktce soli (25). Je však třeba zdůraznit, že Swendsen užil ve své studii etodolac, který je podstatně méně selektivním inhibitorem COX-2 ve srovnání s rofecoxibem. Natriuretická odpověď na selektivní inhibici COX-2 nemůže být zapříčiněna pouze snížením reaktivity RAAS, protože jsme současně neprokázali sníženou tubulární sekreci draslíku spojenou s jeho následně sníženým močovým vylučováním. Předpokládáme proto, že snížená resorpce sodíku byla provázena adekvátním snížením některého z aniontů, zřejmě chloridového. Naše nálezy tedy nevylučují, že prostanoidy odvozené od COX-2 ovlivňují sodíkovou resorpci jiným mechanismem, než je snížení reaktivity RAAS. Z našich nálezů lze soudit, že zvýšená frakční exkrece sodíku je podmíněna změnou jeho transportu v distálním nefronu. Tento předpoklad je podpořen nálezem zvýšené frakční exkrece sodíku, která nebyla provázena zvýšením diurézy, frakční exkrece vody a frakční exkrece bezsolutové vody. Podporuje jej i experimentální zjištění, že medulární exprese COX-2 je závislá na medulární osmolalitě, a tím na močové osmolalitě (8).

Naše studie byla provedena u nemocných s analgetickou a/nebo ischemickou tubulointersticiální nefropatií. Tito nemocní jsou rizikováni pro snadnou dehydrataci a depleci sodíku. Proto je možné, že COX-2 odvozené prostaglandiny hrají u nich anti-natriuretickou roli.

ZÁVĚR

Krátkodobé podávání specifického inhibitoru COX-2 starším nemocným se středně závažnou poruchou ledvinové funkce v důsledku vaskulární a/nebo analgetické nefropatie neovlivnilo glomerulární filtraci a tubulární transport vody. Na základě našich nálezů lze předpokládat, že prostanoidy odvozené od COX-2 jsou schopny u těchto nemocných zvyšovat tubulární transport sodíku, pravděpodobně v distálním úseku nefronu.

Zkratky

C_{in}	– clearance inulinu
COX-2	– cyklooxygenáza 2
C_{Kr}	– clearance kreatininu
$C_{\text{H}_2\text{O}}/C_{\text{in}}$	– frakční exkrece bezsolutové vody
FE	– frakční exkrece
FE_{Na}	– frakční exkrece natria
FE_{K}	– frakční exkrece kaliumu
FE_{Cl}	– frakční exkrece chloridů
FE_{OSM}	– frakční exkrece osmoticky aktivních látek
$\text{FE}_{\text{H}_2\text{O}}$	– frakční exkrece vody
GFR	– glomerulární filtrace
NSA	– nesteroidní antirevmatika
OSM	– osmoticky aktivní látky
P_{aldo}	– plazmatická koncentrace aldosteronu
PGE_2	– prostaglandin E_2
$\text{PGF}_{2\alpha}$	– prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$
P_{OSM}	– plazmatická koncentrace osmoticky aktivních látek
PRA	– plazmatická reninová aktivita
S_{cyst}	– plazmatická koncentrace cystatinu C

S_{Kr}	– sérová koncentrace kreatininu
S_{UREA}	– sérová koncentrace urey
$U_{PGE_2 V}$	– močové vylučování prostaglandinu E_2
$U_{PGF_{2\alpha} V}$	– močové vylučování prostaglandinu $F_{2\alpha}$
U_{OSM}	– močová koncentrace osmoticky aktivních látek
UV	– močové vylučování za časovou jednotku
VS	– versus

LITERATURA

1. **Ichihara, A., Imig, J. D., Isocho, E. W., Navar, L. G.:** Cyclooxygenase-2 participates on tubular flow-dependent afferent arteriolar tone: Interaction with neuronal NOS. *Am. J. Physiol.*, 1998, 275, s. F605 až F612.
2. **Ichihara, A., Imig, J. D., Navar, L. G.:** Cyclooxygenase-2 modulates afferent arteriolar response to increases on pressure. *Hypertension*, 1999, 34, s. 843-847.
3. **Cheng, H. F., Wang, J. L., Harris, R. C.:** Nitric oxide upregulates cyclooxygenase-2 expression in cTALH. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000, 279, s. F122-F128.
4. **Harding, P., Sigmon, D. H., Alfie, M. E. et al.:** Cyclooxygenase-2 inhibition mediates increased renal rennin content by low-sodium diet. *Hypertension*, 1999, 29, s. 297-302.
5. **Wang, J. L., Cheng, H. F., Harris, R. C.:** Cyclooxygenase-2 inhibition decreases rennin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. *Hypertension*, 1999, 34, s. 96-101.
6. **Cheng, H. F., Wang, J. L., Zhang, M. Z. et al.:** Genetic deletion of cyclooxygenase-2 prevents increased rennin expression in response to ACE inhibition. *Am. J. Physiol.*, 2001, 280, s. F449-F450.
7. **Yang, T., Singh, I., Pham, H. et al.:** Regulation of cyclooxygenase expression in the kidney by dietary salt intake. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274, s. F481-F489.
8. **Yang, T., Schnermann, J. B., Briggs, J. P.:** Regulation of cyclooxygenase-2 expression in renal medullar tonicity *in vivo* and *in vitro*. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 1999, 277, s. F1-F9.
9. **Hao, C. M., Koemhoff, M., Guan, Y. et al.:** Selective targeting of cyclooxygenase-2 reveals its role on renal medullary interstitial cell survival. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, s. F352-F359.
10. **Möckel, G. W., Zhang, L., Fogo, A. B. et al.:** COX2 activity promotes organic osmolyte accumulation and adaptation of renal medullary interstitial cells to hypertonic stress. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, s. 19352-19358.
11. **Swan, S. K., Rudy, D. W., Lasseter, K. C. et al.:** Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 133, s. 1-9.
12. **Woywodt, A., Schwarz, A., Mengel, M. et al.:** Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, s. 2133-2135.
13. **Ahmad, S. R., Kortepeter, C., Brinker, A. et al.:** Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Safety*, 2002, 25, s. 537-544.
14. **Morales, E., Mucksavage, J. J.:** Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated renal failure: Case report with rofecoxib and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2002, 22, s.1317-1321.
15. **Sural, S., Sharma, R. K., Gupta, A. et al.:** Acute renal failure associated with liver disease in India: etiology and outcome. *Ren. Fail.*, 2000, 22, s. 623-634.
16. **Wolf, G., Porth, J., Stahl, R. A. K.:** Acute renal failure associated with rofecoxib. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 133, s. 394.
17. **Niccoli, L., Bellino, S., Cantini, F.:** Renal tolerability of three commonly employed non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with osteoarthritis. *Clin. Experiment. Rheumatol.*, 2002, 20, s. 201-207.
18. **Catella-Lawson, F., McAdam, B., Morrison, B. W. et al.:** Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 289, s. 735-741.
19. **Whelton, A., Schulman, G., Wallemark, C. et al.:** Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, s. 1465-1470.
20. **Dilger, K., Herrlinger, C., Peters, J. et al.:** Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 42, s. 985-994.
21. **Schwartz, J. I., Vandormael, K., Malice, M. P. et al.:** Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clin. Pharmacol. Therapeutics.*, 2002, 72, s. 50-61.
22. **Zhang, F., Warskulat, U., Wettstein, M. et al.:** Hyperosmolality stimulates prostaglandin synthesis and cyclooxygenase-2 expression in activated rat liver macrophages. *Biochem. J.*, 1995, 312, s.135-143.
23. **Muscara, M. N., Vergnolle, N., Lovren, F. et al.:** Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib elevates blood pressure and promotes leukocyte adherence. *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 129, s. 1423 až 1430.
24. **Rossat, J., Maillard, M., Nussberger, J. et al.:** Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999, 66, s. 76-84.
25. **Swendsen, K. B., Bech, J. N., Sorensen, T. B., Pedersen, E. B.:** A comparison of the effects of etodolac and ibuprofen on renal haemodynamics, tubular function, renin, vasopressin and urinary excretion of albumin and alpha-glutathione-S-transferase in healthy subjects: a placebo-controlled study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 56, s. 383-388.
26. **Castrop, H., Vitzthum, H., Schumacher, K. et al.:** Low tonicity mediates a downregulation of cyclooxygenase-1 expression by furosemide in the renal papilla. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13, s. 1136 až 1144.
27. **Wright, J. M.:** The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *JAMA*, 2002, 167, s. 1131-1137.
28. **Kammerl, M. C., Nüsing, R. M., Schweda, F. et al.:** Low sodium and furosemid-induced stimulation of the rennin system in man is mediated by cyclooxygenase 2. *Clin. Pharmacol. Therapeutics.*, 2001, 70, s. 486-474.

Homeostáza epidermis – dermis

Již několik desetiletí je známa existence velice aktivních kmenových buněk v epidermis, žijících v kombinované aktivitě se značným množstvím krátce žijících progenitorových buněk. Na homeostatické rovnováze závisí obnova epidermis, hojení ran a průběh kožních chorob, zejména v kožní karcinogenezi.

Bádání posledních let však přináší hojnější poznání do těchto málo objasněných vztahů, dokonce i zcela fundamentálních procesů biolo-

gických, zejména v epidermis. Závislost epidermálních kmenových buněk na faktorech biologického mikroprostředí nutně směřuje k osvětlení jednotlivých buněčných a biochemických aktérů, které jsou schopné indukovat jejich aktivitu. Zejména dermis je zcela nedostatečně probádaný zdroj informací, který je pravděpodobně klíčem k pochopení cest obnovy kmenových buněk epidermis i jejich diferenciaci a také cestou k poznání jedinečné komunikační schopnosti s epidermis. Regulační činnost kmenových buněk epidermis kontroluje sousední bazální

i suprabazální buňky a např. polarizační geny, jako jsou *Dlg* a *Scribbled*, mohou být klíčovými regulátory homeostatické obnovy epidermis, zejména v okamžicích ohrožení, jakým je karcinom nebo zranění.

Literatura:

Pritinder Kaur: Interfollicular Epidermal Stem Cells: Identification, Challenges, Potential. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126, s. 1450-1458.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Možnosti vyšetření funkčního stavu pohybového systému pacientů s chronickým selháním ledvin

Mahrová A., Bunc V., ¹Fischerová H.*Laboratoř sportovní motoriky, Fakulta tělesné výchovy a sportu UK, Praha*¹*Hemodialyzační středisko Dialcorp, s.r.o., Praha*

ABSTRAKT

Východisko. Chronické selhání ledvin je onemocněním, při kterém v organismu dochází k řadě složitých metabolických a humorálních změn, které vedou ke vzniku přidružených komplikací a v zásadě mění činnost všech orgánových systémů. Pacienti dlouhodobě léčení dialýzou mají sníženou toleranci fyzické zátěže, sníženou svalovou sílu a kloubní pohyblivost, poruchy koordinace a svalové dysbalance. Zahraniční studie dokládají, že vhodně zvolené pohybové aktivity mohou přispět k prevenci poruch a ke zlepšení celkového stavu těchto jedinců. Nezbytnou součástí každého pohybového programu jsou vhodně zvolené motorické testy (1, 2, 3, 4, 5, 6 a 7). Cílem studie bylo vybrat vhodnou baterii motorických testů se zaměřením na hodnocení těch složek motorické výkonnosti, které jsou nezbytné k udržení soběstačnosti a k vykonávání běžných denních činností.

Metody a výsledky. Testovali jsme smíšenou skupinu 23 pacientů. Pro hodnocení funkčního stavu jsme vybrali baterii motorických testů „Senior Fitness Test Manual“ (8), která hodnotí tyto složky motorické výkonnosti: svalovou sílu, kloubní pohyblivost, fyzickou zdatnost, dynamickou stabilitu, pohybovou koordinaci apod. Výsledky jsme porovnali s populační normou uvedenou v manuálu testů. Výkony pacientů se pohybovaly převážně v pásmu podprůměrných a rizikových hodnot – v testech, které jsou náročné na svalovou sílu dolních končetin a k provedení vyžadují určitou úroveň fyzické zdatnosti. Průměrné a nadprůměrné výkony jsme zaznamenali u pacientů, kteří v pohybové anamnéze udávali předchozí pohybovou zkušenost a provozovali sportovní aktivity i po nástupu do pravidelného dialyzačního léčení.

Závěr. Na základě vyhodnocení výsledků, považujeme zvolenou testovou baterii za vhodnou pro běžné použití u všech věkových kategorií dialyzovaných pacientů.

Klíčová slova: chronické selhání ledvin, motorické testy, funkční stav pohybového systému, soběstačnost.

ABSTRACT

Mahrová A., Bunc V., Fischerová H.: Motor Skills Testing in Patients with Chronic Renal Failure

Background. During chronic renal failure, number of complex metabolic and endocrinal changes in organism can develop, which in consequence lead to an inception of associate complications and in principle change the activity of all organ systems. Functional capacity of the chronically dialysed patients is limited, muscle strength is decreased, joint mobility is limited and the muscular imbalance is frequently found. According to the recent literature, an acceptable choice of exercise activity could contribute to prevention of disturbances and improve the patient's status. An essential part of each exercise program for these patients is an acceptable motor tests battery (1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7). The aim of our study was to choose an acceptable motor tests battery, which should target such components of motor performance, whose certain rate is necessary for self-sufficiency keeping and perform activities of daily living.

Methods and Results. We observed mixed group of 23 patients. For evaluation of the functional condition we used the „Senior Fitness Test Manual“ (8), which measures these physical attributes: muscle strength, physical endurance, flexibility, agility and balance. The input results we compared with population standard specification used in the test battery. Results of the tests showed that the group of patients in comparison with the population standard specification have reached subnormal and risk performances, especially in tests requiring for its implementation muscular strength of lower extremities and physical efficiency. Normal and above normal performances we observed in patients that were physically active before and during regular dialysis treatment.

Conclusions. After the evaluation of result, we consider the selected battery of motor tests as an acceptable choice for motor skills testing in renal dialysed patients all age categories.

Key words: chronic renal failure, motor tests, functional status of the moving system, self-sufficiency.

Ma.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 782–787.

Při chronickém selhání ledvin (CHSL) dochází v organismu ke složitým metabolickým a humorálním změnám, které následně vedou ke vzniku přidružených komplikací a v zásadě mění činnost všech orgánových systémů. Velkým pokrokem při léčbě CHSL je dialyzační léčba (hemodialýza, peritoneální dialýza), avšak náhrada zaniklé funkce ledvin není vždy a po všech stránkách rovnocen-

ná s původním stavem (9). Pacienti dlouhodobě léčení hemodialýzou jsou často polymorbidní. Změněným životním režimem jsou nejčastěji poznamenány systém pohybový a kardiovaskulární (10). Kardiovaskulární komplikace (ateroskleróza, ischemická choroba srdeční, hypertenze) jsou až u 50 % hemodialyzovaných (HD) pacientů příčinou mortality (11).

Nezávisle na typu ledvinného onemocnění se snižuje tolerance fyzické zátěže HD pacientů kontinuálně s progresí CHSL (11). Deligiannis (11) a Kouidi (2) uvádí, že jedinci s CHSL mají až o polovinu nižší maximální spotřebu kyslíku než populace nedialyzovaných, preferující sedavý způsob života. Snižovaná pohybová aktivita je doprovázena funkčními poruchami pohybového systému, s nimi souvisí omezený rozsah kloubní pohyblivosti, svalová zkrácení, zmenšení svalové síly a zhoršení svalové vytrvalosti, poruchy stability, změny stereotypu chůze a poruchy pohybové koordinace (12, 13). Dalšími komplikacemi, se kterými se můžeme u dialyzovaných pacientů setkat, jsou: anémie, poruchy glukózové tolerance (diabetes mellitus), poruchy metabolismu lipidů, proteinů, uremická myopatie a neuropatie, malnutrice, periferní polyneuropatie, periferní cévní postižení, imunodeficience, apod. (14, 15).

Všechny tyto komplikace jsou limitujícími faktory fyzické zdatnosti a práce schopnosti pacienta s CHSL a v mnoha případech zhoršují prognózu onemocnění a kvalitu života (QL) (16). Závažným důsledkem vlastního onemocnění, léčby a souvisejících komplikací je pacientova limitace v sociální oblasti, a to formou omezeného výběru možností aktivního životního stylu. Následuje postupná ztráta soběstačnosti a sebeobsluhy.

I přes rozmanitost příčin vedoucích k omezení pohybové aktivity HD jedinců, se domníváme, že tato výše uvedená omezení lze v pozitivním směru ovlivnit pomocí pravidelné pohybové aktivity. Ze zahraničních publikací vyplývá, že možné rezervy pro zlepšení celkového stavu pacienta v pravidelném dialyzačním léčení (PDL) jsou zahrnuty právě v pravidelně prováděných pohybových aktivitách. Nezbytnou součástí volby pohybové aktivity, jejího objemu a bezpečné intenzity je výběr vhodných testů či metod hodnotících aktuální funkční stav pohybového a kardiopulmonálního systému vybraného jedince. Vzhledem k polymorbiditě pacientů s CHSL a k jejich širokému věkovému rozmezí bylo nutné se zamyslet nad

tím, jak posoudit jejich fyzickou zdatnost, tzn. které motorické testy je možné u nich použít.

Podle statistiky dialyzační léčby v České republice (17) populace dialyzovaných stárne, v roce 2004 bylo z celkového počtu HD pacientů registrováno 63 % starších 60 let, také přibývá nesoběstačných pacientů – v roce 2004 již 15 %.

Po zamýšlení nad uvedenými skutečnostmi a rozbořením náplně motorických testů, např. Unifittest (18), Eurofit-test (19) běžně užívaných pro hodnocení základních složek motorické výkonnosti (kloubní pohyblivosti, svalové síly, dynamické stability, rychlosti a výbušnosti, apod.), jsme se rozhodli použít pro naši studii vybrané testy ze Senior Fitness Test (SFT) Manual podle Rikli a Jones (8). Tato baterie testů je ve své náplni zaměřena na hodnocení těch složek motorické výkonnosti, jejichž určitá míra je nezbytná k udržení soběstačnosti, sebeobsluhy a k vykonávání běžných denních činností nejen u populace starší 60 let, ale také u dlouhodobě nemocných, často motoricky a výkonnostně omezených jedinců.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Testovali jsme smíšenou skupinu 23 pacientů (15 mužů a 8 žen; průměrný věk = 60,9±14,7 let). Pacienti byli do výzkumného souboru zařazeni na základě předchozího lékařského vyšetření a doporučení. Velká směrodatná odchylka věku odpovídá širokému věkovému rozmezí souboru (30,3–83,6 let). Z celkového počtu mužů bylo 8 mladších a 7 starších 60 let. Z celkového počtu žen byly 3 mladší a 5 starších 60 let. Vybrané charakteristiky souboru uvádíme v tabulce 1.

Pro vyhodnocení funkčního stavu sledovaného souboru jsme použili testovou baterii SFT (8). Výsledky motorických testů sledovaného souboru jsme porovnali s populační normou uvedenou v manuálu testů, tj. pro americkou populaci. S hodnocením funkčního stavu organismu HD paci-

Tab. 1. Základní matematicko-statistické charakteristiky sledovaného souboru (n=23; 15 mužů, 8 žen) – vybrané antropometrické parametry, údaje o HD léčbě a základní biochemická data (průměrné hodnoty za 3 měsíce)

Pacient	věk (roky)	hmotnost (kg)	výška (cm)	dialýza (měsíce)	frekvence (týdně)	délka 1HD (hodiny)	hemoglobin (g/l)	S-kreatinin před HD (μmol/l)	Albumin před HD (g/l)
1	66,9	85,1	175	1	3	4	107	899	31
2	54,9	62,6	170	168	3	4	75	624	35
3	44	106	176	36	3	5	103	1064	46
4	49,1	50	171	132	3	4,5	90	829	38
5	30,3	59	168	22	2	4	118	588	46
6	82,6	46,7	139	5	3	4	104	417	42
7	72,8	59,5	165	156	3	4	88	699	39
8	70,3	68	180	26	3	4	99	714	37
9	48,8	129	173	31	3	5	119	564	42
10	83,6	71	175	36	2	4	114	220	45
11	57	122,6	180	9	2	5	131	713	42
12	58,1	70	170	1,5	2	4	118	671	36
13	59,3	75	178	144	3	4,5	97	588	36
14	59,5	80	178	1,5	2	4	104	624	44
15	82,8	55	160	3,5	3	4	90	612	39
16	44,7	64,5	174	5,5	1	4	118	624	45
17	61,6	61	162	27	3	4	110	827	47
18	36,6	54	162	204	3	4	111	1082	42
19	70,3	77,8	156	3	2	4	75	739	40
20	63,5	67	163	3	3	4	115	700	46
21	81,2	66	175	39	3	4	122	724	44
22	48,9	100	179	6	2	4,5	106	641	41
23	73,3	58	168	80	3	4	127	890	37
M	60,9	73,4	169,4	49,6	2,6	4,2	106,1	698,0	40,9
S_D	14,7	21,5	9,3	62,3	0,6	0,4	15,1	187,4	4,3

M – průměr, S_D – směrodatná odchylka, HD – hemodialýza

entů úzce souvisí hodnocení úrovně pohybových aktivit. Úroveň pohybových aktivit (PA) jsme hodnotili formou řízené ankety (rozhovor) se zaměřením na tyto oblasti: pracovní anamnéza, celková PA před zahájením PDL a celková PA během PDL. Pod pojem celková PA jsme zahrnuli veškerou denní PA, tj. sebeobsluhu, soběstačnost a sportovní aktivity. Tato anketa byla použita jako doplněk hodnocení funkčního stavu se zaměřením na zachycení možného negativního vlivu CHSL a jeho přidružených komplikací na provádění pravidelných pohybových aktivit, a to ve smyslu omezení. Možná omezení byla myšlena především v oblasti běžných denních aktivit – soběstačnost a sebeobsluha, v oblasti pracovní a pohybové anamnézy. Pro zjištění současné pohybové aktivity byly použity otázky zpracované Máčkem a Vávrou (20) pro normy tělesné zdatnosti zdravé populace.

Senior Fitness Test

SFT byl sestaven pro posouzení pohybové zdatnosti populace seniorů (60–90 let). Tato testová baterie nevyžaduje náročné technické vybavení a lze ji použít v terénních podmínkách. Obsahuje soubor testů, které hodnotí úroveň motorické a fyzické výkonnosti seniorů, jejichž určitá úroveň je nezbytná pro vykonávání běžných denních aktivit a k zachování soběstačnosti. Podle autorek testu (8) je tzv. „funkční fitness“ taková úroveň fyzické zdatnosti, která umožňuje seniorům vykonávat běžné denní aktivity bez potřeby pomoci jiné osoby, tj. soběstačnost a sebeobsluha. SFT zahrnuje testování svalové síly, kloubní pohyblivosti, aerobní zdatnosti horní i dolní poloviny těla, výbušnosti a rovnováhy.

Charakteristika vybraných testů

1. **Sed-stoj** – cílem je stanovit svalovou sílu dolní poloviny těla; výsledek testu je charakterizován počtem jednotek sed-stoj za 30 sekund. Funkčně se jedná o testování svalové síly dolních končetin nezbytné k vstávání z křesla, vystupování a nastupování do prostředků městské hromadné dopravy apod.

2. **Flexe v lokti** – cílem je stanovit svalovou sílu horních končetin; výsledek testu je charakterizován počtem jednotek flexe v loketním kloubu s činkou 2 kg pro ženy a 3 kg pro muže za 30 sekund.

3. **Step test 2 minuty** – jedná se o modifikaci 6minutového chodeckého testu; test koreluje se zátěžovým testem na běhacím pásu, který byl modifikován podle Balkeho (21) a odpovídá 85 % VO_{2max} (22).

4. **Hloubka předklonu v sedě** – cílem je stanovit míru flexibility dolní poloviny těla, zejména míru zkrácení svalstva zadní strany stehen. Neomezená pohyblivost dolní poloviny těla (zejména v kyčelních kloubech) a svalová symetrie svalstva dolních končetin je nezbytná k zajištění správného držení těla, k prevenci svalových zranění, funkčních bolestí páteře, v redukci rizika pádu apod. (8).

5. **Zapažení** – cílem je stanovit míru flexibility horní poloviny těla, zejména míru pohyblivosti ramenních kloubů, která je důležitá pro funkčnost ramenního pletence.

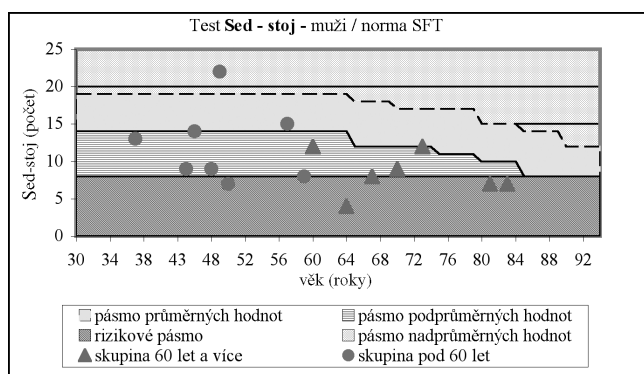
6. **Up and Go na 8 stop** (2, 44 metry) – cílem je stanovit výbušnost a dynamickou stabilitu, tj. pohybové vlastnosti, které jsou nezbytné pro okamžitou náhlou reakci v běžném denním životě.

Při interpretaci výsledků a porovnání s populační normou se řídíme vzorem podle SFT Manual (8). Výsledky jednotlivých testů uvádíme zvlášť pro muže a ženy. Graficky znázorňujeme zařazení individuálních hodnot do jednotlivých pásem podle populačních norem – pásmo nadprůměrných, průměrných, podprůměrných a rizikových hodnot. Jako rizikové výkony jsou podle SFT považovány ty, jejichž hodnota nestačí k provádění běžných denních činností včetně zajištění sebeobsluhy a je zde nebezpečí progredujícího poklesu výkonnosti. Značkami odlišujeme pacienty mladší 60 let (kolečko) a starší 60 let (trojúhelník).

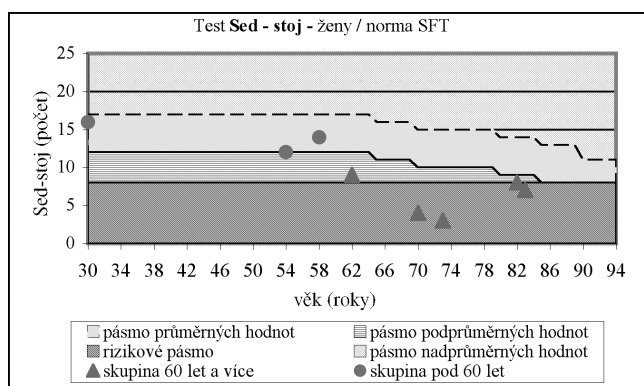
VÝSLEDKY

Test Sed - stoj: V grafech 1 a 2 lze sledovat, že úroveň většiny výkonů mužů i žen obou věkových skupin byla podprůměrná a riziková a ukázalo se, že svalová síla dolních končetin je v porovnání s normou SFT zmenšená.

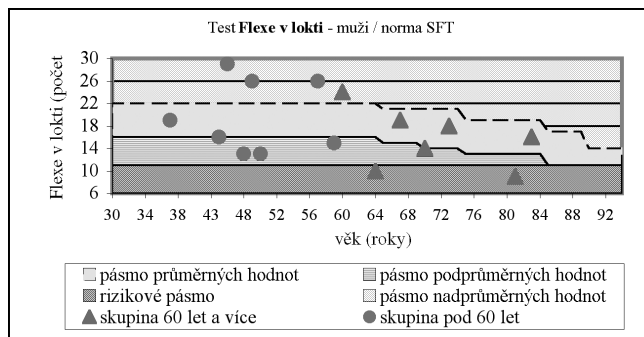
Test Flexe v lokti: V grafech 3 a 4 je znázorněno, že úroveň většiny výkonů mužů obou věkových skupin byla nadprůměrná a průměrná. Úroveň výkonů žen mladších 60 let byla nadprůměrná a průměrná, u žen starších 60 let jsme zaznamenali podprůměrné



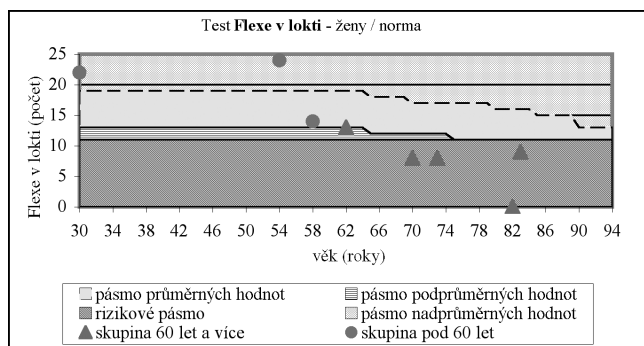
Graf 1. Individuální hodnoty výkonů mužů v testu Sed-stoj a jejich zařazení do hodnotících pásem



Graf 2. Individuální hodnoty výkonů žen v testu Sed-stoj a jejich zařazení do hodnotících pásem

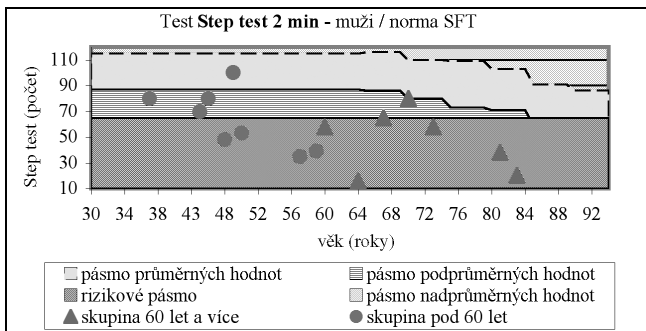


Graf 3. Individuální hodnoty výkonů mužů v testu Flexe v lokti a jejich zařazení do hodnotících pásem

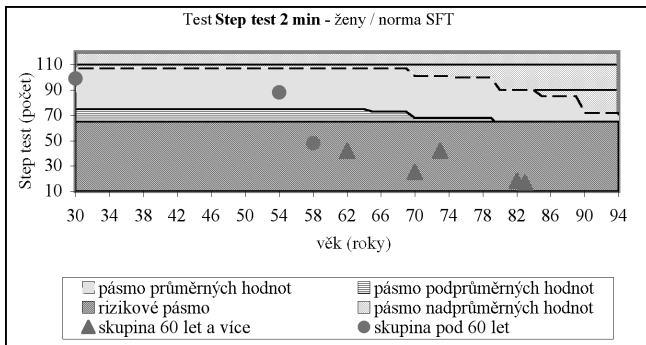


Graf 4. Individuální hodnoty výkonů žen v testu Flexe v lokti a jejich zařazení do hodnotících pásem

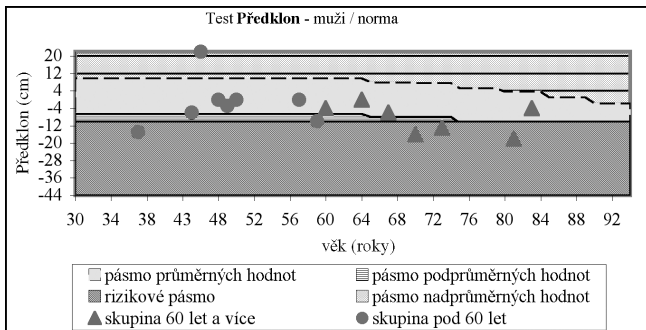
a rizikové hodnoty. Ukázalo se, že svalová síla horních končetin, v porovnání s normou SFT, není zmenšená v takové míře jako u končetin dolních.



Graf 5. Individuální hodnoty výkonů mužů v testu Step test 2 minuty a jejich zařazení do hodnotících pásem



Graf 6. Individuální hodnoty výkonů žen v testu Step test 2 minuty a jejich zařazení do hodnotících pásem



Graf 7. Individuální hodnoty výkonů mužů v testu Hloubka předklonu v sedě a jejich zařazení do hodnotících pásem

Test Step test 2 minuty: V grafech 5 a 6 je znázorněno, že úroveň většiny výkonů mužů i žen obou věkových skupin byla podprůměrná a riziková a ukázalo se nejen, že svalová síla dolních končetin je v porovnání s normou SFT zmenšená, ale je snižena také fyzická výkonnost testovaných jedinců.

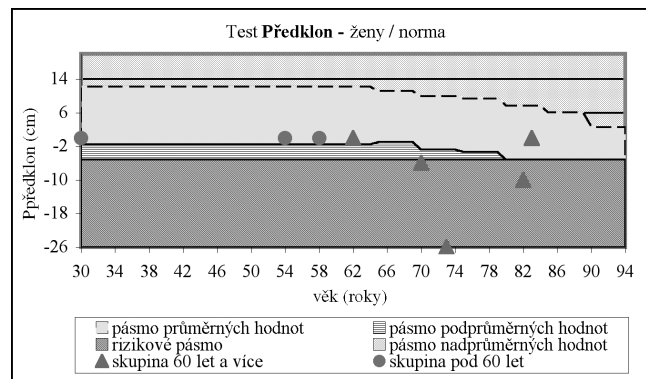
Test Hloubka předklonu v sedě: V grafech 7 a 8 je vidět, že muži obou věkových skupin podali převážně průměrné výkony. Výkony žen obou věkových skupin byly průměrné a rizikové.

Test Zapažení: Grafické znázornění individuálních výkonů v grafech 9 a 10 ukazuje, že úroveň většiny výkonů mužů a žen obou věkových skupin byla průměrná.

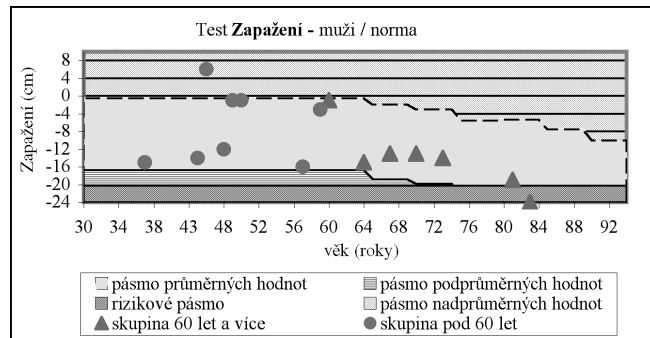
Test Up and Go na 8 stop: Znázornění individuálních výkonů v grafech 11 a 12 ukazuje, že úroveň většiny výkonů mužů i žen obou věkových skupin v tomto testu byla podprůměrná a riziková. Výsledky tohoto testu nám potvrdily nejen zmenšenou svalovou sílu dolních končetin, ale také sníženou výbušnost a porušenou dynamickou stabilitu testovaných jedinců.

Výsledky ankety pohybové anamnézy

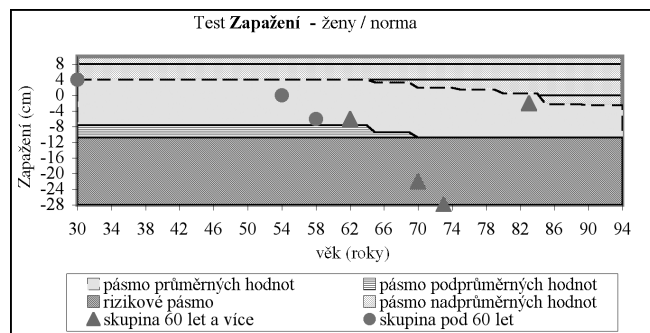
Z výsledků ankety, která zahrnovala otázky týkající se pracov-



Graf 8. Individuální hodnoty výkonů žen v testu Hloubka předklonu v sedě a jejich zařazení do hodnotících pásem

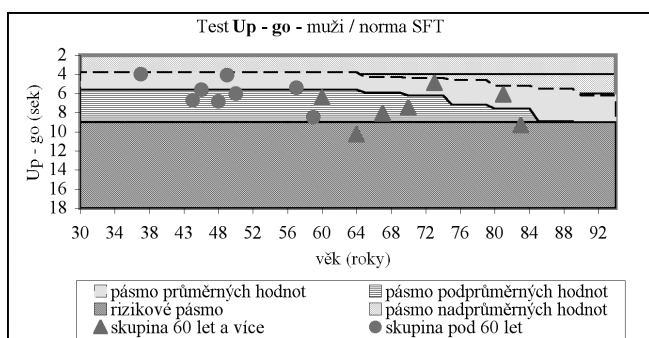


Graf 9. Individuální hodnoty výkonů mužů v testu Zapažení a jejich zařazení do hodnotících pásem

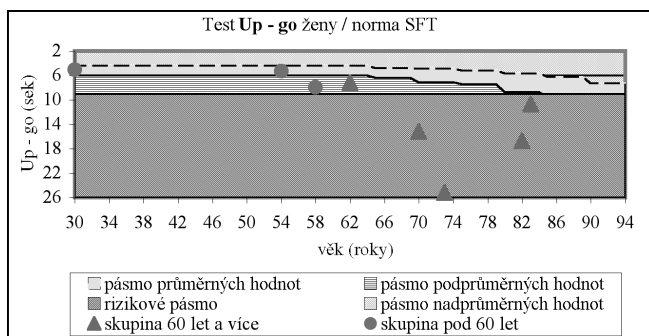


Graf 10. Individuální hodnoty výkonů žen v testu Zapažení a jejich zařazení do hodnotících pásem

ní anamnézy, vyplývá: 51 % pacientů sledovaného souboru je ve starobním důchodu, což odpovídá tvrzení, že v dialyzačních střediscích České republiky převažují pacienti starší 60 let; na plný úvazek pracují 4 %; na částečný úvazek 7 %; vůbec nepracují 4 %. Plný invalidní důchod pobírá 30 % sledovaných pacientů, částečný invalidní důchod mají 4 %. Pokud pacienti pracují, jedná se většinou o práci velmi lehkou, fyzicky nenáročnou. K hodnocení ankety pohybové anamnézy můžeme souhrnně říci, že po zahájení PDL jsme u HD pacientů pozorovali snížení úrovně celkové pohybové aktivity. Sami HD jedinci si byli vědomi faktu, že jejich pohybová aktivita je v určité míře limitována progresí CHSL a časovou náročností pravidelných dialyzačních procedur. Jednou z otázek ankety pohybové anamnézy bylo, zda nástup do PDL ovlivnil míru jejich pohybové aktivity. Kladně odpovědělo 72 % a záporně 28 % pacientů. Při vyhodnocení průměrné délky PDL u pacientů jsme pozorovali, že její delší návštěvnost vedla k omezení pohybových aktivit. Průměrná délka PDL u pacientů udáva-



Graf 11. Individuální hodnoty výkonů mužů v testu Up and Go 8 stop a jejich zařazení do hodnoticích pásem



Graf 12. Individuální hodnoty výkonů žen v testu Up and Go 8 stop a jejich zařazení do hodnoticích pásem

jičích toto omezení byla 40,4 měsíce. Pacienti, kteří neudávali omezení pohybových aktivit, byli v PDL zařazení v průměru 8,1 měsíce. Podobné výsledky jsme zaznamenali v souvislosti s mírou sportovní aktivity (SA) před a během PDL. Před zahájením PDL se SA na závodní úrovni nevěnoval nikdo, pravidelné rekreační 8 %, rekreační příležitostně 56 % a 36 % bylo nesportujících. Po nástupu do PDL se nikdo ze sledovaných jedinců nevěnoval SA na závodní a pravidelné rekreační úrovni. Počet jedinců věnujících se rekreační občasně SA se snížil na 24 % a zbylých 76 % se nevěnovalo žádné SA. Jak můžeme z výsledků anket pohybové anamnézy sledovat, délka absolvování PDL má určitý vliv na míru provádění pohybových a sportovních aktivit HD pacientů. Dalšími faktory ovlivňujícími PA je náročnost vlastní PDL a přibývajících komplikací CHSL.

DISKUZE

Shrme-li individuální výsledky výkonů v testech SFT, můžeme říct, že podprůměrné a rizikové hodnoty výkonů byly dosaženy v testech vyžadujících k provedení přiměřenou svalovou sílu dolních končetin a fyzickou zdatnost. Podprůměrné, průměrné a nadprůměrné výkony jsme zaznamenali v testech vyžadujících svalovou sílu horních končetin a kloubní pohyblivost kyčelních a ramenních kloubů. Ukázalo se, že omezená flexibilita horní a dolní poloviny těla není v takovém rozsahu, jak bychom mohli předpokládat u chronicky nemocných jedinců preferujících sníženou pohybovou aktivitu a trpících přidruženými komplikacemi vlastního onemocnění a léčby. Výkony patřící do průměrného nebo nadprůměrného pásma jsme většinou zaznamenali u pacientů, kteří v aktuální pohybové anamnéze udávali předchozí pohybovou zkušenost a provozovali pohybové a sportovní aktivity i po nástupu do PDL. Vybrané literární rešerše (5–7, 11, 23–25) potvrzují, že pacienti s CHSL mají v důsledku vlastního onemocnění

a komplikací, které s sebou dlouhodobé dialyzační léčení přináší, sníženou toleranci fyzické zátěže na cca 50 % populačních norem a sníženou svalovou sílu s následnou preferencí hypokinézy. V případě, že nedojde ke kompenzaci určitého objemu pohybové aktivity, která je nezbytná pro provádění každodenních činností, dochází k prohlubování hypokinézy, zhoršování celkové fyzické kondice a nárůstu závislosti na pomoci jiných osob. Námí získané výsledky testů SFT - Sed - stoj, Step test 2 minuty a Up and Go 8 stop potvrzují, že snížená svalová síla a rychle nastupující svalová únava při fyzické zátěži je u HD pacientů soustředěna převážně do oblasti dolních končetin, kde může dojít až k 50–70 % úbytku svalové hmoty. Zde je také svalová únava zaznamenána nejdříve (26, 27). Naskytá se zde otázka, zda snížená svalová síla dolních končetin nesouvisí s poruchou metabolismu vitamínu D či polyneuropatií? V tabulce 1 dokládáme základní biochemická data, která svědčí o adekvátnosti dialyzační léčby pacientů. Při zjištění svalové slabosti dolních končetin a při hledání příčin, musíme brát v úvahu jak faktor metabolický (polyneuropatie), tak faktor motorický (hypokinéza). Dialyzovaný jedinec stráví 600–1000 hodin (4–6 týdnů) ročně inaktivně v leže nebo polosedě během HD procedury (4), kterou navštěvuje ve většině případů třikrát týdně na 4–5 hodin. Z pohybové aktivity jsou jako první vyřazovány dolní končetiny, transport pacienta se uskutečňuje převážně prostřednictvím sanitky nebo auta. Naopak horní končetiny jsou stále používány k sebeobsluze. Uvádí se, že následkem hypokinézy mají 30letí HD pacienti sníženou pracovní kapacitu na 75 %, 30 až 60letí na 57 % a 60letí a starší až na 40 % populačních norem zdravých jedinců (4). Pro diagnostiku polyneuropatie je třeba použít diagnostické metody k tomu určené. Ve studii jsme se tímto problémem nezabývali a v budoucnu to může být námět dalšího výzkumu. Jelikož věkové rozmezí sledovaného souboru bylo široké a z celkového počtu 23 pacientů bylo 11 mladších 60 let, dalo by se předpokládat, že výkony v pásmech nadprůměrných a průměrných hodnot budou dosahovat především pacienti mladší 60 let. Z výsledků testů jsme zjistili, že tomu tak není. U pacientů mladších 60 let jsme v mnoha případech zaznamenali výkony v pásmech podprůměrných a rizikových hodnot. Většinou se jednalo o pacienty bez předchozí pohybové zkušenosti, již dlouhodobě dialyzované a trpící přidruženými onemocněními, která mohou komplikovat pravidelné provádění pohybových aktivit (hypertenze, chronická ICHS, anémie, diabetes mellitus). Porovnání výsledků úrovně pohybových aktivit před nástupem do PDL a během ní potvrzuje, že k omezení míry pohybových aktivit a následně ke zhoršení fyzické výkonnosti dochází u HD pacientů kontinuálně s progresí onemocnění a s délkou PDL. Délka PDL a její náročnost úzce souvisí se sníženou pohybovou aktivitou HD jedinců a jejich preferencí sedavého způsobu života.

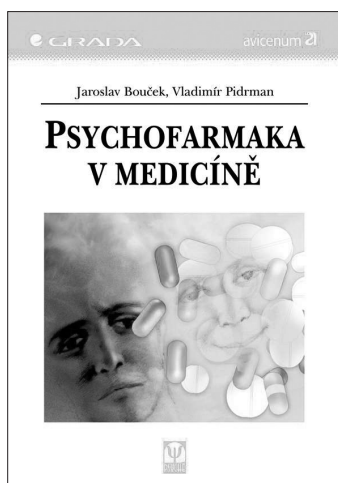
Prioritním cílem pohybových programů pro dialyzované jedince by mělo být zaměření na ty prvky, které vedou k udržení nebo zlepšení jejich fyzické kondice, a tím následně k zachování celkové soběstačnosti a nezávislosti na druhých lidech, podporují návrat do společnosti, zejména u starší populace pacientů, u jedinců produktivního věku případně znovu začlenění do pracovního procesu, a umožnění žít na stejné úrovni jako zdravý člověk. Nezávislost na pomoci druhých osob je žádoucí u všech jedinců. U starších a nemocných jedinců by jejich funkční nezávislost měla být podporována těmi formami pohybových aktivit, které by měly být zaměřeny především na tyto složky motorické výkonnosti: kloubní pohyblivost, svalovou sílu, hbitost (zahrnující pohybovou obratnost a pohybovou koordinaci), dynamickou stabilitu a kardiopulsační vytrvalost. Na základě bezpečného průběhu testování a vyhodnocení výsledků SFT doporučujeme zvolenou testovou baterii jako vhodnou pro stanovení funkčního stavu pohybového a kardiopulsačního systému dialyzovaných pacientů všech věkových kategorií.

Zkratky

CRF	– chronic renal failure
HD	– hemodialyzovaný, hemodialýza
CHSL	– chronické selhání ledvin
ICHS	– ischemická choroba srdeční
PA	– pohybová aktivita
PDL	– pravidelné dialyzační léčení
QL	– kvalita života (quality of the life)
SA	– sportovní aktivita
SFT	– Senior Fitness Test
VO _{2max}	– maximální spotřeba kyslíku

LITERATURA

- Painter, P. et al.:** Physical functioning and health-related quality of life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000, 35, s. 482-492.
- Kouidi, E.:** Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med.*, 2001, 31, s. 651-665.
- Miller, B. W. et al.:** Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, 39, s. 828-833.
- Daul, A. E. et al.:** Exercise during hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, 2004, 61 (Suppl. 1), s. 26-30.
- Fuhrmann, I. et al.:** Principles of exercising in patients with chronic kidney disease, on dialysis and for kidney transplant recipients. *Clin. Nephrol.*, 2004, 61 (Suppl. 1), s. 14-25.
- Kouidi, E. et al.:** Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. *Clin. Nephrol.*, 2004, 61 (Suppl. 1), s. 31-38.
- Parsons, T. L. et al.:** The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients. *Clin. Nephrol.*, 2004, 4, s. 261-274.
- Rikli, R. E., Jones, C. J.:** Senior Fitness Test Manual. Champaign, IL, Human Kinetics, 2001, 161 s.
- Sulková, S. et al.:** Hemodialýza. Praha, Maxdorf, 2000, 693 s.
- Sotorník, I.:** Kostní choroba při nezvratném selhání ledvin. Praha, Scientia Medica, 1994, 132 s.
- Deligiannis, A. et al.:** Cardiac response to physical training in hemodialysis patients: an echokardiographic study at rest and during exercise. *Int. J. Cardiol.*, 1999, 70, s. 253-266.
- Mercer, T. H. et al.:** Nutritional status, functional capacity and exercise rehabilitation in end-stage renal disease. *Clin. Nephrol.*, 2004, 61 (Suppl. 1), s. 54-59.
- Tawney, K. W. et al.:** The life readiness program: A physical rehabilitation program for patients on hemodialysis. *American Journal of Kidney Disease*, 2000, 36 (3), s. 581-591.
- Colangelo, R. M. et al.:** The role of exercise in rehabilitation for patients with end-stage renal disease. *Rehabil. Nurs.*, 1997, 22, s. 288-292, 302.
- Teplan, V.:** Metabolismus a ledviny. Praha, Grada Publishing, 2000, 412 s.
- Schúck, O. et al.:** Klinická nefrologie. Praha, Medprint, 1995, 406 s.
- Lachmanová, J.:** Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice pro rok 2004. Praha, Česká nefrologická společnost, 2005.
- Měkota, K., Kovář, R.:** UNIFITTEST (6-60): tests and norms of motor performance and physical fitness in youth and in adult age. Olomouc, Univerzita Palackého, 1995, 108 s.
- Kolektiv autorů:** Eurofit pro dospělé: Hodnocení zdravotních komponent tělesné zdatnosti. Praha, Karolinum, 1997, 59 s.
- Máček, M., Vávra, J.:** Fyziologie a patofyziologie tělesné zátěže. Praha, Avicenum, 1988, 195 s.
- American college of sports medicine:** Guidelines for exercise testing and prescription. 4th edition. Philadelphia, Lea & Febinger, 1991, 314 s.
- Johnston, J.:** Validation of a 2-minute step/in/place test relative to treadmill performance in older adults. In: Rikli, R. E., Jones, C. J.: Senior Fitness Test Manual. Champaign, IL, Human Kinetics, 2001.
- Daul, A. E. et al.:** Sport- und Bewegungstherapie für chronisch Nierenkranke. Mníchov, Dustri – Verlag, 1997, 329 s.
- Stablová, A.:** Kineziologický rozbor u dialyzovaných pacientů a stanovení hodnot aktivní tělesné hmoty před a po dialýze metodou multifrekvenční bioimpedance. Diplomová práce, UK FTVS, Praha, 1999, 79 s.
- Stehlíková, H.:** Vyšetření tělesné zdatnosti hemodialyzovaných pacientů na běhacím koberci, stanovení obsahu vody a jejího rozložení v těle pomocí MFBIA. Diplomová práce, UK FTVS, Praha, 1999, 93 s.
- Kettner-Melsheimer, A. et al.:** Physical work capacity in chronic renal disease. *Int. J. Artif. Organs.*, 1987, 10, s. 23-30.
- Lange, H.:** Adaptation und Rehabilitation unter chronisch intermittierender Dialysebehandlung und nach Nierentransplantation. Teilprojekt D4, Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1976.

**PSYCHOFARMAKA V MEDICÍNĚ**

Jaroslav Bouček, Vladimír Pidrman

Monografie určená pro postgraduální vzdělávání informuje lékařskou obec o současném stavu vývoje a dostupnosti psychofarmak u nás, o jejich léčebném využití v psychiatrii a v ostatních lékařských oborech. Je určena psychiatrům, klinickým psychologům, praktickým lékařům, internistům, neurologům a lékařům dalších odborností.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-1136-2, B5, šitá vazba, 288 stran, cena 399 Kč.

Publikaci můžete objednat na adrese: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

PŮVODNÍ PRÁCE

Ischemická choroba dolních končetin versus depresivní symptomatika a kvalita života

^{1,2}Slováček L., ³Slováčková B., ⁴Chovanec V.

¹Katedra válečného vnitřního lékařství, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

²Oddělení klinické hematologie, II. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Radiodiagnostická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

ABSTRAKT

Východisko. Studie má 3 hlavní cíle: 1. zhodnotit výskyt depresivní symptomatiky u nemocných s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK), 2. zhodnotit globální kvalitu života nemocných s ICHDK a 3. zhodnotit vliv věku a stadia ICHDK na závažnost depresivní symptomatiky a na globální kvalitu života nemocných s ICHDK. Jedná se o studii lokální, prospektivní, transverzálního charakteru. Data byla získána v průběhu roku 2006 od nemocných hospitalizovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové za účelem provedení endovaskulární intervence pomocí perkutánní transluminální angioplastiky (PTA).

Metody a výsledky. Celkový počet respondentů byl 42 (28 mužů, 14 žen). Průměrný věk všech respondentů byl 65,4 roku, věkové rozmezí bylo 45–79 let. K hodnocení výskytu depresivní symptomatiky u nemocných s ICHDK byla použita Zungova sebeposuzovací stupnice deprese. K hodnocení globální kvality života nemocných s ICHDK byla použita česká verze mezinárodního generického dotazníku European Quality of Life Questionnaire – Version EQ-5D. Statistické zpracování dat bylo provedeno analýzou rozptylu ANOVA. Statistická hodnocení ukazují, že průměrná hodnota SDS indexu (indexu depresivity) potvrzuje přítomnost známek minimální či lehké deprese u nemocných s ICHDK. Globální kvalita života nemocných s ICHDK je na nízké úrovni. Prokázali jsme statisticky velmi významný vztah mezi globální kvalitou života nemocných s ICHDK a depresí ($p < 0,001$), mezi globální kvalitou života nemocných s ICHDK a věkem ($p < 0,01$), mezi globální kvalitou života nemocných a stadiem ICHDK ($p < 0,01$), statisticky velmi významný vztah mezi depresí a věkem ($p < 0,01$) a mezi depresí a stadiem ICHDK ($p < 0,01$).

Závěry. Z výsledků je zřejmé, že existuje asociace mezi ICHDK a výskytem depresivní symptomatiky včetně jejího negativního dopadu na globální kvalitu života nemocných s ICHDK.

Klíčová slova: ischemická choroba dolních končetin, depresivní symptomatika, kvalita života.

ABSTRACT

Slováček L., Slováčková B., Chovanec V.: Peripheral Arterial Occlusive Disease versus Depression Symptoms and Quality of Life

Background. The study has three main aims: 1. it evaluates occurrence of depression symptoms in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD), 2. it evaluates global quality of life (QoL) in patients with PAOD and 3. it evaluates effect of age and stage of PAD on seriousness of depression symptoms and on the QoL in patients with PAOD. Patients and Method: the study is local, prospective and cross-sectional. It was carried out at the 2nd Internal Clinic of University Hospital in Hradec Králové. Data were obtained during the year 2006.

Methods and Results. The total number of respondents with PAOD was 42 (28 male, 14 female). The average age of all respondents with PAOD was 65.4 years and age range was 45–79 years. The evaluation of occurrence of depression symptoms in patients with PAOD was performed by means of self-assessment Zung-SDS and evaluation of QoL in patients with PAOD was performed by means of Czech version of international generic European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D Version. Statistical significance was determined by means of analysis of variance. Main The mean SDS index certifies the presence of signs of minimum or light depression in patients with PAOD. The QoL in patients with PAOD is on the low level. The above-mentioned aspects proved statistically significant dependence of QoL in patients with PAOD on depression ($p < 0,001$), on age ($p < 0,01$) and on stage of PAOD ($p < 0,01$). We proved statistically significant dependence of depression in patients with PAOD on age ($p < 0,01$) and on stage of PAOD ($p < 0,01$).

Conclusions. The results show the existence of the association between PAOD and depression symptoms with its negative effect on QoL in patients.

Key words: peripheral arterial occlusive disease, depression symptoms, quality of life.

SI.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 788–791.

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) je poměrně časté onemocnění (1, 2). Jeho prevalence je méně než 2 % u mužů mladších 50 let a zvyšuje se na 5 % u mužů nad 75 let. Ženy dosahují těchto hodnot zhruba o 10 let později. Incidence ICHDK je uváděna mezi 1,3–2,3 % (1, 3). Nejčastější příčinou ICHDK je ateroskleróza (cca v 90 %), která se v odstupu několika let trvajícího asymptomatického průběhu manifestuje zejména postižením koronárních a mozkových tepen (1, 2). Rizikové faktory vývoje aterosklerózy jsou dvojí – neovlivnitelné a ovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné faktory je řazen věk, pohlaví a genetické faktory (pozitivní rodinná anamnéza z hlediska předčasné aterosklerózy) (4). Mezi ovlivnitelné faktory jsou řazeny: hyperlipoproteinémie, kouření cigaret, arteriální hypertenze, diabetes mellitus (4). Diagnóza ICHDK se opírá o pozitivní anamnézu ve smyslu klaudikačních či klidových bolestí, klinické vyšetření s nálezem šelestů na končetinových tepnách či deficitem pulzu, pozitivní polohový test a pokles dopplerovského kotníkového poststenotického tlaku, zvýrazněný ještě po zátěži (2). U velmi krátké klaudikace a ve III. a IV. stadiu ICHDK jsou nutné zobrazovací metody, tj. duplexní sonografie a především angiografické vyšetření tepen dolních končetin. ICHDK je klasifikována dle Fontaina do 4 stadií: I – asymptomatické, II – klaudikační: IIa – klaudikační interval >200 m, IIb – klaudikační interval 50–200 m, IIc – klaudikační interval <50 m, III – klidové bolesti: IIIa – dopplerovský kotníkový poststenotický tlak >50 mmHg, IIIb – dopplerovský kotníkový tlak <50 mmHg, stadium IV – trofické defekty (nekróza): IVa – ohraničená nekróza, IVb – nekróza se šířením (2). Léčba ICHDK je zaměřena nejen na samotné postižení cév, ale i na faktory podílejících se nebo zhoršujících aterosklerotický proces (2, 3). Léčba ICHDK musí být komplexní, dlouhodobá, zaměřená na optimální revaskularizaci, odstranění klidových bolestí, prodloužení klaudikačního intervalu, k podpoře hojení končetinových defektů včetně prevence aterosklerózy a trombózy. Revaskularizační intervence při anatomicky vhodném nálezů na tepenném řečišti je dvojí: 1. endovaskulární intervence pomocí perkutánní transluminální angioplastiky (PTA), 2. angiochirurgický výkon – rekonstrukční operace (3).

Vztah mezi psychopatologií a kardiovaskulárními chorobami je prokázán zejména k typu osobnosti, emoční reaktivitě, ale i k nejzávažnějším psychopatologickým symptomům (5). Informace o psychopatologii ve vztahu k ICHDK chybí. U všech nemocných s kritickou ischemií po jednom roce asi 20 % zemře, v dalších 25 % je nutná větší amputace dolní končetiny a 55 % si uchováva obě dolní končetiny (2). Je tedy zřejmé, že u nemocných s ICHDK, zejména pak u nemocných s kritickou ischemií, lze očekávat větší incidenci psychopatologických symptomů, zejména pak úzkostné a depresivní symptomy, v porovnání s populací zdravých jedinců.

Studie má 3 hlavní cíle:

Zhodnotit výskyt depresivní symptomatiky u nemocných s ICHDK hospitalizovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Zhodnotit globální kvalitu života nemocných s ICHDK hospitalizovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Zhodnotit vliv věku a stadia ICHDK na závažnost depresivní symptomatiky a na globální kvalitu života nemocných s ICHDK hospitalizovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

TYP STUDIE, SBĚR DAT

Jedná se o studii lokální, prospektivní, transversálního charakteru. Studie se opírá o data získaná v průběhu roku 2006 (od 1. ledna 2006 do 1. června 2006) od 42 pacientů s ICHDK hospitalizovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN v Hradci Králové za účelem provedení endovaskulární intervence

pomocí PTA. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Charakteristika souboru

Celkový počet nemocných s ICHDK hospitalizovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové za účelem provedení endovaskulární intervence pomocí PTA v období od 1. ledna 2006 do 1. června 2006 byl 48. Celkový počet respondentů byl 42 (6 pacientů odmítlo dotazník vyplnit). Průměrný věk všech respondentů byl 65,4 roku, věkové rozmezí 45–79 let. Počet mužů byl 28, jejich průměrný věk byl 63,1 roku, jejich věkové rozmezí 45–75 let. Počet žen byl 14, jejich průměrný věk byl 69,9 roku, jejich věkové rozmezí 53–79 let. Zastoupení respondentů dle stadia ICHDK dle Fontaina je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1. Zastoupení respondentů dle stadia ICHDK dle Fontaina (N=42)

Stadium ICHDK dle Fontaina	počet respondentů
stadium IIa	4
stadium IIb	16
stadium IIc	9
stadium III	6
stadium IV	7

Nástroje

K hodnocení výskytu depresivní symptomatiky u nemocných s ICHDK hospitalizovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové byla použita Zungova sebehodnotovací stupnice deprese – SDS (6). SDS je určena pouze k popisu deprese ve smyslu onemocnění nálady. Slouží ke kvantitativnímu hodnocení intenzity deprese bez ohledu na její typ (6). SDS obsahuje seznam 20 položek. Každá položka odráží určitý charakteristický rys deprese. Všechny 20 položek dohromady zahrnuje příznaky deprese v jejich plné šíři. K jednotlivým položkám jsou přiřazeny 4 stupně obtíží (nikdy nebo zřídka, někdy, dosti často, velmi často nebo stále). Pacient označí ten stupeň obtíží, jenž nejlépe odpovídá stavu, který prožíval během jednoho uplynulého týdne. Hodnoty odpovědí pro každou položku jsou vyjádřeny čísly, která jsou po zaznamenání hodnot všech položek sečtena – hodnota vyjadřuje tzv. hrubé skóre. Výstupem SDS je SDS index, který je dán podílem hrubého skóre a maximálního skóre (hodnota 80) x 100. Hodnota SDS indexu vyjadřuje, „do jaké míry je pacient depresivní“ (globální klinický dojem – GCI) (6) (tab. 2).

Tab. 2. SDS index a globální klinický dojem (CGI) (9)

SDS index	globální klinický dojem (CGI)
<50	Normální, nejeví známky deprese.
50–60	Přítomny známky minimální nebo lehké deprese.
60–69	Přítomna středně silná až zcela zřetelně vyjádřená deprese.
70 a více	Přítomna těžká až extrémně těžká deprese.

K hodnocení globální kvality života u nemocných s ICHDK hospitalizovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové byla použita česká verze mezinárodního generického dotazníku European Quality of Life Questionnaire – Version EQ-5D (Euro Qol EQ-5D) (7, 8). Dotazník hodnotí 2 ukazatele kvality života, objektivní a subjektivní. Objektivní ukazatel zahrnuje 5 dimenzí kvality života: pohyblivost, sebeobsluha, obvyklá činnost, bolest, obtíže, úzkost, deprese. Ke každé otázce jsou nabídnuty tři stupně odpovědí vyjadřující stupeň obtíží (bez obtíží, mírné obtíže, těžké obtíže). Celkem vzniká 243 (3⁵) kombinací zdravotního stavu. Výstupem je

Tab. 3. Průměrné hodnoty EQ-5D skóre, EQ-5D VAS a SDS indexu (N=42)

Typ indexu	průměrná hodnota	směrodatná odchylka
EQ-5D skóre (dimenze kvality života)	65,2	13,1
EQ-5D VAS (subjektivní zdravotní stav)	61,9	14,5
SDS index (index depresivity)	54,1	9,6

Tab. 4. Průměrné hodnoty EQ-5D skóre, EQ-5D VAS a SDS indexu v závislosti na pohlaví (N=42)

Pohlaví	průměrná hodnota EQ-5D skóre	směrodatná odchylka EQ-5D skóre	průměrná hodnota EQ-5D VAS	směrodatná odchylka EQ-5D VAS	průměrná hodnota SDS indexu	směrodatná odchylka SDS indexu
muži (N=28)	61,9	11,3	63,4	15,2	52,8	9,4
ženy (N=14)	66,9	13,4	58,9	11,8	56,9	9,1

EQ-5D skóre (dimenze kvality života) nabývající hodnot 0–1 (0 – nejhorší zdravotní stav, 1 – nejlepší zdravotní stav) (8). Subjektivní ukazatel zahrnuje vizuální analogovou škálu, kde hodnota 100 – nejlepší zdravotní stav a hodnota 0 – nejhorší stav. Respondent vyznačí svůj subjektivně vnímaný zdravotní stav na stupnici tzv. termometru. Výstupem je EQ-5D VAS (subjektivní zdravotní stav) nabývající hodnot 0–100 (8).

Způsob předložení dotazníku kvality života a autoevaluační stupnice deprese

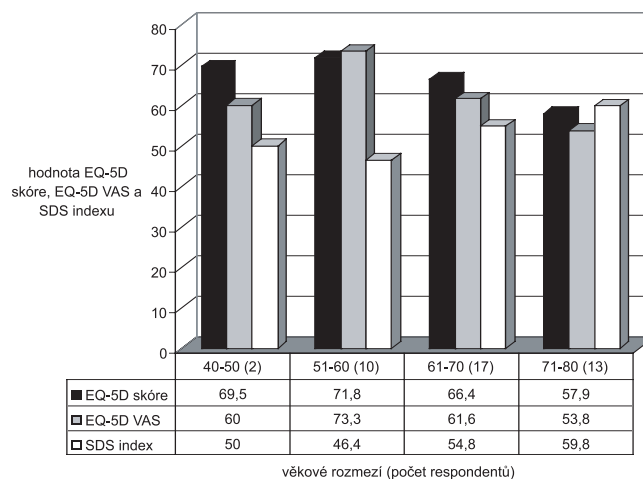
Dotazník kvality života s autoevaluační stupnicí deprese byl pacientům předložen za hospitalizace na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky FN Hradec Králové, která spočívala v provedení endovaskulární intervence pomocí PTA. Dotazník s autoevaluační stupnicí deprese byl pacientům předkládán v odstupu 1 dne po absolvování endovaskulární intervence pomocí PTA. Důvody byly praktické a etické – zátěž pacientů před obávaným výkonem, obavy z komplikací apod. Hodnotitelných dotazníků a autoevaluačních stupnic deprese bylo 100 %.

Statistická analýza dat

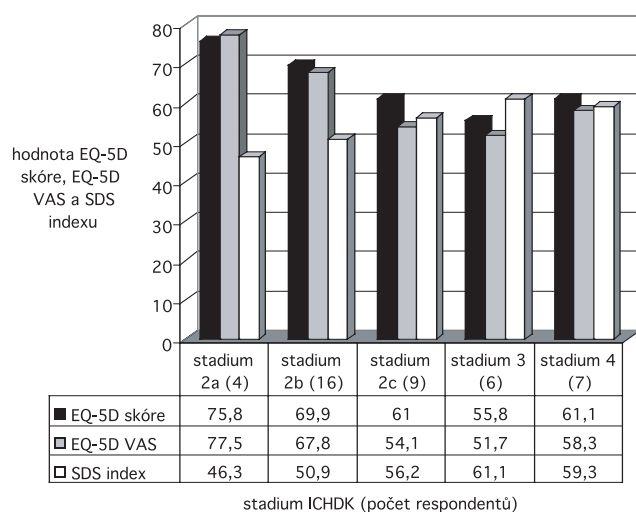
Pro celý soubor respondentů byly stanoveny základní statistické charakteristiky (průměrná hodnota, směrodatná odchylka, střední chyba průměru, minimální a maximální hodnota). Pro statistické zpracování Zungovy sebeposuzovací stupnice deprese byla použita hodnota tzv. SDS indexu, který je považován za konečný výsledek a vyjadřuje míru depresivity v rámci maximálního skóre stupnice (6). Vyhodnocení dotazníku kvality života Euro Qol EQ-5D bylo provedeno deskriptivní analýzou v souladu s metodikou European Quality of Life Group (8). Nezávisle proměnnými byly věk a stadium ICHDK, závisle proměnnými byly EQ-5D skóre (dimenze kvality života), EQ-5D VAS (subjektivní zdravotní stav) a SDS index (index depresivity). Hladina statistické významnosti byla zvolena 5 %. V textu je uváděna jako hodnota „p“. Ke komplexnímu vyhodnocení získaných dat byla použita analýza rozptylu ANOVA, software StatSoft STATISTICA Base Version 7.1.

VÝSLEDKY

Z výše uvedených faktorů jsme prokázali statisticky velmi významný vztah mezi globální kvalitou života nemocných s ICHDK (EQ-5D skóre a EQ-5D VAS) a depresí (SDS index) ($p < 0,001$), mezi globální kvalitou života nemocných s ICHDK (EQ-5D skóre a EQ-5D VAS) a věkem ($p < 0,01$), statisticky velmi významný vztah mezi globální kvalitou života nemocných s ICHDK (EQ-5D skóre a EQ-5D VAS) a stadiem ICHDK ($p < 0,01$). Prokázali jsme statisticky velmi významný vztah mezi depresí (SDS index) a věkem ($p < 0,01$), statisticky velmi významný vztah mezi depresí a stadiem ICHDK ($p < 0,01$). Průměrná hodnota EQ-5D skóre u všech respondentů byla 65,2,



věkové rozmezí (počet respondentů)

Graf 1. Porovnání průměrných hodnot EQ-5D skóre, EQ-5D VAS a SDS indexu v závislosti na věku (N=42, $p < 0,01$)

stadium ICHDK (počet respondentů)

Graf 2. Porovnání průměrných hodnot EQ-5D skóre, EQ-5D VAS a SDS indexu v závislosti na stadiu ICHDK (N=42, $p < 0,01$)

průměrná hodnota EQ-5D VAS byla 61,9 a průměrná hodnota SDS indexu (index depresivity) byla 54,1 (tab. 3). Průměrné hodnoty EQ-5D skóre, EQ-5D VAS a SDS indexu v závislosti na pohlaví uvádí tabulka 4.

Globální kvalita života nemocných s ICHDK (EQ-5D skóre a EQ-5D VAS) s přibývajícím věkem a závažnějším stadiem ICHDK signifikantně klesá (graf 1 a 2). Výskyt deprese u nemocných s ICHDK (SDS index) statisticky signifikantně narůstá s přibývajícím věkem a závažnějším stadiem ICHDK. Výskyt deprese statisticky signifikantně narůstá s nižší globální kvalitou života. Průměrné hodnoty SDS indexu ukazují větší míru depresivní symptomatiky u žen v porovnání s muži.

DISKUZE

Z výsledků naší studie vyplývají následující závěry. Průměrná hodnota Zungovy sebesozovací stupnice deprese (průměrná hodnota SDS indexu byla 54,1), potvrzuje přítomnost známek minimální či lehké deprese u nemocných s ICHDK. Průměrná hodnota dimenze kvality života (průměrná hodnota EQ-5D skóre byla 65,2) a průměrná hodnota subjektivního zdravotního stavu (průměrná hodnota EQ-5D VAS byla 61,9), potvrzují nízkou úroveň globální kvality života nemocných s ICHDK. Výskyt depresivní symptomatiky statisticky významně narůstá s přibývajícím věkem nemocných a závažnějším stadiem ICHDK. Globální kvalita života nemocných s ICHDK signifikantně klesá s přibývajícím věkem a závažnějším stadiem ICHDK. Výskyt depresivní symptomatiky statisticky signifikantně narůstá s nižší globální kvalitou života nemocných s ICHDK.

Vysvětlení k těmto výsledkům může být několik. Jedno z vysvětlení vidíme v tom, že s přibývajícím věkem narůstá počet přidružených onemocnění, přičemž klesá celková fyzická kondice odrážející se v nižší úrovni globální kvality života s větší incidencí depresivní symptomatiky. Naše tvrzení doplňuje i fakt, že nemocní s ICHDK, zejména pak s kritickou ischemií, podstupují v 60 % případů rekonstrukční operace, ve 20 % případů jiné způsoby léčebné intervence (endovaskulární intervence pomocí PTA, perkutánní aspirační trombektomie, lokální trombolýza apod.) a ve zbylých 20 % případů je nutná primární amputace dolní končetiny (2). U všech těchto nemocných s kritickou ischemií po jednom roce asi 20 % zemře, v dalších 25 % je nutná větší amputace dolní končetiny a 55 % si uchovává obě dolní končetiny (2). Z výčtu těchto léčebných a prognostických dat lze usoudit, že nemocní s ICHDK jsou nepochybně stigmatizováni svým onemocněním, a proto lze očekávat větší incidenci úzkostných a depresivních symptomů než v populaci zdravých jedinců. Svá tvrzení bychom doplnili i o další fakt, že ICHDK patří do skupiny chronických onemocnění. Existence chronického onemocnění je faktem, s nímž se musí postižený pacient vyrovnávat. Obecně je možné říci, že chronické onemocnění pacienta dostává do stresu, který musí zvládat (9). U chronicky nemocných lidí byly pozorovány určité odchylky od chování jinak zdravých lidí. Tyto odchylky se týkaly nejen prožívání této chronické nemoci změněné situace, ale i jejich sociálního života – jejich vztahu a jednání s druhými lidmi. Je možné pozorovat mnoho problémů – nejen fyzických, ale i psychických a sociálních – jak u samotného pacienta trpícího chronickým onemocněním, tak u lidí pacienta obklopujícího (9). Z dalších výsledků naší studie je zřejmé, že větší míra depresivní symptomatiky byla zaznamenána u žen v porovnání s muži, o čemž svědčí průměrné hodnoty SDS indexu u obou pohlaví.

ZÁVĚR

Nemoci kardiovaskulárního aparátu patří mezi vůbec nejrozšířenější onemocnění v populaci. Je známo, že právě tato skupina onemocnění je pro společnost velkým zdravotně ekonomickým problémem. Vztah mezi psychopatologií a kardiovaskulárními chorobami je prokázán zejména k typu osobnosti, emoční reaktivitě, ale i k nejzávažnějším psychopatologickým symptomům (5). Konzistentní data

k problematice psychopatologie ve vztahu k ICHDK chybí. Z naší studie je zřejmé, že u nemocných s ICHDK, zejména pak s kritickou ischemií, byl potvrzen výskyt minimální či lehké depresivní symptomatiky včetně jejího negativního vlivu na globální kvalitu života nemocných s ICHDK. Interpretace tohoto zjištění je velmi důležitá, a to ze 2 důvodů: 1. klinické lékaře, zejména internisty – angiology a praktické lékaře, nutí pomýšlet a eventuálně diagnostikovat depresivní symptomatiku u této skupiny chronicky nemocných lidí; 2. z hlediska závažnosti depresivní symptomatiky léčit či léčbu zajistit klinickým psychologem či psychiatrem.

Vzhledem k tomu, že konzistentní údaje k předkládanému tématu chybí, jsou předloženy výsledky naší studie ojedinělým sledováním pacientů s ICHDK, zejména pak kritickou ischemií, v České republice. Do budoucna bychom rádi navázali na tuto studii prospektivní studii longitudinálního charakteru zaměřenou na hodnocení depresivní symptomatiky u nemocných s ICHDK v časovém odstupu po endovaskulární intervenci pomocí PTA včetně jejího vlivu na globální kvalitu života u této skupiny nemocných.

LIMITACE STUDIE

Jsme si vědomi, že naše studie je limitována několika faktory:

1. Transverzální typ studie nás informuje pouze o výskytu depresivní symptomatiky včetně jejího negativního vlivu na globální kvalitu života nemocných s ICHDK. Neukazuje vývojový trend, tj. změnu v oblasti depresivní symptomatiky včetně jejího vlivu na globální kvalitu života nemocných s ICHDK v časovém odstupu po endovaskulární intervenci pomocí PTA.

2. Forma administrace dotazníků byla limitujícím faktorem z hlediska výběru psychiatrických škál, který jsme omezili pouze na autoevaluační škálu vyznačující se i nízkou časovou náročností na její vyplnění pacientem.

Zkratky

Euro Qol EQ-5D	– European Quality of Life Questionnaire – Version EQ-5D
EQ-5D skóre	– dimenze kvality života
EQ-5D VAS	– subjektivní zdravotní stav
GCI	– globální klinický dojem
ICHDK	– ischemická choroba dolních končetin
PTA	– perkutánní transluminální angioplastika
SDS index	– index depresivity

LITERATURA

1. **Chochola, M., Linhart, A.:** Epidemiologie ischemické choroby dolních končetin. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 368-370.
2. **Puchmayer, V., Roztočil, K.:** Praktická angiologie. Praha, Triton, 2000, 191 s.
3. **Chochola, M., Vařejka, P., Heller, S.:** Možnosti intervenční léčby onemocnění tepen dolních končetin. Med. pro praxi, 2005, 1, s. 23-27.
4. **Češka, R. et al.:** Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidémie. Praha, Triton, 2005, 343 s.
5. **Kitzlerová, E., Anders, M., Kautzner, J., Dohnalová, A.:** Hodnocení psychopatologie u pacientů trpících paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi za rok po provedené radiofrekvenční katetrační ablacii. Čes. a slov. Psychiat., 2005, 101, s. 15-20.
6. **Zung, W. W. K.:** A self-rating depression scale. Arch. Gen. Psychiatry, 1965, 12, s. 63-70.
7. **Badia, X., Herdman, M., Schiaffino, A.:** Determining correspondence between scores on the EQ-5D „thermometer“ and a 5-point categorical rating scale. Medical Care, 1999, 37, s. 671-677.
8. The EuroQol Group. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy, 1990, 16, s. 199-208.
9. **Křivohlavý, J.:** Psychologie nemoci. Praha, Grada Publishing, 2002, 198 s.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Slováček L., Slováčková B. a Chovanec V. „Ischemická choroba dolních končetin versus depresivní symptomatika a kvalita života“

Věk je nezávislým rizikovým faktorem ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). Je zřejmé, že s prodloužením života, především díky mohutnému rozvoji a hlavně terapeutické úspěšnosti kardiologie a kardiochirurgie, bude přibývat pacientů s ICHDK, vzniklé na podkladě aterosklerózy. Závažnost ICHDK spočívá především v predikci aterosklerotického postižení koronárních a mozkových tepen. Nejčastější příčinou úmrtí nemocných s ICHDK je onemocnění věnčitých tepen (40–60 %), postižení mozkových tepen je příčinou úmrtí u 10–20 % nemocných, ostatní vaskulární příčiny, nejčastěji ruptura aneuryzmatu jsou příčinou smrti u 10 % nemocných. Zbývajících 20–30 % umírá na nekardiovaskulární onemocnění (1).

Veškeré úsilí současné medicíny směřuje k odhalení nemoci a k její následné léčbě. Základem veškeré medicíny je vztah lékař – pacient, které spojuje zájem o zdraví i život pacienta. Pacient přichází do ambulance lékaře – angiologa většinou se symptomem bolestí končetin. Opomineme-li jiné příčiny bolestí končetin (neurologické onemocnění, onemocnění nosných kloubů atd.) je nejčastější příčinou návštěvy lékaře příznak plynoucí z poruchy prokrvení končetin, tedy intermitentní klaudikace, bolest z ischemické neuropatie, resp. klidové bolesti. Jsou to tedy symptomy, které výrazně omezují nemocného v běžném životě, při pracovní aktivitě, resp. aktivitách během volného času (např. sportu). Lékař si ve vztahu přivlastňuje pozici rozhodovatele o metodě dalšího diagnostického a léčebného postupu. Pokud je diagnóza ICHDK potvrzena, máme před sebou pacienta, kterému se díky nemožnosti normální neomezené chůze, změnila, resp. mění výrazně kvalita života. Ale to není všechno, nemocnému je sdělena diagnóza ICHDK a další prognóza onemocnění s nutností provést řadu laboratorních vyšetření, invazivních i neinvazivních procedur, s nutností omezit určité aktivity, zákaz kouření, úprava jídelníčku, redukce váhy, vyvarovat se stressu, zvýšení fyzické aktivity, zahájení farmakologické léčby. Z dosud „zdravého“ jsme vytvořili pacienta, který je náhle vystaven faktoru závažného onemocnění. Asi 2/3 nemocných se dokáží se stanovením diagnózy vyrovnat a berou ji jako fakt onemocnění v souvislosti s narůstajícím věkem. Důležitá je edukace nemocného s vysvětlením charakteru onemocnění, jeho závažnosti tak principu léčby.

Cíl léčby ICHDK je v zabránění progresu onemocnění, modifikaci rizikových faktorů, za použití protidestičkových léků. Dále v ovlivnění aterosklerotických komplikací se zlepšením celkové prognózy při léčbě statiny. Zmírnění a odstranění symptomů ICHDK při pravidelném pohybovém režimu, léčbě vazoaktivními preparáty a metodami perkutánní či chirurgické revaskularizace. Tyto snahy by měly vést k záchraně končetiny a ke zlepšení kvality života. Stále častěji se ale v naší ambulanci praxi dostáváme do situací, kdy pacient absolvuje složité martyrium těch nejdokonalejších technologických vyšetření a jim odpovídající léčbu, avšak jeho obtíže neustupují. Asi 1/3 nemocných se však obtížně vyrovnává s tímto zjištěním a často propadá určitým depresivním náladám, které se mohou zhoršit s nálezem dalších diagnóz a zejména s nemožností onemocnění radikálně léčit. Dlouhodobý stres (vyšší riziko je u osob dlouhodobě stresovaných a především u těch, které nemají možnost tento stav ovlivnit), akutní stresující události, typ osobnosti (obecně je vyšší riziko onemocnění u úzkostných lidí může vyústit v depresivní stav, charakterizovaný především beznadějí), bezdůvodnými obavami a úzkostí, pesimistickými výhledy do budoucnosti, pocity méněcennosti. Tyto pocity jsou velmi intenzivní a pacienti o nich neustále a opakovaně přemýšlejí.

Endovaskulární postupy na rozdíl od konzervativní léčby, nabízejí za použití moderních postupů, v případě akceptovaného rizika intervence, při anatomickém vhodném nálezu na cévním řečišti, možnost rychlého odstranění obtížných symptomů. Je ale třeba si uvědomit, že v současné době není stanovený klaudikační interval, který by byl kritériem indikace endovaskulární léčby. Pacient s mírnými klaudikacemi, které ho významně omezují v denní životě, bude indikován k této léčbě dříve, než nemocný, který má větší klaudikace, neboť nemají zásadní vliv na kvalitu jeho života a není jimi v běžném životě limitován. Současný pohled na indikace k endovaskulárním postupům je určován především morfologií léze, dle které lze určit iniciální i dlouhodobý efekt léčby. Právě endovaskulární techniky vnášejí do vztahu lékař – pacient nový pohled, kdy je možné symptomy nemocného během perkutánní procedury rychle odstranit a nemocný se může rychle navrátit do normálního života s výrazným zlepšením kvality života. Zdálnivě to diskvalifikuje konzervativní postup léčby, kde nelze v prvních měsících očekávat rychlé zlepšení symptomů, a tedy i kvality života. Nicméně se ukazuje, že tento rozdíl se vyrovnává do 1 roku, kdy se hodnocení kvality života obou rozdílně léčených skupin srovnává, aniž by se zcela odstranily klaudikační obtíže u konzervativně léčené skupiny (2).

LITERATURA

1. Dormandy, J. A., Rutherford, R. B. et al.: Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). International Angiology, 2000, 19 (Suppl. 1), s. 5-34.
2. Pell, J. P.: Impact of intermittent claudication in quality of life. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 1995, 9, s. 469-472.

MUDr. Miroslav Chochola, CSc.
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
fax: +420 224 963 186, e-mail: miroslav.chochola@vfn.cz

KOMENTÁŘ

K článku autorů Slováček L., Slováčková B. a Chovanec V. „Ischemická choroba dolních končetin versus depresivní symptomatika a kvalita života“

Vítám článek L. Slováčka a spolupracovníků jako hodnotný příspěvek k časté a bohužel většinou neřešené problematice. Depresivní komorbidita u somaticky nemocných je bagatelizována, v lepším případě (je-li vůbec registrována) pak považována za „přechodnou reakci na somatické onemocnění, která odezní, jakmile se základní onemocnění zlepší“. Přitom je však prokázáno, že souběžně se vyskytující deprese zhoršuje průběh a vyústění každého somatického onemocnění a je spojena s časnější a vyšší mortalitou (1).

Je několik důvodů, proč není deprese, jejíž celoživotní prevalence je 15–17 % a roční incidence 3–7 %, u somaticky nemocných rozpoznávána a v důsledku toho ani adekvátně léčena. Jednak je to její sociálně repudiační charakter; všichni se instinktivně snažíme nevnímat depresi druhých lidí, protože ta působí jako „neinfekční nákaza“, které se chceme vyhnout. Okolí velmi často přehodnocuje depresivní symptomy na charakterové vady (je líná, chtělo by to jen trochu vůle, tak se přece vzchop ...) a depresivní pacienti tuto nálepku sami přejímají. Je pro ně totiž často sociálně přijatelnější než nálepka psychické poruchy. Shodně s descartovským viděním nemoci – jako poruchy „rozumného stroje“ – prezentují lékařům především somatické projevy deprese a hledají jejich mechanistické řešení.

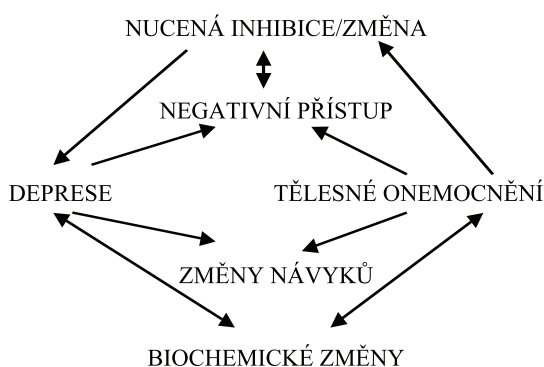
Přitom depresivní porucha není jen smutná nálada, která nemusí být ani výrazná, ani typická (pacienti mohou mít náladu mrzutou, být „bez nálady“; v klinickém obrazu dominuje spíše anhedonie, tedy neschopnost se radovat, těšit se na něco), ale rozvrat všech řídicích systémů, tedy neuroendokrinního i imunitního. Zde leží také důvody skutečnosti, že u řady onemocnění (především kardiovaskulárních, metabolických a nádorových) je deprese dnes již právem považována za samostatný rizikový faktor pro jejich vznik a průběh i pro předčasnou úmrtnost. A na druhé straně je prokazován protektivní vliv antidepressivní léčby na průběh onemocnění i mortalitu (2).

Patrně klíčovou úlohu sehrává hyperaktivace osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny, jejímž důsledkem je hyperkortizolémie, která působí nepříznivě na kardiovaskulární systém. Dalším nepříznivým faktorem je skutečnost, že při centrální depleci serotoninu vychytávají destičky větší množství tohoto neurotransmiteru, což vede k jejich větší agregabilitě. Snížení nabídky a obratu serotoninu a noradrenalinu alteruje vegetativní nervový systém a zvyšuje tak riziko srdečních příhod. Zvýšená senzitivita sympatiku ke zvýšené expresi mRNA pro protoonkogeny má za následek vyšší aktivitu růstových faktorů; tyto skutečnosti jsou spojovány s rozvojem hypertrofie levé komory, aterosklerózou a apoptózou.

Depresivní symptomatologie vyvolává stres se všemi důsledky jak v imunitním systému, tak v celkovém stavu organismu. Apatie, redukce zájmů, omezení pohybů, váhový úbytek – to vše jsou další faktory, které na celkový zdravotní nepříznivě působí. Komplexní vlivy deprese na zdravotní stav a zhoršeného zdravotního stavu na depresi si můžeme schematicky představit tak, jak je znázorněno na obrázku 1.

Zatímco u ICHS a cévních mozkových příhod jsou vztahy mezi somatickým onemocněním a depresí sledovány již několik desetiletí, představují nemocní s ischemickou chorobou dolních končetin do jisté míry nezapovaný terén. Přitom negativní účinky depresivní poruchy jsou stejně zhoubné jako u ostatních onemocnění.

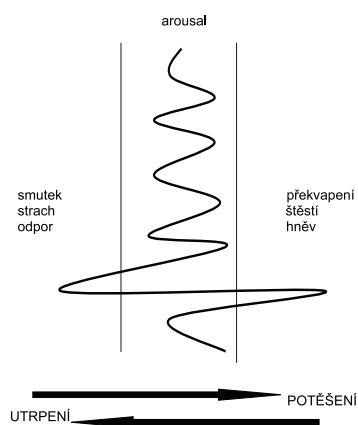
Autoři ve sledovaném vzorku nemocných s ICHDK použili pro hodnocení deprese Zungova dotazníku, což je na jedné straně výhodné, protože jde o standardizovanou diagnostickou metodu, která může napomoci ke včasné diagnóze (4), na druhé straně nevýhodné, protože



Upraveno podle Pidrmana (3).

Obr. 1. Vztahy mezi depresí a tělesným onemocněním

MUDr. Radkin Honzák
Psychiatrická katedra IPVZ
181 00 Praha 8, Ústavní 91
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK
128 00 Praha 2, Albertov 7
e-mail: honzak@prahapublishing.cz



Graf 1. Reaktivita nálady

tento dotazník zachycuje pouze aktuální depresivní symptomatologii včetně příznaků tzv. „somatizované deprese“, ale nevypovídá nic o tom, zda se jedná o depresivní poruchu (F 32), nebo pouze o přechodný výkyv nálady. I za normálních okolností může totiž celkové nabuzení (arousal) oscilovat tak, jak je uvedeno v grafu 1, aniž by bylo možné stanovit pozitivní diagnózu velké depresivní poruchy, pro kterou platí nejen klinická, ale také časová kritéria.

Přes tuto limitaci, kterou autoři v pilotní studii nepovažovali za významnou, je nutné ocenit průnik biopsychosociálního modelu do další klinické oblasti a přát autorům, aby ve své záslužné práci pokračovali nadále a rozšířili svůj přístup o psychiatrickou diagnózu. Teprve ta by mohla být podkladem k cílené antidepresivní léčbě. Jejím přínosem je nejen skutečnost, že se zlepšila kvalita života nemocných (5) a vyrovnají výkyvy v řídicích systémech, ale fakt, že některá antidepresiva (podrobně je prostudován vliv paroxetinu) prokazatelně snižují množství serotoninu v destičkách, a tak předcházejí komplikacím ze zvýšené agregability.

LITERATURA

1. Herrmann, C., Brand-Diehorst, S., Kaminski, B. et al.: Diagnostic groups and depressed mood as predictors of 22-month mortality in medical inpatients. *Psychosom. Med.*, 1998, 60, s. 570-577.
2. Taylor, C. B., Youngblood, M. E., Catellier, B. et al.: Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2005, 62, s. 792-798.
3. Pidrman, V.: Deprese a kardiovaskulární onemocnění, 3. rozšířené vydání. Praha, Maxdorf Jessenius, 2004.
4. Ziegelstein, R. C., Kim, S. Y., Kao, D. et al.: Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? *Psychosom. Med.*, 2005, 67, s. 393-397.
5. Druss, B. G., Bradford, D., Rosenbeck, R. A. et al.: Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2001, 58, s. 565-572.

Prosím, věnujte pozornost tomuto sdělení!

Po dohodě redakce ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH s nakladatelským a tiskovým střediskem ČLS JEP počínaje číslem 1/2005 zpoplatňujeme publikaci článku s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH, přičemž potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Důvodem k zavedení poplatku je mj. skutečnost, že ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH v posledních dvou letech zveřejňuje téměř 53 % prací z oblasti výzkumu podporovaných z veřejných zdrojů.

Přes finanční podporu, které se prezidiálnímu časopisu dostává cestou vedení ČLS JEP, je ekonomická situace časopisu obtížná a limitující. Uvedené opatření považujeme za legitimní a doufáme, že se setká s pochopením autorů prací.

S oznámením o doručení rukopisu Vám redakce zašle formulář objednávky k publikaci Vaší práce. Po navrácení vyplněné objednávky Nakladatelskému a tiskovému středisku ČLS JEP bude Vaše práce neprodleně předána k recenzi. Částka bude zálohově fakturována ve fázi korektury a daňový doklad Vám bude zaslán po zveřejnění článku.

Věnujte, prosím, zvýšenou pozornost aktualizovaným pokynům pro autory. Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.
vedoucí redaktor

PŮVODNÍ PRÁCE

Fotodynamická terapie s preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky

Kolář P., Vižďová D., Vlková E.
Oftalmologická klinika LF MU a FN, Brno

ABSTRAKT

Východisko. Fotodynamická terapie s Visudyne představuje novou léčebnou metodu v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace.

Metody a výsledky. Efektivitu fotodynamické terapie s Visudyne jsme na našem pracovišti ověřili na souboru 49 pacientů (13 mužů, 36 žen) průměrného věku 72,7 let se subfoveolárně lokalizovanou převážně klasickou a zcela okultní chorioideální neovaskulární membránou v rámci vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace. Sledovací doba u všech pacientů zařazených do studie byla 24 měsíců. Dvacet sedm pacientů s převážně klasickou chorioideální neovaskulární membránou v souboru podstoupilo v průběhu sledovacího období 1–5 sezení fotodynamické terapie (průměrně 1,8). Průměrná centrální zraková ostrost byla před zahájením léčby $0,696 \pm 0,20$ logMAR. Na konci dvouletého sledovacího období byla průměrná zraková ostrost $0,985 \pm 0,39$ logMAR. Došlo tedy k poklesu centrální zrakové ostrosti o 2,88 řádku ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypů.

U 22 pacientů (45 %) se zcela okultní chorioideální neovaskulární membránou podstoupilo v průběhu sledovacího období 1–3 sezení fotodynamické terapie (průměrně 1,5). Průměrná centrální zraková ostrost před počátkem terapie byla na hodnotě $0,755 \pm 0,25$ logMAR. Na konci dvouletého sledovacího období byla průměrná zraková ostrost $0,909 \pm 0,42$ logMAR. Došlo tedy k poklesu centrální zrakové ostrosti o 1,55 řádku ETDRS optotypů.

Závěry. Za stabilizaci centrální zrakové ostrosti je považováno zhoršení o méně než 3 řádky ETDRS optotypů. Tohoto cíle bylo dosaženo u 2/3 pacientů léčených pomocí fotodynamické terapie s Visudyne.

Klíčová slova: věkem podmíněná makulární degenerace, chorioideální neovaskulární membrána, fluorescenční angiografie, fotodynamická terapie s Visudyne.

ABSTRACT

Kolář P., Vižďová D., Vlková E.: Photodynamic Therapy with Visudyne in Treatment of Wet Form of Age-Related Macular Degeneration – Two Years Results

Background. Photodynamic therapy with Visudyne represents a new method in treatment of the wet form of age-related macular degeneration.

Methods and Results. Effectiveness of photodynamic therapy with Visudyne was confirmed at our department in the group of 49 patients (13 men, 36 women) of mean age 72.7 years with predominantly classical and occult choroidal neovascular membrane in subfoveal localization in wet form of age-related macular degeneration. The observation period in all patients in this group was 24 month. During the observation period, 27 patients with predominantly classical choroidal neovascular membrane underwent 1 to 5 treatments (mean 1.8). Before the treatment the average best corrected visual acuity was 0.696 ± 0.20 logMAR. At the end of observation period the average best corrected visual acuity was 0.985 ± 0.39 logMAR. Best corrected visual acuity dropped by 2.88 lines of ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study) visual charts. 22 patients with the genuine occult choroidal neovascular membrane underwent during the observation period 1 to 3 treatments (mean 1.5). Average best corrected visual acuity before the treatment was 0.755 ± 0.25 logMAR. At the end of observation period the average best corrected visual acuity was 0.909 ± 0.42 logMAR. We found out the decrease of average best corrected visual acuity by 1.55 lines of ETDRS charts.

Conclusions. Decrease of the average best corrected visual acuity less than 3 lines at ETDRS charts is considered as stabilisation of the finding. In our group this goal was achieved in 2/3 of patients.

Key words: age-related macular degeneration, choroidal neovascular membrane, fluorescence angiography, photodynamic therapy with Visudyne. *Ko.*

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 795–800.

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) je nejčastější příčinou těžké ztráty zraku ve vyspělých zemích v populaci nad 65 let věku (1). Jedná se o multifaktoriální onemocnění způsobené kombinací vlivů prostředí a genetických faktorů (1–3). Výsledkem přirozeného průběhu onemocnění je těžké postižení centrální zrakové ostrosti (CZO) až na úroveň praktické slepoty (1).

Významnou etapou v historii VPMD byl objev možnosti léčby chorioideální neovaskulární membrány (CNV) pomocí fotosenzibilizujících látek. Jako první účinný fotosenzibilizátor byl použit verteporfin (Visudyne, Novartis AG, Basel, Switzerland) (4). Tím byl dán základ pro rozvoj fotodynamické terapie s Visudyne (PDT).

MUDr. Petr Kolář, Ph.D.
625 00 Brno, Jihlavská 20
fax: +420 532 232 378, e-mail: pkolar@fnbrno.cz

PDT představuje dvoufázový proces, který zahrnuje intravenózní aplikaci netoxické, světlem aktivované látky s její následnou aktivací světlem o specifické vlnové délce (v případě verteporfinu 689 nm) netermálním diodovým laserem. Vysoká selektivita účinku molekul verteporfinu je dána jeho vazbou k receptorům pro low-density lipoproteinové (LDL) molekuly (5). Vazba uvnitř neovaskulární tkáně a zejména v endoteliálních buňkách je zabezpečena vysokou expresí receptorů pro LDL molekuly z důvodu zvýšené potřeby těchto molekul v rychle se dělících buňkách (5). Molekula verteporfinu je uvnitř buňky vázána na struktury cytoplazmy. Aktivovaná molekula verteporfinu generuje tvorbu volných radikálů a singletního kyslíku. Mechanismus fotochemického účinku verteporfinu je tedy dvojitý: 1. Volné radikály reagují s lipidy v buněčných membránách, a tím způsobují strukturální a funkční poškození buňky. 2. Singletní kyslík reaguje přímo s buněčnými strukturami a vede tím k bezprostřední buněčné smrti. Postižení endoteliálních buněk kapilár vede ke vzniku intravaskulární trombotizace na podkladě intravaskulární blokády agregovanými trombocyty, erytrocyty, leukocyty a fibrinem (6). Na zvířecích modelech byla okluze neovaskulární tkáně prokázána již za 24 hodin po PDT, přičemž okolní cévní struktury a velké cévy zůstávají otevřené. Verteporfin je tedy schopen selektivní cévní okluze se zachováním intaktních velkých cévních kmenů chorioidey, retinálních buněk a Bruchovy membrány (5, 6).

Účinnost PDT v porovnání s placebem v léčbě vlhké formy VPMD byla prokázána ve dvou velkých klinických studiích: TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodyna-

mic Therapy) (7), VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy) (8). Celkem bylo zařazeno ve stádiích I–III klinického výzkumu 1236 pacientů a účinnost léčby byla prokázána v porovnání s placebem (7, 8).

PDT s Visudyne je nyní v České republice prováděna ve 4 centrech. Od prosince 2002 jsme v našem makulárním centru léčili celkem více než 80 pacientů.

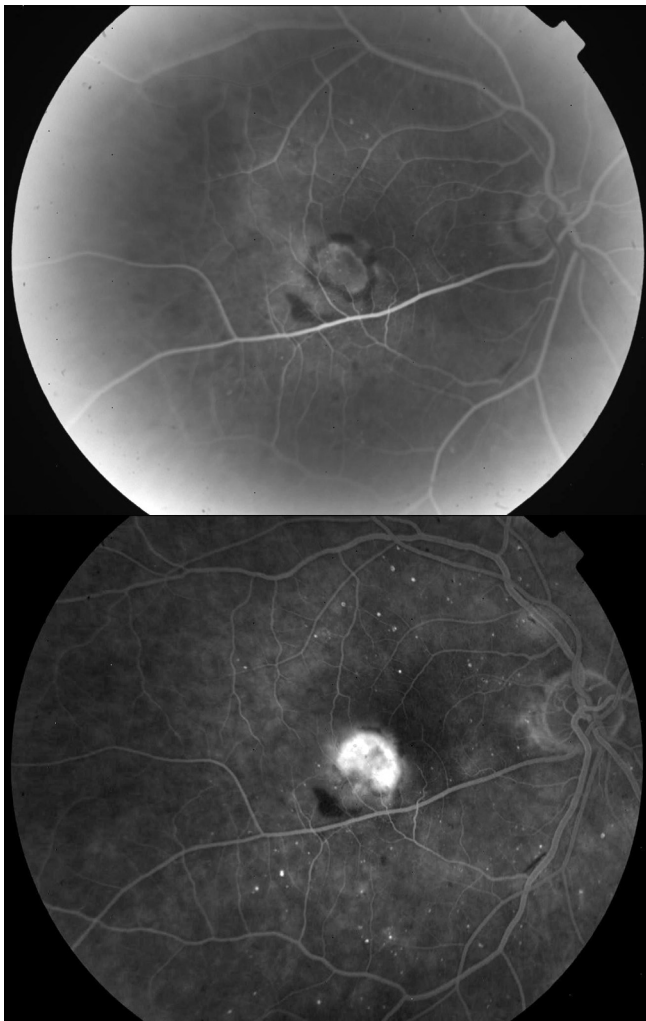
SOUBOR PACIENTŮ A POUŽITÉ METODY

Metodika

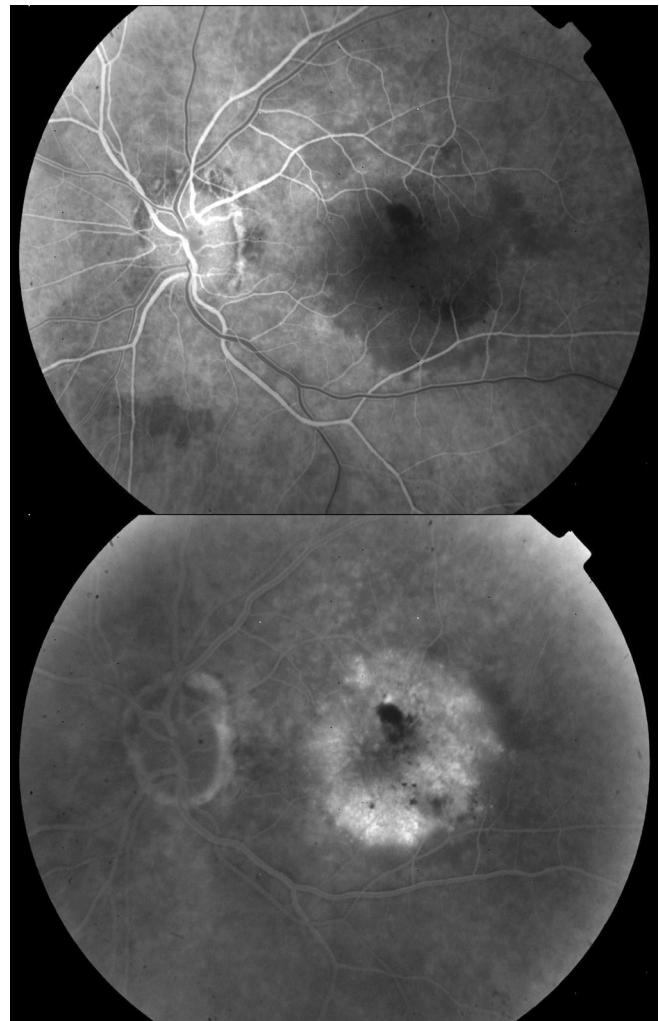
U každého z pacientů byla na základě interního vyšetření vyloučena porfyrie, těžká jaterní porucha, nestabilní angina pectoris.

CZO byla testována za použití ETDRS optotypů, které slouží k velmi přesnému stanovení stupně zrakové ostrosti i u slabozrakých pacientů. Pro účely statistického zpracování byla hodnota CZO udávána v logaritmičeských hodnotách (logMAR – minimal angle of resolution – logaritmus minimálního úhlu rozlišení). Hodnotě CZO 4/4 odpovídá hodnota 0,0 logMAR, hodnotě 4/40 hodnota 1,0 logMAR).

Do souboru byli zařazeni pouze pacienti s vlhkou formou věkem podmíněné makulární degenerace, která byla diagnostikována pomocí fluorescenční angiografie (FA). CNV byla u všech subjektů lokalizována subfoveolárně. Léčení byli pacienti, v jejichž makule byla diagnostikována buď převážně klasická CNV (podíl klasické složky byl větší než 50 %) (obr. 1), nebo zcela okultní CNV (zcela bez podílu klasické složky) (obr. 2). Pacienti s minimálně klasickou CNV nebyli pomocí PDT léčeni.



Obr. 1. Fluorescenční angiogram pacienta s převážně klasickou CNV v časně a pozdní fázi



Obr. 2. Fluorescenční angiogram pacienta se zcela okultní CNV v časně a pozdní fázi

K léčbě všech pacientů bylo použito doporučeného standardního protokolu: dávka Visudyneu 6 mg/m², rychlost infuze 3 ml/min, trvání infuze 10 min, zahájení aplikace laserového záření o vlnové délce 690 nm 15 min po startu infuze, světelná dávka 50 J/cm², intenzita 600 mW/cm², délka aplikace laserového záření 83 s (7).

Velikost CNV v příčném průřezu byla zjištěna pomocí FA provedené na funduskameře Topcon TRC 50IX (Topcon, Japan) a měřicího softwaru digitálního zobrazovacího systému Image Net ver. 2.14 (Topcon, Japan). Měření bylo u všech pacientů provedeno v μm a předcházelo každému sezení PDT. Velikost použité laserové stopy byla učena tím, že k největšímu průměru stanovenému dle FA bylo přičteno 1000 μm . To znamená, že pokud měla CNV průměr 3000 μm , byla aplikována laserová stopa o velikosti 4000 μm .

Kontrolní fluorescenční angiografie byla indikována u každého z pacientů vždy v intervalu 3 měsíců. Pokud byla prokázána reperfúze, byla indikována další PDT až do zklidnění nálezu v makule.

K ošetření všech pacientů bylo použito laserového přístroje Visulas 690s (Zeiss, Germany). Laserová stopa byla aplikována pomocí kontaktní čočky Equator Plus (Volk Optical Inc., USA), která poskytuje velmi dobrou vizualizaci makulární oblasti i přes úzkou zornici a denzní čočková pouzdra při pseudofakii.

Soubor pacientů

Sledovaný soubor tvoří 49 očí 49 pacientů (13 mužů, 36 žen) průměrného věku 72,7 \pm 12,3 roku. Všichni pacienti zařazení do studie byli sledováni 24 měsíců. Pacienti byli léčeni v období 12/2002 – 12/2005.

U každého ze členů souboru bylo za uvedené období léčeno pouze jedno

oko. Na druhém oku byl buď nález suché formy VPMD, nebo terminální nález vlhké formy VPMD (disciformní jizva). O praktické monokulum se jednalo ve 20 případech.

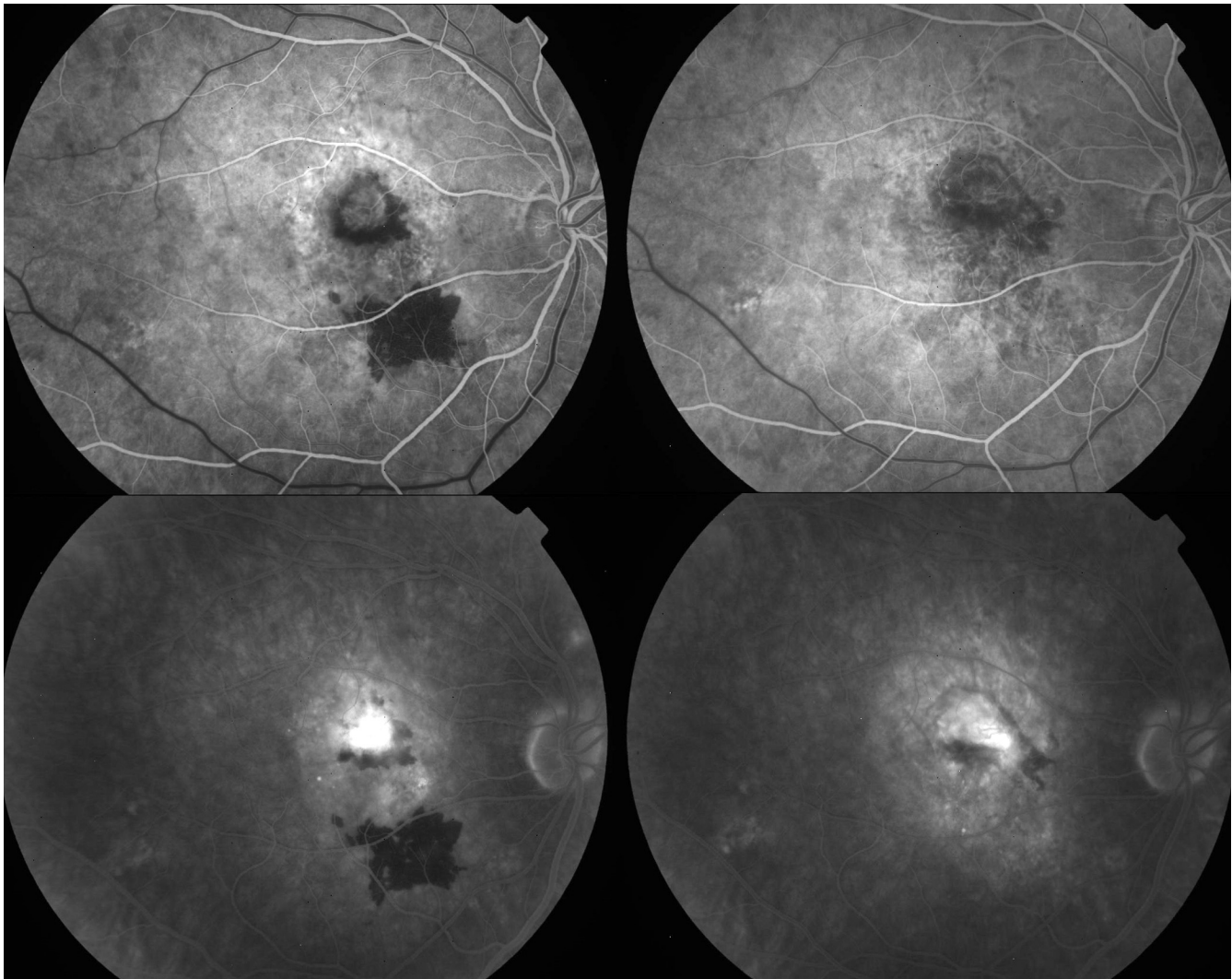
Podle charakteru CNV byl sledovaný soubor rozdělen na dvě části: 1. převážně klasickou, 2. zcela okultní CNV.

Převážně klasická CNV v subfoveolární lokalizaci byla diagnostikována u 27 pacientů souboru (7 mužů, 20 žen) průměrného věku 71,5 \pm 14,5 roku. Zcela okultní CNV lokalizovaná subfoveolárně byla diagnostikována u 22 pacientů (6 mužů, 16 žen) průměrného věku 74,1 \pm 8,5 roku.

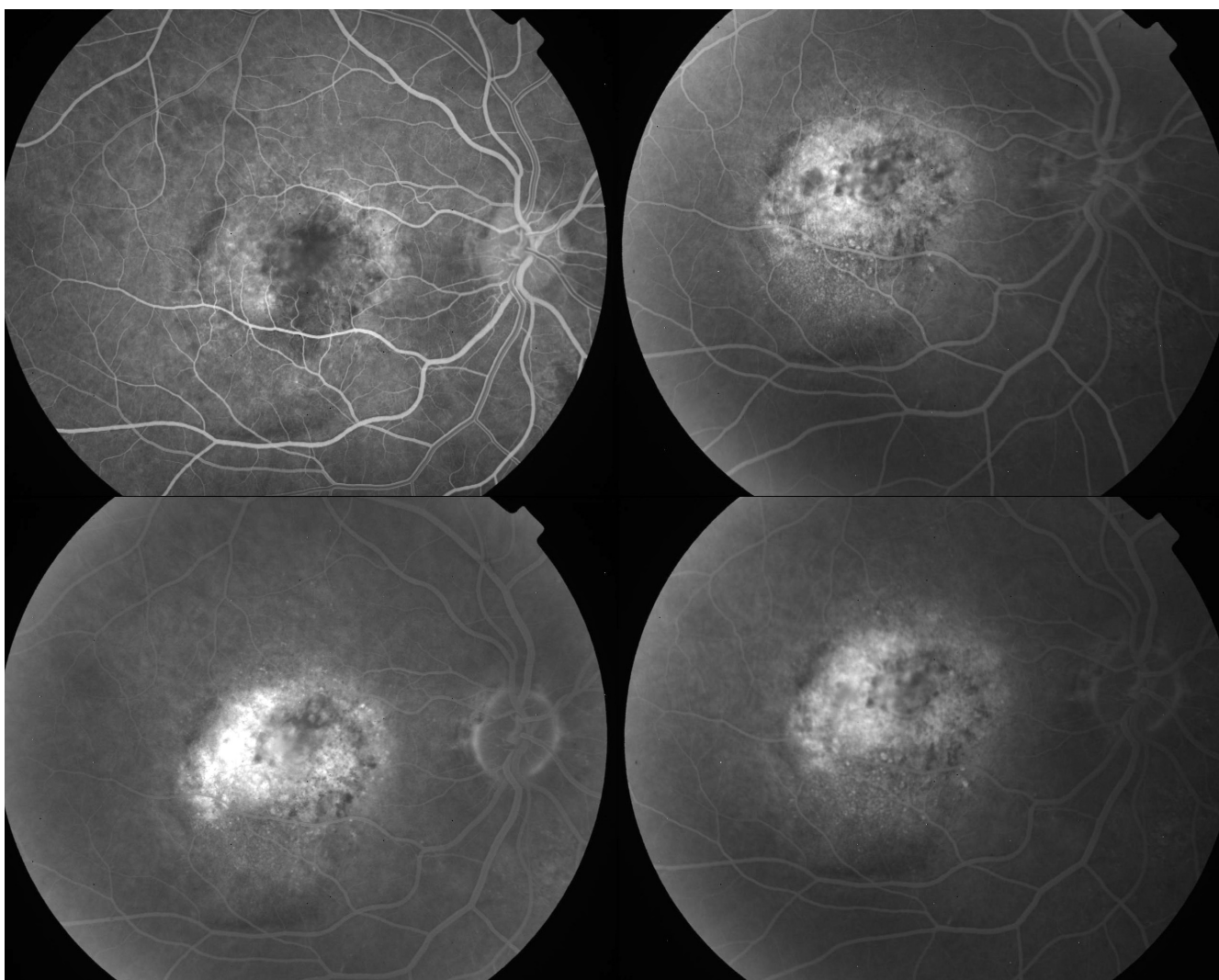
VÝSLEDKY

V souboru pacientů s klasickou CNV byla průměrná velikost CNV před zahájením prvního sezení PDT 3250 \pm 1520 μm . Každý ze sledovaných subjektů s klasickou CNV podstoupil v průběhu dvouletého sledovacího období 1–5 sezení PDT (průměrně 1,8 sezení). Opakování PDT bylo indikováno na základě prokázání průsaku kontrastní látky z CNV na FA. Obrázek 3 dokumentuje nález u pacienta s převážně klasickou CNV před zahájením terapie a po jejím ukončení za 24 měsíců (pacient podstoupil 3 sezení PDT).

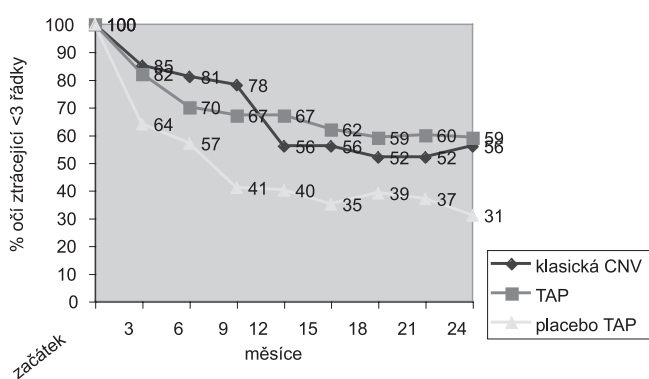
Za stabilizaci stavu byla považována ztráta méně než 3 řádků ETDRS optotypů. Tato ztráta představuje zdvojnásobení minimálního úhlu rozlišení. Průměrná CZO před započítáním terapie byla na



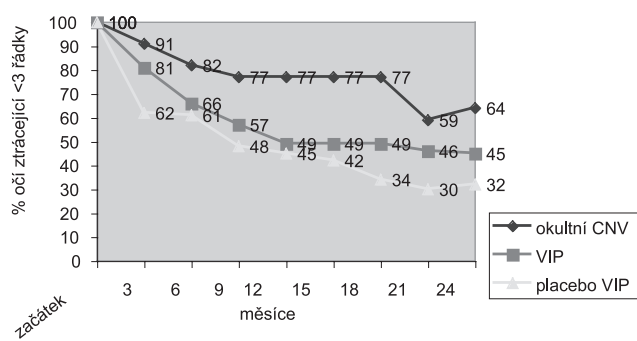
Obr. 3. Fluorescenční angiogram pacienta s převážně klasickou CNV před zahájením terapie (levá polovina obrázku) a na konci sledovacího období za 24 měsíců (pravá polovina obrázku) (pacient podstoupil 3 sezení PDT)



Obr. 4. Fluorescenční angiogram pacienta se zcela okulní CNV před zahájením terapie (levá polovina obrázku) a na konci sledovacího období za 24 měsíců (pravá polovina obrázku) (pacient podstoupil 1 sezení PDT)



Graf 1. Grafické znázornění vývoje CZO ve sledovacím období u převážně klasické CNV, % pacientů, kteří ztratili <3 řádky v průběhu sledovacího období (klasická CNV – soubor 27 pacientů s klasickou CNV, TAP – soubor pacientů ve studii TAP léčených Visudyne, placebo – soubor pacientů ve studii TAP léčených placebem)



Graf 2. Grafické znázornění vývoje CZO ve sledovacím období u zcela okulní CNV, % pacientů, kteří ztratili <3 řádky v průběhu sledovacího období (okulní CNV – soubor 22 pacientů s klasickou CNV, VIP – soubor pacientů ve studii VIP léčených Visudyne, placebo – soubor pacientů ve studii VIP léčených placebem)

hodnotě $0,696 \pm 0,20$ logMAR. Na konci dvouletého sledovacího období byla průměrná zraková ostrost $0,985 \pm 0,39$ logMAR. Došlo tedy k poklesu CZO o 2,88 řádku ETDRS optotypů a bylo tedy dosaženo stabilizace u 56 % pacientů v souboru.

Ztráty méně než 6 řádků ETDRS optotypů bylo dosaženo u 78 %

pacientů souboru. Vývoj CZO v průběhu sledovacího období a jeho srovnání s výsledky studie TAP je znázorněn v grafu 1.

V souboru pacientů s okulní CNV byla velikost membrány 4950 ± 1120 μm . Každý ze sledovaných subjektů s okulní CNV podstoupil v průběhu dvouletého sledovacího období 1– sezení

PDT (průměrně 1,5 sezení). Opakování PDT bylo indikováno na základě prokázání průsaku kontrastní látky z CNV na FA. Obrázek 4 dokumentuje nález u pacienta s okultní CNV před zahájením terapie a po jejím ukončení za 24 měsíců (pacient podstoupil 1 sezení PDT).

Průměrná CZO před počátkem terapie byla na hodnotě $0,755 \pm 0,25$ logMAR. Na konci dvouletého sledovacího období byla průměrná zraková ostrost $0,909 \pm 0,42$ logMAR. Došlo tedy k poklesu CZO o 1,55 řádku ETDRS optotypů a bylo tedy dosaženo stabilizace u 64 % pacientů v souboru. Ztráty méně než 6 řádků ETDRS optotypů bylo dosaženo na konci sledovacího období u 77 % pacientů. Vývoj CZO v průběhu sledovacího období a jeho srovnání s výsledky studie VIP je znázorněn v grafu 2.

DISKUZE

Léčení pacienti byli z důvodu dobré srovnatelnosti s výsledky studií TAP a VIP podle charakteru CNV rozděleni do dvou souborů.

První soubor tvořili pacienti s převážně klasickou CNV v subfoveolární lokalizaci, druhý soubor byl tvořen pacienty se zcela okultní CNV v subfoveolární lokalizaci. Všichni pacienti s okultní CNV vykazovali progresi nálezů v makule společně s poklesem CZO v posledních 3–6 měsících před provedenou léčbou.

Průměrná velikost CNV byla menší v souboru klasických CNV, kde činila 3250 μ m, oproti velikosti u zcela okultních CNV, která byla 4950 μ m. Tento údaj velmi úzce souvisí s agresivitou CNV, která je daleko větší u klasických CNV, u nichž se symptomatologie projevuje daleko časněji (9). Je to dáno polohou neovaskulárního komplexu CNV. U klasické CNV se tento komplex nachází mezi buňkami pigmentového epitelu sítnice (PE) a fotoreceptory. Ty jsou edémem a jizvením daleko snáze postižitelné než u okultní CNV, kde se neovaskulární komplex nachází v choriokapilaris pod buňkami PE. V tomto případě dochází k ovlivnění fotoreceptorů druhotně prostřednictvím edému a dysfunkce buněk PE.

Zhoršení o 3 řádky ETDRS optotypů totiž představuje zdvojnásobení minimálního úhlu rozlišení, což v praxi znamená, že pacient rozezná na optotypu pouze znaky dvojnásobné velikosti. Za stabilizací nálezů je považováno ve velkých klinických studiích zabývajících se terapií VPMD proto zhoršení CZO o méně než 3 řádky ETDRS optotypů.

V souboru pacientů s klasickou CNV došlo v průběhu dvouletého sledovacího období k poklesu CZO o 2,88 řádku ETDRS optotypů. Stabilizace bylo tedy dosaženo u 56 % pacientů. Ve studii TAP bylo u pacientů léčených PDT s Visudyne ve dvouletém sledovacím období dosaženo stabilizace v 59 % (7). Pro porovnání pacienti, kteří byli léčeni ve stejné studii PDT s placebem, dosáhli stabilizace CZO pouze ve 31 % (7). To znamená, že u 2/3 pacientů léčených placebem dochází v průběhu dvouletého sledovacího období k výraznému poklesu CZO. Srovnatelné jsou taktéž výsledky studie TAP a naše v zabránění těžkému poklesu CZO (tj. poklesu o více než 6 řádků ETDRS optotypů). V našem souboru bylo zabráněno těžkému poklesu vizu na konci sledovacího období u 78 % pacientů. Ve studii TAP to bylo u 85 % pacientů (7).

V souboru pacientů s okultní CNV došlo v průběhu dvouletého sledovacího období k poklesu CZO v průměru o 1,55 řádku ETDRS optotypů. Stabilizace bylo tedy dosaženo u 64 % pacientů. Ve studii VIP bylo u pacientů léčených PDT s Visudyne ve dvouletém sledovacím období dosaženo stabilizace CZO ve 45 % (8). U pacientů, kteří byli léčeni v této studii PDT s placebem, bylo dosaženo stabilizace pouze ve 32 % (8). Můžeme tedy říci, že u 2/3 pacientů léčených placebem došlo v průběhu dvouletého sledovacího období k výraznému poklesu CZO. S našimi výsledky jsou taktéž srovnatelné výsledky studie VIP při zabránění těžkému

poklesu CZO (tj. poklesu o více než 6 řádků ETDRS optotypů). V našem souboru bylo zabráněno těžkému poklesu vizu na konci sledovacího období u 78 % pacientů. Ve studii VIP to bylo 85 % pacientů (8).

V obou našich souborech byl počet sezení PDT nižší (klasická CNV 1,8; okultní CNV 1,5) při zachování standardního protokolu v porovnání s publikovanými údaji v TAP (7) a VIP (8), kde se počet sezení v průběhu 24 měsíců pohyboval kolem 5. Tento rozdíl je podle našeho názoru dán velmi pečlivým výběrem pacientů podle kritérií doporučených těmito studiemi. Většina našich pacientů měla navíc onemocnění diagnostikováno v počátečním stadiu, což je klíčový moment pro dobrý výsledek léčby (9, 10).

ZÁVĚR

Všichni pacienti zařazení do našeho souboru byli sledováni 24 měsíců, abychom mohli porovnat výsledky naší terapie s výsledky klinických studií TAP a VIP. Naše výsledky byly ve smyslu stabilizace CZO plně srovnatelné s výsledky výše jmenovaných velkých klinických studií.

Stabilizace CZO přinese léčeným pacientům zachování použitelné zrakové ostrosti na zbytek života. To je velmi důležité, neboť pacient ve vyšším věku se vyrovnává se ztrátou použitelné CZO velmi obtížně.

Dalším nepochybným faktem je úspora finančních prostředků z fondů sociálního zabezpečení, kterou jsou jinak slabozrakým pacientům na základě zákonných norem poskytovány.

PDT s Visudyne představuje účinnou terapii, která dovede u 2/3 pacientů postižených vlhkou formou VPMD s převážně klasickou, nebo zcela okultní CNV stabilizovat použitelnou CZO a zabráni vzniku praktické slepoty, která je výsledkem přirozeného průběhu tohoto onemocnění.

Zkratky

CNV	– chorioideální neovaskulární membrána
CZO	– centrální zraková ostrost
ETDRS	– Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	– fluorescenční angiografie
LDL	– low-density lipoprotein
LogMAR	– logaritmus minimálního úhlu rozlišení (minimal angle of resolution)
PDT	– fotodynamická terapie
PE	– pigmentový epitel
TAP	– Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
VIP	– Verteporfin in Photodynamic Therapy
VPMD	– věkem podmíněná makulární degenerace

LITERATURA

1. Klein, R., Klein, B. E. K., Linton, K. L. P.: Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Eye Dam Study. *Ophthalmology*, 1992, 99, s. 933-944.
2. Eye Disease Case-Control Study Group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.*, 1992, 110, s. 104-109.
3. Heiba, I. M., Elston, R. C., Klein, B. E., Klein, R.: Sibling Correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: the Beaver Eye Dam Study. *Genet. Epidemiol.*, 1994, 11, s. 51-67.
4. Schmidt-Erfurth, U., Miller, J. W., Sickenberg, M. et al.: Photodynamic therapy with verteporfin for chorioideale neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch. Ophthalmol.*, 1999, 117, s. 1177-1187.
5. Alliston, B. A., Protchard, P. H., Levy, J. G.: Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivate. *Br. J. Cancer*, 1994, 69, s. 833-839.

6. Schmidt-Erfurth, U., Hassan, T.: Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for treatment of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.*, 2000, 45, s. 195-214.
7. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP Report 2. *Arch. Ophthalmol.*, 2001, 119, s. 198-207.
8. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001, 131, s. 541-560.
9. Soubrane, G., Kuhn, D., Coscas, G.: Indications for photodynamic therapy in age-related macular degeneration. *J. Fr. Ophthalmol.*, 2004, 27, s. 79-80.
10. Coscas, G., Coscas, F., Soubrane, G.: Monitoring the patient after treatment: Angiographic aspect of recurrence and indications for retreatment. *J. Fr. Ophthalmol.*, 2004, 27, s. 81-92.

PŮVODNÍ PRÁCE

Výsledky léčby chorioideálních neovaskulárních membrán fotodynamickou terapií u věkem podmíněné makulární degenerace*

Dubská Z., Kalvodová B.
Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Fotodynamická terapie (FDT) znamená zásadní obrat v terapii subfoveálních chorioideálních neovaskulárních membrán (CHNVM). Dokázala v mnoha případech stabilizovat funkci léčebných očí.

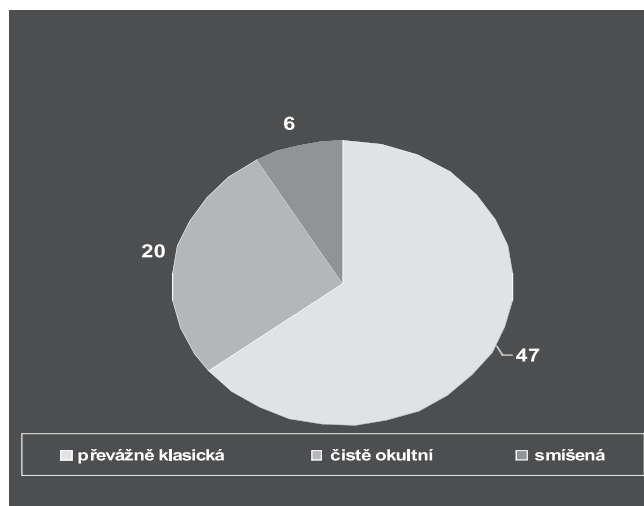
V kombinaci s novými přípravky, jako jsou protilátky proti endoteliálnímu růstovému faktoru a do sklivce aplikované steroidy, může dokonce zrakovou ostrost zlepšit. V současné době uzavíráme a hodnotíme kapitolu samostatné léčby Visudyne.

Výsledkům u pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací se ve svém článku věnuje as. MUDr. Kolář, Ph.D se spoluautory a srovnává je se závěry mezinárodních studií. Nález jsou obdobné a velice příznivé. Brněnským kolegům blahopřejeme. Oční klinika v Brně-Bohunicích je jedním ze čtyř center v České republice, která se fotodynamickou terapií zabývají.

VÝSLEDKY LÉČBY FOTODYNAMICKÉ TERAPIE V MAKULÁRNÍM CENTRU OČNÍ KLINIKY 1. LF UK A VFN V PRAZE

Ve specializované ambulanci pro onemocnění makuly na Oční klinice 1. LF UK a VFN v Praze, jejíž přednostkou je doc. MUDr. Bohdana Kalvodová, CSc. a primářem MUDr. Pavel Diblík, provádíme fotodynamickou terapii neovaskulárních membrán od 1. června 2001.

Čtyři sta osmnáct výkonů jsme indikovali nejen u věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD), ale také u patologické



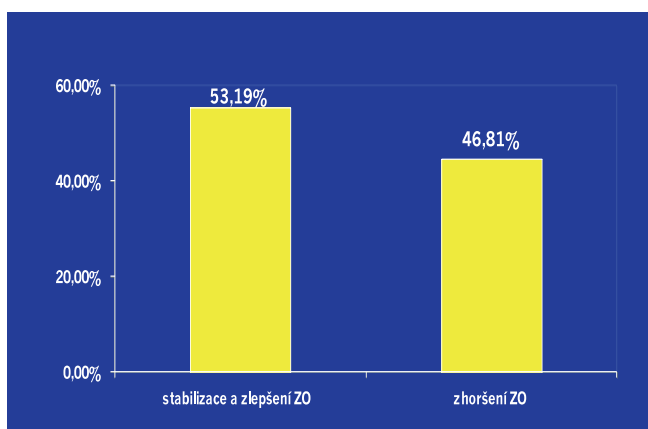
Graf 1. Rozdělení léčby FDT dle typů léze

myopie, angioidních pruhů, zánětlivých a idiopatických membrán, heredodystrofií makuly a u traumatických membrán.

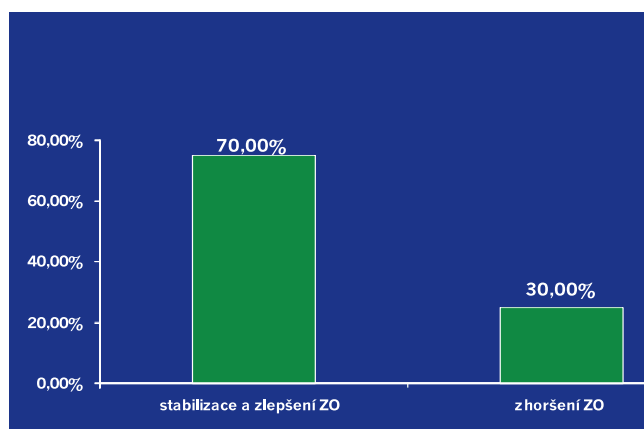
Déle než 2 roky po FDT sledujeme 208 nemocných s VPMD, z nichž jsme zatím vybrali soubor 47 očí 45 pacientů s převážně klasickou CHNVM, 20 očí s čistě okultní CHNVM a 6 smíšených membrán (graf 1).

Vyloučení byli nemocní, jejichž počáteční zraková ostrost byla nižší než 0,1. Šlo většinou o pacienty s jediným prakticky vidoucím

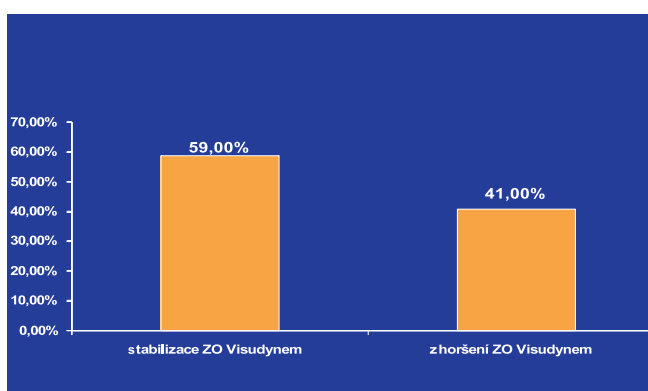
* Poznámka k článku P. Koláře, D. Vížďové a E. Vlkové „Fotodynamická terapie preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky“



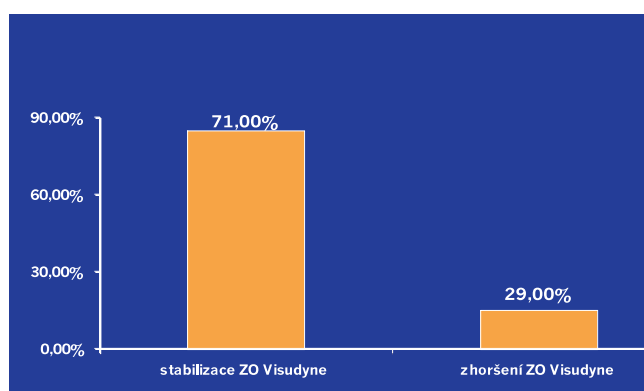
Graf 2. Výsledky léčby u převážně klasické CHNV



Graf 4. Výsledky léčby u čistě okultní CHNV



Graf 3. Dvouleté výsledky léčby u studie TAP



Graf 5. Dvouleté výsledky léčby u studie VIP

okem, kde FDT mohla příznivě ovlivnit kvalitu jejich života. Výběr byl dále zaměřen tak, aby dostupnost Visudyne významně neovlivnila výsledek terapie.

Jak již bylo uvedeno v článku MUDr. P. Koláře et al. (1), účinnost FDT v porovnání s placebem v léčbě vlhké formy VPMD byla prokázána ve dvou velkých klinických studiích: TAP (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) a VIP (Verteporfin in Photodynamic Therapy). Za stabilizaci nálezu ve velkých klinických studiích zabývajících se VPMD je považováno udržení centrální zrakové ostrosti (CZO) a její zhoršení o méně než 3 řádky ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) optotypů.

Klasické CHNV

Náš soubor nejméně dva roky sledovaných převážně klasických subfoveálních chorioideálních neovaskulárních membrán léčených FDT představuje 47 očí 45 nemocných. U 2 pacientů byly současně ošetřeny obě oči. Léčili jsme 33 žen a 12 mužů ve věku od 51 do 89 let, průměrně 75,73 roku. Šest nemocných mělo glaukom.

Provedli jsme 81 fotodynamických terapií v počtu 1–7, průměrně 1,8 na jednoho nemocného. Zaznamenali jsme 2 komplikace, bolest v zádech a subretinální krvácení.

Výsledky

zlepšení CZO o 3 a více řádků	2
CZO nezměněna nebo zlepšení o 2 a méně řádků	13
zhoršení o méně než 3 řádky	10
zhoršení o 3 řádky	1
zhoršení o více než 3 řádky	5
zhoršení o více než 6 řádků	16
celkem	47

Stabilizace CZO nastala u 25 očí s převážně klasickou subfoveální CHNV, což představuje 53,19 %. Ve studii TAP u nemocných léčených FDT s Visudyne ve dvouletém sledovacím období je uváděna stabilizace v 59 %, pro placebo 31 %.

Závažný pokles zrakové ostrosti nastal (o více než 6 řádků ETDRS optotypů) v našem souboru u 34 % očí, u 66 % očí FDT zabránila takovému poklesu zraku. V TAP studii tomu tak bylo u 85 % (graf 2, 3).

Vyšší procento poklesu CZO v našem souboru si vysvětlujeme delší dobou sledování než 2 roky a finančními problémy v souvislosti s Visudyne, které nepříznivě ovlivnily včasnost ošetření. Klasické CHNV bývají velmi aktivní a jejich rozvoj rychlý.

Okultní CHNV

Okultní membrány vyžadují pečlivou diagnostiku pomocí fluorescenční a indocyaninové angiografie a optické koherenční tomografie. Hodnocení nálezů je náročné. V období klinické studie prof. MUDr. I. Karla, DrSc., která zkoumala účinnost transpupilární termoterapie u exsudativní VPMD, jsme odesílali nemocné s okultními membránami na pracoviště Oční kliniky V Hůrkách.

Několik CHNV s ablací pigmentového epitelu (PE) jsem ošetřili kombinovanou FDT s aplikací Triamu do sklivce. Pro čistě okultní subfoveální CHNV bylo FDT ošetřeno celkem 20 očí 20 nemocných, 16 žen a 4 mužů ve věku od 60 do 87 let, průměrně 76,65 roků.

Počáteční zraková ostrost (ZO) byla 0,1 a lepší, vyloučení byli nemocní, kteří nemohli z objektivních důvodů absolvovat celou nezbytnou léčbu. Provedli jsme celkem 32 terapií, průměrně 1,6 na jednoho nemocného.

Výsledky

zlepšení o 3 a více řádků	1
CZO nezměněna nebo zlepšení o 2 řádky a méně	8
zhoršení o méně než 3 řádky	5
zhoršení o 3 řádky	1
zhoršení o více než 3 řádky	5
celkem	20

V celé skupině se ZO udržela nebo zhoršila jen o méně než 3 řádky u 14 nemocných, tedy v 70 % případů.

Ve studii VIP bylo u pacientů léčených FDT s Visudynem ve dvouletém období dosaženo stabilizace CZO v 71 %, u nemocných léčených v této studii placebem bylo dosaženo stabilizace pouze ve 32 %. Značný pokles CZO (více než 6 řádků ETDRS optotypů) nastal v našem souboru u 5 nemocných, tj. u 25 %.

FDT tedy zabránila výraznému poklesu CZO v naší studii u 75 % očí, ve studii VIP to bylo 85 % (graf 4, 5). Tři nemocní měli glaukom, 1x nastalo po terapii masivní subretinální krvácení.

Smíšené CHNVM

Dále jsme ošetřili 6 očí 6 nemocných, 4 ženy a 2 muže ve věku 64–77 let, průměrně 70,6 roků, se smíšenou membránou, kde byla i výrazná okultní složka. Jeden z nemocných se léčil pro glaukom.

Provedli jsem 9 terapií, průměrně 1,5 bez komplikací. U 50 % očí se CZO stabilizovala, u 50 % poklesla o více než o 3 řádky, u 1/3 očí nastal významný pokles CZO.

ZÁVĚR

V současnosti nastává v České republice významný obrat v léčbě Visudynem, neboť Všeobecná zdravotní pojišťovna se rozhodla uhradit sníženou cenu přípravku pro 400 výkonů do konce roku 2006. Finanční prostředky rozdělila rovným dílem mezi čtyři centra v republice.

Zkratky

CZO	– centrální zraková ostrost
ETDRS	– Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDT	– fotodynamická terapie
CHNVM	– chorioideální neovaskulární membrána
PE	– pigmentový epitel
TAP	– Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy
VIP	– Verteporfin in Photodynamic Therapy
VPMD	– věkem podmíněná makulární degenerace
ZO	– zraková ostrost

LITERATURA

1. Kolář, P., Víždová, D., Vlková, E.: Fotodynamická terapie preparátem Visudyne v léčbě vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace – dvouleté výsledky. Čas. Lék. čes., 2006, 145, s. 795-800.

KNIHY**Janků, K., Janků, P. et al.:
KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY
V TĚHOTENSTVÍ**

Brno, Masarykova univerzita, 2005, 319 s.,
cena 416 Kč. ISBN 80-210-3683-4.

Kardiovaskulární choroby v těhotenství vycházejí v edici „Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae“ jako její 121. tomus – Opuscula internistica et obstetrica.

Hlavním pořadatelem knihy je doc. MUDr. Karel Janků, soudobý klasický internista, a sekunduje mu jeho syn MUDr. Petr Janků, gynekolog a porodník. Oba pracují na gynekologicko-porodnické klinice FN v Brně.

Ke zpracování nesmírně závažné problematiky přizvali pořadatelé odborníky z tangovaných oborů: genetiky, kardiologie, angiologie, anesteziologie-resuscitace, hemato-onkologie.

Základním kamenem konceptu doc. Janků

věnovat pozornost oběhovému ústrojí v graviditě byla už jeho první monografie, která vyšla v roce 1983. Uplynulo tedy více než 20 roků, kdy vychází zcela nové, přepracované, rozšířené a aktualizované druhé vydání.

Mezitím napsal doc. Janků např. *Vnitřní choroby v těhotenství*, *Spolupráce internisty s gynekologem*, *Hypertenze a těhotenství* aj. Dokazuje to, že předestřeno problematikou se zabývá dlouhodobě a systematicky. Je tomu už 34 roků (sic!) co funguje jako konziliář – ordinář gynekologicko-porodnických klinik MU v Brně. Ke zpracování vztahu kardiovaskulárních chorob v těhotenství je povolán více než kdokoli jiný. Vychází především z vlastních zkušeností.

Knihy má dvě části – všeobecnou a speciální, je členěna do 26 kapitol. Seznam literatury je připojen ke každé kapitole zvlášť. Celkem obnáší více než 700 citací. Důstojně jsou mezi zvučnými jmény zastoupeni i čeští autoři. Rád konstatuji, že „bohemia leguntur“. Dokumentace je instruktiv-

ní, obsahuje tabulky, grafy, reprodukce nálezu rtg, sono, morfologicko-histologické preparáty aj.

Knihy je naléhavě potřebná. V celém civilizovaném světě se porodník neobejde bez spolupráce s internistou, kardiologem, neonatologem, anesteziologem, popř. i s dalšími odborníky.

Autoři podřizují text knihy především možnostem sloužit nejširší klinické praxi. Nicméně se domnívám, že přináší dostatek podnětů k hledání nových cest i k řešení vědecko-výzkumných problémů.

Knihy je adresována především porodníkům a internistům v nejširším slova smyslu. Rádi z ní budou čerpat poučení a radu pediatri, kardiologové, anesteziologové i praktičtí lékaři. Je k dostání ve středisku „Scripta medica“ Lékařské fakulty MU, Komenského náměstí 2, 662 43 Brno.

Miroslav Vykydal
779 00 Olomouc, Štítěho 14

PŮVODNÍ PRÁCE

Postavení perkutánní vertebroplastiky a kyfoplastiky v léčbě onkologického onemocnění páteře

Ryška P., ¹Řehák S., ²Odrážka K., ³Maisnar V., Raupach J., ¹Málek V., Renc O., ¹Kaltofen K.

Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

¹Neurochirurgická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN, Hradec Králové

³2. interní klinika – oddělení klinické hematologie LF UK a FN, Hradec Králové

ABSTRAKT

Východisko. Jedná se o klinickou prospektivně sledovanou nekontrolovanou studii. Onkologické postižení páteře je relativně časté onemocnění, které má širokou alternativu možných léčebných postupů. Jednotliví pacienti jsou podle svého nálezu dle indikačních kritérií buď operováni, nebo léčeni onkologicky, kde se nejčastěji uplatňuje radioterapie. Perkutánní vertebroplastika či kyfoplastika jsou minimálně invazivní metody, pomocí kterých se do postiženého obratle aplikuje polymetalmetakrylátový (PMMA) kostní cement. To vede ke stabilizaci obratle a k výraznému ústupu bolestí nemocného.

Metody a výsledky. Autoři prezentují sestavu 14 pacientů (celkem 21 obratlů), střední věk 68,7 (v rozmezí 47–80), ošetřených těmito metodami a diskutují postavení těchto invazivních výkonů v léčebném algoritmu pacientů s páteřními metastázami a myelomem. Celkově byly prokázány 3 asymptomatické komplikace. První únik cementu paravertebrálně při ošetření těla L5, druhou byl únik cementu do paravertebrálních žil a třetí byl únik cementu do meziobratlového prostoru. Visual analog skóre (VAS) bylo před výkonem 8,9 bodu, 3 měsíce po výkonu 1,9 a 6 měsíců po výkonu 2,6 bodu. Neprokázali jsme symptomatickou či celkovou komplikaci.

Závěry. Perkutánní vertebro a kyfoplastika jsou efektivním doplňkem léčby pacientů s onkologickým onemocněním páteře.

Klíčová slova: perkutánní vertebroplastika, perkutánní kyfoplastika, metastatické onemocnění páteře, léčba metastáz páteře, myelom.

ABSTRACT

Ryška P., Řehák S., Odrážka K. et al: Role of Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty in the Treatment of Oncology Disorders of the Spine

Background. The aim of the study is to present results of a prospective uncontrolled clinical study. Percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty are minimally invasive methods based on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement application into the damaged vertebra. This leads to decrease of the pain and vertebral body stabilisation. Oncology disorders of the spine are relatively common, having a wide alternative of various methods of treatment. Patients, according to their findings and indication criteria, are treated surgically or conservatively, oncological treatment is usually based on radiotherapy. Authors discuss the role of these invasive procedures in the treating algorithm of patients with spinal metastases and multiple myeloma.

Methods and Results. From September 2003 to December 2005, 21 percutaneous vertebroplasties in 14 patients, mean age 68.7 (47–80) year, were performed in our department. During one treatment session 1–2 vertebrae (total of 21 vertebrae) in level Th9 – L5 were treated. Vertebroplasties and kyphoplasty were performed under fluoroscopy guidance. Transpedicular access was used. Totally, 3 asymptomatic complications were proved. As first, a bone cement leaked paravertebrally during L5 body treatment, as second, a bone cement leaked into paravertebral veins, and as third, a bone cement leaked into the intervertebral space. Visual analog scale (VAS) was 8.9 points before procedure, 1.9 point 3 months after procedure and 2.6 points 6 months after procedure. We did not prove a symptomatic or total complication.

Conclusions. According to our experience, percutaneous vertebroplasty is an effective alternative treatment of painful oncologic spine disease.

Key words: percutaneous vertebroplasty, percutaneous kyphoplasty, spinal metastasis, management of spinal metastases, myeloma.

Ry.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 804–809.

S metastatickým postižením páteře se díky vzrůstajícímu počtu onkologicky nemocných a díky zlepšující se onkologické a hematologické péči, setkáváme stále častěji. Páteř je třetí nejčastější místo metastatického procesu po plicích a játrech.

U pacientů zemřelých na malignitu je udávána autoptická přítomnost páteřních metastáz až u 85 % pacientů. Mezi nejčastější zdroje páteřních metastáz patří karcinomy prsu (30 procent), plic, prostaty, ledvin, tračnicku a štítné žlázy. Diseminace základního

nádoru je možná arteriální či venózní cestou výjimečně lymfatickou cestou. Nejčastější způsob je hematogenní cesta, která vede do dřene obratle, likvorová cesta je naproti tomu velmi vzácná. Dalším možným mechanismem je přímé prorůstání nádoru do obratle z okolí. Epidurální metastázy (MT) jsou relativně vzácné a typicky jsou lokalizované v blízkosti foramin. Naprostá většina nemocných s tímto druhem postižení páteře přichází pro lokální bolesti zad. Bolesti nepřestávají ani v klidu či vleže a charakteristicky obtěžují pacienty zejména v noci. Řada pacientů přichází na spondylochirurgické pracoviště s různým stupněm neurologického postižení. Čím závažnější je klinický stav pacienta při přijetí, tím horší je další prognóza návratu pacienta do běžného života. Pacienti s dobrou prognózou jsou většinou operováni maximálně radikálně (1–4).

Perkutánní vertebroplastika (PV) (5) je minimálně invazivní metoda, při které se pomocí speciálních jehel zavedených do obratle injikuje polymetalmetakrylátový (PMMA) kostní cement. Toto vede ke zpevnění stávající struktury obratle a výraznému zmírnění bolesti pacienta. Mechanismus vlastního analgetického působení není zcela jasný. Předpokládá se kombinace termického efektu (cement se při polymerizaci zahřívá na cca 65 °C), lokálně ischemického a cytotoxického efektu PMMA na nervová zakončení. Mezi další mechanismy patří zpevnění obratle s vymizením patologických mikropohybů při instabilitě.

Perkutánní kyfoplastika (PK) je metoda částečně odvozená od PV, s tou odlišností, že před vlastním plněním obratle cementem se v obratli pomocí vysokotlaké stříkačky rozepne balónek, a tím se vytvoří dutina či dvojice dutin (u bipedikulárního přístupu). Teprve do těchto vytvořených dutin se následně aplikuje kostní cement. Výhodou je celkově nižší výskyt lokálních komplikací výkonu a částečně restaurace výšky obratle.

Pro PV či PK jsou vhodní pacienti s výraznými lokálními bolestmi páteře, při patologické zlomenině, kdy není indikována radikální chirurgická léčba (6–9). U těchto pacientů se jedná o doplňkovou metodu další onkologické léčby, která na rozdíl od radioterapie zajišťuje i stabilitu postiženého obratle a má bezprostředně nastupující analgetický efekt.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Od 10/2003 po 12/2005 jsme na našem pracovišti ošetřili 21 obratlových těl u celkově 14 pacientů. Věkový průměr souboru byl 68,7 roku (ženy 65,7 roku, muži 71,6 roku). Nejčastější základní příčinou byl karcinom (ca) prostaty, mnohočetný myelom (obr. 1, 2, 3), lymfom, karcinomy tračníku a prsu. Kompletní rozbor souboru pacientů přináší tabulka 1. Četnost jednotlivých etiologií je znázorněna v grafu 1.

Před výkonem byl u pacientů proveden prostý snímek páteře v obou základních projekcích a specializované vyšetření – počítačová tomografie (CT) nebo vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR), které provádíme standardně v základním zobrazení v T1 a T2 vážených obrazech v sagitální rovině, vždy doplněné o sekvenci STIR (sekvence magnetické rezonance s potlačením signálem tuku) v sagitální rovině a transverzálním vyšetřením přes postižený obratel v T2 rovině. V případě diagnostických rozpaků doplnujeme vyšetření o podání kontrastní látky. Pacienti byli vyšetřeni anamnesticky, neurologicky a laboratorně (koagulační parametry – trombocytémie, international normalized ratio (INR) a aktivovaný parciální trombotoplastinový čas (APTT)). Výkon byl proveden u 12 pacientů v lokální anestezii a ve dvou případech v celkové anestezii. Po výkonu jsou zhotoveny skiaogramy ve dvou na sebe kolmých projekcích, v případě nejasností je doplněno vyšetření pomocí CT.

Výkony jsou vždy indikovány na základě posouzení indikačního týmu, který je složen z intervenčního radiologa, spondylochirurga a onkologa. Pacienti jsou po zákroku pravidelně sledováni v ambulanci, kde hodnotíme neurologický status a VAS skóre. Kontroly jsou 3 a 6 měsíců po výkonu. Z našeho souboru byli vyřazení všichni pacienti bez obou kontrol.



Obr. 1. Boční snímek hrudní páteře
Pacientka s diagnózou mnohočetného myelomu. Kompresivní fraktura jedenáctého hrudního obratle.



Obr. 2. Boční snímek hrudní páteře
Stav po vertebroplastice jedenáctého hrudního obratle. Stejná pacientka jako na prvním obrázku.

Sledovali jsme analgetický efekt výkonu pomocí VAS (visual analog scale – subjektivní hodnocení bolesti samotným pacientem ve stupnici od 0 do 10). Jako signifikantní je snížení VAS o více jak o 50 %. Dále jsme sledovali celkový výskyt komplikací, množství PMMA cementu a spotřebu analgetik.

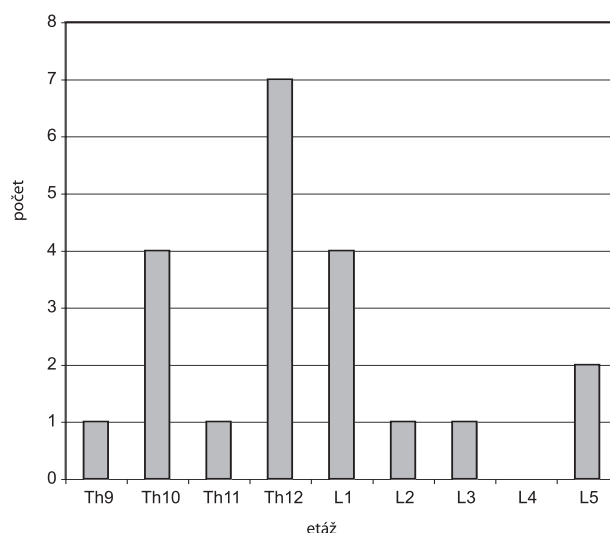


Obr. 3. T1 vážený obraz magnetické rezonance
Stejná pacientka jako na prvním a druhém obrázku. Stav po vertebroplastice jedenáctého hrudního obratle. Nehomogenní signál všech obratlů při postižení základním onemocněním. Vícečetné prolomení krycích plotének bederních obratlů.

Operační technika – vertebroplastika (10)

PV se provádí na operačním sále. Pacient přichází na operační sál se zavedeným periferním žilním vstupem, výkon se provádí v analgosedaci a lokální anestezii. K analgosedaci používáme midazolam (dormicum, Roche, Francie) a fentanyl (Fentanyl, Janssen), pro lokální anestezii podkoží a paravertebrálního svalstva až k periostu vstupu do pediklu 0,5% Marcain.

Pacient leží v pronační poloze. Poté je provedena skiaskopie ve dvou základních projekcích se znázorněním polohy obou pediklů. Připraví se



Graf 1. Celková četnost ošetřených obratlů

operační pole. Po lokální anestezii podkoží až k periostu obratle spinální 19 gauge (G) jehlou se provede drobná incize podkoží a pomocí kladiva se pod přímou skiaskopickou kontrolou zavádí vertebroplastická 11–13 G jehla. Vždy je třeba dbát na správnou polohu (striktně transpedikulární či posterolaterální) jehly. Po zavedení jehly do obratle (na rozhraní přední a střední třetiny) se provede vertebrografie k ozřejmění žilní drenáže obratle. Vertebrografie představuje podání asi 3 mililitrů nízkosmolární kontrastní látky, schválené pro intratekální použití, do plnicí jehly před vlastní aplikací cementu. Při odtoku krve cévami většího kalibru se upravuje poloha jehly nebo se čeká na zhoustnutí cementu, což celkově snižuje riziko místních komplikací (18). Poté se může aplikovat PMMA cement (cementy určené pro vertebroplastiky jsou RTG kontrastní) – maximálně 20 ml v jednom sezení. Fáze plnění se sleduje pod skiaskopickou kontrolou a při známkách jeho úniku mimo obratlové tělo se výkon ukončuje. Místa vpichů jsou asi 3 minuty komprimována, následuje sterilní krytí. Pacient leží 4 hodiny po výkonu v klidu na zádech, poté může být propuštěn do domácí péče.

Tab. 1. Vertebroplastiky onkologického onemocnění páteře

Pacient	věk	pohlaví	etiologie	komplikace	vykon	VAS před výkonem	VAS 3 měsíce po	VAS 6 měsíců po	etáž	analgetika	radioterapie
1	59	M	ca tračnicku	ne	VT	9	2	3	L5	snížená	ne
2	59	Ž	myelom	ne	KP	9	2	2	Th10	snížená	ne
3	47	Ž	HL	ne	VT	9	0	0	Th12	bez	ne
4	55	M	ca tračnicku	únik cementu paravertebrálně	VT	10	8	9	L5	stejná	ano
5	74	M	ca prostaty	únik cementu do MOP	VT	9	3	4	Th11, Th12, L1	stejná	ne
6	79	M	ca prostaty	ne	VT	8	2	1	Th12	snížená	ano
7	79	M	ca prostaty	ne	VT	8	0	3	L1	bez	ne
8	72	Ž	myelom	únik do paravertebrálních žil	VT	8	0	0	Th10, Th12	stejná	ne
9	80	M	ca prostaty	ne	VT	9	2	2	Th12, L1, L2	bez	ne
10	64	Ž	myelom	ne	VT	9	1	1	Th9, Th10	bez	ne
11	75	Ž	ca prsu	ne	VT	9	0	1	L3	snížená	ano
12	75	M	NHL	ne	VT	9	2	2	Th12, L1	snížená	ne
13	64	Ž	myelom	ne	VT	9	2	2	Th10	snížená	ne
14	79	Ž	NHL	ne	VT	9	2	6	Th12	stejná	ano

M – muž, Ž – žena, HL – Hodgkinův lymfom, NHL – non-Hodgkinův lymfom, VT – vertebroplastika, KP – kyfoplastika, VAS – visual analog scale, L – bederní obratel, Th – hrudní obratel

Operační technika – kyfoplastika

Poloha pacienta je stejná jako při vertebroplastice. Na našem pracovišti všechny kyfoplastiky provádíme v celkové anestezii. Po skiaskopické vizualizaci pediklů se zavedou Jamshidiho jehly transpedikulárně do střední části obou polovin obratle. Poté se přes jehly zavedou do oblasti přední třetiny těla K – dráty. Poté se odstraní Jamshidiho jehla a pomocí K drátů se zavede tlustá plnicí jehla. V případě obtížného přístupu si pro její zavedení můžeme pomoci předvrtáním kanálu pomocí vrtáku. Tlustá dutá jehla je zavedena cca 1–2 cm za úroveň zadní hrany obratlového těla. Poté pomocí vrtáku vytvoříme kanál pro vlastní kyfoplastické instrumentarium, které poté zavedeme a postupně rozepínáme. Existují dva typy instrumentarií: Používající buď balonky rozepínané kontrastní látkou pomocí vysokotlaké stříkačky, nebo charakteru rentgen kontrastní rigidní polymerové moruše, která se rozepne v obratli. Princip je stejný a vede k vytvoření dutin či dutiny uvnitř obratle. Tato dutina (y) se následně vyplní pomocí plnicích jehel PMMA cementem. Oproti VT, kde má cement konzistenci odpovídající zubní pastě, je u KP cement konzistence dětské plastelíny. Po vytažení instrumentaria provedeme jeden kožní steh, který je 7. den po výkonu při ambulanci kontrole pacientovi odstraněn.

VÝSLEDKY

U jednoho pacienta nevedl perkutánní výkon k signifikantnímu ústupu bolesti. U ostatních byl analgetický efekt dostatečný. Výsledky VAS skóre jsou uvedené v tabulce 1 stejně jako spotřeba analgetik.

Neprokázali jsme symptomatické komplikace. V sestavě našich pacientů se vyskytly 3 asymptomatické komplikace. V jednom případě se jednalo o únik cementu do meziobratlového prostoru, u dalšího pacienta únik cementu paravertebrálně a u poslední pacientky únik cementu do paravertebrálních žil. Celkový výskyt komplikací byl u 21,4 % pacientů.

Průměrná dávka vertebroplastického cementu byla u všech ošetřených obratlů 3,5 mililitru.

DISKUZE**Etiologie**

Největší dosud publikovanou sestavou pacientů o využití perkutánní vertebroplastiky u onkologických pacientů je práce francouzských autorů (11), kteří prezentovali celkově 304 ošetřených obratlů u 117 pacientů. V etiologii jednoznačně dominovali metastázy karcinomu prsu (45 %), plic (14,5 %) a mnohočetný myelom (8 %). V naší sestavě, která je velmi malá, naproti tomu dominuje karcinom prostaty a myelom s jeho porotickou formou. Ostatní etiologie je uvedena v tabulce 1.

V případě neznámého primárního zdroje je zcela zásadní před vlastním výkonem provést biopsii. Tu nejčastěji provádíme v jednom sezení s vertebroplastikou, kdy používáme instrumentarium na kostní biopsii šíře 12 G, a provedeme odběr nejméně dvou vzorků. V případě přítomnosti paravertebrální porce tumoru je jako bezpečnější považován odběr právě z této porce. Ve druhém případě výkon provádíme pod CT kontrolou pomocí biotického děla šíře 16 G s nejméně dvojím odběrem.

Indikace

Pro PV mohou být vhodní všichni pacienti s metastatickým postižením skeletu, odmítnutí k radikální chirurgické léčbě (5, 9). PV může být součástí případně paliativní chirurgické léčby (dekomprese) či předcházet radioterapii. Pro svůj výrazně analgetický efekt se PV uplatňuje zejména u bolestí, které jsou způsobeny maligním procesem a nejsou dobře ovlivnitelné analgetickou léčbou. Neméně důležitá je i role stabilizační, zejména u postižení celého obratle procesem, kde hrozí, nebo je již přítomná patologická kompresivní fraktura. Oproti radioterapii je

nástup analgetického efektu ve většině případů okamžitý a PV nabízí i stabilizaci změněného obratle. Podle našich zkušeností považujeme za optimální provést PV v co nejkratším možném termínu, nejdéle do tří dnů, a následně zahájit vlastní onkologickou léčbu. Podle většiny autorů je v přítomnosti epidurální či foraminální porce nádoru vertebroplastika relativně kontraindikována. V naší malé sestavě jsme ošetřili jednoho pacienta s epidurálně a foraminálně uloženou porcí. Tento pacient byl odmítnut k chirurgické léčbě, a protože nebyl významnější tlak na durální vak, provedli jsme PV s výborným analgetickým efektem a mírným zlepšením neurologického nálezu (paréza L5 kořene). Následně byl pacient fracionovaně ozářen a je v relativně dobrém klinickém stavu s výrazně redukovanou analgetickou terapií.

Indikace PK jsou stejné jako u PV, ale podle našich dosavadních zkušeností bychom ji upřednostnili u pacienta s prohlubující se kyfotickou deformitou páteře či postižením obratle na vrcholu hrudní kyfózy.

Kontraindikace (5)

Porucha koagulace je asi nejzávažnějším problémem, a proto je nutné před každým výkonem provést základní hemokoagulační vyšetření (APTT, trombo, INR). Při koagulopatii je nutné počkat na korekci hemokoagulačních parametrů a v případě nemožnosti jejich úpravy výkon kontraindikovat. Při nerespektování těchto doporučení může mít VT pro pacienta fatální následky s možností nezastavitelného krvácení paravertebrálně či epidurálně. Dalším neméně závažným nebezpečím je probíhající zánět v těle pacienta, či přímo v postižením obratlovém těle nebo meziobratlové ploténce. Porušení kontinuity zadní hrany je jen relativní kontraindikací s nutností individuálního posouzení celkového stavu pacientka a lokálního nálezu.

Vlastní výkon

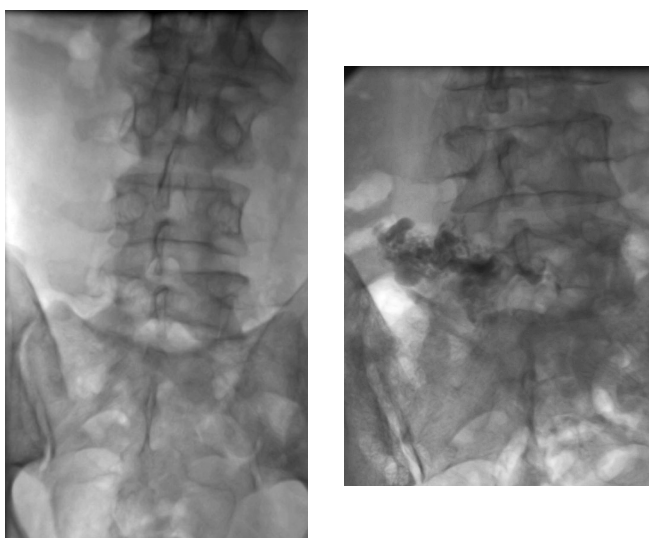
Většina pacientů je schopná vlastní intervenci absolvovat pouze v kombinaci analgosedace a lokálního znečistlivění. V případě výrazné bolesti či neschopnosti pacienta vydržet ležet na břiše, volíme celkovou anestezii.

Na našem pracovišti preferujeme před vlastní aplikací cementu do obratle provedení tzv. vertebrografie (10). To znamená podání malého množství kontrastní látky (k.l.) vlastní plnicí jehlou a sledování případného úniku k.l. do velkých cévních struktur. V případě přítomnosti větších cévních struktur provádíme ještě úpravu polohy plnicí jehly. Vertebrografie představuje možnost nebezpečí jednak alergické reakce na kontrastní látku a dále možnost, že nám kontrastní látka zůstane v obratlovém těle, a tím výrazně znesnadní identifikace rentgen kontrastního cementu při vlastním plnění. V případě, že tato situace nastane, se nám osvědčilo k.l. rozředit sterilním fyziologickým roztokem. Někdy se doporučuje pokus o její zpětnou aspiraci, což se nám nikdy nepodařilo. Tato situace v našem souboru nastala u dvou pacientů. U 3 pacientů jsme na základě vertebrografie měnili polohu vertebroplastické jehly před začátkem vlastního plnění obratle PMMA cementem. Změna polohy byla podmíněna masivním odtokem kontrastní látky ve dvou případech do dolní duté žíly a v jednom případě do basivertebrálního plexu.

KP provádíme vždy v celkové anestezii. V našem případě se jednalo o pacientku s mnohočetným myelomem. Výkon byl bez komplikací.

Analgetický efekt

Je mnoho teorií o vzniku bolesti při postižení obratle nádorem, které předpokládají podíl patologické zlomeniny, lokální tlak tumoru na nociceptivní nervová zakončení v periostu, segmentární instabilita a také podíl vlastní komprese míšního či nervové. Dalším aspektem může být přidružená bolest při infiltraci měkkotkáňových struktur podél obratle či pleury.



Obr. 4. Předozadní snímek bederní páteře

- a. Pacient s metastatickým postižením při karcinomu tračnicku. Patologická kompresivní zlomenina pátého bederního obratle.
b. Stav stejného pacienta po vertebroplastice pátého bederního obratle. Je patrný velký únik cementu paravertebrálně vpravo s náplní částí pravé poloviny tohoto obratle cementem.



Obr. 5. Boční snímek thorakolumbálního přechodu

- Pacientka s mnohočetným myelomem. Stav po vertebroplastice desátého a dvanáctého hrudního obratle. Únik cementu do paravertebrálních žil u dvanáctého hrudního obratle.

Bezprostřední snížení bolesti po výkonu udávalo 13 ze 14 pacientů stejně jako při kontrole za 3 a 6 měsíců. Průměrné VAS skóre před výkonem 8,9, 3 měsíce po výkonu 1,9 a 6 měsíců po výkonu 2,6. Výsledky odpovídají i sestávám v zahraničí (11). Tento efekt je nejspíše podmíněn kombinací termického efektu při polymerizaci cementu, cytotoxického a ischemického působení PMMA. Je prokázáno, že půl roku po aplikaci PMMA je v jeho okolí cementu mikroskopický lem nekrózy. Další mechanismus spočívá v redukci sil a tlaků v obratli díky zesílení jeho stávající struktury polymetalekrylátem. Celkový analgetický efekt se podle jednotlivých studií liší a je přítomen od 50 do 79 % pacientů bezprostředně po výkonu, přičemž za půl roku je při-

tomen u tří čtvrtin pacientů. U žádného z pacientů nebylo potřeba zvyšovat analgetickou léčbu. U 4 pacientů po PV či PK následovala po výkonu radioterapie. Toto jistě zkresluje výsledky VAS skóre za 3 a 6 měsíců po výkonu. U ostatních pacientů nebylo onkologem ozáření páteře indikováno, nebo již proběhlo před více jak 6 měsíci a pacient měl vyčerpanou celkovou dávku.

Stabilizační efekt

Je prokázáno, že pouhá injekce 2% objemu obratle cementem vede k jeho zesílení o 15 % (12, 13). Proto i menší množství aplikovaného cementu vede k zesílení stávající struktury obratle. V případě progresse kyfotického zakřivení páteře je pak jistě ke zvážení přínos zadní instrumentované stabilizace v hrudní či bederní oblasti.

Komplikace

Celkový výskyt asymptomatických komplikací byl u našich pacientů 21,4 %, což odpovídá i větším zahraničním sestávám (8, 11). V jednom případě se jednalo o únik cementu do paravertebrálních tkání v oblasti pravého m. ilioas. Pacient měl agresivně se chovající metastázu karcinomu tračnicku v obratlovém těle L5 s epidurální a zejména oboustrannou foraminální propagací nádoru, která se projevovala krutými bolestmi charakteru kořenového dráždění vystřelující do pravé dolní končetiny. Tyto bolesti přetrvávaly i po vertebroplastice, proto nelze vyloučit jejich případnou etiologii – spolupodíl extravazátu cementu (obr. 4a, 4b). Vzhledem k tomu, že bolesti měly stejný charakter a intenzitu jako před zákrokem se však domníváme, že se nejedná o větší vliv extravazátu. Další komplikace byla podmíněná drobným únikem cementu do paravertebrálních žilních pletení (obr. 5) a neměla klinickou odezvu. Poslední komplikací představoval únik cementu do meziobratlového prostoru u pacienta s metastatickým postižením obratle při karcinomu prostaty. Tento nemá zcela zásadní vliv na možnost další zlomeniny kontaktního obratle (10). Nesetkali jsme se s celkovou komplikací, zlomeninou žebra, únikem cementu foraminálně či epidurálně. Ve větších sestávám se celkový výskyt komplikací pohybuje mezi 20–60 % (8, 11). Jako možná prevence řady komplikací se ukazuje PK, která výrazně redukuje zejména výskyt lokálních komplikací. U PK je v případě porotických zlomenin počet lokálních komplikací ve smyslu úniku cementu ve 3 až 11 % případů. Není publikována souhrnná práce zabývající se počtem komplikací KP při onkologickém onemocnění páteře. Její využití zejména v posledních dvou až třech letech výrazně vzrůstá. Nevýhodou PK je potřeba širšího zaváděcího instrumentaria a kvalitnější analgosedace pacienta. Podle našich dosavadních zkušeností u PK jednoznačně preferujeme provést ošetření v celkové anestezii.

Spíše menší podíl komplikací v souboru je podmíněn jedním malým počtem pacientů, ale i zvýšenou opatrností během provádění výkonů včetně využití vertebrografie.

Průměrná dávka vertebroplastického cementu byla u všech ošetřených obratlů 3,5 ml. U jiných autorů je dávka cementu vyšší a pohybuje se kolem 5 ml. Rozdíl je podmíněn určitou preferencí posterolaterálního či monopedikulárního přístupu. Tento se nám zdá pro pacienta přijatelnější, protože je pouze z jednoho vpichu. U bipedikulárního přístupu jsou nutné vpichy jehel z obou stran.

Postavení v léčebném algoritmu

V současné době existují principiálně dva možné přístupy v léčbě metastáz do páteřního sloupce. První představuje začít s radioterapií. Ozařované pole by mělo zasahovat na oba sousedící obratle a radioterapie se podává frakcionovaná. Zhoršující se neurologické příznaky po radioterapii jsou zdaleka nejčastěji způsobeny progresí postižení obratle. Dříve diskutovaná možnost případného ischemického postižení (zejména postižení mikrocirkulace) s progresí edému míchy a následným zhoršením neurologického nálezu nebyla při používání doporučených ozařovacích schémat experimentálně potvrzena.

Druhým přístupem je operabilní léze – chirurgické ošetření se snahou o maximálně radikální a přitom šetrný výkon. Pokud se jedná o mladého pacienta či pacienta v dobrém klinickém stavu s expaktací života delší než 6 měsíců, který má postižený jeden obratel, pak je indikována radikální operace s korporektomií a 360 stupňovou fúzí (1). Určitou nevýhodou jsou poměrně výrazné krevní ztráty během operace, které se pohybují od 800 ml do 3500 ml (1–4). Po operačním řešení jsou pacienti následně podrobeni ozáření.

Vertebroplastika či KP stojí na pomezí obou přístupů a dá se přiřadit do obou možných schémat, přičemž je nutné respektovat, že se jedná o metodu doplňkovou, nikoli kurativní. Jednoznačný benefit vidíme zejména u výrazně bolestivých patologických kompresí, které nevedou k neurologickému postižení. Po VT či KP by měla následovat vždy další onkologická léčba. Obě metody mají řadu úskalí, ale při respektování indikačních kritérií jsou relativně bezpečné a pro pacienty přínosné.

ZÁVĚR

Perkutánní vertebroplastika a kyfoplastika jsou intervenční radiologicky řízené metody umožňující stabilizaci obratle, ale zároveň i navozující rychlý analgetický efekt. Správné načasování společně s onkologickou a případně chirurgickou léčbou je nezbytné. Mohou být indikovány u většiny pacientů s výraznými bolestmi zad odmítnutých k radikální chirurgické léčbě.

Zkratky

APTT	– aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ca	– karcinom
CT	– počítačová tomografie
G	– gauge
INR	– international normalized ratio
MR	– magnetická rezonance
MT	– epidurální metastázy
PK	– perkutánní kyfoplastika

PV	– perkutánní vertebroplastika
STIR	– sekvence magnetické rezonance s potlačeným signálem tuku

LITERATURA

1. **Chaloupka, R., Grosman, R.:** Zásady operačního řešení maligních nádorů páteře. *Acta spondylogica*, 2002, 1, s. 39-41.
2. **Řehák, S., Málek, V., Náhlovský, J. et al.:** Chirurgická léčba metastatického onemocnění páteře. *Acta spondylogica*, 2004, 4, s. 15-24.
3. **Vlach, O., Chaloupka, R.:** Zásady operačního řešení metastáz páteře. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech*, 1998, 62, s. 199-201.
4. **Filipovič, M., Grosman, R., Tichý, V.:** Radikální operace při nádorovém onemocnění thorakolumbální páteře. *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech*, 2002, 69, s. 344-349.
5. **Ryška, P., Málek, V., Klzo, L. et al.:** Perkutánní vertebroplastiky. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 620-623.
6. **Weill, A., Chiras, J., Simon, J. M. et al.:** Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology*, 1996, 199, s. 214-247.
7. **Pilitsis, J. G., Rengachary, S. S.:** The role of vertebroplasty in metastatic spinal disease. *Neurosurg Focus*, 2001, 6, s. 1-4.
8. **Fourney, D. R., Schomer, D. F., Nader, R. et al.:** Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J. Neurosurg.*, 2003, 98, s. 21-30.
9. **Lin, D. D., Gailloud, P., Murphy, K. J.:** Percutaneous vertebroplasty in benign and malignant disease. *Neurosurgery Quarterly*, 2001, 11, s. 290-301.
10. **Ryška, P., Málek, V., Klzo, L. et al.:** Předběžné zkušenosti s perkutánními vertebroplastikami u osteoporotických fraktur. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 2006, 69, s. 52-56.
11. **Barragan-Campos, H. M., Vallee, J. N., Lo, D. et al.:** Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology*, 2006, 238, s. 354-362.
12. **Liebeschner, M. A., Rosenberg, W. S., Keaveny, T. M.:** Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine*, 2001, 26, s. 1547-1554.
13. **Belkoff, S. M., Mathis, J. M., Jasper, L. E., Deramond, H.:** The biomechanics of vertebroplasty. The effect of cement volume on mechanical behavior. *Spine*, 2001, 26, s. 1537-1541.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Ryška P., Řehák S., Odrážka K. et al. „Postavení perkutánní vertebroplastiky a kyfoplastiky v léčbě onkologického onemocnění páteře“

Přehledový článek o perkutánních vertebroplastikách byl pod vedením P. Ryšky v Časopisu lékařů českých publikován v roce 2005 (1). Nynější článek je tudíž v Časopisu lékařů českých druhým pojednáním, a to již konkrétně o postavení perkutánních vertebroplastik a obdobných kyfoplastik v léčbě onkologických onemocnění páteře. Jedná s o původní práci kolektivu 8 autorů z Radiologické, Neurochirurgické, Onkologické a radioterapeutické a Interní kliniky FN a LF UK z Hradce Králové. Na základě výčtu spoluautorů a pracovišť by si čtenář mohl udělat dojem, že perkutánní vertebroplastika a kyfoplastika jsou multidisciplinárními metodami. Léčba onkologických postižení páteře opravdu vyžaduje multidisciplinární přístup, jak vyplývá z dalšího textu, ale hlavním realizátorem pojednávané perkutánní vertebroplastiky je radiolog a intervenční radiolog. Práce je dokladem toho, čeho jsme svědky v posledním desetiletí, že radiologie již není pouhou diagnostickou metodou a čím dál tím více se stává metodou intervenční, léčebnou. Například endovaskulární intervenční neuroradiologie převzala léčení více než 50 % neurochirurgických pacientů s aneuryzmaty a cévními malformacemi.

Předkládaná práce ukazuje, že radiologické intervenční metody úspěšně pronikají do oboru, který byl výhradní doménou onkologů, neurochirurgů a ortopedů, a to do spondylochirurgie. Protože je článek psán z pohledu intervenčního radiologa, připojuji širší komentář z pohledu neurochirurga, spondylochirurga. Onkologické onemocnění páteře, většinou metastatického původu, vznikají nejčastěji z karcin-

prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM
150 06 Praha 5, V Úvalu 84
e-mail: ezverina@seznam.cz

nomu prsu, plic, prostaty, ledvin, tračnicku a štítné žlázy, jak je v práci uvedeno. Obecně metastazují nejčastěji do plic, pak do jater a na třetím místě do skeletu, a to právě do páteře. Indikačně je důležité, že metastázy mohou být mnohočetné nebo mohou postihovat pouze jeden segment. Podle charakteru rozlišujeme metastázy na osteolytické, osteoplastické, smíšeného typu a cystického charakteru. Přestože neporůstají skrze tvrdou plenu do durálního vaku, ohrožují pacienta kompresí a ischemií míchy nebo kaudy se vznikem nenávratné paraplegie nebo kvadruplegie (při postižení krční páteře). Častou a závažnou klinickou symptomatologií je, že bolest a destrukce obratle je prvním příznakem, který vede k nutnosti hledat onkologickou příčinu a primární nádor. Jak si čtenář snadno odvodí, kauzální léčba by měla spočívat v odstranění primárního ložiska a v celkové onkologické léčbě, nejčastěji radioterapií, eventuálně chemoterapií. Vlastní léčení onkologických onemocnění páteře, nečastěji metastáz, lze řadit pouze mezi paliativní, víceméně symptomatickou léčbu. Přesto v ní došlo ke značnému pokroku. Posun stanovisek vyplývá z následujících údajů. Z. Kunc (2) v učebnici neurochirurgie z roku 1983 píše, že pro chirurgickou léčbu připadají v úvahu jen solitární metastázy, které ještě nezpůsobily útlak míchy. Uvádí, že operace spočívá v dekompresivní laminectomii a v co nejdokonalejším vyškrabání nádorových mas. Operace musí být urgentní. U pacientů, kteří jsou již několik dnů paraplegičtí, nemá operace žádný smysl. Zásadní indikační stanovisko platí dodnes. Neříká však nic o stabilizačních spondylochirurgických metodách, nic o perkutánních intervenčních vertebroplastikách, poprvé popsanych v roce 1987. Navíc uvádí, že metastázy karcinomu prsu a prostaty lze ovlivnit pozitivně hypofyzektomií. Kruté bolesti při mnohočetných metastázách doporučuje zmírnit chirurgií bolesti metodou centrální myelotermokoagulace. M. Sameš (3) v učebnici neurochirurgie z roku 2005 již zaujímá propracovanější a dnešnímu vývoji odpovídající postupy. U pacientů s počínajícími příznaky komprese míchy bez známého primárního ložiska doporučuje aktivní dekompresivní operaci s cílem předejít paraplegii a histologií umožnit cílenou onkologickou léčbu. Ukazuje již využití moderních metod spondylochirurgie, a to možnost odstranění postiženého obratle s jeho náhradou titanovým implantátem a stabilizací páteře zadním instrumentariem. U pacientů se stanovenou malignitou doporučuje spolu s onkology nalézt eticky smysluplnou indikaci výkonu na páteři. Správně se staví proti spondylochirurgické technokracii, která dovoluje odstranit a stabilizovat téměř jakýkoliv destrukční proces páteře, ale bez užitečnosti pro pacienta. Říká proto, že relativní kontraindikací k operaci je kratší prognóza přežití než 4 měsíce, generalizované metastázy a již těžká paraparéza až paraplegie. O možnostech perkutánní vertebroplastiky a kyfoplastiky v této učebnici pro mediky ještě není zmínka.

Komentovaná práce dokládá, že perkutánní vertebroplastika a kyfoplastika se v léčbě onkologických onemocnění páteře může řadit mezi dosavadní základní metody léčby, a to mezi onkologii a spondylochirurgii. Jako třetí metodu k nim můžeme přiřadit intervenční radiologii v podobě perkutánní vertebroplastiky. P. Ryška v práci z roku 2005 (1) píše: „Perkutánní vertebroplastika se provádí u pacientů s výraznými bolestmi, u kterých hrozí kolaps obratlového těla, nebo už mají obratlová těla komprimovaná, a s krátkou expektací života nebo při kontraindikované chirurgické léčbě.“ Předkládaná práce je vlastním rozbohem 21 ošetřených obratlových těl u 14 léčených pacientů, sledovaných od roku 2003. Soubor není tak malý, když uvážíme, že největší dosavadní mezinárodní sestavu tvoří 117 pacientů. Z publikované práce a z citované literatury, která je reprezentativní a zahrnuje i domácí autory, vyplývá následující: Jedná se o minimálně invazivní metodu. V případě neznámého primárního zdroje umožňuje před výkonem provést biopsii bez nutnosti spondylochirurgického výkonu. Umožňuje okamžitě omezit nebo odstranit bolest bez jiných metod. Umožňuje stabilizovat obratel a páteř již při proběhlé patologické fraktuře. Umožňuje výkon u pacientů, kde není indikována radikální chirurgická léčba. Kontraindikací je minimum, zejména však poruchy koagulace. Ze všech uvedených fakt vyplývá, že perkutánní vertebroplastika a kyfoplastika významně obohacuje, doplňuje a v některých směrech nahrazuje dosavadní praktické možnosti léčby metastáz do páteře. Přečtením práce získá čtenář hodnotnou informaci o významu relativně nové metody.

LITERATURA

1. **Ryška, P. et al.:** Perkutánní vertebroplastiky. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 620-623.
2. **Kunc, Z.:** Neurochirurgie, 3. vyd. Praha, Avicenum, 1983, 322 s.
3. **Sameš, M. a kol.:** Neurochirurgie. Praha, Maxdorf, Jessenius, 2005, 127 s.

PŘÍPRAVA NA TRANSPLANTACI

Příprava pro pacienty s diabetem a jejich blízké

František Saudek

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

Vydal Maxdorf v roce 2005, ISBN 80-7345-055-0, formát A5, brož., 80 str., 145 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz

KAZUISTIKA

Myxom levé síně jako příčina kolapsových stavů

Sikora J.

Interní oddělení Nemocnice Ivančice, Brno – venkov

SOUHRN

Ve sdělení je prezentována kazuistika 74leté nemocné s myxomem levé síně jako příčinou opakovaných synkop.

Klíčová slova: myxom, synkopa, echokardiografie.

SUMMARY

Sikora J.: Cardiac Myxoma in the Left Atrium Resulting in Syncope

A case study of a 74-year-old woman with cardiac myxoma in the left atrium resulting in syncope is discussed in this article.

Key words: cardiac myxoma, syncope, echocardiography.

Si.

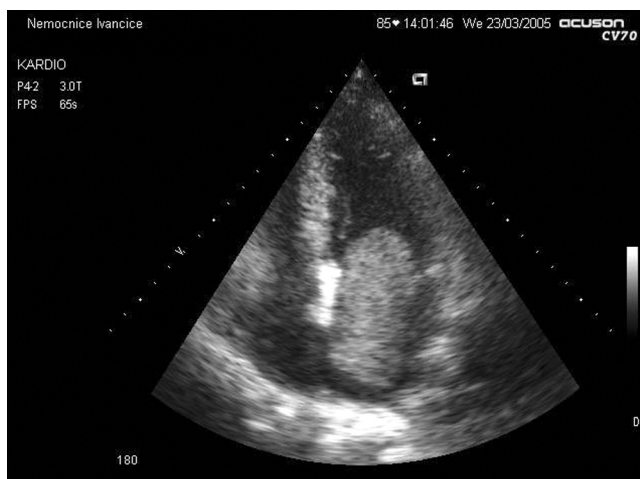
Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 811–812.

ANAMNÉZA

Pacientka: 74letá hypertonička s chronickou ischemickou chorobou srdeční, u které byla dokumentována paroxyzmální fibrilace síní a komorová extrasystolie. Před osmi lety prodělala tranzitorní ischemickou ataku v levém karotickém povodí. Trpí občasnými dyspeptickými obtížemi, chronickým vertigem a těžkou nedoslýchavostí, zčásti následkem úrazu. Předcházející měsíc byla po pádu na ulici hospitalizována na neurochirurgické klinice pro drobný subdurální hematom bez ložiskového neurologického postižení. Počítačová tomografie mozku po konzervativní léčbě prokázala jen drobná rezidua subdurálního krvácení.

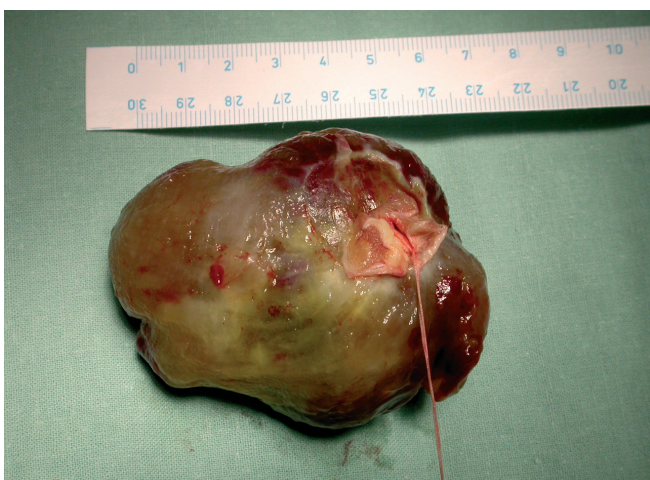
Z chronické medikace pacientka užívala: embramin, digoxin, nitrát, kyselinu acetylsalicylovou, theofylin, metoclopramid, omeprazol, extrakt *Ginkgo biloba* a kombinovaný preparát hydrochlorothiazidu s amiloridem.

Nynější onemocnění: Pacientka byla přijata na spádové interní oddělení pro recidivující kolapsové stavy s narůstající četností a stavy intermitentní klidové dušnosti. Objektivně hyperventilující s normálním poslechoвым nálezem na plicích a jemným systolickým šelestem s maximem nad mitrální chlopní. Rentgenový snímek prokázal lehkou dilataci srdečního stínu. Elektrokardiograficky normální nález, kardiop-specifické markery a D-dimery byly negativní, zbývající laboratorní vyšetření leží až na nález zvýšené sedimentace 90/100, trombocytózy 761.10⁹/l, C reaktivního proteinu 16,3 mmol/l a zvýšení β-2 frakce při elektroforéze bílkovin ve fyziologických mezích. Analýza krevních plynů svědčila pro parciální respirační insuficienci s lehkou hyperventilační alkalózou. V následujících dnech se u pacientky opakovaně vyskytovaly ataky dušnosti provázené desaturací periferní krve, zejména ve spojitosti s vertikalizací pacientky. Byla proto doplněna echokardiografie s nálezem oválného útvaru v levé síni velikosti 65x27 mm (obr. 1), vyrůstajícího ze septa, který v diastole částečně promínoval do levé komory a způsoboval obstrukci vtoku s klidovým středním gradientem 4 mmHg. Dále byl echokardiografický nález až na hemodynamicky nevýznamnou mitrální insuficienci a dilataci levé síně normální. Na základě tohoto nálezu byla pacientka přeložena na



Obr. 1. Transthorakální echokardiografie Apikální čtyřduťtinová projekce

kardiologické pracoviště. Po doplnění koronarografie s normálním nálezem byla v mimotělním oběhu provedena exstirpace patologického útvaru (obr. 2), který byl později histologicky verifikován jako myxom. Časný pooperační paroxysmus fibrilace síní byl zvládnut sotalolem a po deseti dnech byla pacientka propuštěna do domácího ošetřování. Při následných kontrolách v kardiologické ambulanci byl stav pacientky uspokojivý, pády a dušnost se již nevyskytovaly. Přetrvávalo chronické vertigo. Postupem času došlo k normalizaci počtu trombocytů i markerů zánětu. Pro trvající elevaci β-2 globulinů byla doplněna další vyšetření, která odhalila monoklonální gamapatií nejasného významu, se kterou byla pacientka dispenzarizována v hematologické ambulanci. Při echokardiografických kontrolách po třech a dvanácti měsících přetrvával dobrý efekt operace, bez známek recidivy myxomu. Skríninková vyšetření žijících prvostupňových příbuzných neprokázala familiární výskyt. Medikace mohla být redukována na kyselinu acetylsalicylovou, sotalol, embramin a omeprazol.



Obr. 2. Myxom – peroperační fotografie (s laskavým svolením prof. MUDr. J. Černého, CSc.)

DISKUZE

Myxom je primární srdeční tumor, biologicky benigní povahy, který se vyskytuje s incidencí 0,0008–0,15 % (1–2). Roste intrakavitálně, zpravidla v levé síni. Rychlost růstu lze literárně doložit jen na základě kazuistických sdělení u pacientů, kterým bylo provedeno vyšetření srdce z jiné indikace některou ze zobrazovacích metod dříve, než jim byl diagnostikován myxom, a to v rozpětí 1,8 až 5,8 cm/rok, či 0,2 cm²/rok. Histologicky se jedná o hlenovitou pojivovou tkáň podobnou Whartonovu rosolu pupečníku. Postihuje převážně ženy (70 %) vyššího středního věku. Až v 10 % případů se může vyskytnout familiárně a cca v 7 % myxom po exstirpaci recidivuje. Myxom pravidelně provázají hemodynamické komplikace, jako je obturace plicních žil či mitrálního ústí. Jindy dochází k embolizaci fragmentů tumoru nebo povrchových trombů. Rovněž velmi časté jsou systémové projevy způsobené především nadprodukcí interleukinu 9 samotným tumorem, což se může laboratorně projevit anémií, leukocytózou, trombocytopenií či trombocytózou, zvýšením sedimentace a hladin globulinů, zejména β -globulinů. Nejčastěji se tedy myxomy

manifestují následujícími symptomy tak, jak jsou seřazeny podle četnosti: námahová a paroxysmální dušnost, horečka, hubnutí, synkopy, závratě, náhlá smrt a hemoptýza.

U zmíněné pacientky byly kolapsové stavy vzhledem k věku a anamnéze pokládány spíše za projev vertebrobasilární insuficience. Jistě přicházela v úvahu i arytmogenní příčina, či cervikokraniální syndrom. Nicméně přidružený anamnestický údaj dušnosti vedl správně k indikaci echokardiografie jako následujícího vyšetření, které mělo rozhodující význam pro stanovení správné diagnózy. Zajímavý je i údaj o zhoršení dušnosti při vertikalizaci, což je možné přičíst větší luxaci velkého myxomu vlastní vahou směrem dolů do levé komory, a tím i větší obstrukci mitrálního ústí. Jistě lze spekulovat, zda již předchozí pád s rozvojem subdurálního hematomu nebyl zapříčiněn rostoucím myxomem. Při tak závažných následcích pádu bylo nepochybně indikováno podrobnější došetření příčiny synkopy včetně provedení echokardiografie. Nejen, že by vedlo ke včasnějšímu stanovení diagnózy, ale omezilo by i polypragmazií plynoucí z diagnostických rozpaků. Na druhé straně bylo jistě velmi obtížné odebrat validní anamnézu od těžce nedoslýchavé pacientky.

ZÁVĚR

Kazuistika dokumentuje, že echokardiografie má své jednoznačné opodstatnění v diferenciální diagnostice synkop, zvláště jsou-li doprovázeny jinak nevysvětlitelnou dušností, kdy jde o suverénní diagnostickou metodu nejen v diagnostice patologických intrakardiálních útvarů. Rovněž obtížná komunikace s pacientem – zde způsobená těžkou nedoslýchavostí – přináší rizika spojená s upřednostněním anamnestických údajů ze zdravotní dokumentace na úkor aktuálních potíží pacienta.

LITERATURA

1. **Táborská, K., Linhart, A.:** Nádory srdce. In: Aschermann, M. et al.: Kardiologie. Praha, Galén, 2004, s. 1061-1070.
2. **Colucci, W. S., Schoen, F. J.:** Primary Tumors of the Heart. In: Braunwald, E., Zipes, D. P., Libby, P.: Heart Disease, 6th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 2001, s. 1807-1822.

KOMENTÁŘ

K článku J. Sikory „Myxom levé síně jako příčina kolapsových stavů“

Myxomy se projevují jako primárně benigní nádorová onemocnění vycházející z endokardu, převážně jako solitární stopkovitý polypovitý útvar, méně často pak oválný a kulovitý. V 80–90 % případů je lokalizován v levé síni, kde vychází převážně z endokardu septa – v těsné blízkosti fossa ovalis, nicméně může vycházet i ze zadní stěny levé síně, raritně i z ouška levé síně (diferenciálně diagnostický údaj k odlišení od srdečních trombů). Sporadický výskyt tumoru převažuje, postihuje pak převážně starší jedince (50–70 let), pokud se jedná o familiární autozomálně dominantní výskyt (cca 10 % případů), postihuje převážně mladší jedince, kolem 25 let. Lokalizace, velikost a tvar myxomu určují symptomy, se kterými se onemocnění sdružuje. Myxomy lokalizované v pravé síni bývají méně symptomatické, k tomu aby se projevíly, musí dosahovat téměř dvojnásobné velikosti oproti levostranně lokalizovaným tumorům. Myxomy vycházející z levé síně bývají symptomatické, pokud dosahují alespoň hmotnosti 60–70 g. Mezi dominantní příznaky patří především symptomy spojené se systémovou embolizací, ke které jsou náchylnější polypovité tumory, a dále symptomy odpovídající mechanické obstrukci mitrální

MUDr. Petr Neužil, CSc.
Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce
150 30 Praha 5, Roentgenova 2
fax: +420 257 272 693, e-mail: petr.neuzil@homolka.cz

ního ústí, jako jsou závratovitost a především synkopa, dušnost a zvýšená únava po menší námaze, kterými se projevují opět mohutnější a polypovitě myxomy. Prolaps tumoru může také vést k destrukci mitrálního anulu a cípů mitrální chlopně. U téměř 20 % nemocných se výskyt myxomu levé síně sdružuje s výskytem fibrilace síní. U obou lokalizací – v pravé i v levé síni – může myxom vést i k náhlé srdeční smrti (cca 15 % případů). Embolizace tumoru může vést i k embolizačnímu uzávěru věnčitých tepen, jsou popsány i raritní případy těžké dysfunkce levé komory srdeční.

V uvedené kazuistice se jedná o starší ženu, která však již před osmi lety prodělala tranzitorní ischemickou ataku. Autor neuvádí, zda v té době bylo provedeno standardní transthorakální nebo i transezofageální echokardiografické vyšetření, nicméně vše nasvědčuje, že již v té době se mohlo jednat o první příznaky spojené s růstem myxomu. I běžné echokardiografické vyšetření by mělo tumor v levé síni verifikovat. Autorem provedené echokardiografické vyšetření v době průkazu tumoru svědčí pro již výrazně objemný myxom, způsobující obstrukci mitrálního ústí s doprovodnými klinickými projevy – kolapsové stavy a klidová dušnost – (škoda, že kromě rozměrů není uvedena hmotnost tumoru po jeho extirpaci). V pooperačním období byl popsán záchyt paroxysmu fibrilace síní zvládnutý farmakologicky. Není ale zřejmé, zda k arytmií došlo již v předchozím období, neboť se zároveň jedná o příznak spojený s růstem myxomu, který mohl vést k časnějšímu odhalení základního onemocnění. Nemocná po předchozí tranzitorní ischemické atace nebyla také dlouhodobě antikoagulována, v medikaci je uvedena antiagregační terapie kyselinou acetylsalicylovou.

Uvedená kazuistika výstižně dokumentuje vysokou výpovědní hodnotu echokardiografického vyšetření pro určení diagnózy myxomu včetně nutnosti diferenciálně diagnostické rozvahy – tj. odlišení myxomu od narůstajícího nitrosrdcečního trombu. Přestože jde o vzácnější echokardiografický nálezy, patří myxom mezi nejčastější nádorová onemocnění srdce, se kterým se můžeme setkat v běžné klinické praxi. Jeho včasná diagnostika přispívá k příznivější prognóze nemocných.

KNIHY

Dostálék, M. et al.: FARMAKOKINETIKA

Praha, Grada, 2006, 219 s., první vydání, formát 145 x 200 mm, čb., brož., cena 245 Kč. ISBN 80-247-1464-7.

Tematicky je tato referovaná monografie v našem písemnictví ojedinělá. Naposledy bylo toto téma monograficky zpracováno před 20 lety (!). Od té doby však farmakokinetika neobyčejně pokročila a především jako klinická farmakokinetika získala na praktickém významu. Hlavní autor a editor PharmDr. Miroslav Dostálék, PhD. si vybral ještě další 3 spoluautory, pracovníky farmakologických ústavů (humánní i veterinární lékařské fakulty) Masarykovy univerzity v Brně.

Většina lékařů mi potvrdí, že farmakokinetika nepatří ani u studentů medicíny ani u atestujících lékařů k nejoblíbenějším tématům – a přitom jistě o jejím významu nepochybují. Naopak

klinickou farmakokinetiku studují rádi. Především asi proto, že ji považují za přínosnou pro svoji další lékařskou praxi. Jinak je tomu, celkem pochopitelně, u studentů farmaceutických fakult.

Tato kniha byla napsána na základě přednášek a seminářů konaných ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Jejich původní rozsah byl větší, než mohl být rozsah této knihy, který musel být z technických důvodů krácen.

Kniha má rozsah 219 stran textu a doplňuje jej 58 přehledných tabulek. Je rozdělena do 10 samostatných kapitol v tomto pořadí: Fyziologické faktory ovlivňující proces absorpce léčiv (20 s.), Zákonitosti pohybu léčiva v organismu (27 s.), Distribuce a vazba léčiv (15 s.), Bio transformační procesy léčiv (35 s.), Exkrece a clearance léčiv (126 s.), Biologická dostupnost – biologická ekvivalence (6 s.), Nelineární farmakokinetika (7 s.).

Použitá literatura přiměřeného rozsahu je uváděna za každou kapitolou; bohužel, převažují staré citace (např. ke kapitole 2. je sice uvedeno 20 literárních pramenů, ale jen jeden jediný je z roku 1990, ostatní jsou dokonce ještě starší, i přes 20 let). Text některých kapitol se hůře čte pro množství uváděných matematických vzorců, o nichž nejsem přesvědčen, že byly nezbytné. Za velmi přínosné naopak považuji kapitoly 5–10. Ty, protože se (až příliš) týkají klinické farmakokinetiky, budou pro lékaře nejzajímavější.

Komu knihu doporučit? Souhlasím s autory: Kniha je určena především vysokoškolským posluchačům základní a klinické farmakologie humánního či veterinárního lékařství a farmacie, kteří se o farmakologii více zajímají. A může být přínosná i těm lékařům, kteří se o danou problematiku zajímají hlouběji.

*Jan Petrášek
128 Praha 2, U Nemocnice 1*

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Co přinesl výzkum genových polymorfizmů pro praxi?

Brdička R.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

V posledních dvou desetiletích je kardiovaskulární výzkum v zasetí genetiky, zejména pak genových polymorfizmů. Avšak podíváme-li se do běžné denní praxe, je praktický dopad genetiky poměrně omezený.

Stanovení těchto polymorfizmů jistě může významným způsobem přispět k pochopení patogenetických mechanismů a dokonce i ke stratifikaci rizika, avšak přímý vliv na naše praktické konání budou mít především následující genetické polymorfizmy:

1. U nichž bude velmi silný prognostický vliv pro danou diagnózu ospravedlňující jiný dispenzarizační/terapeutický přístup. Zde jsme v současné praxi asi nejbližší genetickému vyšetřování hemokoagulačních poruch se stanovením polymorfizmů MTHFR a Leidenské mutace (1).

2. U nichž bude riziko rozvoje některého onemocnění významně zvýšeno a bude důvodem k podávání preventivní medicíny nebo k provádění preventivních vyšetření. Příklad efektivní stratifikace rizika onemocnění, který by byl blízký praxi dosud není.

3. U nichž bude prokazatelné, že jejich přítomnost je spojena s lepším efektem některé lékové skupiny nebo naopak chyběním jejího efektu či s vysokým rizikem nežádoucích účinků. Tyto případy by mohlo například splňovat vyšetření inzerčního/delečního polymorfizmu ACE. Je totiž prokázáno, existuje interakce mezi léčbou ACE inhibitory a betablokátory, kdy pacienti s DD genotypem, pokud betablokátor nedostávají, mají prognózu horší než u genotypu II (2). Podobně bychom měli být schopni odlišit například nemocné s vysokým krevním tlakem, podle hlavních patogenetických mechanismů, a podle nich pak volit léčbu. Zde však situaci komplikuje polygenní charakter hypertenze, vzájemná interakce polymorfizmů a modifikujících genů a především silný vliv zevního prostředí (3).

Celkem bylo až doposud studováno asi 160 genových polymorfizmů se vztahem k terapeutické odpovědi na farmaka. Významná interakce byla nalezena asi u čtvrtiny z nich. Situaci však komplikují často rozporná data vyplývající nejčastěji z volby zkoumané populace (4).

4. U metabolických bioeliminací, kde přítomnost polymorfizmu bude znamenat změnu v dávkování některých léčiv. Zde jmenujme například polymorfizmy cytochromu P450. Jejich

systematické vyšetření by mělo být schopno identifikovat dobré a špatné metabolizéry některých betablokátorů nebo například warfarinu (5).

Celkově je však možné konstatovat, že přínos vyšetření genových polymorfizmů pro běžnou klinickou praxi zůstává značně omezený. Genetika pronikla do kardiologie především díky možnosti identifikovat některá monogenně podmíněná onemocnění. Příkladem jsou pacienti s hypertrofickou kardiomyopatií, některými formami sekundární arteriální hypertenze, familiárními poruchami lipidového metabolismu, onemocněními pojivové tkáně nebo pacienti s plicní arteriální hypertenzí. Ani zde však není genetická diagnostika rutinně dostupná ve všech případech, a to buď díky technické, nebo finanční náročnosti. Klinikovi v terénní praxi tedy nadále zůstávají při volbě léčby k dispozici především běžné instrumentální a laboratorní metody, ale především pečlivé klinické vyšetření a anamnéza. Efekt terapie pak nadále vyžaduje pečlivé sledování nemocného s vědomím všech možných nežádoucích účinků a interakcí každého podávaného léku.

LITERATURA

1. **Almawi, W. Y., Tamim, H., Kreidy, R. et al.:** A case control study on the contribution of factor V-Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations to the genetic susceptibility of deep venous thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2005, 19, s. 189-196.
2. **McNamara, D. M., Holubkov, R., Janosko, K. et al.:** Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 2001, 103, s. 1644-1648.
3. **Schelleman, H., Stricker, B. H., Verschuren, W. M. et al.:** Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure. *Pharmacogenomics J.*, 2006, 6, s. 22-26.
4. **Arnett, D. K., Claas, S. A., Glasser, S. P.:** Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascul. Pharmacol.*, 2006, 44, s. 107-118.
5. **Kirchheiner, J., Heesch, C., Bauer, S. et al.:** Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 76, s. 302-312.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Vývoj lékárenství u nás

Prunerová M.

Počátky veřejného i laického lékárenství u nás můžeme hledat již ve 12. až 13. století, kdy docházelo k rozdělení léčitelství na lékářství a lékárenství. Léčitelství u nás začíná příchodem slovanských kmenů na naše území ve 4. a 5. století našeho letopočtu. Léčitelskou funkci vykonávaly ženy, které znaly účinky rostlin – vřačarice, travarice, bylinářky. Jako léčivo sloužily především rostliny, části živočišného těla a látky minerální. K nejstarším léčivým rostlinám patří: bedrník, bez černý, čemeřice, česnek, hlaváček jarní, ibišek lékařský, meduňka, máta, pelyněk, podběl, slez, vlaštovičník, vratič atd. Z léčivých přípravků se připravovaly nejstarší formy: nálevy, odvary, nápoje i kvašené víno, medovina, masti a různé kusové formy – kuličky a placky.

První zárodečný slovanský útvar na našem území byla v roce 623 Sámova říše. Zahrnovala Čechy, Moravu a přilehlé území. Na počátku 9. století existovala na našem území dvě významná knížectví – Moravské a Nitranské, která v letech 833–836 spojil moravský kníže Mojmir I. v rozsáhlou Velkomoravskou říši. Zdá se, že ve velkomoravském období se vývoj léčitelství začal setkávat s mnišským léčitelstvím. Zároveň v důsledku postupující třídní diferenciace začalo rozdělování léčitelství do dvou větví, na léčitelství lidové a léčitelství mnišské. Po rozpadu Velkomoravské říše na začátku 10. století vznikl na jejím území český přemyslovský stát (1017–1029), který zahrnoval trvale i Moravu. Východní část zaniklé Velkomoravské říše – Slovensko – se po krátké době české a polské mezivlády stalo během 11. století součástí uherského státu a bylo jeho součástí až do roku 1918. V českých zemích i na Slovensku vznikala síť klášterů a kostelů řádů benediktinského (první ženský roku 970 u sv. Jiří na Pražském hradě, mužský v Břevnově u Prahy), premonstrátského roku 1138 na Strahově, cisterciáckého roku 1142–1143 v Sedlci u Kutné Hory, johanitského roku 1165 na Malé Straně, křížovnického roku 1188 ve Zderaze u Prahy.

U klášterů a kostelů byly zřizovány hospitály – útočiště pro cizí obchodníky, kterým v nich bylo poskytnuto ošetření v nemoci. V týnském hospitálu existovala od roku 1135 lékárna. Hospitály byly spravovány mnichy. Roku 1281 se před pražskými hradbami objevila zvláštní nemocnice domus leprosorium sv. Lazara (lazaret). Nejstarší benediktinský klášter na Slovensku (ve Zoboru u Nitry) měl údajně infirmarium – 4 místnosti a 8 postelí, vedle láně a lékárny. Tak začíná první vývojová fáze domácích klášterních lékáren. Kněží a mniši v nich vykonávali funkci léčitelů. Období mnišského léčitelství končí v evropském měřítku roku 1130, kdy koncil mnichům léčení zakázal. Od starověku se rozvíjely dějiny lékárenství a lékářství společně – jedna osoba léčivé rostliny sbírala a také z nich připravovala léčivé nápoje. Později již léčitelé nezbýval čas na přípravu léků, proto ji vykonávala další osoba. A tak se postupem času činnost léčitele rozdělila na dvě funkce: lékaře a lékárníka. Postupem času se lékárenství vyvíjelo jako samostatné. Stalo se tak za Fridricha II. roku 1240 (Constitutiones regni Siciliande – oddělení medicíny od farmacie).

S rozvojem měst ve 2. polovině 13. století, nacházíme první písemné zprávy o veřejných lékárnách. Ve 13. století máme doklady

pouze o lékárnách v Praze (1275 – Con radus apotecarius Pragensis). Král Václav II. (1283–1305) měl svého dvorního lékárníka. Baudimus byl do roku 1325 osobním lékárníkem krále Jana Lucemburského. Mezi nejznámější pražské lékárníky patří Angelus z Florencie – 1408, usadil se ve Starém Městě před rokem 1350 se stal dvorním lékárníkem krále Karla IV. Založil andělskou zahradu (Hortus Angelicus), kde pěstoval léčivé rostliny. Mezi lety 1335–1350 potvrdil Karel IV. slezskému hlavnímu městu Vratislavi – Řád pro lékaře, lékárníky a ranhojiče (Statuta physicorum, apothecariorum et medicorum). Obsahoval ceny léčiv a přípravků, vymezoval povinnosti a práva zdravotníků a jejich vzájemné vztahy. Všechny podobné řády zpravidla vymezovaly funkce jednotlivých zdravotníků tak, aby se nepřekrývaly, přičemž stanovily vedoucí postavení univerzitou školeného lékaře vůči řemeslnicky vzdělaným lékárníkům a ranhojičům.

Pro rozvoj lékárenství u nás měla význam univerzita v Praze (1348), která měla právo přímé kontroly lékáren. Lékárníci byli závislí na univerzitě a spadali pod její pravomoc. Rektor univerzity je bral do přísahy. Lékárník se zavazuje k taxování podle sazby, lékaři se zakazuje posílat pacienta do určité lékárny, lékárník nesmí tajně ani veřejně léčit, lékař ani ranhojič nesmí naopak provozovat lékárenství, composita musí lékárník připravovat lege artis v přítomnosti lékaře. Lékař, lékárník a ranhojič museli prokázat svou způsobilost pro své povolání a před městskou radou přísahat, že budou své povinnosti řádně plnit, jejich porušení podléhalo trestu. Zdravotní řády zavazovaly lékaře i lékárníky k určitým povinnostem, ale zároveň jim zaručovaly jistou hospodářskou ochranu. V náplni lékárníkovy práce byla vedle vlastní výroby léčivých přípravků (LP) i výroba kosmetických výrobků, různých druhů pochutin a výrobků z cukru, které byly i lékovými přípravky. Vynálezem knihtisku (1450) nastala doba rozkvětu herbářů. Také v Čechách v 16. století nacházíme několik herbářů. Je to především herbář Jana Černého, lékaře z Litomyšle, který popsal vedle jiných léků kolem 380 rostlin. Dodnes je známý herbář lékaře císaře Ferdinanda I., Itala Piera Andrea Mattioliho, který vyšel v českém překladu a ve zpracování od Tadeáše Hájka z Hájku v Praze roku 1562. Třetí herbář vydal roku 1592 Adam Zalužanský ze Zalužan, profesor pražské univerzity. Téhož roku vydal Řád apathekářský – první v Čechách tištěnou sazbu LP, dále obsahoval vzdělání lékárníků, povinnosti a přísahu.

S rozvojem měst na začátku 16. století se vytvořily podmínky pro vznik dalších lékáren. 1500 – Znojmo, 1508 – Plzeň, 1521 – České Budějovice, 1581 – Klatovy, 1584 – Bechyně a další. K provozu lékáren vyšlo několik zákonných opatření – 1542 a 1552. Policejní řád Rudolfa II. z roku 1578 nařizuje, aby každé město pražské najalo lékaře (tzv. inspektora), který by nejméně jednou za půl roku vykonal prohlídky lékáren. Neúspěšné stavovské protihabsburské povstání v letech 1618–1620 přerostlo v dlouhou válku, která znamenala zničení a zánik řady lékáren. Nekatolictví lékárníci museli po roce 1627 opustit zemi. Naopak v dalších dvou stoletích k nám zase přicházeli mnozí lékárníci ze sousedních rakouských a německých

zemí. I ze 17. století známe lékárny z dalších měst např. Třeboň – 1602, Litoměřice, Jičín a další. Síť civilních lékáren doplnily lékárny klášterní, pro které v 17. století nastala doba rozkvětu. Měly sloužit jen vnitřním potřebám klášterů, ale vydávaly a prodávaly přípravky i veřejnosti, čímž konkurovaly městským lékárnám a také je poškozovaly. V roce 1623 byla obnovena činnost Lékařské fakulty v Praze. Lékařenský řád z roku 1628 předepsal pro Čechy jako předpoklad pro vedení lékárny praktickou i teoretickou zkoušku před zemskými mediky. Kandidát musel být katolík a dostatečně zámožný. Roku 1651 přechází právo dohledu nad zdravotníky a povinnost zkoušet provizory nebo lékárníky v Praze na lékařskou fakultu. Kandidát, který uspěl u zkoušky, dostal diplom magistra farmacie, který ho opravňoval řídit lékárnu. V zemích, kde univerzita neexistovala, zkoušeli lékárníky zemští nebo městští lékaři. Na Moravě roku 1636 řídil zdravotnictví nejvyšší zemský úřad – Královský tribunál.

Reformu zdravotnictví a zdravotnického školství z pozic osvícenského absolutismu zahájila panovnice Marie Terezie (1740–1780) a pokračoval v ní Josef II. (1780–1790). Zdravotnictví v českých zemích upravil Všeobecný medicínální řád, publikovaný na Moravě roku 1752, v Čechách a ve Slezsku roku 1753. Řízení zdravotnictví přešlo z rukou jednotlivých vrchností, městských správ a lékařské fakulty do zemských zdravotních komisí (resp. krajských) a fakulta se změnila v poradní orgán a vizitace měla v Praze. Centrálním úřadem se stala dvorská zdravotní deputace ve Vídni. Všeobecný medicínální řád vymezil práva a povinnosti zdravotníků, lékárníkům zakázal léčení, lékařům výrobu léčivých přípravků. Omezil klášterní lékárny jen na venkovská města, kde nebyla jiná lékárna. Každý provizor nebo lékárník se musel též podrobit zkoušce buď na lékařské fakultě, nebo u zdravotní komise. Zřizování nových lékáren povolovaly prostřednictvím zdravotních komisí nejvyšší zemské úřady (stát). Všeobecný medicínální řád byl předstupněm novodobého zdravotnického zákonodárství a krokem k centrálnímu a jednotnému celostátnímu zařízení všech zdravotnických záležitostí. Centralizaci zdravotnictví dokončil Generální zdravotní normativ (GZN) vydaný 2. ledna 1770. Sjednotil zdravotnictví i lékárenství v celé monarchii. Dvorský dekret od 1. září 1770 zrušil všechny lékárny klášterů v místech, kde byla veřejná lékárna. Existence klášterních lékáren skončila za Josefa II. zrušením všech duchovních řádů, kromě těch, které se zabývaly ošetřováním nemocných a vyučováním dětí (milosrdní bratři a alžbětky). Dodatek ke GZN z 10. dubna 1773 nařídil vytvoření gremií lékárníků v Českých zemích. Gremia nahradila dřívější farmaceutická kolegia. Členství v nich bylo povinné pro majitele, nájemce a samostatné provizory lékáren. Zaměstnaní lékárníci (kondicinující, asistenti, magistři) v nich zastoupení nebyli. Gremia se vyslovovala ke zřizování nových lékáren, sestavování lékopisů a sazeb léčiv a ke všem záležitostem týkajících se lékárenství. Nejdříve existovalo pro každou zemi jedno gremium v hlavním městě (Praha, Brno, Opava) roku 1833 v Čechách, roku 1835 byla na Moravě a ve Slezsku zřízena v krajích filiální gremia. Od roku

1907 byly u hlavních gremií vytvořeny Výbory kondicinujících farmaceutů, které zastupovaly zájmy zaměstnaných lékárníků a vedly jejich evidenci. Gremia lékárníků byla organizační a řídicí jednotkou převádějící úřední nařízení lékáren. Zanikla až v roce 1950. GZN vedl i k vytvoření jednotného lékopisu pro celou monarchii.

Roku 1774 byla vydána Pharmacopoea Austriaco – provincialis (Rakouská provinciální farmakopea – lékopis) v latině. Na tento lékopis navázala Pharmacopoea Austriaca (Rakouský lékopis I. vydání roku 1812, II. vydání roku 1814, III. vydání roku 1820, IV. vydání roku 1834). V Československu zdravotnictví vedlo v letech 1918–1938 ministerstvo veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy, v letech 1938–1942 ministerstvo sociální a zdravotní správy a v letech 1942–1945 ministerstvo vnitra. V Československu byly od roku 1922 výkonným orgánem zdravotnických oddělení okresní úřady, vedoucím úřední lékař, pozdější zdravotní rada. Nařízení úřadů převáděla do lékáren gremia. V českých zemích bylo lékárenství podrobně regulováno zákonem z 18. prosince 1906. Zákon z roku 1907 o úpravě lékárenství platil až do konce roku 1949.

Zkratky

GZN – generální zdravotní normativ
LP – léčivé přípravky

LITERATURA

1. Rusek, V., Drábek, P., Kučerová, M., Hanzlíček, Z.: Kapitoly z dějin československé farmacie. Bratislava, FaF UK, 1970.
2. Šedivý, E.: Příspěvky k dějinám lékárenství na Moravě a ve Slezsku. Praha, 1905.
3. Fuldánek, R., Rusek, V.: Přehled dějin farmacie. Bratislava, 1960.
4. Janota, E.: Alte Apotheken in Prag. 1901.
5. Šedivý, E.: Lékárník Angelus a jeho botanická zahrada. Čas. čes. lékárn., 1908.
6. Winter, Z.: Apatykáři XVI. věku. Osvěta, 1908, 28.
7. Hladík, J.: Kapitoly z dějin slov. lékárenství. Čas. čes. lékárn., 1947, 3.
8. Pejml, K.: České lékárenství v XIII. století. Čas. čes. lékárn., 1936, 16.
9. Wiesner, A.: Dějinný vývoj správy zdravotní v Československu. Věstník Ministerstva veřejného zdravotnictví a tělesné výchovy, 1925, 6.
10. Hanzlíček, Z., Rusek, V.: Z minulosti československého lékárenství. Českoslov. farm., 1965, 14.
11. Preininger, V.: Sběrka zákonů a nařízení o Zdravotnictví, se zvláštním zřetelem ku zemím koruny České. Praha, 1900.
12. Kolínský, A.: Zákonná úprava lékárenství – Všeobecná část. Praha, 1910.
13. Kolínský, A.: Sběrka zákonů a nařízení. Org. čes. lékárenství, 1911.
14. Kolínský, A.: Sběrka zákonů a nařízení a výnosů a rozhodnutí Lékárenských. Praha, 1926.
15. Pancíř, J.: Vznik a právní poměr klášterních lékáren. Lékárn. listy, 1923, 16.

31. kongres České nefrologické společnosti se zahraniční účastí

Hradec Králové, 22.–24. června 2006

Více než 700 registrovaných účastníků navštívilo 31. kongres České nefrologické společnosti se zahraniční účastí, který se konal v kongresovém centru Aldis v Hradci Králové ve dnech 22.–24. června 2006. Jeho pořadatelem byly Česká nefrologická společnost spolu s nefrologickou sekci České asociace sester, neboť společné setkání lékařů a sester je v nefrologii tradicí.

Úvodní společný odborný blok byl věnován přehledu dialyzační, transplantací a biopické aktivity v České republice v roce 2006. Ze základních přednesených dat uvádíme následující: v České republice bylo v roce 2005 celkem 92 dialyzačních středisek disponujících celkem 865 chronickými a 61 akutními dialyzačními lůžky. K 31. prosinci 2005 bylo u nás léčeno v hemodialyzačním programu celkem 4289 pacientů (tj. prevalence 420 osob na 1 milion obyvatel), v peritoneální dialyzačním programu 349 osob. Peritoneální dialyzační léčba tedy u nás představuje 8% podíl celkové dialyzační léčby chronického selhání ledvin (toto číslo je nižší ve srovnání například s Velkou Británií či severskými evropskými zeměmi, je však srovnatelné s ostatními zeměmi střední Evropy). Celkem bylo provedeno téměř 630 tisíc mimotělních eliminačních procedur (významně převažuje hemodialýza jako standardní metoda). Průměrný počet výkonů na jednu sestru je 586, což ve srovnání s předchozími roky ukazuje na pokračující stoupající trend. Mortalita všech dialyzovaných pacientů v roce 2005 byla 19 %, po přepočtu na pacienty dialyzované déle než tři měsíce (tj. shodně s metodikou užívanou v mezinárodních dialyzačních statistikách) je mortalita v pravidelném dialyzačním léčeni 16 %. V čekací listině na transplantaci ledvin je přibližně 500 pacientů a v roce 2005 bylo provedeno 411 transplantací ledvin (z nich 27 od žijících dárců). V počtu transplantací si tak Česká republika udržuje jedno z předních míst v Evropě.

Další odborný program byl věnován následujícím tematickým okruhům: hypertenze a kardiovaskulární komplikace u nemocí ledvin, hemodialýza a mimotělní eliminační metody, genetické aspekty v nefrologii, klinická nefrologie, peritoneální dialýza a transplantace ledvin. Paralelně probíhající sesterská sdělení byla zaměřena na organizaci dialyzační léčby, psychosociální aspekty dialyzační léčby, cévní přístupy a intervenční zákroky, významně byla zastoupena i sekce varia a posterové prezentace.

Mezi pozvané zahraniční odborníky patřil prof. Markus Ketteler z Univerzity v Aachen. Jeho prioritní poznatky o významu fetuinu A v patogenezi kalcifikací provázejících poruchy funkce ledvin přinesly zcela nový úhel pohledu: Zatímco dosud jsme považovali kalcifikace za pasivní důsledek zvýšených koncentrací fosforu a kalcia při poruše renální eliminace a rozvoji sekundární hyperparatyreózy, nyní se obrací pozornost k inhibitorům kalcifikace a jejich porušené fyziologii při selhání ledvin (mimo jiné snížené hodnoty fetuinu A při selhání ledvin). Dalšími byli prof. Peter Gross z Drážďan, který spolupracuje s našimi nefrology na výzkumu role antagonistů vazopresinu u hyponatrémie a renálních onemocnění, a prof. Fokko van der Woude z Manheimu, který je předním světovým odborníkem v oblasti genetických aspektů nefropatie u diabetes mellitus 2. typu.

Na kongresu zazněla přednáška prof. V. Monharta na téma hypertenze a ledviny. Autor za monografii na toto téma obdržel cenu Jana Broda za nejlepší publikaci v oboru nefrologie v roce 2005.

Další slavnostní přednášky byly věnovány prof. J. Erbenovi a prof. O. Schückovi při příležitosti jejich letošního životního jubilea. V přednášce věnované prof. O. Schückovi prezentoval jeho dlouholetý spolupracovník prof. K. Matoušovic z Prahy své poznatky o významu imunitních komplexů IgA1-IgG v moči při IgA nefropatii. Tyto komplexy se v moči u jiných nefropatií prakticky nevyskytují, dokládají změnou fyziologii imunoglobulinu IgA při IgA nefropatii a jsou předmětem dalších studií, zda je toto vyšetření průkazné z hlediska diagnózy (dosud opírané o imunofluorescenční vyšetření biopické odebraného vzorku ledvinové tkáně). V přednášce věnované prof. J. Erbenovi prezentoval prof. M. Mydlík z Košic své výsledky o metabolismu kyseliny oxalové při selhání ledvin. Oproti předpokladu nebyly prokázány zvýšené koncentrace tohoto uremického toxinu ve slinách pacientů se selháním ledvin.

Při slavnostním zahájení kongresu byla udělena čestná členství České nefrologické společnosti třem osobnostem, které se mimořádně zasloužily o rozvoj české nefrologie: prof. MUDr. Karel Opatrný, Jr., DrSc. (in memoriam), prof. MUDr. Viera Spustová DrSc. a prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

Z celkem 135 přihlášených prací byly vyhodnoceny v sekcích lékařů dvě ústní sdělení a dvě posterová sdělení jako „nejlepší prezentace“ a jejich autoři obdrželi kromě diplomu i knihy, věnované nakladatelstvími Grada, Galén a Maxdorf. Mezi oceněnými byli dvakrát plzeňští nefrologové: J. Mareš a spolupracovníci za sdělení o spojitosti koronárních kalcifikací s minerální kostní denzitou a P. Richtrová se spolupracovnicí za poster věnující se trombogenně polyakrylonitriolové dialyzační membráně AN69ST. Ocenění dále získali P. Vyleřál se spolupracovnicí (Praha, Montreal, Londýn a Portsmouth) za práci o změně biologii uromodulinu – společném jmenovateli geneticky heterogenního syndromu FJHN/MCKD a J. Slatinská se spolupracovnicí (Praha) za příspěvek o léčbě akutní humorní rejecké u nemocných po transplantaci ledviny.

Na valné hromadě České nefrologické společnosti byly vyhlášeny oficiálně výsledky voleb do výboru České nefrologické společnosti. Spolu s dalšími informacemi o kongresu i o aktivitách České nefrologické společnosti je lze nalézt na webových stránkách společnosti www.nefrol.cz

Letošní kongres patřil k dosud nejvíce navštíveným, po celou dobu bylo v jednacích sálech plno, současně bylo možné zhlédnout expozice celkem 32 vystavovatelů, mediálních partnerů kongresu a partnerů České nefrologické společnosti, kterým patří poděkování, neboť bez jejich podpory by kongres nemohl proběhnout. Kongresové centrum Aldis se ukázalo jako místo mimořádně vhodné nejen z hlediska dokonalého technického zázemí, dostatečných prostorů, ale i hlediska uspořádání doprovodného společenského programu – závěrečným večerem provázela účastníky Bára Kodetová a jak později uvedla, i pro ni byl kongres velkým zážitkem.

*prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc. MBA
Subkatedra nefrologie katedry vnitřního lékařství a nefrologické oddělení
Kliniky gerontologické a metabolické LF UK a FN
500 05 Hradec Králové, Sokolská 581
e-mail: sulkovas@volny.cz*

OSOBNÍ ZPRÁVY

**PROF. MUDr.
OTTO SCHÜCK, DrSc.
OSMDESÁTNIKEM**

Vyslovíme-li jméno prof. Otto Schücka, vybaví se nám nefrologie. Profesor Schücka a nefrologie jsou synonyma v myslí jakéhokoliv lékaře v České i Slovenské republice a také ve střední Evropě. Všichni nefrologové, internisté, intenzivisté, praktičtí lékaři i lékaři dalších oborů si z jeho přednášek a publikací osvojovali nauku o ledvinách a o vodním a elektrolytovém hospodářství. Pochopili tuto nauku snadno, protože prof. Schücka má vzácný dar: Dovede vysvětlit složité vztahy jednoduše. Píše vědecké články tak, že má čtenář dojem, jako by četl beletrii. Potvrdil mi to i jeden velmi nadějný sekundář, když jsme spolu nedávno hovořili o knížce „*Patologie vodního a elektrolytového hospodářství v praxi*“. Řekl, že je to asi nejlépe napsaná lékařská kniha, ze které se kdy učil.

Lékařská a vědecká dráha prof. Otto Schücka začíná po promoci na Lékařské fakultě v Praze v roce 1950 u významného plzeňského internisty prof. Bobka. Po ročním působení zde se v roce 1951 vrátil do Prahy, na 1. interní kliniku Všeobecné fakultní nemocnice. Zde vznikly jeho první významné vědecké práce. Jejich obsahem bylo odvození vzorce pro výpočet plazmatické clearance na podkladě injikované dávky a plochy pod křivkou plazmatických koncentrací dané látky. Později se ukázalo, že měření plochy pod křivkou je velmi přínosné také pro sledování kinetiky farmak v organismu. Metoda se velmi rychle rozšířila (více ve farmakokinetice než v nefrologii) a dnes je běžným parametrem (AUC), který umožňuje posoudit biologickou dostupnost sledované látky. Prof. Schücka se spolupracovníky publikoval na podkladě této metody desítky farmakokinetických prací o nových antibioticích a chemoterapeutických, většinou v zahraničních časopisech a metoda je dosud standardně používána v podobných studiích.

V době působení prof. Schücka na 1. interní klinice sehrála významnou roli jeho spolupráce s urologickým oddělením prof. E. Hradce na II. chirurgické klinice (později s Urologickou klinikou na Karlově). Spolupráce byla zaměřena



zejména na separované vyšetřování funkce ledvin. Tyto studie byly též stimulem k experimentálnímu výzkumu histochemie a absorpčních schopností epitelu močového měchýře, opět s významnou mezinárodní odezvou. Ve spolupráci s prof. O. Andryskem vznikly tak vynikající experimentální studie o distribuci různých látek v ledvině, že byly v roce 1962 přijaty k publikaci v Nature.

V roce 1952 se začala formovat nová vlna české medicíny – výzkumné ústavy Ministerstva zdravotnictví (později Institut klinické a experimentální medicíny) v areálu kráské Thomayerovy nemocnice, mezi nimi i Ústav experimentální terapie vedený prof. O. Šmahelem. Sem v roce 1962 přichází i prof. Schücka a dále rozšiřuje svou vědeckou a publikační činnost. Za svého ročního pobytu na University of Manchester u prof. S. W. Stanburyho (1965–1966) zkoumal otázky metabolismu kalcia, které dále rozpracoval po svém návratu do Prahy. Významným přínosem bylo zjištění, že furosemid daleko více ovlivňuje vylučování kalcia než jiná diuretika. Byla to jedna ze dvou tehdy současně publikovaných prací o tomto jevu. Dalším zájmovým okruhem profesora Schücka byla problematika funkce reziduálních nefronů a jejich adaptace na zvýšenou zátěž. Znamé jsou především jeho nálezy o vylučování aminokyselin reziduálními nefrony.

Vědecká dráha prof. Schücka a jeho zájem o nefrologii byly také silně ovlivněny prof. Janem Brodem, u kterého pracoval na 1. interní klinice. Prof. Brod se tehdy vrátil ze studijního pobytu u zakladatele klinického funkčního vyšetřování ledvin Homera W. Smithe (New York University College of Medicine).

Tato problematika si prof. Schücka doslova podmanila a s mimořádnými úspěchy se jí zabýval po celá desetiletí. Jeho přínos v této oblasti všichni známe z monografie „*Funkční vyšetřování ledvin*“, která vyšla ve dvou českých a dvou ruských vydáních. Prof. Schücka zde způsobem sobě vlastním odvodil rovnice, jejichž pomocí můžeme usuzovat na funkční schopnosti jednotlivých částí nefronu. Na tomto poli se angažuje dodnes, jak dokládá řada publikací o možnostech predikce úrovně glomerulární filtrace na podkladě sérových koncentrací kreatininu či cystatinu C.

Zhodnocení přínosu prof. Schücka pro českou nefrologii by nebylo úplně, kdybychom nezdůraznili jeho činnost pedagogickou. Jako profesor Univerzity Karlovy a přednosta subkatedry nefrologie IPVZ (1980–1995) vedl a přednášel na bezpočtu pre- a postgraduálních kurzů a národních i mezinárodních kongresů, obvykle jako pozvaný řečník. Mezi činností pedagogickou je třeba zařadit také monografie určené pro praktické lékaře a nefrology, které vyšly v mnoha edicích. Jeho nezměrná aktivita lektorská a vědecká mu přinesla řadu významných ocenění, jako například třikrát cenu České nefrologické společnosti, Cenu Internistické společnosti JEP, Nedvědovu cenu, Cenu Českého literárního fondu, Bruno Watschinger Award, Cenu Jana Broda a v roce 1996 ocenění nejvyšší, Cenu Jana Evangelisty Purkyně.

Vědecká a pedagogická kariéra prof. Schücka zdaleka nekončí. V současnosti je pracovníkem Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol. I zde, záhy po jeho příchodu k nám do Motola, se začal projevovat vliv jeho mimořádných vědomostí na činnost naší nefrologické skupiny.

Milý pane profesore, jménem všech českých nefrologů Vám skládám náš obdiv k Vašemu dílu a přání všeho nejlepšího do dalších let. A všichni se těšíme, že na příštích nefrologických zasedáních budeme nadále z Vašich přednášek čerpat inspiraci pro naši práci a že se spolu s Vámi, jako dosud, budeme bavit a usmívat na společenských událostech budoucích kongresů.

prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.
Interní klinika 2. LF UK a FN M

**VZPOMÍNKA NA PROF.
PhDr. JANA KÁBRTA, CSc.**

Prof. PhDr. Jan Kábrt, CSc. se narodil 17. července 1910 v Trubějově na Náchodsku. Absolvoval klasickou filologii a germanistiku na Filozofické fakultě UK v Praze. Ve studiích pokračoval ve Štýrském Hradci a promoval v roce 1934.

Od roku 1954 působil na Fakultě všeobecného lékařství UK v Praze a aktivně se zasadil o zřízení samostatné katedry jazyků na této fakultě. Od roku 1955 až do osmdesátých let

20. století stál v jejím čele. Měl rozhodující podíl na tvorbě a koncepci nového oboru, vyučovaného na lékařských fakultách – základů řecko-latinské lékařské terminologie.

V seznamu jeho publikací vyniká nad dlouhou řadou odborných článků a učebnic latinské lékařské terminologie především *Lexicon medicum*, který byl výsledkem dlouhodobé a náročné filologické práce.

Profesor Kábrt byl zakládajícím členem římské Academia Latinitati inter omnes gentes fovendae, členem kolegia Istituto di studi Romani a Societas Ovidianis studiis.

Kromě řady dalších ocenění získal vyznamenání Památníku národního písemnictví v Praze a cenu nakladatelství Avicenum.

V profesoru Kábrtovi, který zemřel 19. ledna 2006 ve věku nedožitých 96 let odešel nejstarší člen akademické obce 1. lékařské fakulty UK v Praze, učitel a pamětník výuky na této fakultě celé druhé poloviny dvacátého století.

Budiž čest jeho památce.

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

OSOBNÍ ZPRÁVY

**PROFESOR
JAN EVANGELISTA DYR
ČERSTVÝM ŠEDESÁTNIKEM**

Kdo zná profesora Dyra, jen stěží nejen pro mladistvý vzhled, ale zejména pro neuvěřitelné aktivity organizační i vědecké uvěří, že 24. září oslavil šedesáté narozeniny.

Profesor ing. Jan Evangelista Dyr, DrSc. vystudoval fakultu organické chemie na Vysoké škole chemicko-technologické v Praze a po absolutoriu začal pracovat v biochemickém oddělení Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT). Zaměstnání absolventa techniky v medicínském zařízení nebylo pouhým využitím volného pracovního místa, ale bylo v souladu s potřebami ústavu, neboť do sféry zájmu a oblastí výzkumu patří i problematika hemokoagulace a hemostázy. Ta se nemůže omezit pouze na klinickou oblast, ale nezbytně potřebuje i výzkumnou bázi.

Přijetí ing. Dyra do biochemického oddělení ústavu se ukázalo jako mimořádně šťastná volba.

Velmi rychle se zapracoval, věnoval se postupně studiu struktury a funkce bílkovin krevní koagulace, zejména fibrinogenu a fibrinu, připravil monoklonální protilátky specifické pro fibrinogen a fibrin a jejich degradační produkty. Dokonalá teoretická příprava, intenzivní práce a píle i studijní pobyt na Karolinska Institutet ve Stockholmu přinesly záhy své plody ve formě kvalitních publikací, zprvu v domácím tisku, později i v prestižních zahraničních časopisech. Sám se pak v roce 1989 stal editorem časopisu *Thrombosis Research*. V roce 1984 byl ing. Dyr jmenován vedoucím biochemického oddělení a pod jeho vedením získalo toto oddělení mezinárodní ohlas. Z jeho iniciativy se zde zkoumala biokompatibilita umělých biomateriálů, oddělení se zabývalo charakterizací specifických enzymů z hadích jedů působících na koagulaci krve, studovaly se funkce krevních destiček a řešily se další úkoly v rámci grantových projektů.

Ing. Dyr obhájil vědecké hodnosti CSc. a DrSc. a v roce 2003 se habilitoval se na 1. lékařské fakultě. Stal se i členem vědecké

rady této fakulty. Habilitačnímu řízení předcházela dlouholetá pedagogická činnost jak v pregraduálním studiu, tak zejména ve výchově doktorandů. Vědecká i pedagogická činnost byl velmi příznivě posouzena i v průběhu jmenovacího řízení, které bylo završeno jmenováním profesorem biochemie na Vysoké škole chemicko-technologické v Praze.

Je obdivuhodné, že při těchto aktivitách stačí profesor Dyr plnit nelehké úkoly vyplývající z jeho funkce zástupce ředitele ÚHKT. Nejde totiž pouze o titulární funkci, ale funkci provázenou velmi náročnou organizační činností. Té se profesor Dyr věnuje s velkým západem a bez nadsázky lze říci, že má významný podíl na úspěších celého ústavu.

Přejeme mu do dalších let hodně zdraví, nebývajících elánů a vědeckých úspěchů.

*prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.
a spolupracovníci
Ústav hematologie a krevní transfuze*

OBRÁZEK ROKU

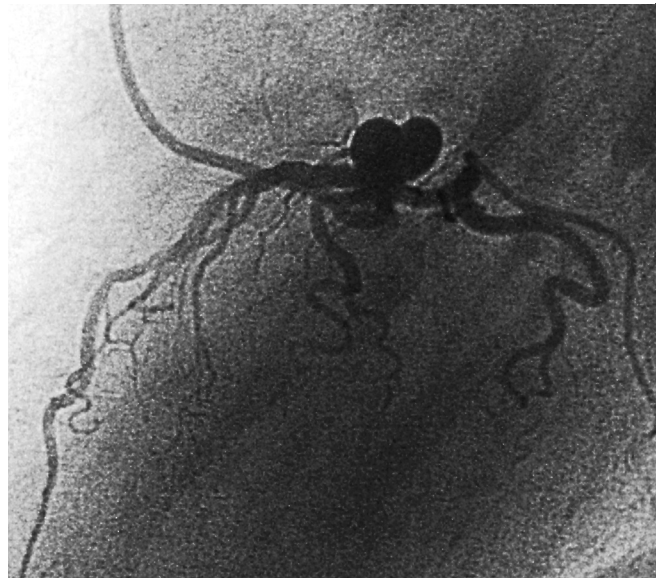
Pátrání po srdci lidského srdce

Myšlenka, že existuje srdce uvnitř srdce, má zdroj v přesvědčení, které sdílí básníci již po staletí. V Hamletově volání „v jádru mého srdce, ano, v srdci mého srdce“ Shakespeare vytvořil rčení, které se dosud stále používá. Goethova Markétka a von Hofmannsthalova Ariadne také pocitovaly náhlý smutek „v srdci srdce“ a romantický německý básník Novalis vzbouřil podobné emoce se svým příběhem o malé Sofii.

Lékařskou komunitu by tedy mohlo zajímat, že srdce srdce bylo konečně nalezeno (viz obrázek). Avšak i v tomto objevu zůstává cosi neuchopitelného a skeptici jej mohou shledávat spíše poetickým nežli vědeckým. Z medicínského hlediska jde o prostou superpozici levé přední arterie a diagonální větve, které napodobují strukturu srdce. Toto vysvětlení může ovšem znamenat, že hledání filozofů a lékařů onoho srdečního bodu v našem srdci, spojující nás s láskou a náhlým zármutkem, dosud neskončilo.

Obrázek a text publikovaný v časopise *Lancet*, 2006, 367, s. 1007 pod názvem „Exploring the heart of the human heart“ autorů Beat A. Schaefer, Christoph Lüthy, přetiskujeme s laskavým souhlasem vydavatele Elsevier, Inc. 1600 John F. Kennedy Blvd., Ste. 1800, Philadelphia, PA 19103-2899.

Obrázek a souhlas s publikací v Časopisu lékařů českých zprostředkoval člen redakční rady dr. Pavel Jerie.



Obr. 1. Levá přední šikmá projekce při angiografii s levou přední arterií (vlevo), první diagonální větví (uprostřed) a arteria circumflexa (vpravo), napodobující tvar srdce.

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

JOSEF CHARVÁT

(1897–1984)

Kromě „sametové revoluce“, která proběhla až více než pět let po jeho smrti, zasáhly do života profesora Josefa Charváta všechny významné historické události dramatického 20. století. Narodil se 6. srpna 1897 v rodině technika pražských elektrických drah. Doba idylického „starého“ Rakousko-Uherska končila a nové století se ohlašovalo i v Praze. Všestranný rozmach české metropole se v roce Charvátova narození ohlašoval například zavedením tramvajových linek na Vínohrady a do Košíř. Nacionalistické bouře, které v Praze vypukly po neúspěchu tzv. Badeného jazykových nařízení, byly dalším stupněm česko-německých sporů, které měly dosáhnout svého tragického vyvrcholení o půlstoletí později a zasáhnout i do Charvátova života.

Po maturitě na gymnáziu v Truhlářské ulici v roce 1916 zahájil studium medicíny na české lékařské fakultě v Praze, ale už po prvním semestru musel narukovat na fronty první světové války. Fakultu absolvoval teprve v samostatném státě, na doktora medicíny byl promován 2. června 1923. Počátky jeho odborné kariéry jsou spojeny s II. interní klinikou, vedenou v meziválečném období profesorem Josefem Pelnářem. Krátce po promoci na ní zahájil Charvát své působení nejprve jako externí lékař, vědecká pomocná síla a od 1. června 1925 jako asistent. Přes Pelnářovo přání, aby se zaměřil na neurologii, se Charvát rozhodl pro tehdy téměř ještě neznámý obor, endokrinologii. První endokrinologickou práci (o účincích inzulínu) publikoval již v roce 1924, na základě jiné byl 10. ledna 1928 habilitován z vnitřního lékařství. Po několika studijních cestách (Francie, Velká Británie) se pod Pelnářovým vlivem definitivně rozhodl pro univerzitní dráhu a v únoru 1933 byl jmenován mimořádným neplaceným profesorem.

V červnu 1939, tedy již za protektorátu, byl jmenován přednostou univerzitní polikliniky

a současně vedoucím jejího interního oddělení. Do dalšího vývoje Charvátovy vědecké osobnosti i jeho pracoviště (polikliniky/fakulty/univerzity) ovšem tvrdě zasáhly události „velké historie“. Současně s útokem nacistického Německa na Polsko byl Charvát 1. září 1939 s řadou dalších českých prominentů uvězněn. Na rozdíl od mnohých zatčených v této a zejména následujících perzekučních vlnách byl po věznění na Pankráci, v Dachau a v Buchenwaldu propuštěn již koncem listopadu téhož roku (svou roli sehrály jeho konexe z mezinárodního skautského hnutí, konkrétně intervence švédského korunního prince). Na polikliniku se vrátil již v době, kdy byly po 17. listopadu uzavřeny české vysoké školy. Lékařské fakulty v Praze i Brně mezi nimi ovšem tvořily výjimku, jejich zdravotnická zařízení (kliniky, některé ústavy i polikliniky) si uchovaly i mnohé ze svých funkcí vědeckých pracovišť. Ačkoliv byl Charvát pro politickou nespolehlivost v říjnu 1942 sesazen z místa přednosty polikliniky, docházel na ni jako konzultant a i v těžkých protektorátních dobách měl možnost ovlivňovat výstavbu její nové budovy na Karlově náměstí.

Konec války a okupace spojené v českých zemích mj. s odsunem Němců a zánikem německé univerzity v Praze otevřely před Charvátěm i jeho alma mater nové možnosti. Na místě bývalé německé interní kliniky vybudoval III. interní kliniku Lékařské fakulty (od roku 1953 Fakulty všeobecného lékařství) Univerzity Karlovy. Řádným profesorem byl konečně jmenován 26. února 1946 (s účinností od 28. října 1938). Klinika vznikla de facto již v květnu 1945, právně byla ustavena až v únoru 1948, kdy byl Charvát současně oficiálně ustaven jejím přednostou. Kliniku vedl do září roku 1970, nadále na ní působil ve funkci ředitele Laboratoře pro endokrinologii a metabolismus, založené v roce 1957 (do září 1981).

Těžiště Charvátova vědeckého působení a významu spočívá v endokrinologii, v níž je považován z mnoha důvodů za zakladatelskou

osobnost. V roce 1935 publikoval první českou (československou) učebnici oboru *Choroby žláz s vnitřní sekrecí*. Byl hlavním zakladatelem Československé endokrinologické společnosti v roce 1937 a až do roku 1973 jejím předsedou. Seznam jeho prací obnáší přes 560 položek, z toho čtrnáct monografií. Vedle endokrinologických prací dosáhly největší proslulosti monografie *Život, adaptace a stres* (1969) a *Člověk a jeho svět* (1975). Několika generacím lékařů dobře posloužila jím vedená kolektivní díla *Repetitorium praktického lékaře* (1952, 1955) a *Lékařské repetitorium* (1967).

Za své vědecké úspěchy získal Charvát řadu poct – členství a čestná členství v našich i zahraničních odborných společnostech, vojenská i civilní vyznamenání (mj. tehdejší nejvyšší československá vyznamenání Řád práce 1957 a Řád republiky 1982), ceny udělované lékařskými společnostmi nebo univerzitami (včetně čestných doktorátů pražské, bratislavské a krakovské univerzity). V letech 1958–1971 byl členem několika poradních sborů při Světové zdravotnické organizaci (WHO). V období tzv. Pražského jara v roce 1968 vstoupil také do vysoké politiky: v letech 1968–1971 byl poslancem nově ustavené České národní rady, na jaře roku 1968 byl dokonce navrhován na post prezidenta republiky. V doznívající atmosféře Pražského jara byl ještě v květnu 1969 zvolen rektorem Univerzity Karlovy, ale s nástupem normalizace reprezentované ve vysokém školství novým ministrem J. Hrbkem byl nucen se funkce vzdát. Profesor Josef Charvát, známý a vysoce oceňovaný nejenom v lékařských a univerzitních kruzích, zemřel 31. ledna 1984 v Praze. U příležitosti 20. výročí jeho úmrtí mu byla na domě v Ostrovní ulici vedle Národního divadla, kde žil a zemřel, odhalena pamětní deska.

doc. PhDr. Petr Svobodný
Ústav dějin – Archiv UK
116 36 Praha 1, Ovocný trh 3
e-mail: petr.svobodny@ruk.cuni.cz



Nic v životě nemusí být
jen tak a jen takhle a ne jinak.

WILLIAM SAROYAN