

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2007, č. 6, s. 525–568
CLC EAL 146 (6)
525–568 (2007)

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

ROČNÍK 146/2007, č. 6

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

Doc. MUDr. Jozef Glasa, CSc.
Národné referenčné centrum pre manažment
a liečbu chronických hepatitíd
Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovenská republika

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

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

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

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

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.
Ústav patologickej fyziológie LF UK
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika

MUDr. Pavel Jerie
Leymenstrasse 49
CH4153 Reinach, BL 1
Švýcarsko

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

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

OBSAH

Úvodník	527	Sjezdy <i>Beran J.</i> : Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v České republice VII. symposium lékařských fakult ČR	560
Přehledové články		Zprávy	563
<i>Kabíček P., Barnincová L.</i> : Juvenilní hyperbilirubinémie a její iniciální projevy v dorostovém věku	528	Knihy	537, XVI
<i>Jerie P.</i> : Milestones of Cardiovascular Therapy. III. Nitroglycerin	533	Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých	564
Původní práce		Laureáti Nobelovy ceny	
<i>Málek J., Kurzová A., Beránková M., Knor J.</i> : Úroveň znalostí studentů středních nezdavatnických škol o neodkladné resuscitaci v České republice	538	<i>John C.</i> : Jules Jean Baptiste Vincent Bordet	566
<i>Aiglová K., Ehrmann J. jr., Ehrmann J.</i> : Neinvasivní detekce jaterní fibrózy u nemocných s chronickou virovou hepatitidou C	542	<i>Lokaj J.</i> : Komplement – starobylý pilíř imunitního systému	567
<i>Vodička J., Pokorný K., Matoušek P., Dejdar D., Chalupa J.</i> : Chirurgická a punkční dilatační tracheostomie – retrospektivní studie	546	Příloha	
Kazuistika		<i>Vaverková H., Soška V., Rosolová H., Češka R., Cífková R., Freiburger T., Piňha J., Poledne R., Štulc T., Urbanová Z., Vráblík M.</i> : Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti vypracované výběrem české společnosti pro aterosklerózu	I
<i>Kubát K.</i> : Mohou moderní infuzní roztoky způsobit závažný rozvrat vnitřního prostředí organismu?	551		
<i>Malíková H., Míková B.</i> : Abdominální tuberkulóza v CT obrazu	557		

CONTENTS

(No. 6, 3rd June 2007) Journal of Czech Physicians

Editorial	527	Congresses	
Review Articles		<i>Beran J.</i> : Teaching Human Studies in Medical Faculties of the Czech Republic 7th Symposium of Medical Faculties of the Czech Republic	560
<i>Kabíček P., Barnincová L.</i> : Juvenile Hyperbilirubinaemia and Its Early Manifestation in Adolescence	528	News	563
<i>Jerie P.</i> : Milestones of Cardiovascular Therapy. III. Nitroglycerin	533	Books	537, XVI
Original Articles		Instruction to the Authors	564
<i>Málek J., Kurzová A., Beránková M., Knor J.</i> : Knowledge Level of Cardiopulmonary Resuscitation in Secondary School Students of Non-medical Specialisation in the Czech Republic	538	Nobel Prize Laureates	
<i>Aiglová K., Ehrmann J. jr., Ehrmann J.</i> : Non-invasive Detection of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C	542	<i>John C.</i> : Jules Jean Baptiste Vincent Bordet	566
<i>Vodička J., Pokorný K., Matoušek P., Dejdar D., Chalupa J.</i> : Surgery Tracheostomies and Percutaneous Dilatation Tracheostomies – Retrospective Study	546	<i>Lokaj J.</i> : Complement – An Ancient Pillar of the Immune System	567
Case Report		Appendix	
<i>Kubát K.</i> : Can Modern Infusion Solutions Cause Serious Disruption of Inner Environment of an Organism?	551	<i>Vaverková H., Soška V., Rosolová H., Češka R., Cífková R., Freiburger T., Piňha J., Poledne R., Štulc T., Urbanová Z., Vráblík M.</i> : Czech Atherosclerosis Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia in Adults	I
<i>Malíková H., Míková B.</i> : Abdominal Tuberculosis in CT Imaging	557		

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2007

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Vydává Česká lékařská společnost J: Ev. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.
Vedoucí redaktor prof. MUDr. Jiří Horák, 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.czInformace 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 prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
Rukopis předán do výroby dne 11. 4. 2007. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku vylučně nakladatelské
právo k jejich užití. Otiské 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, at 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

Vážení čtenáři,

počátkem tohoto roku došlo ke změně vedoucího redaktora Časopisu lékařů českých. Dosavadní vedoucí redaktor doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc. se rozhodl ukončit svou činnost a vedením časopisu pověřilo předsednictvo České lékařské společnosti JEP mne. Doc. P. Bartůněk byl za své působení v čele časopisu odměněn medailí ČLS JEP a já zde chci navíc ocenit jeho spolupráci a vstřícnost při předávání agendy časopisu. Také redakční rada byla do jisté míry obměněna, někteří dosavadní členové na svou funkci rezignovali a byli nahrazeni členy novými. Částečně se jedná i o výměnu generační – noví členové redakční rady jsou převážně středního či mladšího věku.

Úkolem nového vedoucího redaktora však není pouze udržovat dosavadní profil časopisu, ale při nástupu do funkce jsem dostal od předsednictva ČLS JEP zadání zvýšit atraktivitu časopisu pro lékařskou veřejnost a zlepšit jeho ekonomickou situaci. Časopis bude proto postupně měnit svůj obsah jistě více než vzhled. Postupně budou zavedeny nové rubriky, např. Vybrané souhrny, což budou souhrny nejzajímavějších prací, které vyjdou v prestižních odborných časopisech; Vzdělávání – tato rubrika bude věnována lékařským fakultám a otázkám pre- i postgraduálního vzdělávání lékařů; Otázky z praxe – na odborné dotazy čtenářů budou odpovídat přední domácí odborníci. V rubrice Profily zdravotnických zařízení budou uveřejňovány informace o zdravotnických zařízeních v České republice a očekáváme, že mnoho kvalitních a třeba méně známých zařízení využije tuto možnost pro svou prezentaci a seznámení lékařské veřejnosti s nabídkou odborných služeb.

Velkým problémem časopisu byla dosud jeho anglická mutace, která vycházela na internetu. Redakce vybrala z každého čísla obvykle tři sdělení, která nechala na své náklady přeložit do angličtiny a poté uveřejnit v elektronické podobě. Tato praxe vedla ke stížnostem většiny zúčastněných – autoři vybraných sdělení si stěžovali na špatnou kvalitu anglických překladů, autoři ostatních sdělení si stěžovali, že jejich práce nebyly k uveřejnění v angličtině vybrány, a předsednictvo České lékařské společnosti JEP si stěžovalo, že celý systém je málo efektivní a finančně vysoce ztrátový. Nadále bude postup takový, že každý autor bude moci dodat anglickou verzi svého článku, která pak bude uveřejněna na internetu. Redakce si pouze vyhrazuje právo neuveřejnit příspěvky psané špatnou angličtinou. Doufáme, že tímto způsobem zajistíme další existenci anglické mutace časopisu při současném omezení nákladů na překlady. Po stránce ekonomické bychom chtěli výhledově dosáhnout soběstačnosti časopisu, aniž bychom ho zahlcovali přemírou inzerátů.

Výrazně se mění nejen složení, ale také fungování redakční rady. Každý její člen bude mít nadále na starost určitou rubriku, pro niž bude zajišťovat a redigovat příspěvky. Tak bude činnost redakční rady transparentnější a osobní přínos jednotlivých jejích členů snadno hodnotitelný.

Uvedené a postupně zaváděné změny představují svým způsobem programové prohlášení nového vedoucího redaktora a obměněné redakční rady. Je ovšem zřejmé, že vytčené cíle může redakční rada skutečně plnit pouze ve spolupráci s předsednictvem České lékařské společnosti JEP na straně jedné a se širokou čtenářskou obcí na straně druhé. Ujistění o podpoře ze strany předsednictva ČLS JEP se nám již dostalo. Dovolím si proto využít této příležitosti a požádat naše čtenáře, aby do redakce posílali k uveřejnění co nejvíce a co nej kvalitnějších příspěvků. Nejedná se ovšem pouze o původní či přehledové práce, ale velmi vítané jsou i diskuzní příspěvky, recenze, dotazy z praxe a všechny další způsoby komunikace mezi čtenáři a redakční radou.

Doufám, že společným úsilím všech zainteresovaných udržíme a upevníme výjimečné postavení Časopisu lékařů českých mezi domácími odbornými periodiky.

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.
vedoucí redaktor

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Juvenilní hyperbilirubinémie a její iniciální projevy v dorostovém věku

^{1,2}Kabíček P., ¹Barnincová L.

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

²Subkatedra dorostového lékařství IPVZ, Praha

SOUHRN

Mírná izolovaná nekonjugovaná hyperbilirubinémie je náhodným nebo cíleným nálezem u 4–8 % populace. Typickým věkem prvního záchytu je adolescence. U většiny případů nacházíme mutaci části promotoru genu pro uridindifosfoglukuronosyltransferázu UGT1A 1, která podmiňuje vznik benigního Gilbertova syndromu. Genetická varianta je podle posledních epidemiologických studií přítomna v homozygotní formě u 11–16 % populace. Jen u části jedinců se objeví hyperbilirubinémie. Iniciace nebo zvýraznění hyperbilirubinémie v dospívání souvisí pravděpodobně ještě s dalšími změnami v jaterní buňce a vlivy na ni. U dospívajících s hyperbilirubinémií je třeba počítat s játra zatěžující situací, způsobenou pravděpodobně sumací nox, které na játra působí. Může to být inaparentně nebo oligosymptomaticky proběhlá EBV infekce, abúzus alkoholu nebo drog, hormonální antikoncepce. Tomu je třeba přizpůsobit režim dospívajících.

Klíčová slova: Gilbertův syndrom, hyperbilirubinémie, EBV infekce, infekční mononukleóza, adolescence.

SUMMARY

Kabíček P., Barnincová L.: Juvenile Hyperbilirubinaemia and Its Early Manifestation in Adolescence
Mild isolated unconjugated hyperbilirubinaemia is incidentally or purposefully attained finding in 4–8 % of population. Adolescence is a typical age for detection of hyperbilirubinaemia. In these patients a mutation in gene-promoter for uridin-diphospho-glucuronyl-transferase A 1, which determines development of the benign Gilbert's syndrome, is present in most of the cases. Although homozygote formation of this mutation was described in 11–16 % of general population, only in a part of them hyperbilirubinaemia is manifested. Beginning or continuation of hyperbilirubinaemia in adolescent age is linked probably with some other changes in the hepatocyte and factors which influence it. Among adolescents with hyperbilirubinaemia, risk factors that can induce a metabolic liver overload have to be considered. They include oligosymptomatic or asymptomatic EBV infection, drug and alcohol abuse, hormonal contraception etc. These conditions must be respected in the regimen of these adolescents.

Key words: Gilbert's syndrome, hyperbilirubinaemia, EBV infection, infectious mononucleosis, adolescence. *Ka.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 528–532.

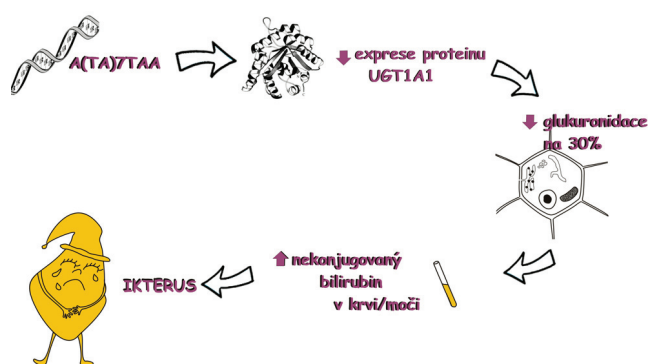
Izolovaná nekonjugovaná hyperbilirubinémie (HBili) je častým náhodným nebo cíleným nálezem. V kavkazské populaci byla zjištěna u 4–8 % jedinců (1, 2). Typickým obdobím zachycení HBili je adolescence. Řada dospívajících, jejich rodičů, ale i lékařů je tímto nálezem velmi znepokojena. Jedná se o počínající jaterní chorobu? Nejde o projev hemolýzy? Obě tyto alternativy jsou možné, ale nejčastěji se jedná o familiární HBili – Gilbertův syndrom (GS) (OMIM 143500). GS je autozomálně recesivní, benigní HBili, způsobená nejčastěji inzercí nukleotidů TA v TATA boxu genu pro uridindifosfoglukuronosyltransferázu (UGT1A1). Epidemiologické výzkumy z posledních let ukázaly, že frekvence této alely genu UGT1A1 je

v indoevropské populaci 35–40 % (3). Podle tohoto zjištění je v naší populaci 11–16 % homozygotů pro prodloužený TATA box, jen část z nich jedinců však má HBili. Souvisí první projevy v dospívání se zatížením jater?

GILBERTŮV SYNDROM

Výzkum chronické HBili v posledních patnácti letech velice postoupil. Úzce to souvisí se zjištěním molekulární podstaty GS (4). Mechanismus onemocnění spočívá v inzerci TA v oblasti TATA boxu, který je součástí promotorové oblasti genu. Wild type A(TA)₆TAA se mění na

MUDr. Pavel Kabíček, CSc.
128 08 Praha 2, Ke Karlovu 2
fax. +420 224 911 453, e-mail: p.kabicek@post.cz



Obr. 1. Nejčastější příčina molekulární patologie GIS u nás

A(TA)7TAA, což způsobuje poruchu iniciace transkripce. Mutace je označena jako UGT1A1*28, v homozygotní formě vyvolává redukcii transkripce a sníženou aktivitu UGT1A1 o 30 % (5, 6). Tato porucha má autozomálně recesivní typ dědičnosti. V kavkazské populaci nese tuto mutaci v homozygotní podobě téměř 99 % jedinců s klinickou diagnózou GS (7) (obr. 1). V asijské populaci dominuje mutace G71R, která se u kavkazské populace téměř nevyskytuje. Podle výzkumů z různých oblastí světa bylo zjištěno celkem 9 odlišných genových poruch v promotorové nebo i strukturální oblasti UGT1A1, které mohou způsobovat GS (8, 9). U jedinců s prodloužením TATA boxu se na HBili podílí snížení aktivity UGT1A1, i když už dnes víme, že u řady jedinců tato porucha k navození HBili nestačí. Na druhou stranu, část jedinců s GS na sebe upozorní již v novorozeneckém věku protrahovaným novorozeneckým ikterem, který někdy imponuje jako žloutenka kojených dětí (10). Kromě poruchy glukuronidace se ukazuje, že část jedinců s GS má poněkud zkrácenou dobu přežívání erytrocytů, tedy potenciálně vyšší produkci bilirubinu (11). Dalším faktorem je i to, že cca třetina pacientů s GS vykazuje poruchu transportu všech organických aniontů v hepatocytu, která se projevuje sníženým vychytáváním bilirubinu a například některých organických barviv z krevního oběhu (12).

Klinické projevy jsou definovány jako mírná izolovaná nekonjugovaná HBili, většinou do 80 $\mu\text{mol/l}$, málokdy do 100 $\mu\text{mol/l}$, bez manifestní hemolýzy a bez známek jiné poruchy jaterních funkcí (kromě glukuronidace). GS nepřináší makroskopické ani mikroskopické změny jaterního parenchymu. Někteří autoři opakovaně deklarovali normální hodnoty sérových žlučových kyselin nativně i po hladovění (13, 14). Originální Gilbertův popis mírné žloutenky s familiárním výskytem obsahoval i pozorování, že žloutenka se zvyrazňuje po lačnění (15). Tzv. hladový pokus nebo jiné „klasické“ diagnostické testy – s fenobarbitalem nebo kyselinou nikotinovou však dnes již nepoužíváme, protože se ukazují jako nespecifické (16). Experimentálně bylo prokázáno, že vzestup nekonjugovaného bilirubinu při energetické restrikci je způsoben zvýšením jeho enterohepatálního oběhu (17). Gilbertův syndrom někdy přináší kromě laboratorních změn i určité klinické projevy jako mírné zažívací obtíže nebo zvýšenou únavnost.

JINÉ DŮVODY IZOLOVANÉ

NEKONJUGOVANÉ HBili V DOSPÍVÁNÍ

Criglerův–Najjarův syndrom 2. typu

Izolovanou, výraznou nekonjugovanou HBili v dospívání způsobuje Crigler–Najjarův syndrom 2. typu. Hladiny bilirubinu se zde pohybují často na 100–300 $\mu\text{mol/l}$. Jde o vzácnou autozomálně recesivní chorobu, jejíž podstatou jsou různé mutace v strukturální části genu UGT1A1. Dosud bylo popsáno 18 mutací, které způsobí těžkou poruchu glukuronidace bilirubinu se zbytkovou aktivitou UGT1A1 (18). HBili se dá snížit enzymovými induktory a fototerapií. Fenobarbital snižuje hladinu bilirubinu u tohoto onemocnění asi o 30 %. Původní představa, že GS je projevem heterozygotie pro Criglerův–Najjarův syndrom 2. typu se ukázala pravdivou jen u zlomku pacientů s GS a ti většinou ještě byli současně nositeli mutace i v promotorovém úseku genu (5).

Hemolýza

Izolovaná nekonjugovaná HBili může být projevem hemolýzy v kterémkoli věkovém období. Tuto eventualitu je třeba hned na začátku vyšetřování dospívajícího pacienta bezpečně vyloučit. U většiny jedinců s hemolýzou bude patrný pokles erytrocytů a hemoglobinu v krevním obrazu. Pro vyloučení mírnějších nebo chronických hemolytických stavů však musíme vyšetřit i počet retikulocytů, raději opakovaně a k vyloučení hemolýzy nám pomáhá i vyšetření haptoglobinu, jehož snížení ukazuje na zvýšenou hladinu volného hemoglobinu v krvi.

Wilsonova choroba a jiné metabolické poruchy

Velmi vzácné jsou případy, kdy izolovaná HBili bude i prvním příznakem onemocnění s možným progresivním postižením jater, především Wilsonovy choroby, deficitu α -1 antitrypsinu nebo jiného dědičného metabolického onemocnění. Vyšetření sérové koncentrace ceruloplasmínu a A1AT je screeningem pro tyto vzácné eventuality. U Wilsonovy choroby se setkáváme s nekonjugovanou HBili spíše z důvodu někdy přítomné hemolýzy, v případě jaterního postižení je zde častější hepatopatie s přítomností konjugované HBili (19).

Posthepatitická HBili

Možnost vyvolání chronické izolované nekonjugované HBili proběhlým zánětem jater je dlouhodobě diskutována. Ve většině případů akutního zánětu jater bez přechodu do chronicity dochází k normalizaci všech jaterních testů. V souboru 451 pacientů (většinou školních dětí) po prodělané hepatitidě A, přetrvávala nekonjugovaná HBili u 23 jedinců (5,1 % souboru) (20). V případě chronické hepatitidy je vedoucím základním laboratorním projevem elevace aminotransferáz a HBili chybí, nebo je velmi mírná. Zůstává otázkou, zda výraznější HBili po proběhlé hepatitidě není kombinací s GS. Proti této hypotéze by svědčila práce Watanabeho z roku 1998 (21), který stanovoval aktivitu UGT1A1 v jaterním biopsickém materiálu. Zatímco u GS a Criglerova–Najjarova syndromu 2. typu zjišťoval výrazně sníženou, resp. reziduální aktivitu, byla aktivita u dvou jedinců s posthepatitickou HBili normální. K podobným závěrům došel již v roce 1982 Adachi (22), který zjistil sníženou UGT1A1 v játrech u 15 jedinců s GS a normální hodnotu u tří jedinců s posthepatitickou HBili.

Zkratový mechanismus nekonjugované HBili je po pro-

běhlém zánětu možný. Zkraty mezi arteriálním a venózním řečištěm bez průtoku krve „očišťovací“ částí jaterního parenchymu mohou způsobit vzestup nekonjugovaného bilirubinu v séru (23). Tento mechanismus se však předpokládá jen u závažných jaterních onemocnění, kde nekonjugovaná HBili nebude jedinou laboratorní a klinickou změnou.

JE GS RIZIKOVÝM FAKTOREM?

Dnes víme, že samotná mírná nekonjugovaná HBili jako jediná biochemická změna v organizmu výraznou zátěží pro játra ani pro organismus není. K dispozici jsou recentní práce, které ukazují, že nekonjugovaný bilirubin je jedním z nejsilnějších antioxidantů v krvi a že jeho zvýšená hladina zpožďuje vývoj typických aterosklerotických změn v cévách (24, 25). Vysoká frekvence výskytu mutace (TA)7TAA v populaci ukazuje na výhodnost mírné poruchy glukuronidace bilirubinu pravděpodobně pro antisklerotický potenciál vyšší hladiny nekonjugovaného bilirubinu v séru. Většina autorů se shoduje na tom, že GS je onemocnění s benigním průběhem.

Na druhou stranu může být porucha glukuronidace samozřejmě pro člověka i nevýhodná, protože jde o jeden z hlavních detoxikačních dějů v těle a tento fakt může být v dnešní době obzvláště zvýrazněn. To je dokumentováno na poruše metabolismu a eliminace některých léků. Bylo to popsáno u cytostatika irinotekanu (26), ale také u běžného paracetamolu (27) a u etinylestradiolu (28) nebo u indinaviru (29), který se užívá k terapii HIV pozitivních pacientů. Závažná fatální toxická postižení (průjem, toxická neutropenie) po irinotekanu u jedinců s GS dokonce opravňují požadavek provádět jeho molekulární diagnostiku před touto plánovanou onkologickou terapií.

V souvislosti se zátěží jater je vhodné věnovat pozornost také pacientkám užívajícím hormonální antikoncepci.

Řada prací se dnes věnuje komorbiditě GS nebo koincidence s jinou zátěžovou situací. Současné působení dvou nebo několika nox způsobuje většinou zvýšení nekonjugovaného bilirubinu. U některých těchto situací mechanismus zvýraznění žloutenky známe, u jiných ne. Popsán je vliv fyzické námahy, lačnění nebo psychologického stresu, jindy se žloutenka objeví a je diagnostikována po operačním výkonu (30), po onkologické chemoterapii nebo transplantaci kostní dřeně (31).

Závažnou situací je koincidence snížené glukuronidace u GS s chorobami se zvýšenou produkcí bilirubinu. Publikované jsou případy koincidence s nejčastějšími typy hereditárních anémií, jako je deficit glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (32) nebo beta thalasémie (33). Obě tyto interakce mohou vést k jádrovému ikteru v novorozeneckém věku.

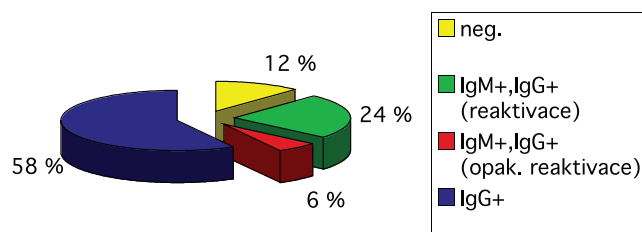
EBV INFEKCE A GILBERTŮV SYNDROM

Infekční mononukleóza je hepatotropní infekce, která v rozvinutých zemích probíhá nejčastěji v dospívání. Její průběh je v klasickém případě charakterizován angínou s výraznou krční lymfadenitidou, typickým nálezem monocytů a lymfocytů v krevním obrazu a mírným postižením jater. Závažná hepatitida u imunokompetentních jinak zdravých jedinců je velmi vzácná, má cholestatický rys a ve vět-

šině případů se jaterní testy včetně bilirubinu po proběhlé hepatitidě normalizují (34).

Ve větších sestavách klasických infekčních mononukleóz bylo popsáno, že u 14 % případů je průběh provázen HBili; v těchto pracích však chybí další sledování, zdali HBili vymizela nebo přetrvávala (35). Vznik nebo zvýraznění chronické nekonjugované hyperbilirubinémie po klasickém průběhu infekční mononukleózy popsal Kouba (36).

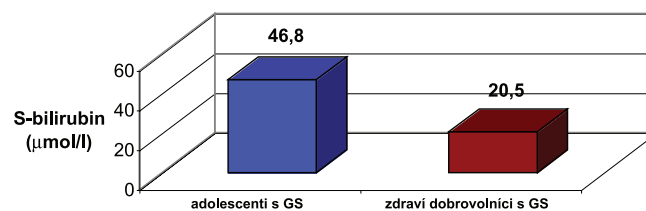
V sestavách našich dospívajících pacientů jsme opakovaně pozorovali vysokou proměřenost pacientů s HBili (80 až 92 %) EB virem (37, 38) oproti kontrolním skupinám, které měly pozitivitu IgG VCA v dorostovém věku cca v 60 % v souladu s literárními epidemiologickými údaji z rozvinutých zemí (39). Při dalším sledování souboru s vysokou proměřeností EBV a HBili jsme u 25 % zjišťovali 1x aktivaci a v 6 % opakovanou aktivaci EBV infekce (graf 1). Naprostá



Graf 1. Protilátky proti EBV u souboru juvenilních hyperbilirubinemií

většina našich pacientů však neprodělala klasickou infekční mononukleózu a HBili byla zjištěna při jiné situaci, například při viditelném subikteru kůže a sklér po interkurentním nespecifickém virovém infektu, po větší tělesné nebo psychické zátěži, záchyt byl také v průběhu vyšetřování nespecifických zažívacích obtíží a bolestí břicha nebo náhodně například při sportovní prohlídce. Je pravděpodobné, že EBV infekce zde mohla odstartovat nebo zhoršit HBili u jedince, který má homoalelickou formu UGT1A1*28. Při publikování tohoto souboru v roce 2004 jsme neměli ještě možnost verifikovat tuto koincidence molekulárně biologickým vyšetřením na GS. Tento aspekt bude dále zkoumán. Nedávno proběhla zátěž jater je u našich pacientů také dokumentována tím, že v 30 % souboru nesplňují klinická kritéria GS – mají intermitentní mírné zvýšení aminotransferáz a přechodně i vyšší konjugovanou frakci bilirubinu nebo hepato- a/nebo splenomegalii nebo mírné zvýšení žlučových kyselin nebo změny v jejich spektru.

Současně jsme zjišťovali, že soubor našich dospívajících pacientů s klinicky diagnostikovaným GS má více než 2x vyšší průměrnou hodnotu sérového bilirubinu (46,8 $\mu\text{mol/l}$ +



Graf 2. Srovnání průměrné bilirubinémie u adolescentů a zdravých dospělých dobrovolníků s GS

SD = 21,18 $\mu\text{mol/l}$) než publikovaný soubor zdravých dobrovolníků v dospělém věku (20,5 $\mu\text{mol/l}$ + SD = 13,0 $\mu\text{mol/l}$), u kterých byla zjištěna homoalelická forma UGT1A1*28, typická pro GS (37,40) (graf 2).

V publikaci J. Hamanové byl ze 41 biotovaných pacientů (biopsie jater byla indikována tehdy i u izolovaných HBili z posudkových důvodů prezenční vojenské služby) většinou s izolovanou nekonjugovanou hepatální HBili (jen u 2 pacientů bylo zachyceno intermitentní mírné zvýšení ALT resp. AST) ve 25 případech zjištěn biotický nálezhistologických známek proběhlého poškození jater (morfolo- gického i biochemického). Nejčastějšími morfolo- gickými nálezy byla mírná portální fibróza, reziduální uzlíky a kola- genizace retikula lobulů, spojená s ložiskovou hydropickou dystrofií hepatocytů. V elektronmikroskopickém vyšetření bylo výraznější zmnožení kolagenu v Disseho prostorech spojené s oploštěním mikrokloků krevního pólu hepatocytu a dilatací hladkého endoplazmatického retikula. V histo- enzymologickém vyšetření jeví výraznější odchylky alkalická fosfatáza, Mg-dependentní ATP fosforyláza a leucinami- nopeptidáza. U tří biotovaných pacientů byla popsána chronická hepatitida nízkého skóre (41).

Jedna publikace, která se zabývala koincidencí GS a infekční mononukleózy, ukazuje na souboru deseti dětí a dospívajících s těžkým průběhem infekční mononukleózy (hospitalizace pro horečky trvající déle než 5 dní), vyšší podíl pacientů s hetero- nebo homoalelickou formou UGT1A1*28 (42).

ZÁVĚR

Současná doba přináší možnost rutinního vyšetřování TATA boxu k molekulární diagnostice GS. Je to velice cen- ná diagnostická metoda k objasnění důvodu HBili u dospí- vajících. Potvrzení homoalelické formy UGT1A1*28, jejímž fenotypickým projevem je GS, však nemá být jediným, byt velmi prospěšným vyšetřením dospívajících, protože nemů- že vyloučit různé situace komorbidit časté v adolescentním věku. Je třeba se po záhytu HBili zabývat i jinými příčina- mi nekonjugované HBili (hemolýza, jiné metabolické poru- chy jater) a pak zvažovat především sumaci rizik nebo i momentální zátěže hepatocytu (nedávno prodělaná byt asymptomatická EBV infekce, nezřídka již nasazená hormo- nální antikoncepce, možný abúzus alkoholu nebo experi- mentování s drogami) vyžadující aktuální kroky. Dospívající s nově zachycenou HBili často přicházejí s projevy zvýšené únavnosti, nespecifických zažívacích obtíží, nakupení infek- tů nebo intolerance silné zátěže při sportovním tréninku. Věnujme proto dostatečný prostor jak vstupnímu vyšetření těchto dospívajících, tak především dostatečně dlouhému sledování jejich zdravotního stavu a přizpůsobení jejich reží- mu konkrétní zátěžové situaci.

Zkratky

ATP	– adenosintrifosfát
EBV	– Epstein–Barrové virus
GS	– Gilbertův syndrom
HBili	– hyperbilirubinémie
HIV	– human imunodeficiency virus

Mg	– hořčík
TATA	– thymin-adenin thymin-adenin
UGT1A1	– izoenzym A 1 uridindifosfoglukuronosyltransferázy
UDPGT	– uridindifosfoglukuronosyltransferáza
VCA	– viral capsid antigen

LITERATURA

1. **Pintěra, J.:** Increasing trend of hyperbilirubinaemia incidence in the blood donors population. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 1990, 34, s. 343-348.
2. **Chrz, M., Jirsa, M., Brodanová, M.:** K diagnóze benigní hyperbilirubinémie. *Prakt. Lék.*, 1989, 69, s. 870-872.
3. **Monaghan, G., Ryan, M., Seddon, R.:** Genetic variation in bilirubin UDPGT gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet*, 1996, 347, s. 578-581.
4. **Bosma, P. J., Chowdhury, J. R., Bakker, C.:** The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP- glucuronyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, s. 1171-1175.
5. **Bosma, P. J.:** Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J. Hematom.*, 2003, 38, s. 107-117.
6. **Black, M., Billing, B. H.:** Hepatic bilirubin UDP- glucuronyltransferase activity in liver disease nad Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1969, 280, s. 1266-1271.
7. **Feverly, J., Blanckaert, N., Heirwegh, K. P. et al.:** Unconjugated bilirubin and an increased proportion of bilirubin monoconjugates in the bile of patients with Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar disease. *J. Clin. Invest.*, 1977, 60, s. 970-979.
8. **Kamisako, T.:** What is Gilbert's syndrome? Lesson from genetic polymorphisms of UGT1A1 in Gilbert's syndrome from Asia. *J. Gastroenterol. and Hematology*, 2004, 19, s. 955-957.
9. **Sato, H., Adachi, Y., Koiwai, O.:** The genetic basis of Gilbert's syndrome. *Lancet*, 1996, 347, s. 557-558.
10. **Maruo, Y., Nishizawa, K., Sato, H.:** Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia Associated with Brest milk and mutations of the bilirubin Uridine Diphosphate-Glucuronyltransferase Gene. *Pediatrics*, 2000, 106, s. e59.
11. **Berk, P. D., Blaschke, T. F., Waggoner, J. G.:** Detection of Gilbert's syndrome in patients with hemolysis; a Method used radioactive chromium. *Ann. Intern. Med.*, 1972, 77, s. 527-531.
12. **Serra, M. A., Parisi, L., Garcia, F.:** Plasma Sulfobromophtalein Disappearance in Gilbert's syndrome. *Hepato-Gastroenterology*, 1997, 11, s. 210-214.
13. **Brihaim, G., Fraden, A., Tobiasson, P.:** Serum bile acids in Gilbert's syndrome before and after reduced caloric intake. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1982, 17, s. 877-880.
14. **Mareček, Z., Jirsa, M., Kordač, V.:** Žlučové kyseliny v diagnostice a léčení onemocnění jater a žlučových cest. *Čas. Lék. čes.*, 1981, 41, s. 1243-1246.
15. **Gilbert, N. A., Lereboullet, P.:** La cholémie simple familiale. *Sem. Med. Paris.*, 1901, 11, s. 241-243.
16. **Olsson, R., Lindstedt, G.:** Evaluation of tests for Gilbert's syndrome. *Acta Med. Scand.*, 1980, 207, s. 425-428.
17. **Kotal, P., Vitek, L., Fevery, J.:** Fasting-related hyperbilirubinaemia in rats, the effect of decreased intestinal motility. *Gastroenterology*, 1996, 111, s. 217-223.
18. **Kadakol, A., Ghosh, S. S., Sappal, B. S.:** Genetic lesions of bilirubin UDPGT A1 causing Crigler-Najjar and Gilbert's syndromes: correlation of genotype and phenotype. *Hum. Mutat.*, 2000, 16, s. 297-306.
19. **Pashankar, D., Schreiber, R. A.:** Jaundice in older children

- and Adolescents. *Pediatr. Rev.*, 2001, 22, s. 219-226.
20. **Lesnicar, G.:** A prospective study of viral hepatitis A and the question of chronicity. *Hepatogastroenterology*, 1988, 35, s. 69-72.
 21. **Watanabe, A., Wakabayashi, H., Kuwabara, Y.:** Liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase activity in chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia in adults. *Res. Exp. Med.*, 1998, 197, s. 329-336.
 22. **Adachi, Y., Yamamoto, T.:** Hepatic bilirubin-conjugating enzymes of man in the normal state and in liver disease. *Gastroenterol. Jpn.*, 1982, 17, s. 235-240.
 23. **Yamamoto, T., Adachi, Y.:** Shunt hyperbilirubinaemia-etiology of jaundice. *Gastroenterol. Jpn.*, 1986, 21, s. 1644-1649.
 24. **Vítek, L.:** Cytoprotektivní účinky bilirubinu. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144 (Suppl. 1), s. 58-62.
 25. **Vítek, L., Jirsa, M., Brodanová, M.:** Gilbert's syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis*, 2002, 160, s. 449-456.
 26. **Iyer, L., King, C. D., Whittington, P. F.:** Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of UDPGT A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, s. 847-854.
 27. **de Moraes, S. M., Uetrecht, J. P., Wells, P. G.:** Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome. *Gastroenterology*, 1992, 102, s. 577-586.
 28. **Ebner, T., Remmel, R. P., Burchell, B.:** Human bilirubin UDPGT catalyzes the glucuronidation of ethinylestradiol. *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, s. 649-654.
 29. **Zucker, S. D., Qin, X., Rouster, S. D.:** Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinaemia. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98, s. 12671-12676.
 30. **Sanou, D., Ilboudo, P., Adante, C.:** A case of Gilbert's disease disclosed by early postoperative jaundice. *Presse Med.*, 1996, 25, s. 1605.
 31. **Ruiz-Arguelles, G. J., Ruiz Deldago, G. J., David Gomez-Rangel, J.:** Gilbert's syndrome disclosed during the treatment of hematological malignancies. *Hematology*, 2005, 10, s. 59-60.
 32. **Ostrow, J. D.:** Hemolysis in Gilbert's syndrome. *Hepatology*, 2002, 36, s. 764-765.
 33. **Tzetzis, M., Kanavakis, E., Tsezou, A.:** Gilbert's syndrome associated with beta-thalassaemia. *Pediatr. Hemato-Oncol.*, 2001, 18, s. 477-484.
 34. **Shaukat, A., Tsai, H. T., Rutherford, R.:** Epstein-Barr Virus induced hepatitis. An important cause of cholestasis. *Hepato. Res.*, 2005, 33, s. 24-26.
 35. **Grotto, I., Mimoni, D., Huerta, M.:** Clinical and laboratory presentation of EBV positive infectious mononucleosis in young adults. *Epidemiol. Infect.* 2003, 131, s. 683-689.
 36. **Kouba, K., Stefova, J.:** Chronic hyperbilirubinaemia after infectious mononucleosis. *Acta Hepatosplenol.*, 1967, 14, s. 299-302.
 37. **Kabíček, P.:** Importance of serum bile acids determination in adolescents with juvenile hyperbilirubinaemia. *Cent. Eur. J. Public Health.*, 2004, 12, s. 102-109.
 38. **Kabíček, P., Hamanová, J.:** Juvenilní hyperbilirubinémie. *Čs. Ped.*, 2000, 55, s. 388-391.
 39. **Wright, H. R.:** Epidemiology of EBV infection. In: Friedman, S. B.: *Comprehensive Adolescent Health Care*. St. Louis, Missouri, Quality Medical Publishing, Inc., 1992, s. 513-514.
 40. **Borlak, J., Thum, T., Landt, O.:** Molecular Diagnosis of a Familial Nonhemolytic Hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome) in Healthy Subjects. *Hematology*, 2000, 32, s. 792-795.
 41. **Hamanová, J., Kužela, L., Rubín, A. et al.:** Juvenilní hyperbilirubinémie. *Prakt. Lék.*, 1988, 68, s. 752-755.
 42. **Guala, A., Campora, D., Marinelli, I.:** Are Gilbert's syndrome and liver involvement genetically linked in infectious mononucleosis? *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2003, 22, s. 1110-1111.

Podporováno granty MSM 002160806 a VZ 64165.

Nejen obrana je pracovní náplň defenzinů

Vedle své mikrobicidní funkce lidské β -defenziny (hBD) a LL-37 aktivují různé imunitní a zánětlivé buňky a jejich exprese je posílena v kůži zraněné nebo zraněné. Právě na ochranu proti patogenům produkuje kůže antimikrobiální peptidy. Cílem této studie bylo zjistit, do jaké míry participují hBD v kožním zánětu, v hojení ran navozením migrace keratinocytů, proliferace a protizánětlivé cytokinové/chemokinové produkce. Bylo zjištěno, že hBD-2, -3 a -4, nikoliv hBD-1, stimulovaly lidské keratinocyty k posílení jejich genové

exprese a proteinové produkci IL-6, IL-10, IP-10, monocyt-chemoatraktivujícího proteinu-1, makrofágového inflammatorního proteinu-3 α a chemokinu RANTES. Tento stimulační efekt bylo možno výrazně potlačit pertussis-toxinem a U-73122, inhibitory G-proteinu a také fosfolipázou C. Bylo ukázáno, že hBD vyvolaly intracelulární mobilizaci Ca²⁺, zvýšenou migraci keratinocytů a proliferaci. Navíc tyto peptidy indukovaly fosforylaci EGFR, STAT 1 a STAT 3 (aktivátory transkripce), které intracelulárními signálními molekulami ovlivňují migraci a proliferaci keratinocytů. Inhibice těchto molekul výrazně redukuje hBD-zprostředkovanou migraci

a proliferaci keratinocytů. Je tedy zřejmé, že hBD mohou být zavzaty do kožní imunity právě stimulací cytokin/chemokinové produkce, a tak participují v hojení ran posílením keratinocytové migrace a proliferace.

Literatura:

Niyonsaba, F. et al.: Antimicrobial Peptides Human β -Defensins Stimulate Epidermal Keratinocyte Migration, Proliferation and Production of Proinflammatory Cytokines and Chemokines. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, 127, s. 594-604.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Milníky kardiovaskulární terapie

III. Nitroglycerin

Jerie P.

SOUHRN

Organické nitráty, stejně jako digitalis, patří i dnes k nepostradatelným lékům. Jako první je u anginy pectoris použil T. L. Brunton, Tate a Murrel, který roku 1879 publikoval práci o jeho aplikaci při angině pectoris. Záhy bylo potvrzeno, že účinným hemodynamickým mechanismem amylnitritu a nitroglycerinu je vazodilatace, a to především ve venózním řečišti. Snížením venózního návratu klesá enddiastolický tlak a objem v levé i pravé komoře a spotřeba kyslíku v myokardu. William Osler byl první, kdo navrhl užití nitroglycerinu u pacientů se srdeční insuficiencí „je-li jejich pulz tvrdý“, jak píše v prvním vydání své knihy „Principles and Practice of Medicine“ z roku 1892. O padesát let později zjistil L. Goldberg ve dvojité slepé studii, že izosorbid dinitrát snižuje zřetelně krevní tlak u hypertoniků. Izosorbid dinitrát a izosorbid 5-mononitrát jsou nyní – stejně jako nitroglycerin – užívány s úspěchem u nemocných s namáhavou i klidovou anginou pectoris a u některých nemocných se srdeční insuficiencí. Depotní formy, zejména izosorbid 5-mononitrátu se osvědčují v chronické léčbě ischemické choroby srdeční k prevenci anginózních záchvatů, aniž by vedly k toleranci. V článku jsou shrnuty též základy chemie a farmakologie organických nitrátů a nitroprusidu sodného, i zásady jejich užití v praxi. Je třeba znovu zvážit vhodnost podání depotních nitrátů u izolované systolické hypertenze starých lidí a kriticky posoudit jejich indikaci u nemocných s chronickou srdeční slabostí, zejména s ohledem na současnou konkomitantní léčbu.

Klíčová slova: nitráty, nitrity, nitroglycerin, izosorbid dinitrát, izosorbid 5-mononitrát, amylnitrit, nitroprusid sodný, tolerance, glyceroltrinitrát.

SUMMARY

Jerie P.: Milestones of Cardiovascular Therapy. III. Nitroglycerin

Organic nitrates still constitute, like digitalis, an indispensable remedy. Amyl nitrite, discovered by Balard was the first to be used for the therapy of angina pectoris by Sir T. Lauder Brunton in 1867. Nitroglycerin (Glyceroltrinitrate) was synthesized by Ascanio Sobrero 1846 and was studied by Brunton, Tate, and Murrel who published his paper on the treatment of angina pectoris in 1879. It has been soon recognised that the main effect of nitrates is vasodilatation more pronounced in the veins, resulting in reduced venous return, decrease of left and right ventricular end-diastolic pressure and volume and in a reduction in the myocardial oxygen demand. Sir William Osler was the first who suggested the use of nitroglycerin in patients with congestive heart failure „when the pulse is hard and firm“, in his „Principles and Practice of Medicine“ 1892. About fifty years later, L. Goldberg confirmed the antihypertensive effect of isosorbide dinitrate in a double – leticin trial on hypertensive patients. The longacting nitrates isosorbide dinitrate and isosorbide 5-mononitrate now share all the beneficial effects of nitroglycerin in patients with stable and unstable angina and in selected patients with heart failure. The sustained-release tablets of isosorbide 5-mononitrate have been shown to be effective with long-term use without inducing tolerance. The author also summaries basic data concerning the chemistry, pharmacology and clinical applications of organic nitrates and nitrocompounds. The position of nitrates in the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly and of chronic heart failure is still to be established.

Key words: nitrates, nitrites, nitroglycerin, isosorbide, dinitrate, isosorbide 5-mononitrate, amyl nitrite, sodium nitroprusside, tolerance, glyceroltrinitrate. *Je.*

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 533–537.

NITRÁTY – ZAČÁTKY LÉKOVÉ VAZODILATACE

Nitroglycerin je vedle digitalisu druhý nejdéle užívaný a dosud nepostradatelný lék. Na rozdíl od digitalisu (i salicylátů) jde však u nitroglycerinu a u nitrátů o látky

chemického původu, které nebyly známy v přírodním lékařství.

Amylnitrit, objevený Baladrem, byl jako první lék této skupiny studován Guthriem, který si všiml jeho vazodilatačního účinku koncem padesátých let 19. století (1). Amylnitritem se zabýval též B. W. Richardson a dr. Gamgee, od

něhož lék dostal T. Lauder Brunton. Potvrdil si na sobě jeho účinek a vyzkoušel jej též u pacienta s kombinovanou aortální vadou a nočními anginózními záchvaty: Po inhalaci z šátku smočeného deseti kapkami amylnitritu došlo během 30–60 vteřin ke zčervenání v obličeji a bolesti vymizely. Brunton pracoval delší dobu v Lipsku s Carl Ludwigem. Studovali amylnitrit soustavně a ukázali, že k poklesu krevního tlaku (TK) po amylnitritu dochází následkem dilatace v cévním řečišti, nikoli oslabením srdečního výkonu. Tyto výsledky publikoval T. L. Brunton v *Journal of Anatomy and Physiology* v roce 1871 v Anglii a současně také v Německu.

Mezitím zkoumal ve Westminster Hospital v Londýně dr. Murrel účinky nitroglycerinu a navrhl jeho užívání místo amylnitritu. Svá pozorování však publikoval až v roce 1879. Vyzkoušel nitroglycerin na sobě a všiml si podobnosti jeho účinku s efektem amylnitritu i delší doby k nástupu účinku a objektivizoval tyto nálezy záznamem pulzové vlny. V následujících letech byly syntetizovány a zkoušeny další nitrolátky: nitrit sodný, který měl delší nástup i delší trvání účinku než amylnitrit (Hay, 1883), ale v praxi se neudržel. Bradbury zavedl erytroltetranitrát a manitolpentanitrát (2). Některé z těchto látek s delší dobou účinku se osvědčily v profylaktickém podávání a udržely se na trhu do poloviny minulého století, než trh ovládl izosorbid dinitrát.

Byl to však nitroglycerin, jehož užívání se ke konci 19. století v praxi nejvíce rozšířilo a jemuž byl věnován největší zájem při výzkumu nitrosloučenin. Jako první jej syntetizoval italský chemik Ascanio Sobrero roku 1846 připouštěním koncentrované směsi kyseliny dusičné a kyseliny sírové ke glycerinu (3) a Constantin Hering připravil sublinguální kapsli nitroglycerinu, kterou aplikoval údajně při různých chorobách (4). T. L. Brunton byl však první, kdo upozornil nejen na subjektivní úlevu a dobrou snášenlivost, ale definoval i hlavní mechanismus účinku nitroglycerinu, totiž pokles TK následkem vazodilatace. Na to navazuje patrně nejstarší zmínka o možnosti aplikace nitroglycerinu jako vazodilatacia při srdeční insuficienci. Sir William Osler totiž v roce 1892 uvádí možnost užití nitroglycerinu v této indikaci v původním vydání své knihy „Principy a praxe medicíny“ (5) v oddíle o srdečním selhání na straně 645: „If, as is sometimes the case, the pulse is hard and firm, nitroglycerin may cautiously be administered, beginning with one minim* of the one percent solution three times a day and increased gradually“. V pozdějších vydáních Oslerovy monografie je zmínka o nitroglycerinu jen v kapitole o chronické nefritidě, kdy může „přinést úlevu zejména při bolestech hlavy, závratích a dušnosti“ (6). Nicméně i zde je poukázáno na systémový vazodilatační efekt nitrátu, kterému pak po téměř 50 let byla věnována jen omezená pozornost. Nitroglycerin však zaujímá na konci 19. století i nadále první místo jako lék při anginózním záchvatu. Jako profylaktické antianginosum byl podáván většinou erytroltetranitrát. V polovině 20. století se objevuje jako lék k profylaktickému použití izosorbid dinitrat.

První, kdo podle dosažitelné dokumentace prokázal jeho účinnost dvojité slepou klinickou studií, byl L. Goldberg, který jej podával orálně hypertonikům a ukázal signifikantní snížení TK trvajícím od 1 hodiny do 24 hodin (průměr 4,2 hod.) (7). Tato práce upadla zřejmě v zapomnutí. Po roce 1970 se začaly objevovat práce předních farmakologů i kliniků zabývající se účinností izosorbid dinitrátu (ISDN) při angině pectoris (AP) i při chronickém srdečním selhání (ChSS) a experimentální studie farmakodynamické (8, 9). Needleman et al. – přední američtí farmakologové – zpochybnili účinnost orálně podávaného ISDN poukazem na skutečnost, že se v pokusu na zvířatech prakticky kompletně metabolizuje v játrech (10). V následujících letech došlo k publikaci mnoha studií, zabývajících se biologickou dostupností jednotlivých nitrátů. Diskuze o výsledcích byla pak znovu oživena v roce 1976, kdy byly již známy výsledky studií, prokazující spolehlivě účinnost ISDN jako vazodilatacia a objasňující též jeho metabolismus (11, 12). Během dalších let byl uveden na trh izosorbid-5 mononitrát, který je rovněž užíván k prevenci AP při koronární chorobě srdeční (KChS) a jako vazodilatans v indikovaných případech při ChSS (3).

CHEMIE A NÁZVOSLOVÍ

O diskutované skupině látek se v literatuře souhrnně hovoří jako o nitrátech i nitritech. V encyklopediích a slovnících obecného charakteru se nazývají též nitrosloučeniny – Nitroprepareate, nitro-compounds, nitro-derivatives; nebývá rozlišováno mezi nitryty a nitráty. Organické nitráty jsou estery kyseliny dusičné (acidum nitricum, nitric acid) a jsou charakterizovány sekvencí uhlík – kyslík – dusík, tj. – C – O – NO₂. Nitryty jsou estery kyseliny dusité (ac. nitrosus, nitrous acid) se sekvencí – C – O – NO. Chemické rozlišení je tedy jasné. Nepřesnost v označení některých sloučenin je dána vývojem názvosloví, zavedením nových racionálních termínů a podržením vžitých, starších. U nitrosloučenin, které nemají vazodilatační vlastnosti, je skupina NO₂ vázána nikoli na kyslík, nýbrž na uhlík: –C – NO₂. Nitroglycerin není tedy název chemicky správný, užívá se však stále, protože se vžil. Jde však o dusičnan glycerinu, glycerin-trinitrát, chemicky propan-1,2,3-triol-trinitrát. Je to olejnatá kapalina, méně prchavá než amylnitrit, kterého se užívalo k inhalaci. Oba patří k nízkomolekulárním esterům. Vysokomolekulární estery mají pevné skupenství. Izosorbid-dinitrát je chemicky 1,4 : 3,6 dianhydro-D-glucitol-5-nitrát. (Izosorbid, resp. isosorbide je přepis používaný dnes prakticky ve všech jazycích; správně by měl být psán s t, tedy izosorbit, jako je tomu u ostatních čtyř až šestimocných alkoholů (mannit, resp. manitol, dulcitol atd.) (3, 13).

Vzhledem k tomu, že se v současné době užívají jen tři chemicky různé preparáty, nedochází růzností přepisu jejich generických názvů k záměně. Je třeba rozlišovat při předpisu originálních preparátů, jichž je na trhu veliké množství (3, 14).

*minim = 1/60 drachmy (lékárnická drachma byla zhruba 3,75 g)

1 minim tedy byl zhruba 0,0625 g až 0,066 g, což odpovídá 1 grainu.

P. D. White udává u nitroglycerinu dávky 1/400 grainu až 1/100 grainu, tj. 0,00015 g až 0,0006 g, tedy dávky zmíněné Oslerem.

FARMAKOLOGIE

Hemodynamické účinky organických nitrátů lze souhrnně označit jako vazodilataci převažující v žilním řečišti. Následkem je snížení žilního návratu a snížení enddiastolického tlaku i objemu v pravé i levé komoře i v plicnici. Jde tedy především o snížení předtížení (preload). Zvýšením dávek dojde k výraznému poklesu systolického i diastolického tlaku a k poklesu minutového objemu. Snížením nitrosrdečního napětí dochází ke snížení spotřeby kyslíku a ke zlepšenému prokrvení subendokardiálních oblastí stěny srdeční. Vedle tohoto převážně periferního mechanismu, kterým dochází k odlehčení srdce jako pumpy, se předpokládá – shodně s experimentálními výsledky – i přímý dilatační účinek na koronární cévy (15). V některých pracích nebyly tyto nálezy potvrzeny. Tak bylo například ukázáno, že při anginózním záchvatu nedojde intrakoronární aplikací nitroglycerinu k úlevě, byl-li vyvolán elektrickým drážděním (pacing) (4, 17). Avšak sublinguální aplikace nitroglycerinu u těchto pacientů anginózní bolest zruší, jak ukázali Ganz a Marcus. Stejného účinku lze dosáhnout i venesekcí – zásahem, který přinášel úlevu ještě před zavedením nitrátů do léčby AP (1). Lze tedy uzavřít, že snížení spotřeby kyslíku v důsledku odtížení srdce, je hlavním hemodynamickým mechanismem léčebného efektu organických nitrátů. K tomu přistupuje i efekt redistribuce krve v koronárním oběhu následkem dilatace větších epikardiálních cév.

MECHANIZMUS ÚČINKU

Na buněčné úrovni jsou nitráty po vstupu do buněk hladkého svalstva metabolizovány na kysličník (oxid) dusnatý (NO), který aktivuje guanylycyklázu. Ta katalyzuje konverzi guanositriposfátu (GTP) na cyklický guanosinmonofosfát (cGMP), jehož zvýšením dochází k poklesu hladiny vápníku v buňce hladkého svalstva cévní stěny, a tím ke snížení její tenze – k vazodilataci (16).

Vedle relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní uvolňují nitráty a nitrity též spasmus svalstva bronchiálního, a to nezávisle na příčině jejich zvýšeného tonu. Též hladké svalstvo jícnu, gastrointestinálního traktu a žlučových cest i žlučníku a sfinkteru Oddi jsou působením nitrátů účinně relaxovány. Tak lze u pacientů s T-drenáží snížit tlak ve žlučových cestách zvýšený buď spontánně, nebo po podání morfinu (4).

INDIKACE A LÉKOVÉ FORMY

Základní indikací nitrátů je angina pectoris (AP). K přerušování záchvatu jsou k dispozici různé lékové formy nitroglycerinu a izosorbiddinitrátu – od injekcí a sprejů až po roztoky, kapsle a tablety k sublinguální a bukální aplikaci. K prevenci záchvatů slouží především retardované tablety, k transdermálnímu podání spreje, masti a náplastí.

Nitroglycerin (NTG) se nejčastěji podává ve formě kapslí, které se po rozkousnutí rychle vstřebávají bukální sliznicí; účinek se dostaví za 30–60 sekund a trvá 10–20 minut. Pacienti dávají často přednost této formě, protože zbytek kapsle lze po nástupu účinku vyplivnout, a tak vyloučit či redukovat vedlejší účinky, hlavně zrudnutí a bolest hlavy. Sprej

aplikovaný sublinguálně má stejně rychlý nástup účinku, který přetrvává 5–10 minut. Výhodou je, že aplikaci je možné podle potřeby opakovat. Dávkování nitrožilní formy leží obvykle v rozsahu od 0,5 mg do 10 mg za hodinu a řídí se stavem nemocného – regulace rychlosti infuze je snadná. Transdermální náplast, Nitroderm TTS (Novartis) je k dispozici v dávkování 25 mg a 50 mg, přičemž pomalé uvolňování NTG spočívá v systému několika vrstev. U náplastí Nitro-Dur 5/10 (Essex Chemie) v dávkách 5 mg a 10 mg jde o systém pomalého uvolňování NTG z mikroemulze (3, 14).

Izosorbid-dinitrát (ISDN, ISD) se užívá k profylaxi stenokardií při ischemické chorobě srdeční, k přídatné léčbě levostranné insuficience a eventuálně při hypertenzní krizi. Je k dispozici ve všech lékových formách a v dávkování od 1,25 mg na jednu dávku bukální spreje (ISO Mack, Isoket Spray, Schwarz – Pharma) a ampulí po 1 mg k infuzi, přes retardované tablety s ISDN od 2,5 mg do 120 mg až po mast se 100 mg/1 g masti (Isoket Salbe). I spreje lze použít transdermálně; ISDN se dobře vstřebává, účinek nastupuje během hodiny a vydrží 5–10 hodin; eliminací first-pass efektu v játrech nedochází k degradaci na mononitráty jako u perorálních forem (4, 14).

Volba preparátu – způsob aplikace a dávkování – se řídí podle indikace, přídatné léčby a citlivosti pacienta. U ISDN i NTG je třeba začít malými dávkami a při chronickém podávání dodržovat dostatečné pauzy pro riziko *tolerance*: Stejná dávka léku častěji podávaná má totiž nedostatečný účinek. Mechanismus vzniku a udržení tolerance se vykládá u nitrátů poruchou aktivace guanylycyklázového systému. Podle některých autorů nejde primárně ani o poruchu biotransformace ani o změny neurohumorálních vazokonstrikčních mechanismů v cévní stěně, protože i vypreparované cévy pokusných zvířat se získanou nitrátovou tolerancí zůstávají na nitráty hyposenzitivní. Na základě klinického pozorování víme, že tolerance má vztah k trvání účinku léku. Čím delší je biologický poločas, a tím i doba účinku, tím vyšší je riziko tolerance. Je tu tedy závislost na relativně stále a vysoké plazmatické hladině. Lze si proto představit, že při udržování či zvyšování dávky nitrátu se „vyčerpá“ v endotelu schopnost tvorby NO, který je nakonec za vazodilatační efekt odpovědný (14, 16).

Evidence o nitrátové toleranci se neopírá jen o symptomatologii klinickou. Byla prokázána např. v námahovém testu srovnáním výsledků při podávání 30 mg ISDN po dobu jednoho týdne. Účinnost na toleranci zátěže při dávkování 2x a 3x denně byla prokazatelná i po čtyřech až pěti hodinách, při dávkování 4x denně jen po jedné hodině (18). Pro pozitivní vliv nitrátů na pracovní kapacitu při lehké a středně těžké srdeční insuficienci by mohly svědčit i výsledky známé studie, srovnávající účinek kombinované léčby hydralazinem a ISDN s účinkem enalaprilu (V-HEFT II). Enalapril měl o něco příznivější vliv na úmrtnost, pracovní kapacita byla pozitivně ovlivněna ve skupině s hydralazinem a ISDN (19). Potvrdily se tedy výsledky studie V-HEFT I, kde byl sledován vliv této kombinace s placebem. Signifikance výsledků obou těchto studií je ovšem slabá a nedovoluje konečné závěry. Klade se též otázka, proč příznivý účinek na hemodynamiku není provázen příznivým ovlivněním mortality. Dosavadní zkušenosti s vazodilatací v léčbě chronické srdeční insuficience nutí k rezervovanému a diferencovanému posuzování dosavadních dat. Nikoli pro pochybnosti

o účinku nitrátů, nýbrž pro metodiku studií – především symptomatické formy hypertenze vyššího věku spojené s přetížením a počínající insuficiencí levé komory, kde předpokládáme zvýšenou tuhost (stiffness) arteriální stěny (20).

Izosorbid 5-mononitrát je aktivní metabolit ISDN, který se pro jednodušší farmakokinetický profil dobře hodí k chronické léčbě koronárního syndromu. Vstřebává se dobře ze zažívacího traktu, je poměrně pomalu metabolizován v játrech – jeho biologický poločas je 4,5–5 hodin; účinek nastupuje do jedné hodiny a trvá 6–10 hodin. Základní dávka je 20 mg, podává se 2x denně a dávku je možné podle potřeby zvýšit. Na trhu jsou kapsle i retardované tablety, takže je možné podat až 100 mg jednou denně (3, 4, 14).

Mezi vazodilatancia, obsahující dusík ve vazbě na uhlík, i skupinu -NO, patří **nitroprusid sodný**. Chemicky se řadí mezi komplexní kyanidy s vazbou na železo – pentakyanonitrosoželezitan sodný, $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}$, (nitroprussidnatrium, natrium nitroprussicum, sodium nitroprusside). Jméno je odvozeno od „prussidu“. Prussic acid je kyselina kyanovodíková. Nitroprusid (Nipruss Roche, Nipride, Nitropress) se užívá k přerušení hypertenzní krize. Aplikuje se infuzní pumpou, počáteční dávka je 10 $\mu\text{g}/\text{min}$. Účinek nastupuje prakticky ihned. Podle potřeby lze dávku zvýšit a při neúčinnosti přerušit po 10 minutách. Nitroprusid se rychle rozpadá, železo se váže na sulfhydrylové skupiny v erythrocytech, takže se vytvoří kyanidy, které jsou v játrech rychle redukovány na thiocyanáty. Akutní toxicita nehraje vzhledem k rychlému nástupu účinku žádnou roli, ale stav nemocného je nutno kontrolovat, protože při delším podání může dojít k akutní toxické psychóze, zejména při renální insuficienci a hyponatrémii. Koncentrace v plazmě nemá překročit 10 mg thiocyanátu na 1 dl. Mezi první toxické příznaky patří nauzea, zvracení a zvýšené pocení, neklid, palpitace i stenokardie.

Nitroprusid je stále na seznamu léků evropských zemí. Registrován byl v USA roku 1974 – 45 let poté, co byl ukázán jeho hypotenzivní účinek; relaxuje přímo hladké svalstvo tepenné i žilní stěny (3, 4, 14). Nitroprusid je lékem volby v naléhavých případech *hypertenzní krize*.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, INTERAKCE A KONTRAINDIKACE

Nitráty jsou vazodilatancia s rychlým nástupem účinku a výsledná reakce je závislá na dávce. „Vedlejší účinky“ jsou projevy farmakologického efektu: Jsou buď přímé, jako „flushing“ a kolaps, nebo reflektorické, jako tachykardie. Je třeba opatrně dávkovat, zejména dostává-li pacient antihypertenziva. Kontraindikací je současné podání sildenafilu a přímých vazodilatancií, ale i blokátorů kalcia eventuálně ACE-inhibitorů. Nemají se podávat při anémii, hypertrofické kardiomyopatii, infarktu myokardu a po mozkovém traumatu a kardiogenním šoku (3, 14, 21).

Nitroglycerinu i ISDN se nyní používá méně než před érou intervenční kardiologie – ohrožení u akutního koronárního syndromu je tedy menší. V současné praxi je třeba dbát na způsob dávkování. Otázka tolerance si zasluhuje další studium. V klinice je třeba sledovat současnou medikaci a z hlediska farmakologického řešit otázku, zda nejde o reakci na

bázi zpětné vazby ve stěně cévní – o formu „self limiting efektu“ jako u inhibitorů karboanhydrázy. Další sledování si zaslouží vliv nitrátů na systolickou hypertenzi a ovlivnění průběhu a mortality u pacientů se srdeční insuficiencí a nízkým tlakem krevním (22).

Zkratky

AP	– angina pectoris
cGMP	– guanosinmonofosfát
GTP	– guanosintrifosfát
ChSS	– chronické srdeční selhání
ISDN	– izosorbid dinitrát
KChS	– koronární choroba srdeční
TK	– krevní tlak
NTG	– nitroglycerin
NO	– kyslíčník dusnatý

LITERATURA

1. **Snellen, H. A.:** History of cardiology. Rotterdam, Donker Academic Publications, 1984, s. 191.
2. **White, P. D.:** Heart disease. New York, The Macmillan Comp., 1964, s. 1025.
3. **Martindale:** The complete drug reference. Sweetman S. C. (ed.). London, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005, s. 2576.
4. **Gilman, A. G., Goldman, L. S. (eds.):** The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th edition, New York Macmillan, 1985, s. 1839.
5. **Osler, W.:** The Principles and Practice of Medicine. New York, London, D. Appleton, 1892, s. 645.
6. **Osler, W.:** The Principles and Practice of Medicine. 12th edition, revision by Th. McCrae, New York, London, D. Appleton-Century Comp., 1935, s. 713.
7. **Goldberg, L.:** Pharmacological properties of sorbide dinitrate. Acta Physiol. Scand., 1948, 15, s. 173-178.
8. **Krantz, J. C. Jr., Carr, C. J., Forman, S. E. et al.:** Mechanism and action of organic nitrates. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1940, 70, s. 323-327.
9. **Braunwald, E., Maroko, P. R.:** Evidence to support the hypothesis that myocardial size can be limited following coronary occlusion. In: Rapaport, E.(ed.). Current controversies in cardiovascular disease. Philadelphia, London, Toronto, W. B. Sanders, 1980, s. 295-310.
10. **Needleman, P.:** Efficacy of long acting nitrates. Amer. J. Cardiol., 1976, 38, s. 400-401.
11. **Krantz, J. J. Jr.:** Efficacy of long acting nitrates. Reply. Amer. J. Cardiol., 1976, 38, s. 401-402.
12. **Jerie, P.:** Efficacy of long acting nitrates. II. Peroral Isosorbide dinitrate. Amer. J. Cardiol., 1976, 38, s. 402.
13. **Hamsík, A.:** Lékařská chemie. Díl III. Organická chemie. Praha, Dr. Ed. Grégr a syn, 1939, s. 295.
14. **Vítovec, J., Špinar, J.:** Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha, Grada, 2000, s. 249.
15. **Cohen, M., Kirk, E. S.:** Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin: auto-regulation and tachyphylaxis. Circ. Res., 1973, 33, s. 445-453.
16. **Sosin, M. D., Bhatia, G., Lip, G. Y. H, Davies, M. K.:** Heart failure. Investigation, Diagnosis, Treatment. London, Manson Publ., 2006, s. 144.
17. **Ganz, W., Marcus, H. S.:** Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing-induced angina. Circulation, 1972, 406, s. 880-889.

18. **Parker, J. D.:** Nitrate tolerance, oxidation stress, and mitochondrial function: and other worrisome chapter on the effects of organic nitrates. *J. Clin. Invest.*, 2004, 113, s. 352-354.
19. **Cohn, J. N., Johnson, G., Ziesche, S. et al.:** A comparison of enalapril with hydralazin-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, s. 303-310.
20. **Safar, M. E., O'Rourke, M. F.(eds.):** Arterial stiffness in hypertension. Edinburgh, Elsevier, 2006, s. 598+XIX.
21. **Dollery, C. T., Frishman, W. H., Cruickshank, J. M.:** Current cardiovascular drugs. London, Current Science, Ltd., 1993, s. 271.
22. **Anand, I. S., Tam, W., Rector, T. S. et al.:** Influence of blood pressure on the effectiveness of a fixed-dose combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in the African-American Heart failure trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49, s. 32-39.

KNIHY

Meško, D., Katuščák, D., Findra, J. et al.: **AKADEMICKÁ PŘÍRUČKA**

Martin, Osveta, 2006, 480 s., první české upravené vydání, formát 200x130 mm, brožovaná vazba, čb., cena neuvedena. ISBN 80-8063-219-7.

Samozřejmě vím, kdo řekl : „cogito, ergo sum“, ale nevím, kdo oznámil „communico, ergo sum“. Dramatická exploze počtu informací a revoluční rozvoj informačních technologií, obě s jejich globálním rozšířením, přinesly do chodu společnosti převratné formální – organizační změny. Až do poloviny minulého století stačilo, když jedinec (i vzdělanec) uměl číst, psát a počítat. Dnes k tomu přibyla nutnost umět s těmito poznatky zacházet – umět je přijímat, uchovávat, prezentovat a sdělovat – zkrátka umět komunikovat. Teprve, když se naše poznatky, uložené v určité komunikační formě a v určitém/vhodném komunikačním médiu, stávají informacemi, teprve tehdy jakýkoliv soubor vědomostí získává nezbytné předpoklady pro úspěšné vědecké i společenské uplatnění, prosazení, rozšíření a zhodnocení.

Nový rozměr zacházení s informacemi spočívá především v jejich vyhledávání, zpracování a předávání, a to i v globálním měřítku. Podmínkou je tzv. počítačová gra-

motnost, která je v současnosti, v internetově propojeném světě, již úplnou samozřejmostí, nikoliv výsadou určité skupiny odborníků.

S rozvojem vzdělanosti přibývá lidí, kteří musí psát různé kvalifikační práce, přednášet nebo vést semináře, zpracovávat a obhajovat grantové projekty, aktivně vystupovat na sjezdech, konferencích, prezentovat výsledky své vědecké/badatelské práce aj. Pro jejich úspěch je nezbytné, aby byli nejen na vysoké úrovni odborné, ale i formální. Zvláště mezinárodní fórum vyžaduje přísné dodržování mezinárodně platných norem formální úpravy, prezentace a komunikace. A právě těmto aspektům je věnována tato kniha.

Pestrý obsah je rozdělen do 24 kapitol. Hlavní zásady výstavby textu (23 s.), Základy rétoriky (15 s.), Tvorba abstraktu (7 s.), Kasuistika (4 s.), Prezentace pomocí posteru (12 s.), Přednáška (5 s.), Promítaná obrazová ilustrace (10 s.), Elektronické publikování (3 s.), Školní, závěrečné a kvalifikační práce, vědecký a odborný článek (64 s.), Charakteristika jednotlivých druhů písemných prací (12 s.), Citování a seznam bibliografických údajů (23 s.), Indexové časopisy, citační index a impakt faktor (16 s.), Vydání knižní monografie v zahraničí (6 s.), Copyright (5 s.), Etické otázky související s prezentací práce (9 s.), Komunikační dovednosti během

prezentace (8 s.), Vizuální prezentace pomocí grafů (2 s.), Organizace odborného setkání (23 s.), Curriculum vitae (35 s.), Pracovní pohovor (9 s.), Základy akademické etiky a etikety (54 s.), Rady na cestu do zahraničí za prací, studiem, poznáváním, na odborná setkání (53 s.).

Obsah knihy je pestrý a rozsah dosti obsáhlý. Domnívám se, že některé kapitoly mohly být zkráceny především omezením výhradně na podstatné rady, některá detailizující doporučení jsou až úsměvná. Doplnující literatura je rozsahem přiměřená, vesměs moderní, se širokým záběrem. Škoda, že schází věcný rejstřík.

Komu knihu doporučit? Bezpochyby v ní najdou „svoje stránky“ jak studenti (už i gymnazisté), tak ti, kteří jsou na počátku své vědecké dráhy. Zjistit, zda nedělám chyby, a případně zvýšit bezchybnost, přitažlivost a formální vzhled přednášky, publikace i posteru mohou i ti, kteří se domnívají, že jejich produkty jsou „bezchybné“.

Proto by tato kniha měla být v knihovnách ústavů, klinik, nemocnic a případně i podniků – tedy všech institucí, jimž záleží na tom, aby je její pracovníci na veřejnosti úspěšně reprezentovali.

*Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1*

PŮVODNÍ PRÁCE

Úroveň znalostí studentů středních nezdravotnických škol o neodkladné resuscitaci v České republice

¹Málek J., ¹Kurzová A., ²Beránková M., ^{1,3}Knor J.

¹Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a FNKV, Praha

²Střední zdravotnická škola a Vyšší zdravotnická škola, Praha

³Katedra urgentní medicíny a medicíny katastrof IPVZ a KAR 3. LF UK, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Znalost neodkladné resuscitace patří k základním dovednostem první pomoci. Její výuce především u mládeže je v České republice věnována soustavná pozornost. Cílem epidemiologické studie bylo zjistit faktickou úroveň teoretických vědomostí o resuscitaci.

Metody a výsledky. Byl vypracován jednoduchý dotazník, který zahrnoval 17 otázek prověřujících znalost doporučení pro neodkladnou resuscitaci s pouze jednou správnou odpovědí. Dotazník byl rozdán studentům středních nezdravotnických škol. Testu se zúčastnilo 796 studentů z 26 tříd, pro další statistické zpracování mohlo být využito 784, tj. 98,5 % dotazníků. S výjimkou znalosti účelu resuscitační roušky a čísla na zdravotní záchrannou službu byly znalosti většinou pod hranicí 30 % správných odpovědí, a to i u bodů, které se již léta nemění (poloha při resuscitaci, uvolnění dýchacích cest, frekvence umělého dýchání).

Závěry. Na základě výsledků se zdá, že přes úsilí věnované výuce neodkladné resuscitace mezi laickou veřejností jsou znalosti nízké a měl by být změněn systém výuky a zařazeny opakovací kurzy. V další části bude ověřován systém výuky pomocí didaktického filmu.

Klíčová slova: kardiopulmonální resuscitace, neodkladná resuscitace.

ABSTRACT

Málek J., Kurzová A., Beránková M., Knor J.: Knowledge Level of Cardiopulmonary Resuscitation in Secondary School Students of Non-medical Specialisation in the Czech Republic

Background. Knowledge of cardiopulmonary resuscitation (CPR) is essential part of the first aid skill. Constant attention is given to education in CPR mainly among adolescents. The aim of our epidemiological study was to assess the actual level of theoretical knowledge in CPR.

Methods and Results. We have developed a simple questionnaire including 17 items with 4 possible answers, just one correct. The questionnaire was distributed to students of middle schools excluding those with medical specialisation. Total 796 students from 26 classrooms participated, 784 (98.5 %) of questionnaires could be used for evaluation. Excluding the knowledge in the purpose of resuscitation mask and telephone number of Emergency service, the number of correct answers was below 30 %, even in items, which did not change for many years (position of the victim's body during resuscitation, frequency of artificial ventilation).

Conclusions. Our results demonstrate that in spite of the effort to increase the level of knowledge in CPR in laymen, the actual level of knowledge is low and more frequent repetition of courses should be considered. In the future, we shall evaluate the effectiveness of new educational film.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, basic life support.

Má.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 538–541.

Náhlá zástava krevního oběhu není jako příčina smrti vzácnou situací. Například v pražské subpopulaci čítající asi 1 200 000 osob resuscituje Zdravotnická záchranná služba hl. m. Prahy každoročně asi 500 osob právě z důvodu náhlé zástavy cirkulace (1). Nejčastější příčinou zástavy oběhu bývá onemocnění srdce (80–90 %) (2). K nejdůležitějším formám první pomoci náleží neodkladná resuscitace (kardiopulmonální resuscitace – KPR).

Za 40 let od zavedení metody KPR do široké praxe bylo zachráněno tisíce lidských životů. Podmínkou úspěchu je její včasná a správné provedení (3). Spolupráce odborných lékařských společností všech kontinentů při hledání nejlepších postupů pro neodkladnou resuscitaci vyústila v roce 1992 ve vytvoření Mezinárodního koordinačního orgánu pro resuscitaci (International Liaison Committee on Resuscitation – ILCOR). Členem tohoto orgánu za

Evropu je Evropská rada pro resuscitaci (European Resuscitation Council – ERC), která s použitím směrnic ILCOR vydává doporučení, jež odpovídají podmínkám obvyklým v evropské medicínské praxi. Nejnovější doporučení ERC pochází z konce roku 2005 (2) a obsahuje řadu odlišností od předcházejících, které byly publikovány v roce 2000 (4). Změny by měly zjednodušit laickou první pomoc tak, aby byli přihlížející schopni a více ochotni poskytnout účinnou pomoc osobě s poruchou základních životních funkcí.

Jednotná doporučení týkající se neodkladné resuscitace jsou publikována s cílem optimalizovat jednotlivé postupy tak, aby byl zabezpečen optimální výsledek, tj. přežití postiženého. Každá odchylka od doporučeného postupu, nebo jeho neznalost by tak mohl být hodnocena jako zhoršení šancí zachraňovaného na přežití. V České republice se základní znalosti o KPR věnuje značná pozornost a postupy se vyučují na různých vzdělávacích stupních, např. na základní a střední škole, autoškole či v postgraduálních kurzech. Předchozí zahraniční studie (5–10) ukázaly nedostatečnou úroveň znalosti KPR nezávisle na tom, v jakém roce byla studie uskutečněna a jakých aktuálních doporučení se týkala. Navíc se prokázalo, že úroveň znalostí se časem podstatně snižuje. Výsledky ze zemí s odlišným způsobem vzdělávání a jiným kulturním a sociálním prostředím nelze jednoduše přenést na naši populaci. Proto jsme se rozhodli provést studii v našich podmínkách u studentů středních škol.

SOUBOR DOTAZOVANÝCH A POUŽITÉ METODY

Vytvořili jsme jednoduchý anonymní dotazník s 17 otázkami zaměřenými na základní znalosti KPR podle doporučení z roku 2005 (2). Otázky byly zaměřeny na stanovení bezvědomí, stanovení poruchy dýchání či zástavy oběhu, záchranný řetězec, zprůchodnění dýchacích cest, známky nedostatečného dýchání, kritéria zástavy oběhu, poměr počtu dechů a kompresí hrudníku, kritéria ukončení resuscitace a podobně (příloha 1). Dotazník vznikl ve spolupráci odborníků z různých pracovišť anesteziologie a resuscitace, záchranné služby a Katedry neodkladné medicíny a medicíny katastrof IPVZ. Každá otázka měla jen jednu správnou odpověď. Dotazník jsme ověřili a validizovali v pilotní studii provedené se studenty prvního a třetího ročníku střední a vyšší zdravotní školy.

Po souhlasu etické komise a účastníků jsme v průběhu října až prosince 2006 rozdali dotazník studentům různých ročníků středních škol.

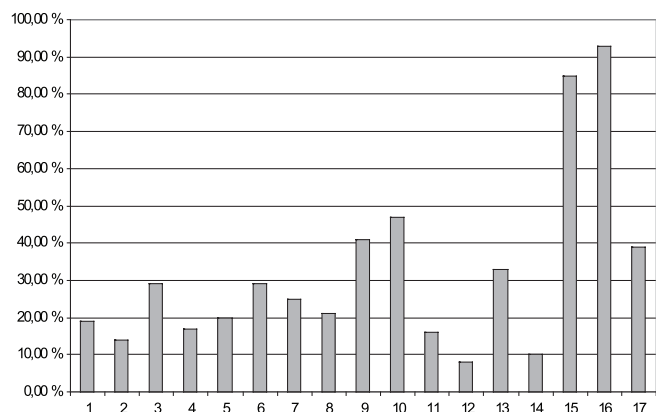
VÝSLEDKY

Charakteristika skupin

Sledování proběhlo u 796 studentů z 26 tříd středních škol nezdravotnického zaměření v Praze a ve Středočeském kraji. Použitelných pro další zpracování bylo 784, tj. 98,5 %.

Znalosti

Maximální počet bodů byl 17, minimální 0 bodů. Průměrné výsledky jsou uvedeny v grafu 1. Mezi jednotlivými typy škol ani školními třídami nebyly statisticky významné rozdíly.



Graf 1. Procenta úspěšných odpovědí u jednotlivých otázek

DISKUZE

V České republice je věnována velká snaha výuce první pomoci zahrnující i KPR.

Problematika je probírána na základní škole, v autoškole a během dalšího studia v rámci předmětu „ochrana člověka za mimořádných událostí“. Výsledky studie ukazují, že stu-

Test KPR

Správnou odpověď zakřížkujte na přiloženém papíru.
Oprava odpovědi: přeškrtněte řádek a vedle napište písmeno nové volby

1. To, že je postižená osoba v bezvědomí zjišťujeme tak, že

- nereaguje na důrazné zatřesení (například ramenem)
- nereaguje na bolest (například silné štípnutí do krku nebo tváře)
- ověříme tep na krční tepně
- ověříme tep na zápěstí

2. Základní poloha pro vyšetření a ošetření osoby v bezvědomí je

- stabilizovaná na levém boku
- stabilizovaná na pravém boku
- na zádech bez podložení hlavy
- na zádech s podloženou hlavou

3. Správný postup při nález dospělé osoby v bezvědomí

- ověřit bezvědomí, zavolat zdravotnickou záchrannou službu (ZZS), zprůchodnit dýchací cesty, ověřit dýchání, ověřit oběh,

pokračování testu na s. 540

dokončení testu ze s. 539

zahájit dýchání, zahájit masáž srdce

- ověřit bezvědomí, zprůchodnit dýchací cesty, ověřit dýchání, ověřit oběh, zahájit dýchání, zahájit masáž srdce, zavolat zdravotnickou záchrannou službu (ZZS)

- ověřit bezvědomí, zprůchodnit dýchací cesty, ověřit dýchání, zavolat zdravotnickou záchrannou službu (ZZS), ověřit oběh, zahájit masáž srdce zahájit dýchání

- ověřit bezvědomí, zprůchodnit dýchací cesty, ověřit dýchání, zahájit dýchání, ověřit oběh, zahájit masáž srdce, zavolat zdravotnickou záchrannou službu (ZZS)

4. Správný postup při nálezu dítěte (1 rok – puberta)**v bezvědomí**

- postupujeme jako u dospělého
- voláme ZZS hned, když vidíme dítě, které nedýchá
- voláme ZZS až asi po 1–2 minutách resuscitace
- voláme ZZS, až když se nám nepodaří oživit dítě do 10 minut

5. Doporučený postup pro odstranění poruchy průchodnosti dýchacích cest způsobené zapadlým kořenem jazyka je

- vytažení jazyka za špičku
- předklon hlavy
- záklon hlavy
- uložení na levý bok

6. Znamky nedostatečného dýchání u osoby v bezvědomí jsou

- bledá barva kůže
- zarudlá barva kůže
- chrčení z úst
- lapavé dechy

7. Při umělém dýchání z plic do plic u dospělého vydechujeme do zachraňovaného asi

- 10x za minutu, dvojnásobek toho, co normálně dýcháme
- 10x za minutu, o málo méně vzduchu, než normálně dýcháme
- 20x za minutu, dvojnásobek toho, co normálně dýcháme
- 20x za minutu, o málo méně vzduchu, než normálně dýcháme

8. Zevní masáž srdeční zahájíme, pokud má postižená/y

- nehmatný pulz na zápěstí po dobu 1 minuty
- nehmatný pulz na krkavici po dobu 1 minuty
- pulz nehledáme, stačí, že postižený nedýchá
- pulz nehledáme, stačí, že je postižený v bezvědomí

9. Při zevní masáži srdce u dospělých stlačujeme hrudník

- pod hrudní kostí
- v dolní polovině hrudní kosti
- uprostřed hrudní kosti
- v levé polovině hrudníku

10. Doporučená hloubka stlačení hrudníku při zevní masáži srdce je u dospělého

- 1–2 cm
- 4–5 cm
- 6–8 cm
- co nejvíce

11. Doporučená frekvence stlačování hrudníku při zevní masáži srdeční je u dospělého

- 60/min
- 80/min
- 100/min
- 120/min

12. Poměr počtu stlačení hrudníku a umělých dechů při 1 zachránci je u dospělého

- 5:1
- 10:2
- 15:2
- 30:2

13. Doporučená hloubka stlačení hrudníku při zevní masáži srdce je u dítěte

- čtvrtinu předozadního průměru hrudníku
- třetinu předozadního průměru hrudníku
- polovinu předozadního průměru hrudníku
- co nejvíce

14. Poměr počtu stlačení hrudníku a umělých dechů u asi 6letého dítěte při 1 zachránci je

- 5:1
- 10:2
- 15:2
- 30:2

15. Resuscitační rouška slouží k

- zlepšení průchodnosti dýchacích cest
- snížení rizika přenosu infekce při dýchání z úst do úst
- transportu raněného
- ošetření poranění hrudníku

16. Telefonní číslo pro aktivaci zdravotnické záchranné služby v ČR je

- 122
- 150
- 155
- 158

17. Laickou zevní masáží srdeční ukončíme

- po 15 minutách
- po 20 minutách
- po 30 minutách
- při úplném vyčerpání zachránce

Děkujeme za vyplnění.

dentí mají stále značný nedostatek znalostí. S výjimkou poměrně dobrých znalostí o tom, co je to resuscitační rouška (otázka 15) a o čísle na ZZS (otázka 16) byly vědomosti velmi nízké i u otázek, kde se postup při resuscitaci po léta nezměnil (průchodnost dýchacích cest (otázka 5), správná poloha pro resuscitaci (otázka 2)).

Co může být důvodem těchto neuspokojivých výsledků? Jedním z důvodů je zapomínání naučeného a nedostatek kurzů zaměřených na osvěžení znalostí. Souhlasíme s jinými

autory, že je potřebná dobrá výuka a kurzy pro zopakování znalostí. Ve spolupráci s Českým červeným křížem a Katedrou neodkladné medicíny a medicíny katastrof při IPVZ budeme provádět výuku KPR na středních školách pomocí filmu, který vznikl za podpory NPZ 9256, a ověřovat, zda dochází ke zlepšení znalostí.

Zkratky

ILCOR – International Liaison Committee on resuscitation
 ERC – European Resuscitation Council
 KPR – kardiopulmonální resuscitace
 ZZS – Zdravotnická záchranná služba

LITERATURA

1. Ročenka ZZS HMP 2004. <http://www.zzshmp.cz/data/downloads/annual2004.pdf>. cit. 31. 3. 2006.
2. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*, 2005, 67 (Suppl. 1), s. S1-S314.
3. **Vukmir, R. B.:** Survival from prehospital cardiac arrest is critically dependent upon response time. *Resuscitation*, 2006, 69, s. 229-234.
4. Part 1–12. European Resuscitation Council. *Resuscitation*, 2000, 46, s. 1-430.
5. **Grzeskowiak, M.:** The effects of teaching basic cardiopulmonary resuscitation-A comparison between first and sixth year medical students. *Resuscitation*, 2006, 68, s. 391-397.
6. **Larsen, P., Pearson, J., Galletly, D.:** Knowledge and attitudes towards cardiopulmonary resuscitation in the community. *N. Z. Med. J.*, 2004, 117, s. 870.
7. **Madden, C.:** Undergraduate nursing students' acquisition and retention of CPR knowledge and skills. *Nurse Educ. Today*, 2006, 26, s. 218-227.
8. **Rasmus, A., Czekajlo, M. S.:** A national survey of the Polish population's cardiopulmonary resuscitation knowledge. *Eur. J. Emerg. Med.*, 2000, 7, s. 39-43.
9. **Suzuki, A., Suzuki, Y., Takahata, O. et al.:** A survey of 3,303 6th-year medical students from 36 universities concerning knowledge of resuscitation-more than 80 % of medical students can not perform standard cardiopulmonary resuscitation? *Masui*, 2001, 50, s. 316-322.
10. **Teich, N., Engelmann, L., Pfeiffer, D.:** Resuscitation by laypersons: lack of knowledge of first-aid measures in Germany. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2005, 130, s. 2759-2762.

Autoři děkují spolupracovníkům z Českého červeného kříže za pomoc při získávání dat.

Studie byla podpořena Národním projektem zdraví MZČR NPZ

Hranice tkáň-vzduch

Expresí gliálního fibrilárního acidického proteinu (GFAP) perivaskulárními buňkami v mnoha savčích orgánech svědčí o dosud málo známé funkci těchto intermediárních filamentových proteinů v udržení homeostázy a cévní permeability na hranici krev-tkáň. Ačkoliv podobná situace může existovat mezi tkání a vzduchem, buněčná distribuce GFAP v kůži nikdy nebyla zkoumána. Pro takový výzkum autoři použili imunofluorescenci a Western blottingovou techniku, aby detekovali GFAP v řezech mladých i dospělých kůží, normálních hlodavců,

u dvou typů myších mutantů, v řezech myších plic a v lidských keratinocytových a fibroblastových kulturách. Byla testována také kolokalizace GFAP v jiných tkáních. Epidermální a folikulární keratinocyty a dermální fibroblasty ukázaly distinktní barvení GFAP stejně jako kolokalizace s α -aktinem, metallothioneinem a antigeny MHC II. třídy. GFAP byl také identifikován u krysích alveolárních fibroblastů, které spolu s keratinocyty tvoří povrch tkáň-vzduch. GFAP byl zmnožen spolu s MHC II u nahých myších, byl však sotva detekovatelný v kůži neobězných diabetických a těžce imunodeficientních myší. Naznačuje tak možnou účast anti-

gen-prezentačních funkcí. Je zřejmé ze složitosti těchto vztahů, že kožní systém a plochy krev-tkáň ve vnitřních orgánech ukazují na účast těchto proteinů v univerzálním mechanismu, v homeostáze a v protekci.

Literatura:

Danielyan, L. et al.: Colocalization of Glial Fibrillary Acidic Protein, Metallothionein, and MHC II in Human, Rat, NOD/SCID, and Nude Mouse Skin Keratinocytes and Fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, 127, s. 555-563.

P. Barták

PŮVODNÍ PRÁCE

Neinvazivní detekce jaterní fibrózy u nemocných s chronickou virovou hepatitidou C

¹Aiglová K., ²Ehrmann J. jr., ¹Ehrmann J.

¹III. interní klinika LF a FN, Olomouc

²Ústav patologie LF a FN Olomouc

ABSTRAKT

Východisko. Cílem práce bylo stanovení citlivosti sérových testů APRI, indexu jaterní fibrózy dle Fornse a α 2makroglobulinu v detekci jaterní fibrózy.

Metody a výsledky. Studovaný soubor tvoří 30 nemocných s chronickou virovou hepatitidou C, všichni byli infikováni HCV typem 1a, resp. 1b. Biopstický nález hodnotil jen jeden patolog a jaterní fibróza byla klasifikovaná dle Battse–Ludwiga.

Závěry. Statisticky významná byla nalezena korelace hodnot APRI testu a α 2makroglobulinu se stupněm fibrózy. Naopak jsme neprokázali statisticky významnou citlivost indexu jaterní fibrózy dle Fornse.

Klíčová slova: jaterní fibróza, neinvazivní detekce, chronická virová hepatitida C.

ABSTRACT

Non-invasive Detection of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C

Background. The aim of study, which was supported by grant IGA MZ ČR NR 7814-3, was to determine sensitivity of serum tests APRI, test of liver fibrosis according to Fornse and α 2macroglobulin in detection of liver fibrosis.

Methods and Results. The cohort study included 30 patients with chronic hepatitis C, all were infected HCV genotyp 1a or 1b. Liver biopsy specimen was evaluated by one pathologist and liver fibrosis was classified according to Battse–Ludwig.

Conclusions. Statistically significant correlation of APRI and α 2macroglobulin with the stage of fibrosis was identified; while there was no statistically significant sensitivity of Fornse test of liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis, non-invasive detection, chronic viral hepatitis C.

Ai.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 542–545.

Jaterní fibróza – od laboratorních stolů k lůžku nemocného“, tak nazval S. L. Friedman článek v časopise *Journal of Hepatology*, aby charakterizoval výzkum jaterní fibrózy v posledních 20 letech, který se z čistě laboratorní disciplíny změnil ve významný úkol klinické hepatologie (1). Pokrok kulminoval zejména zjištěním, že fibróza může být reverzibilní. Jaterní cirhózu, ireverzibilní stav, můžeme definovat jako konečné stadium fibrózy jaterního parenchymu vyúsťujícího do uzlové přestavby jater s následnou poruchou jejich funkce (2). Fibróza však, v minulosti rovněž chápaná jako nezvratná odpověď na chronické poškození, je ve světle nových poznatků pojímána jako dynamický a potenciálně reverzibilní proces. Fyziologicky jsou procesy jaterní fibrogenese a fibrolýzy vyrovnané. K poruše této homeostázy dochází při chronické stimulaci fibrogenese (chronická virová infekce, alkohol, autoimunní etiologie a další) s následným mnohonásobným nárůstem vaziva (3). Zla-

tým standardem jeho detekce je stále histologické vyšetření jaterní tkáně, tedy v praxi jaterní biopsie. I když komplikací biopsie je minimálně, jde o metodu invazivní, nevhodnou například k časté monitoraci (4–6). Hledání neinvazivních, dostatečně senzitivních a specifických metod detekce jaterní fibrózy se tak stalo jedním z důležitých cílů současné hepatologie (7–10). Byly sice již vypracovány multikomponentní indexy a schémata, jejichž základem jsou některé sérové markery, nebo se stanovuje tuhost jaterní tkáně přístrojem fibroscan, nicméně těchto metod se zatím využívá v klinické praxi jen málo (11, 12).

Cílem předložené práce je stanovení senzitivity detekce jaterní fibrózy pomocí testů APRI, indexu fibrózy dle Fornse a vyšetření sérového α 2makroglobulinu u nemocných s chronickou virovou hepatitidou C (13). Zejména u nich je v průběhu antivirové léčby neinvazivní monitorace fibrózy užitečná.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Studovaný soubor tvoří 19 mužů a 11 žen, tedy 30 nemocných s chronickou virovou hepatitidou C, kteří byli v průběhu let 2004 až 2005 vyšetřeni na II. interní klinice LF a FN v Olomouci. Důvodem vyšetření byla indikace k antivirové léčbě. Kromě standardního klinického a laboratorního vyšetření byly u všech vyšetřeny sérové markery ke splnění požadavků pro testy jaterní fibrózy, tj. APRI test, index jaterní fibrózy dle Fornse a hladina sérového α 2makroglobulinu (α 2m). APRI test predikuje fibrosu na základě poměru aktivity AST a počtu trombocytů (14). Velké studie, které srovnávají biochemické a histologické nálezy ukazují, že fibróza je v mnoha případech spojena s vyšší hodnotou AST a poklesem počtu trombocytů. Poměr obou těchto veličin však lépe odráží stávající fibrózu nebo již cirhózu.

Fornsův test jaterní fibrózy vychází z hodnoty trombocytů, GMT, cholesterolu a zohledňuje i věk nemocného (15):

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST}(\text{U/L})}{\text{PLT}(10^9/\text{L})} \times 100$$

AST – aspartátaminotransferáza je vyjádřena v IU/l, PLT – krevní destičky.

Test jaterní fibrózy dle Fornse

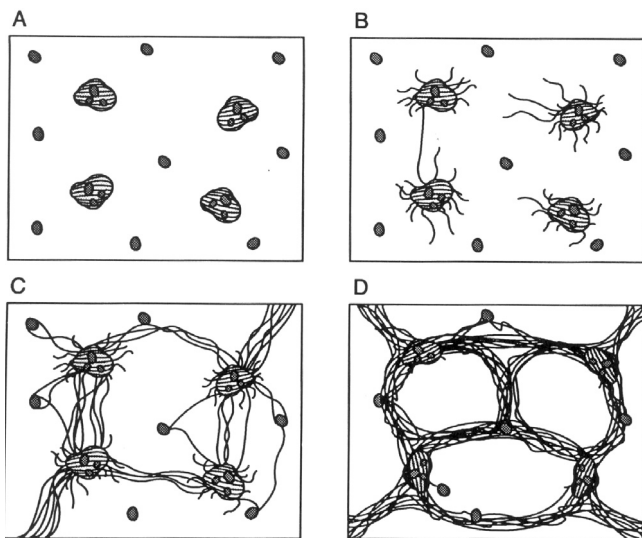
$$7,811 - 3,131 \ln(\text{PLT}) + 0,781 \ln(\text{GMT}) + 3,467 \ln(\text{věk}) - 0,014(\text{cholesterol})$$

GMT – gama-glutamyltransferáza je vyjádřena v IU/l, cholesterol je vyjádřen v mmol/l.

Všem nemocných byla provedena jaterní biopsie. Ta je stále zlatým standardem ke kvalitativnímu a kvantitativnímu určení stupně jaterní fibrózy. Pro účely této práce byla hodnocena podle Battse–Ludwiga (16). Histologické čtení bylo provedeno jedním patologem. Schémata jednotlivých stupňů fibrózy, označených F0 až F4, s popisem histologické charakteristiky, jsou na obrázku 1A–D. Hodnoty sérových testů, tj. APRI test, index fibrózy dle Fornse a hladina α 2makroglobulinu byly statisticky zpracovány ke zjištění významnosti jejich vztahu k histologicky prokázanému stupni jaterní fibrózy. U všech nemocných byl rovněž vyšetřen sérový haptoglobin, jeho hladina však byla u všech ve fyziologickém rozmezí, a proto nebyl tento parametr dále statisticky zpracován. Rovněž u všech nemocných bylo provedeno virologické vyšetření, tj. kvan-

Tab. 1. Přehled sledovaných parametrů

pacient	věk	AST	GMT	PLT	cholesterol	Forns	APRI	α 2m	fibróza
1	32	31,8	6	300	3,8	3,31	10,6	1,9	F0
2	37	29,4	13,8	231	5,9	5,25	12,7	1,96	F0
3	24	40,8	23,4	190	3,49	4,81	21	1,87	F0
4	31	48,6	81,6	268	4,16	21,8	18,1	2,91	F1
5	24	55,8	10,6	248	4,01	5,01	22,4	2,5	F1
6	32	79,2	93,6	344	5,2	5,01	23	2,56	F1
7	26	36	64,8	272	3,12	4,76	13,2	1,95	F0
8	32	33,6	15	283	5,3	4,21	11,8	2,01	F0
9	21	50,4	66,6	260	4,53	4,17	19,3	2,06	F0
10	33	29,4	13,8	252	4,1	4,61	11,8	2,01	F0
11	31	23,4	14,4	191	3,57	5,3	12,2	1,96	F0
12	42	52,2	90	195	3,4	7,04	26,7	3,03	F2
13	29	63	86,4	160	4,51	6,89	39,3	3,01	F2
14	29	75,6	69,6	290	4,1	4,98	26	2,52	F1
15	29	59,4	42	203	3,8	5,71	29,2	2,78	F1
16	25	63,6	93,6	244	4,3	5,24	26	2,49	F1
17	31	88,8	73,2	310	3,9	5,05	28,6	2,67	F1
18	35	188,4	48	145	4,68	7,58	129	3,16	F3
19	28	72	90,6	164	3,8	6,86	43,9	3,02	F2
20	32	78,6	58,8	290	4,6	5,19	27,1	3,02	F1
21	29	95,2	126	324	3,4	5,16	29,4	3,11	F1
22	32	138	54	186	3,2	6,57	74,1	3,24	F3
23	25	45,6	15	154	4,2	5,2	29,6	2,49	F1
24	23	36	33	186	3,81	4,99	19,3	2,46	F1
25	27	66,6	64,8	223	6,43	5,47	29,8	2,47	F1
26	39	61,2	66	283	7,6	5,79	21,6	2,77	F1
27	26	84	97,2	190	4,1	6,19	44,2	2,84	F2
28	28	40,8	28,6	196	5,12	5,79	20,8	2,87	F1
29	42	42	15,6	236	4,38	5,74	17,7	2,86	F1
30	25	54	38,4	193	2,68	5,3	27,9	2,89	F1



Obr. 1. Schémata jednotlivých stupňů fibrózy
 A. F1, portální a periportální fibróza
 B. F2, periportální fibróza s několika septy
 C. F3, septální fibróza a přemostující fibróza bez cirhózy
 D. F4, plně rozvinutá jaterní cirhóza

titativní a kvalitativní stanovení HCV včetně genotypizace. Pro požadavky sérových testů jaterní fibrózy byly hodnoty AST a GMT převedeny z $\mu\text{kat/l}$ na IU/l. Přehled všech sledovaných parametrů je uveden v tabulce 1.

Při statistickém zpracování byly porovnány průměry mezi skupinami F0, F1 a F2 analýzou rozptylu (ANOVA), dále mnohonásobné porovnání LSD Post Hoc testy. Ve skupině F3 byli jen 2 nemocní, proto nebyla tato skupina zařazena do statistického zpracování.

VÝSLEDKY

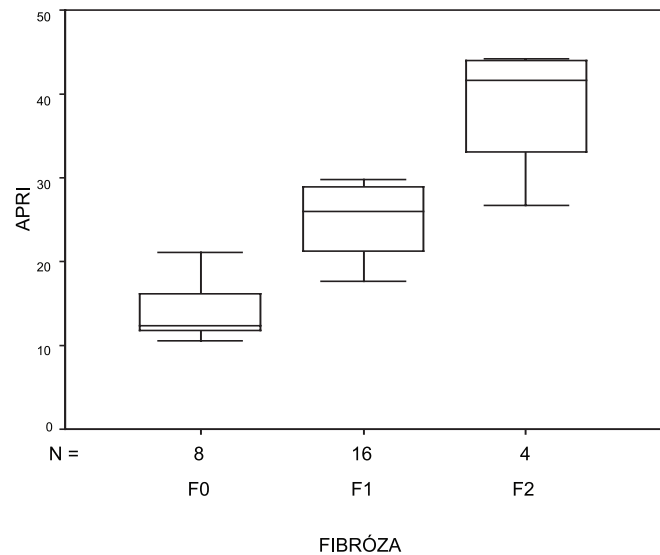
Všichni nemocní byli infikováni HCV genotypem 1a, resp. 1b. U 8 nemocných nebyly při histologickém vyšetření bioptického vzorku jaterní tkáně (F0) zjištěny žádné fibrotické změny. Počínající fibróza respektive signifikantní fibróza (obě označené F1) byla prokázána u 16, resp. 6 nemocných. Ve 4 případech se jednalo o fibrózu středně těžkou (F2) a u 2 nemocných o fibrózu středně těžkou (F3). U žádného pacienta nebyla zjištěna cirhóza (F4).

Statisticky významná byla nalezena korelace hodnot $\alpha 2$ makroglobulinu a APRI testu s jednotlivými stupni fibrózy. Statistickou analýzou rozptylu ANOVA jsme zjistili rozdíly významné na úrovni $p < 0,0001$. V této situaci provedené Post Hoc testy potvrdily statisticky významné rozdíly mezi hodnotami APRI, $\alpha 2$ makroglobulinu a jednotlivými stupni fibrózy. Výsledky Fornsova indexu fibrózy nevykazovaly statistickou významnost, rovněž tak porovnání věku s jednotlivými stupni fibrózy neukazovaly žádnou souvislost.

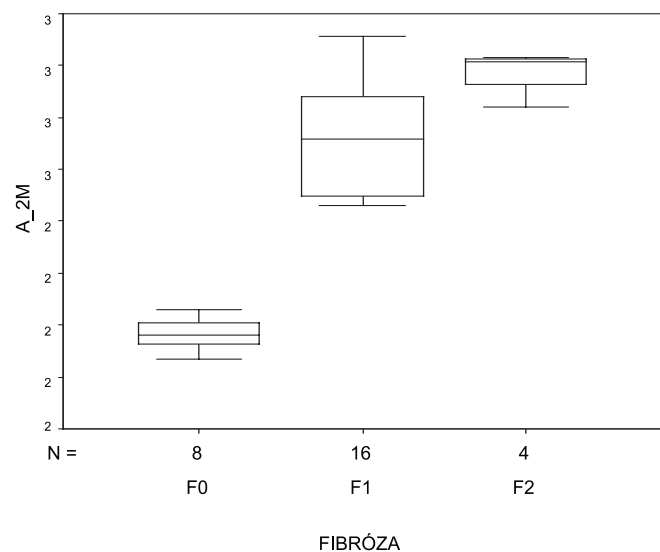
Konkrétní výsledky jsou uvedeny v grafech 1 a 2.

DISKUZE

Cílem této u nás pilotní studie bylo vyhodnocení senzitivity sérových testů jaterní fibrózy, tj. APRI testu, indexu fib-



Graf 1. Vztah mezi hodnotou APRI a stupni fibrózy



Graf 2. Závislost hodnoty $\alpha 2m$ na stupni fibrózy

rózy dle Fornse a sérové hladiny $\alpha 2$ makroglobulinu u nemocných s chronickou virovou hepatitidou C. Tyto, ale i další neinvazivní metody stanovení jaterní fibrózy jsou již v zahraniční ověřovány, nicméně u nás podobné práce, zejména u nemocných s chronickou virovou hepatitidou, nebyly publikovány. Účinnost antivirové léčby nemocných s chronickou virovou hepatitidou C není hodnocena jen ústupem zánětlivých změn, ale dnes také ovlivněním jaterní fibrózy. Zatím co zánětlivou aktivitu lze monitorovat sérovými transaminázami (ALT, AST), stupeň jaterní fibrózy zatím určujeme histologicky. Její neinvazivní stanovení je žádoucí zejména v klinických studiích (17, 18).

Výsledky ukázaly signifikantní vztah mezi histologickým stupněm fibrózy a mírou fibrózy stanovenou APRI testem a dále stupněm fibrózy a hladinou sérového $\alpha 2$ makroglobulinu. Ten je produkován aktivovanými hvězdicovými buňkami, jeho syntéza tedy stoupá s rozvojem jaterní fibrózy. Vyšší hodnoty $\alpha 2$ makroglobulinu jsme našli právě u nemocných

s histologicky zjištěnou středně těžkou či těžkou fibrózou (F2 a F3). Na rozdíl od ostatních publikovaných prací jsme hodnotili α 2makroglobulin samotný, ne jako součást multi-komponentního testu.

V případě APRI testu jsme našli statisticky významnou korelaci již u skupiny F1. V případě indexu stupně fibrózy dle Fornse jsme neprokázali žádný statisticky významný vztah ke stupni jaterní fibrózy.

Zatímní zkušenosti s neinvazivním stanovením stupně jaterní fibrózy získané na mnohem četnějších souborech obecně ukazují, že lze odlišit těžký stupeň fibrózy, případně již cirhózu od minimálních změn. Střední rozmezí, které je zejména z hlediska požadavků lékových studií nejvýznamnější, je těmito metodami hůře hodnotitelné.

V souboru se APRI test a sérový α 2makroglobulin ukázaly jako testy vhodné k neinvazivnímu monitorování jaterní fibrózy u nemocných s chronickou virovou hepatitidou C. Pro diagnostiku jaterní fibrózy a její staging však zůstává stále základem jaterní biopsie. Castéra et al. (12) ale prokázali poměrně vysokou senzitivitu průkazu jaterní fibrózy u nemocných s chronickou virovou hepatitidou C kombinovaným vyšetřením pomocí APRI testu a vyšetřením fibroscanem. Jedná se o novou, rychlou, neinvazivní, reprodukovatelnou přístrojovou metodu měření jaterní tuhosti. Přístroj se skládá z ultrazvukové komponenty a vibrátoru. Míra chvění odráží stupeň jaterní tuhosti – fibrózy. Uvedení autoři prokázali při popsaném kombinovaném vyšetření korelaci s histologicky potvrzenou jaterní fibrózou v 84 %, pokud se jednalo o fibrózu lehkou, a v 95 %, resp. 94% v případě fibrózy středně těžké, nebo již cirhózy. Pokud bylo vyšetření provedeno jen fibroscanem nebo jen APRI testem, korelace s histologickým nálezem byla kolem 80 %. Ukazuje se ale, že je třeba hledat nové a citlivější neinvazivní metody detekce jaterní fibrózy, poněvadž z jejího dříve spíše pasivně vnímaného histologického nálezu se stane, s ohledem na intenzivní výzkum možného léčebného ovlivnění, důležitý údaj u lůžka nemocného.

ZÁVĚR

Pro diagnostiku jaterní fibrózy a určení gradingu chronické hepatitidy C zůstává jako základ jaterní biopsie. Histologický nálezh rozhodně nemohou nahradit ani sérové markery, ani Fibroscan. Sérové markery nám zatím poskytují jen informaci o dynamice fibrotických změn při progresi onemocnění nebo v průběhu léčby chronické hepatitidy C. O regresi fibrózy během léčby HCV hepatitidy bychom měli získat stejný dostatek poznatků jako o virové kinetice HCV. Stejně tak jsou uvedené metody atraktivní alternativou u pacientů, kde nemůžeme jaterní biopsii provést.

Zkratky

α 2m	– α 2makroglobulin
APRI test	– the aspartate transaminase to platelets ratio index
ALT	– alaninaminotransferáza
AST	– aspartátaminotransferáza
GMT	– gama-glutamyltransferáza
HCV	– virus hepatitidy C
PLT	– krevní destičky

LITERATURA

- Friedman, S. L.:** Liver fibrosis – from bench to bedside. *J. Hepatol.*, 2003, 38 (Suppl. 1), s. 38-53.
- Poynard, T., Bedosa, P., Opolon, P.:** Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 1997, 349, s. 825-832.
- Poynard, T., Mc Hutchinson, J., Manns, M. P. et al.:** Impact of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002, 122, s. 1303-1313.
- Poynard, T., Mathurin, P., Lai, C. L. et al.:** A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J. Hepatol.*, 2003, 38, s. 257-265.
- McGill, D. B., Rakela, J., Zinsmeister, A. R. et al.:** A 21-years experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*, 1990, 99, s. 1396-1399.
- Bedossa, P., Dargere, D., Paradoux, V.:** Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hematology*, 2003, 38, s. 1449-1457.
- Dienstage, J. L.:** The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002, 36, s. 152-160.
- Poynard, T., Imbert-Bismut, F., Ratziu, V.:** Serum markers of liver fibrosis. *Hepatology Rev.*, 2003, 1, s. 25-33.
- Imbert-Bismut, F., Ratziu, V., Pieroni, L. et al.:** Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*, 2001, 357, s. 1069-1075.
- Geroge, J.:** Biochemical markers of hepatic fibrogenesis: single measurements are non reliable enough to replace liver biopsy. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, 15, s. 819-821.
- Myers, R., Tainturier, M.-H., Ratziu, V. et al.:** Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patient with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2003, 39, s. 222-230.
- Castera, L., Vergniol, J., Foucher, J. et al.:** Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005, 28, s. 343-350.
- Oberti, F., Valsesia, E., Pilette, C. et al.:** Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*, 1997, 113, s. 1609-1616.
- Kawser, C. A., Iredale, J. P., Winwood, P. J., Artur, M. J.:** Rat hepatic stellate cell expressing of alpha-2 macroglobulin is a feature of cellular activation: implications for matrix remodelling in hepatic fibrosis. *Clin. Sci.*, 1998, 95, s. 79-86.
- Wai, Ch., Greenon, J. K., Fontana, R. et al.:** A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38, s. 518-526.
- Forns, X., Ampurdanes, S., Llovet, J. M. et al.:** Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*, 2002, 36, s. 986-992.
- Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H. et al.:** Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 1994, 19, s. 513-519.
- Rosenberg, W.:** Rating fibrosis progression in chronic liver diseases. *J. Hepatol.*, 2003, 38, s. 357-360.
- Montgomery Bissell, D.:** Assessing fibrosis without a liver biopsy: Are we there yet? *Gastroenterology*, 2004, s. 127-129.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NR 7814-3.

PŮVODNÍ PRÁCE

Chirurgická a punkční dilatační tracheostomie – retrospektivní studie

¹Vodička J., ¹Pokorný K., ²Matoušek P., ³Dejdar D., ⁴Chalupa J.

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Krajská nemocnice Pardubice

²ORL oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku

³Chirurgická klinika, Krajská nemocnice Pardubice

⁴Oddělení anesteziologie a resuscitace, Nemocnice ve Frýdku-Místku

ABSTRAKT

Východisko. Chirurgická tracheostomie (ST) je dnes nahrazována punkční dilatační tracheostomií (PDT) především pro její jednodušší provedení a menší časové a personální nároky. Zajímalo nás, jaká technika tracheostomie je používána a jak četné byly komplikace obou metod.

Metody a výsledky. V retrospektivní studii byl sledován soubor hospitalizovaných nemocných v Krajské nemocnici Pardubice a Nemocnici Frýdek-Místek, u kterých byly během let 1998–2002 dýchací cesty trvale či dočasně zajištěny tracheostomií. Celkem bylo provedeno 667 výkonů, z toho chirurgická tracheostomie byla provedena 561x (84 %) a punkční dilatační tracheostomie 106x (16 %). Během pěti let došlo k výraznému vzestupu počtu výkonů provedených PDT. Zatímco v roce 1998 nebyla provedena žádná PDT, v roce 2000 to bylo již 11 (7 %) a v roce 2002 49 výkonů (31 %). Při provedení chirurgické tracheostomie byl nejčastěji veden na kůži řez horizontální (49 %) a ve většině případů (60 %) byl resekován istmus štítné žlázy. Průdušnice byla vyšita ke kůži 122x (22 %). Všechny výkony PDT byly provedeny metodou dle Griggse. Časných komplikací bylo u chirurgické tracheostomie zaznamenáno 27 (5 %), u PDT 12 (11 %). Pozdních komplikací ST bylo 50 (9 %) a PDT 11 (10 %). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl pouze u časných komplikací v neprospěch PDT ($p < 0,05$).

Závěry. Během sledovaných pěti let došlo k vzestupu PDT. Při provedení ST byl u většiny výkonů veden horizontální řez kůží a byl protnut istmus štítné žlázy. PDT byla prováděna metodou dle Griggse. Časné komplikace byly četnější při provedení PDT, rozdíl v četnosti pozdních komplikací nebyl zjištěn.

Klíčová slova: tracheostomie, chirurgická tracheostomie, punkční dilatační tracheostomie, technika provedení.

ABSTRACT

Vodička J., Pokorný K., Matoušek P. et al.: Surgery Tracheostomies and Percutaneous Dilatation Tracheostomies – Retrospective Study

Background. Surgical tracheostomy (ST) is replaced by percutaneous dilatation tracheostomy (PDT), namely because the second one requires less equipment and it consumes less time. PDT is indicated and performed mostly in intensive-care units. We focused on the type of technique of both methods and on the frequency of their complications.

Methods and Results. Retrospective study of patients, who underwent tracheostomy in Hospital Pardubice and Hospital Frydek-Mistek from 1998 to 2002, was conducted. Total number of 667 tracheostomies was performed, including 561 (84 %) surgical tracheostomies and 106 (16 %) percutaneous dilatational tracheostomies. During the previous five years an increase of PDT was observed. For the surgical tracheostomy a horizontal incision of the skin at the throat (49 %) and the division of the thyroid isthmus (60 %) were performed most frequently. The skin at the throat was sutured to the tracheal mucosa to create a mucocutaneous anastomosis in 122 cases (22 %). PDT was performed using Griggs' guide wire dilating forceps in all cases. Early postoperative complications were observed in 27 cases (5 %) in ST group and 12 cases (11 %) in PDT group. There were 50 cases (9 %) of late postoperative complications in ST group and 11 cases (10 %) of late complications in PDT group. Statistically significant difference was found only in early complications, which were more frequent in PDT group ($p < 0,05$).

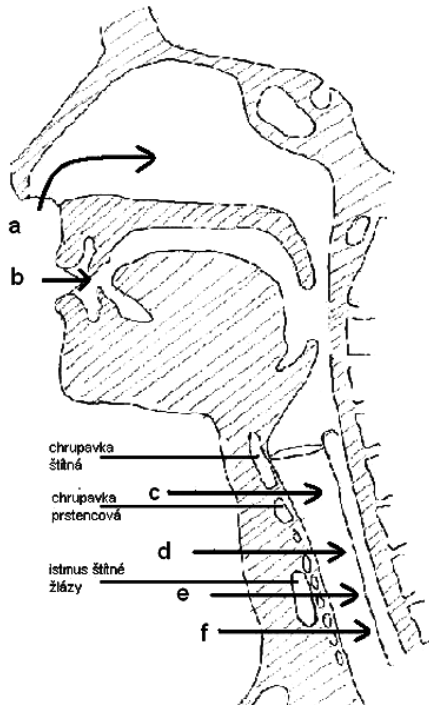
Conclusions. During the last five years an increase of PDT performed to secure airways was observed. When performing ST, horizontal incision of the skin and division of the thyroid gland isthmus were used most frequently. Griggs' technique was used to perform PDT. PDT was associated with the higher rate of early complications and there was no significant difference in late complications in both groups.

Key words: tracheostomy, surgical tracheostomy, percutaneous dilatation tracheostomy, technique.

Vo.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 546–550.

Zajištění dolních dýchacích cest je možné dvěma způsoby. Při prvním je zachována přirozená anatomie dýchacích cest a řadíme sem orotracheální a nazotracheální intubaci (obr. 1). Druhou skupinou jsou výkony, u kterých je uměle vytvořena komunikace do hrtanu nebo průdušnice. Techniky provedení výkonů druhé skupiny jsou předmětem předkládané práce.



Obr. 1. Schématický náčrt zajištění dýchacích cest přirozenými anatomickými cestami (a – nazotracheální, b – orotracheální intubací) a uměle vytvořenou komunikací do hrtanu (c – koniostomie, koniopunkce) nebo do průdušnice (d, e, f – tracheostomie, tracheopunkce). Naznačeno je také provedení horní (d), střední (e) a dolní (f) tracheostomie.

Koniotomie (krikotyreotomie) je výkon, při němž jsou dýchací cesty zajištěny incizí kůže, ligamentum cricothyroideum (conicum) a sliznice hrtanu (obr. 1). Pokud je subglotický prostor hrtanu otevřen pomocí punkce, je užíván termín koniopunkce (v literatuře také laryngopunkce nebo, dle našeho názoru nesprávně, minitracheostomie). Výsledný stav takto zajištěných dýchacích cest nazýváme laryngostomie. Tento typ zajištění dýchacích cest je dnes prováděn jen ve výjimečných případech.

Vytvořením komunikace přímo do průdušnice vzniká stav nazývaný tracheostomie a je možno jej docílit dvěma způsoby, tracheotomií a tracheopunkcí (obr. 1). Tracheotomie je chirurgický výkon, při kterém je ke spojení průdušnice s povrchem těla užito řezu (tomia). Tento výkon je také nazýván chirurgická tracheostomie (surgical tracheostomy – ST). U tracheopunkce je otvor do průdušnice vytvořen probodnutím (punctio) a jeho následným rozšířením, odtud název punkční (užíván také termín perkutánní) dilatační tracheostomie (PDT). Poprvé byla provedena Sheldonem v roce 1953 (1).

Indikace k provedení tracheostomie je možno rozdělit do

dvou skupin, klasické a rozšířené. Indikace klasické tvoří obstrukce dýchacích cest v oblasti hrtanu a v horní části průdušnice. Tracheostomie této indikační skupiny jsou prováděny především na ORL pracovištích. Indikacemi rozšířenými rozumíme indikace z důvodu anesteziologicko-resuscitační a intenzivní péče. U těchto nemocných je výkon indikován k zajištění dýchacích cest při dlouhodobé plicní ventilaci (úrazy mozku, neurologická onemocnění a další) a k zajištění dostatečné toalety dýchacích cest (stavy po rozsáhlých výkonech v oblasti hrtanu a hltanu, po břišních a hrudních operacích). Indikace rozšířené patří dnes k častějším a tvoří asi 80 % všech indikací k tracheostomii (2).

V urgentní situaci je u nemocného s nemožností orotracheální intubace upřednostněna tracheostomie (případně koniostomie) před PDT. Punkční technika není volena u pacientů ve věku do 18 let a u pacientů s nepříznivými anatomickými poměry na krku, či přítomnou infekcí měkkých tkání krku. Společnými kontraindikacemi obou metod jsou selhávání životních funkcí neslučitelných se zátěží výkonu a těžké poruchy srážlivosti krve.

Cílem práce bylo porovnat četnost, techniku a komplikace prováděných metod v průběhu let 1998–2002. V této době docházelo k zavádění PDT do praxe na našich pracovištích, především anesteziologicko-resuscitačních odděleních a jednotkách intenzivní péče.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V retrospektivní studii jsme sledovali v období od 1. 1. 1998 do 31. 12. 2002 počet tracheostomií provedených v Krajské nemocnici Pardubice (klinika ORL a chirurgie, oddělení ARO, stomatologické, neurologie, kardiologie a plicní lékařství) a Nemocnici Frýdek–Místek (oddělení ORL a ARO). Ke studii byla použita dostupná dokumentace jednotlivých oddělení, a proto se vždy nepodařilo získat údaje úplně. Soubor výkonů byl rozdělen do dvou skupin. Do jedné byly zařazeny výkony chirurgické tracheostomie a do druhé punkční dilatační tracheostomie. Koniostomie a koniopunkce (celkem 13 výkonů) byly vzhledem k malému počtu ze souboru vyřazeny.

Při provedení chirurgické tracheostomie bylo užíváno následujících postupů. Řez na kůži krku byl veden vertikální, horizontální nebo při dalším současném výkonu v oblasti krku (např. laryngektomie) ve tvaru U. Přes podkožní tuk a musculus platysma bylo postupováno k linea alba colli (nacházející se mezi pravým a levým m. sternohyoideus a m. sternothyroideus) a dále k istmu štítné žlázy. Ten byl následně protnut (tracheostomie střední), nebo byl vytvořen přístup k průdušnici nad istmem (tracheostomie horní), případně pod ním (tracheostomie dolní). Komunikace do průdušnice byla provedena různými způsoby. Buď bylo do přední stěny trachey vytnuto okénko, nebo byla její stěna odklopena pomocí řezů ve tvaru písmene T, ležatého H nebo obráceného U (Björkúv lalok). V případě vyšší ke kůži došlo k tzv. mukokutánnímu přiblížení. Výkon byl ukončen odstraněním intubační rourky a zavedením tracheostomické kanyly.

Na uvedených pracovištích byla prováděna PDT metodou Griggse (3) v modifikaci GWDF (Guide Wire Dilator Forceps). Nejprve byla provedena punkce trachey jehlou, jejímž lumen byl následně zaveden vodič, a v místě vodiče vedena incize kůže. Po té byly po vodiči zavedeny kleště dle Howarda a Kellyho s kanálem pro vodič drát. Preracheální měkké tkáně a přední stěna průdušnice byly dilatovány tupě. Po odstranění kleští byla po vodiči zavedena tracheostomická kanyla.

Obě skupiny (ST a PDT) byly porovnány pomocí statistického programu NCSS2004, pro porovnání zastoupení mužů a žen byl použit χ^2 a Fisherův přesný test. Pro porovnání věku osob ve skupinách byl použit Kolmogorov–Smirnovův test. K porovnání provedených typů výkonů v jednotlivých letech, urgence výkonů, indikace a typu anestezie byl použit χ^2 test. Konečně k porovnání komplikací ve skupinách ST a PDT byl použit Fisherův přesný test.

VÝSLEDKY

Soubor se skládá z 667 provedených výkonů, z nichž bylo 504 (76 %) provedeno u mužů a 163 (24 %) u žen. V zastoupení mužů a žen nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ($p=0,824$) v jednotlivých skupinách. Chirurgická tracheostomie byla provedena 561x (84 %) a punkční dilatační tracheostomie 106x (16 %). Průměrný věk a směrodatná odchylka v době provedení výkonu byl u ST $59,7 \pm 16,9$ let a u PDT $62,1 \pm 13,7$ let a nebyl nalezen významný rozdíl ($p=0,426$). V Krajské nemocnici Pardubice bylo provedeno 465 výkonů (70 %) a v Nemocnici Frýdek–Místek 202 (30 %).

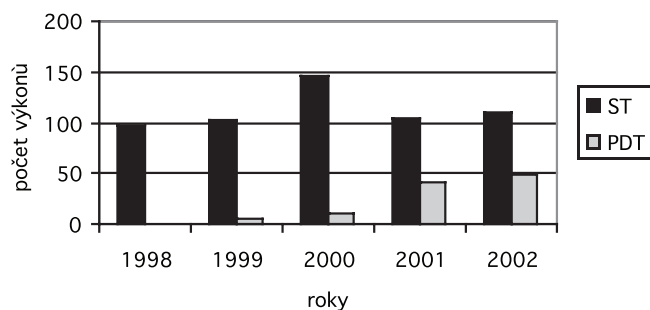
Byl sledován počet provedených tracheostomií v průběhu jednotlivých let. Zatímco v roce 1998 bylo provedeno pouze 97 výkonů, v roce 2002 již 159 (tab. 1). Významně se také změnil počet a procentuální zastoupení PDT. V roce 1998

Tab. 1. Počet provedených výkonů (ST, PDT) v jednotlivých letech

Výkon	1998	1999	2000	2001	2002	celkem
ST	97	103	146	105	110	561
PDT	0	5	11	41	49	106
ST + PDT	97	108	157	146	159	667

ST – chirurgická tracheostomie, PDT – punkční dilatační tracheostomie

nebyla provedena žádná PDT, v roce 2000 to bylo již 11 (7 %) a v roce 2002 49 výkonů (31 %) (graf 1, tab. 1). Lze tedy pozorovat nejen vzestup počtu výkonů, ale také postup-



Graf 1. Počet chirurgických (ST) a punkčních dilatačních tracheostomií (PDT) v jednotlivých letech

né nahrazování chirurgické tracheostomie výkony punkční dilatační tracheostomie. Počet provedených typů výkonů souvisí s jednotlivými lety ($p<0,001$).

Nejčastěji bylo provedení tracheostomie indikováno lékaři anesteziologicko–resuscitačního oddělení a to v 478 případech (72 %), následně lékaři ORL v 155 (24 %) a neurologie v 27 případech (4 %). Ve čtyřech případech byla indikace provedena stomatochirurgem a ve třech chirurgem. Typ výkonu je závislý na indikaci jednotlivých odborností ($p<0,001$).

Urgentně byl výkon proveden ve 13 % (89x) případech, plánovaně v 87 % (573x). Žádný z urgentních výkonů nebyl proveden metodou PDT. Typ anestezie byl v dokumentaci zaznamenán u 663 pacientů. V celkové anestezii bylo provedeno 92 % výkonů (613x), v místní 6 % (41x) a v kombinované 1 % (9x). PDT byly vždy provedeny v celkové anestezii. Jak urgence, tak typ anestezie jsou závislé na provedeném typu výkonu ($p<0,01$).

U chirurgické tracheostomie byla hodnocena technika provedení. U 549 výkonů byl hodnocen řez kůží, který byl nejčastěji veden horizontální (49 %), následoval vertikální (43 %) a U řez (prováděný při totální laryngektomii) (7 %). Isthmus štítné žlázy byl ve většině případů resekován (60 %). Pro vytvoření komunikace do průdušnice bylo v 68 % vytvořeno okénko, ve 13 % veden T řez a v 9 % řez ve tvaru ležatého H. Ostatní způsoby protnutí průdušnice byly užity zřídka. Ke kůži byla průdušnice vyšita ve 22 %. K zajištění dýchacích cest z indikace rozšířené byla ST provedena u 446 osob (80 %), jako součást výkonu na ORL pracovišti u 115 pacientů (20 %).

Celkem jsme u provedených výkonů zaznamenali 6 % komplikací časných a 9 % pozdních. Časných komplikací u chirurgické tracheostomie bylo zaznamenáno 5 %, u PDT 11 % (tab. 2). Patřilo mezi ně především krvácení a podkož-

Tab. 2. Komplikace u provedených výkonů

Komplikace	ST (n=561)	PDT (n=106)	celkem
časné	27 (5 %)	12 (11 %)	39
pozdní	50 (9 %)	11 (10 %)	61

ST – chirurgická tracheostomie, PDT – punkční dilatační tracheostomie

ní emfyzém. Pozdních komplikací bylo u ST zaznamenáno 9% a u PDT 10% (tab. 2). Nejčastěji se jednalo o krvácení a poruchy hojení rány a okolí. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl pouze u časných komplikací v neprospěch PDT (Fisherův přesný test, $p<0,05$). Pokud byla ST provedena k zajištění dýchacích cest, byla relativní četnost časných (4 %) i pozdních (8 %) komplikací nižší než při ST provedené jako součást výkonu v oblasti hlavy a krku (časné komplikace u 8 %, pozdní u 11% operovaných).

DISKUZE

Indikace k provedení tracheostomie jsou dnes převážně z důvodu anesteziologicko–resuscitační a intenzivní péče. Provedený výkon pak slouží k zajištění dýchacích cest při dlouhodobé umělé plicní ventilaci a k zajištění dostatečné toalety dolních dýchacích cest. Pokud předpokládáme dlou-

Tab. 3. Užívané metody PDT

Metoda	provedení	modifikace (pokud existují)
Ciaglia Griggs	postupná dilatace kanálu Seldingerovou metodou dilatace kanálu pomocí kleští	– Rapitrach (ostrá dilatace) GWDF – Guide Wire Dilator Forceps (tupá dilatace)
Fantoni Single Stage Dilatation	translaryngeální zavedení punkčního setu jednorázová dilatace kanálu	– Blue Rhino ULTRAPerc PercuTwist

hodobou řízenou ventilací, měla by být tracheostomie provedena co nejdříve, tedy po 3 až 5 dnech intubace (4, 5). Za kritický časový okamžik pro vznik poškození hrtanu se považuje intubace po dobu 7 až 10 dní. Brook et al. (6) v prospektivní studii prokázali také kratší délku hospitalizace a s ní spojené nižší náklady na pacienta při včasném provedení tracheostomie. Z naší studie je patrné, že tracheostomie je častěji indikována lékaři ARO a JIP oddělení než lékaři ORL. Počet osob indikovaných k zajištění dýchacích cest tracheostomií navíc v uvedených letech přibýval.

Přibýlo tracheostomií prováděných punkční dilatační technikou. Ačkoliv na uvedených pracovištích byla používána pouze jedna metoda (dle Griggse v modifikaci GWDF), výkon je možno provést i jinou technikou (tab. 3). V literatuře PDT obhajují především lékaři oddělení anesteziologie a resuscitace. Studie vycházející z těchto pracovišť hodnotí tuto techniku jako rychlou (7–9), bezpečnou (8, 10, 11) a jednoduchou (9, 12). Zdůrazňovány jsou také nízké požadavky na vybavení a personální zázemí spojené s nižšími finančními náklady (9, 11, 12). Někteří autoři zdůrazňují nižší náklady punkční dilatační tracheostomie v porovnání s tracheostomií chirurgickou (13, 14), jiní toto popírají (15). Myslíme si, že provedení PDT je finančně výhodnější v zemích, kde je erudovaná pracovní síla ekonomicky náročná. V našich podmínkách je finanční profit PDT diskutabilní pro cenu setu k PDT, ST na lůžku intenzivní péče, či ARO je u nás prováděna dvěma lékaři a časová náročnost výkonu s administrativními úkony trvá kolem šedesáti minut.

Časné pooperační komplikace jsou dle výše uvedených studií (7, 8, 9, 12) u PDT nižší než u ST a navíc přináší pacientovi lepší kosmetický výsledek proti chirurgické tracheostomii (7, 9). Studie tento závěr nepotvrdila, časné komplikace byly častější u PDT. Tento výsledek lze vysvětlit zaváděním nové metody na našich pracovištích do praxe. Dle našeho názoru je při provedení horizontálního řezu na kůži krku u ST dosaženo po dekanylaci (odstranění tracheostomické kanyly) velmi příznivého kosmetického efektu, který je srovnatelný s pooperačním stavem u PDT.

Doporučováno je provedení PDT pod endoskopickou kontrolou průdušnice (10). V literatuře jsou také zmínky o provedení PDT za kontroly ultrazvukem (8), případně provedení ultrazvuku krku před výkonem (16). Na pracovištích, kde byla tato studie prováděna, nebyla ani jedna z pomocných technik používána. Množství komplikací (časných i pozdních) přesto považujeme za nízké.

Studie, které jsou zpracovávány na ORL odděleních, přistupují k punkčním tracheostomiím poněkud kritičtěji, a to především pro nebezpečí vážných pooperačních a časných

pooperačních komplikací (poranění zadní stěny průdušnice se vznikem tracheoesofageální píštěle, krvácení, paratracheální zavedení tracheostomické kanyly) (17–21). Závažnou komplikací PDT ve formě lacerace aortálního oblouku v kazuistickém sdělení popisují Ayoub a Griffiths (22). Navíc ne u všech pacientů lze PDT provést, a to především pro nepříznivé anatomické poměry (13). Na našich pracovištích je při nepříznivých anatomických poměrech krku upřednostňována chirurgická tracheostomie. PDT je volena v případech, kdy je na krku dobře hmatný hrtan a průdušnice.

Klemm neprovádí punkční tracheostomie u pacientů s poraněním mozku, kteří mají sklon k aspiraci a vyžadují delší neurologickou rehabilitaci (19). Ve studii jsme u pacientů hospitalizovaných na neurologii provedli vždy tracheostomií chirurgickou, nemáme tedy zkušenosti s uvedenými pooperačními komplikacemi u neurologických pacientů.

U osob s předpokládanou tracheostomií delší než šest týdnů doporučuje Dommerich její provedení s vyšitím stěny průdušnice ke kůži (23). Matoušek et al. však u pacientů po vytvoření mukokutánní anastomózy pozorovali vyšší výskyt pozdních komplikací ve srovnání s pacienty bez ní (24). Vyšití kůže k průdušnici je volbou operátora na základě jeho zkušeností s oběma postupy. Ve studii jsme tuto závislost nesledovali.

V meta-analýzách Dulguerov et al. (25) a Ravat et al. (26) popisují vyšší pooperační komplikace, ale nižší pooperační komplikace při použití PDT ve srovnání s ST. Závažné pooperační komplikace, jako jsou pooperační smrt a kardiorepirační příhody, jsou častější u punkční techniky (25). K významnému poklesu komplikací však při užití PDT vede endoskopická kontrola a větší zkušenost operátora (26). Obdobně se ve své studii vyslovují také Moe et al. (27), kteří zdůrazňují, že punkční dilatační tracheostomie provedená pod endoskopickou kontrolou má nižší incidenci komplikací než provedení chirurgické tracheostomie. Na základě zpracované literatury doporučují PDT především pro vybrané zaintubované pacienty na jednotkách intenzivní péče.

ZÁVĚR

Chirurgická tracheostomie je v posledních letech nahrazována punkční dilatační tracheostomií. Dokládá to výsledek naší retrospektivní studie provedené ve dvou nemocnicích. Indikace rozšířené (především z důvodů anesteziologicko-resuscitační péče) převládaly nad klasickými (prováděnými pro obstrukci dýchacích cest v oblasti hrtanu a horní části průdušnice). V technice provedení byl u chirurgické tracheostomie upřed-

nostřován horizontální řez, kdy lze očekávat příznivější kosmetický výsledek po dekanylaci (odstranění tracheostomické kanyly) pacienta než při vertikálně vedeném řezu. Přístup k průdušnici byl spojen s protětím istmu štítné žlázy. To umožňuje dobrý přehled o přední stěně průdušnice a volbu nejpříhodnějšího místa k vytvoření tracheostomie. Všechny PDT na uvedených pracovištích byly provedeny metodou dle Griggse v modifikaci GWDF.

Časné komplikace byly četnější při provedení PDT, což mohlo být způsobeno zaváděním nové metody do praxe. Četností pozdních komplikací obou metod se významně nelišily.

PDT je dnes metodou volby u plánovaných tracheostomií při příznivých anatomických poměrech krku u pacienta. Tato metoda je upřednostňována na odděleních ARO a jednotkách intenzivní péče. Mezi její výhody patří především malé personální a materiální nároky. Chirurgická tracheostomie zůstává metodou volby u pacientů léčených na ORL a chirurgických odděleních, upřednostněna by měla být u anatomicky nepříznivých situací v oblasti krku.

Zkratky

- ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení
 PDT – punkční dilatační tracheostomie
 ORL – otorinolaryngologie
 ST – chirurgická tracheostomie (surgical tracheostomy)
 GWDF – Guide Wire Dilator Forceps

LITERATURA

1. Sheldon, C. H., Pudenz, R. H., Freshwater, D. B., Crue, B. I.: A new method for tracheostomy. *J. Neurosurg.*, 1955, 12, s. 428-431.
2. Schuss, U.: Tracheotomie. In: Krier, C., Georgi, R.: *Airway-Management. Die Sicherung der Atemwege.* Stuttgart, Thieme, 2001, s. 231-235.
3. Griggs, W. M., Worthley, L. I. G., Gillgan, J. E. et al.: A simple percutaneous tracheostomy technique. *Surg. Gyn. Obstet.*, 1990, 170, s. 543-545.
4. Walner, D. L., Shott, S. R.: Special Considerations: Tracheotomy. In: Seiden, A. M. et al.: *Otolaryngology – The Essentials.* New York, Thieme, 2002, s. 700.
5. Westphal, K., Weiss, G., Achtzehn, U. et al.: Die perkutane dilatation Tracheostomie. *Klin. Med.*, 1999, 94, s. 51-54.
6. Brook, A. D., Sherman, G., Malen, J., Kollef, M. H.: Early versus late tracheostomy in patients who require prolonged mechanical ventilation. *Am. J. Crit. Care.*, 2000, 9, s. 352-359.
7. Melloni, G., Muttini, S., Gallioli, G. et al.: Surgical tracheostomy versus percutaneous dilatational tracheostomy. A prospective-randomized study with long-term follow-up. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 2002, 43, s. 113-121.
8. Sustić, A., Krstulović, B., Eskinja, N. et al.: Surgical tracheostomy versus percutaneous dilatational tracheostomy in patients with anterior cervical spine fixation: preliminary report. *Spine*, 2002, 27, s. 1942-1945.
9. Díaz-Regañón, V. G., Morrondo, V. P., Iribarren, S. J. L. et al.: Estudio comparativo entre la traqueotomía percutánea y la traqueotomía convencional quirúrgica en pacientes con intubación prolongada. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.*, 1999, 46, s. 67-70.
10. Polderman, K. H., Spijksstra, J. J., de Bree, R. et al.: Percutaneous dilatational tracheostomy in the ICU: optimal organization, low complication rates, and description of a new complication. *Chest*, 2003, 123, s. 1595-1602.
11. Wagner, A., Wienhausen-Wilke, V., Sondern, K., Angelkort, B.: Dilatationstracheotomie nach Ciaglia – Einsatz auf einer internistischen Intensivstation. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2000, 125, s. 142-146.
12. Gysin, C., Dulguerov, P., Guyot, J. P. et al.: Percutaneous versus surgical tracheostomy: a double-blind randomized trial. *Ann. Surg.*, 1999, 230, s. 708-714.
13. Goldenberg, D., Golz, A., Huri, A. et al.: Percutaneous dilation tracheotomy versus surgical tracheotomy: our experience. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.*, 2003, 128, s. 358-363.
14. Levin, R., Trivikram, L.: Cost/benefit analysis of open tracheotomy, in the or and at the bedside, with percutaneous tracheotomy. *Laryngoscope*, 2001, 111, s. 1169-1173.
15. Massick, D. D., Yao, S., Powell, D. M. et al.: Bedside tracheostomy in the intensive care unit: a prospective randomized trial comparing open surgical tracheostomy with endoscopically guided percutaneous dilatational tracheotomy. *Laryngoscope*, 2001, 111, s. 494-500.
16. Bonde, J., Norgaard, N., Antonsen, K., Faber, T.: Implementation of percutaneous dilation tracheotomy – value of preincisional ultrasonic examination? *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1999, 43, s. 163-166.
17. Dost, P., Thurauf, N., Armbruster, W. et al.: Perforation of the posterior tracheal wall during percutaneous dilatational tracheotomy. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 2000, 62, s. 167-169.
18. Herve, S., Patuano, E., Ainaud, P. et al.: Réflexions sur la trachéotomie percutanée. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.*, 1999, 116, s. 258-262.
19. Klemm, E.: Tracheotomie: Diskussion zur Methodik und Mitteilung erster Erfahrungen mit der Argon-Plasma-Coagulation. *Laryngorhinootologie*, 1999, 78, s. 86-90.
20. Cole, I. E.: Elective percutaneous (Rapitrac) tracheotomy: results of a prospective trial. *Laryngoscope*, 1994, 104, s. 1271-1275.
21. Wang, M. B., Berke, G. S., Ward, P. H. et al.: Early experience with percutaneous tracheotomy. *Laryngoscope*, 1992, 102, s. 157-162.
22. Ayoub O. M., Griffiths, M. V.: Aortic arch laceration: A lethal complication after percutaneous tracheostomy. *Laryngoscope*, 2007, 117, s. 176-178.
23. Dommerich, S., Graumuller, S., Kramp, B.: Late sequelae of percutaneous tracheotomy compared to epithelized tracheostomy. *Otolaryngol. Pol.*, 2001, 55, s. 47-51.
24. Matoušek, P., Pokorný, K., Mejzlík, J. et al.: Komplikace chirurgické a punkční dilatační tracheostomie. Jsou obě metody stejně bezpečné? *Anest. intenziv. Med.*, 2004, 15, s. 294-298.
25. Dulguerov, P., Gysin, C., Perneger, T. V., Chevrolet, J. C.: Percutaneous or surgical tracheostomy: a meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, s. 1617-1625.
26. Ravat, F., Pommier, C., Dorne, R.: Trachéotomie percutanée. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2001, 20, s. 260-281.
27. Moe, K. S., Stoekli, S. J., Schmid, S., Weymuller, E. A.: Percutaneous tracheostomy: a comprehensive evaluation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1999, 108, s. 384-391.

Poděkování patří paní RNDr. Evě Čermákové z Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty v Hradci Králové za pomoc při statistickém zhodnocení.

KAZUISTIKA

Mohou moderní infuzní roztoky způsobit závažný rozvrat vnitřního prostředí organismu?

Kubát K.

Interna MN, Litoměřice

SOUHRN

Článek přináší popis případu pacienta, u kterého podávání minerálově vyvážených infuzních roztoků vedlo k rozvratu vnitřního prostředí, vzniku kombinované poruchy acidobazické rovnováhy s významnou metabolickou alkalózou. Pacient J. byl uměle ventilován, po kardiopulmonální resuscitaci. V terapii byla podávána prakticky beze změn kombinace infuze minerálů Plasma-Lyte 148, aminokyselin a 20% glukóza. Během 8 dnů došlo k vývoji těžké metabolické alkalózy (z nedostatku chloridů, fosfátů a dalších příčin), kombinované respirační acidózou. Hladina hydrogenkarbonátů byla zvýšena na 47,2 mmol/l (při normě 24 mmol/l), hodnota base excess na 21,4 mmol/l (při normě 0 mmol/l). Metabolická alkalóza vedla ke snížení citlivosti dechových center, nebylo možno obnovit spontánní ventilaci. Po změně terapie, omezení metabolické alkalózy došlo ke zlepšení celkového stavu. Podání acidifikujících infuzí, doplnění hladin a trvalé hrazení aktuálních ztrát draslíku a fosfátů vedly k úpravě vnitřního prostředí. Společně s podáním dostatečného množství základních živin byla úprava acidobazické rovnováhy základním faktorem, který umožnil obnovení spontánní ventilace a odpojení nemocného od ventilátoru. V krátkém přehledu jsou uvedeny příčiny, které způsobují různý vliv totožných infuzí na acidobazickou rovnováhu nemocných v různých situacích. Článek ukazuje na nutnost kontrol zaběhnutých léčebných schémata, nutnost úprav léčebných postupů dle aktuálních potřeb pacienta.

Klíčová slova: metabolická alkalóza, acidobazická rovnováha, base excess, Plasma-Lyte 148.

SUMMARY

Kubát K.: Can Modern Infusion Solutions Cause Serious Disruption of Inner Environment of an Organism?

The article brings a description of a patient case when an application of mineral balanced infusion solutions led to a disruption of inner environment, beginning of a combined failure of the acid-base balance with a serious metabolic acidosis. Patient J. was artificially respired after a CPR. During the therapy the patient was given basically without any changes a combination of mineral solution Plasma-Lyte 148, amino-acid and 20% glucose. During 8 days a serious metabolic alkalosis had developed (caused by a lack of chlorides, phosphates and other reasons), combined with respiratory acidosis. Hydrogen-carbonate level was increased to 47.2 mmol/l (at norm of 24 mmol/l), base excess level to 21.4 mmol/l (at norm of 0 mmol/l). Metabolic acidosis led to reduction of sensibility of the respiratory centers and therefore it was not possible to restore spontaneous respiration. After the therapy change and reduction of metabolic acidosis the state of the patient got better. Application of acidifying solutions, supplementation of phosphate and potassium levels and replenishment of actual losses of phosphates led to regulation of the inner environment. Together with the application of sufficient amount of basic nutrients was the improvement of acid-base balance the key factor which enabled the restoration of spontaneous respiration and disconnection of the patient from the ventilator. In short summary you can see reasons which cause different effect of identical infusions to acid-base balance of the inmates in different situations. The article points to a necessity of controlling groovy medical procedures according to actual patient's needs.

Key words: metabolic acidosis, acid-base ballance, base excess, Plasma-Lyte 148.

Ku.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 551–556.

V léčbě nemocných je velmi často nezbytné podávat parenterálně tekutiny, minerály a energeticky bohaté látky. Úkolem lékaře je podat infuzní roztoky o složení, které plně zabezpečuje potřeby nemocného. Vytvoření správného rozpisu z hlediska optimálního složení není vždy jednoduché. Mezi hlediska, která je zapotřebí brát v úvahu, patří i úprava a udržování acidobazické rovnováhy (ABR) vnitřního prostředí nemocného.

Dříve široce používaný roztok chloridu sodného, takzvaný „fyziologický roztok“ (FR) obsahuje – oproti krevní plazmě – přebytečné množství chloridů, a proto ve svém konečném důsledku organizmus acidifikuje. Roztok neobsahuje všechny potřebné základní aniony a kationy, například kationy draslíku či hořčíku, a proto bývá nezbytné do tohoto roztoku přidávat další roztoky. S každým dalším vpichem do infuzní láhve či vaku se však významně zvyšuje riziko infekce. V současné době je k dispozici řada firemně připravených infuzních roztoků, které obsahují základní minerály a mají i vyvážený charakter z hlediska ABR, například roztok Plasma-Lyte 148 (1). Tyto roztoky významně usnadňují práci lékaře. Roztok Plasma-Lyte 148 obsahuje základní kationy sodíku, hořčíku a draslíku, a vedle chloridových anionů i další aniony (organické aniony – acetát a glukonát). Díky nižšímu množství chloridových anionů oproti silným kationům se svým „base excess“ (BE) teoreticky lépe přibližuje složení krevní plazmy než FR.

Podávání „vybalancovaných“ roztoků nezpůsobuje – alespoň dle současných názorů – významnější odchylky ABR. Je však vhodné uvědomit si, že nulový vliv na ABR organizmu bude pouze při krátkodobém podávání malého množství těchto roztoků. Dlouhodobé podávání větších množství roztoků, ve kterých je část silných anionů zabezpečena kromě chloridů organickými aniony (například laktátem, acetátem či glukonátem) však může způsobit významnou alkalizaci organizmu. Metabolická alkalóza (MAL), čili významný posun hodnoty pH na stranu alkalémie vyvolaný relativní převahou silných kationů nad aniony je charakterizován vzestupem koncentrace hydrogenuhličitanů, hodnoty BE (respektive hodnoty Stewartova parametru SID (2, 3)). Již v 50 letech minulého století prokázal Leusen (4), že podávání kyselých roztoků významně zvyšuje ventilaci, podávání alkalizujících roztoků ventilaci omezuje. Alkalóza přináší „falešnou informaci“ pro chemosenzitivní oblast, kdy vysoké pH je organizmem mylně interpretováno jako hypokapnie. MAL dechová centra významně tlumí (5), a může bránit u ventilovaných pacientů jejich odpojení od ventilátoru (6).

POPIS PŘÍPADU

Pacient J., 71 let, byl dlouhodobě léčen pro chronickou obstrukční pulmonální chorobu, cor pulmonale, diabetes mellitus 2. typu, parkinsonismus, ischemickou chorobu srdeční

Tab. 1. Terapie

Datum	6.1.	7.1.	8.1.	9.1.	10.1.	11.1.	12.1.	13.1.	14.1.	15.1.
příjem i.v.	3300	2100	3400	2300	2100	2000	2200	2100	2180	2430
příjem sondou	100	1500	1000	1000	1000	1000	1000	1000	800	1500
příjem celkově	3400	3600	4400	3300	3100	3000	3200	2900	2980	3930
výdej	2750	2500	2900	2950	2400	1750	1600	1500	1050	1600
podávané infuze	1,2,3	1,2,3	1,2,3 +FR1000	1,2,3	1,2,3 jen 24 Actrapid	1,2,3	1,2,3	1,2,3	změna	změna
složení infuzí										
infuze č.1	glukóza 20% 500ml +20 ml KCl 7,5% + 28 j actrapid									
infuze č.2	neonutrin 10% 500 ml									
infuze č.3	Plasma-Lyte 1000 ml									
sondová výživa:	čaj 500 ml, Diasone Low Energy 500ml									

Tab. 2. Změny koncentrace základních iontů v séru

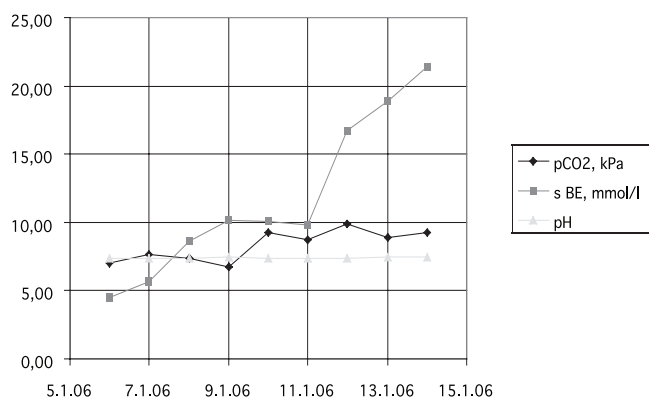
Datum		6.1.06	7.1.06	8.1.06	9.1.06	10.1.06	11.1.06	12.1.06	13.1.06	14.1.06		
parametr	jednotka	norma laboratoře										
Na	mmol/l	134	141	131	134	x	133	136	136	136	135	138
K	mmol/l	3,8	5,4	4,0	4,2	x	4,0	3,7	4,1	4,0	4,1	3,8
Cl	mmol/l	95,5	108,4	94	96	x	94	95	91	90	87	87
P	mmol/l	0,75	1,34	0,55	0,99	x	x	x	x	x	x	0,47
Mg	mmol/l	0,8	1,16	0,60	0,66	x	x	x	x	x	x	0,57
ALB	g/l	37,17	47,32	x	x	x	x	x	x	x	x	27,20

Na – natrémie, K – kalémie, Cl – chlorémie, P – fosfátémie (fosforémie), Mg – magnesémie, ALB – albuminémie, X – parametr nebyl vyšetřen

a fibrilaci síní. Dne 25. 12. 2005 byl nalezen na lůžku bez známek života. Byl úspěšně resuscitován. Poté byl v péči oddělení ARO, uměle ventilován. Postupně se podařilo zabezpečit základní životní funkce, pacient dýchal spontánně. Po odpojení od ventilátoru byl dne 6. 1. 2006 přeložen z oddělení ARO na jednotku intenzivní péče X. Pacient byl při překladek neklidný, postupně se zhoršovala spolupráce a během jedné hodiny upadnul do bezvědomí. Pro nízkou saturaci hemoglobinu kyslíkem jej bylo nutné opět připojit na ventilátor.

V dalších 8 dnech (s výjimkou 3. dne) byla podávána infuzní terapie stejného složení, a to: 1. Glukóza 20% 500 ml, + 24 Actrapid + 20 ml KCl 7,5%, 2. Neonutrin 10% 500 ml a 3. Plasmalyte 1000 ml. Sondou byl podáván čaj 500 ml a Nutrison Low Energy Diabetes 500 ml.

Z další terapie: Byl podáván Primamet, Degan, Heparin, antibiotika (Amoksyklav, Gentamycin), tlumen byl kombinací Sufentanyl, Midazolam. Pacient byl trvale napojen na ventilátor. Přestože byl tlumen jen lehce, nebyly známky spontánní ventilace, na oslovení nereagoval, jen při odsávání se objevovala grimasa.



Graf 1. Vývoj hodnot základních ABR parametrů. Hodnota pH krve se jen lehce zvyšuje, alkalizující vliv výrazného růstu base excess je maskován (překryt) vzestupem pCO₂. Výsledkem je kombinovaná porucha acidobazické rovnováhy, kombinovaná metabolická alkalóza a respirační acidóza s jen lehce zvýšenými hodnotami pH krve.

Tab. 3. Změny acidobazické rovnováhy

Datum		6.1.06	7.1.06	8.1.06	9.1.06	10.1.06	11.1.06	12.1.06	13.1.06	14.1.06	15.1.06	
parametr	jednotka	norma laboratoře										
pH		7,36	7,44	7,38	7,35	7,40	7,45	7,34	7,35	7,38	7,44	7,45
pCO ₂	kPa	4,8	5,9	7,00	7,63	7,38	6,75	9,25	8,74	9,91	8,90	9,25
pO ₂	kPa	9,2	13,3	4,53	9,04	10,01	6,94	13,22	7,39	6,67	4,69	6,56
SBE	mmol/l	-2,5	2,5	4,5	5,7	8,6	10,2	10,1	9,8	16,7	18,9	21,4
ABE	mmol/l	-2,5	2,5	5,4	4,6	7,8	9,6	8,7	8,6	14,9	17,8	20,0
HCO ₃	mmol/l	22	26	30,5	31,0	33,6	34,7	36,1	35,5	42,7	44,6	47,2
tO _{2c}	mmol/l	8,4	9,9	5,1	7,3	6,4	6,5	6,7	6,1	6,3	5,1	5,8
Hb	g/l	127	154	125	121	105	110	109	104	108	96	98

pH – negativní dekadický logaritmus aktivity vodíkových iontů (hydroxoniového kationu), pCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého, pO₂ – parciální tlak kyslíku, SBE – standardní base excess, ABE – aktuální base excess, HCO₃ – koncentrace hydrogenkarbonátu, tO_{2c} – celkové množství kyslíku přenašeného hemoglobinem, Hb – koncentrace hemoglobinu

Příjem a výdej tekutin uvádí tabulka 1. V příjmu jsou určité odchylky, způsobené ne zcela konstantní rychlostí podávání infuzí. Výdej tekutin diurézou se postupně snižoval. Tabulka 2 přináší změny v iontogramu: Natrémie je víceméně konstantní, chlorémie se však postupně snižuje. Vývoj změn ABR přináší přehledně graf 1, podrobně tabulka 3: V prvních 8. dnech se zvyšují hladiny hydrogenkarbonátů, zvyšují se hodnoty BE. Vzestup hydrogenkarbonátů nad normu (osmý den o více než 20 mmol/l) je vyšší, než by odpovídalo hypochlorémii (cca o minus 15 mmol/l). Můžeme jej vysvětlit nízkou hladinou albuminu, anémií a dalšími faktory (1, 2, 7). Hladina parciálního tlaku oxidu uhličitého, pCO₂, a tedy i pH není přesně hodnotitelná. Výsledky jsou zkreslené tím, že byly prováděny jen odběry kapilární krve, ve které je pCO₂ vyšší než v arteriální krvi. Hodnota pH je tedy falešně snížena, v arteriální krvi by byla vyšší. I tak je zcela zřetelný obraz prohlubující se metabolické alkalózy (BE více než + 20 mmol/l) a trvale rostoucí hyperkapnie, vyšší, než bychom mohli vysvětlit pouhou odlišností kapilární a arteriální krve. Tato hyperkapnie teoreticky kompen-

zuje metabolickou odchylku ABR, ve skutečnosti však těžce ohrožuje pacienta na životě (6, 8).

Dne 14. 1. bylo provedeno interní (intenzivistické) vyšetření. Dle dokumentace byla konstatována významná kombinovaná porucha ABR, postupně se prohlubující MAL. Byla proto doplněna základní laboratorní vyšetření (fosfatémie, magnezémie), byly započaty sběry moči ke stanovení odpadů minerálů v moči. Byl podán roztok argininchloridu – 80 mmol. K přesnému posouzení pH a krevních plynů byly změněny odběry kapilární krve na odběry krve arteriální. Hladina pCO₂ byla i v arteriální krvi velmi vysoká – 9,49 kPa. Hodnota pH arteriální krve (již po acidifikaci) byla 7,412. Dosud se však nejednalo o výsledek fyziologického stavu, o optimální fyziologický stav s přiměřeným pH, ale o kombinaci dvou závažných protichůdných poruch ABR, závažné MAL a respirační acidózy (2, 6, 8, 9). Hladina hydrogenkarbonátů byla stále vysoká – 42,9 mmol/l, hodnota BE byla 17,2 mmol/l. Laboratorně byla potvrzena předpokládaná hypofosfatémie (0,47 mmol/l) a hypomagnezémie. Při hodnocení odpadů minerálů v moči byla prokázána

deplece sodíku, (denní odpad sodíku byl jen 63 mmol za 24 hodin, odpad draslíku byl při spodní hranici, a to 45,5 mmol/24 hod.). Renální funkce nebyly významně postiženy (hladiny urey 6,9 mmol/l, kreatininu 77,9 μ mol/l).

Vzhledem k tomu, že MAL s velkou pravděpodobností tlumila dechová centra a bránila odpojení nemocného od ventilátoru, byla provedena změna terapie. Bylo přerušeno podávání alkalizujícího roztoku Plasma-Lyte. Byly podávány acidifikující infuze, roztok argininchloridu, chloridu sodného a roztoky fosfátových solí. Substituce chloridu draselného, KCl, byla zvýšena přibližně o 50 mmol/den. V dalších dnech postupně klesala hodnota BE a zvyšovala se hladina fosfátů. Tomu odpovídala změna klinického stavu. Pacient postupně začal reagovat na podněty, 19. 1. 2006 spolupracoval, od dalšího dne převážně dýchal spontánně, dne 22. 1. 2006 byl plně odpojen od ventilátoru.

Je zajímavé, nakolik pevné jsou ustálené zvyky. Do medicíny byl v následujících dnech roztok Plasma-Lyte opět vrácen, a to v kombinaci, která omezovala jeho alkalizující vliv: současně byla podávána 0,1 M kyselina chlorovodíková podávaná v infuzi 20% glukózy. (Přesný rozpis: glukóza 20% + 28 Actrapid + 100 KCl 7,5% + 50 NaCl 10% + 30 ml HCl 0,1 M, Neonutrin 10% 500, Plasma-Lyte 1000 ml + 20% $MgSO_4$ + 20 ml fosfátů.) Nebylo dosaženo normochlorémie, hodnota BE byla i nadále pozitivní, poslední dny okolo 11 mmol/l.

DISKUZE

Vývoj MAL běžně předpokládáme po podání alkalických roztoků typu hydrogenkarbonátu sodného („bikarbonátu“, $NaHCO_3$). Další alkalizující poruchou bývá hypokalémie. Pacient, který trpí nedostatkem draslíkových kationů se snaží retinovat draslík v moči, a ačkoli trpí alkalémií, vylučuje ve zvýšené míře proton (H^+ respektive H_3O^+) močí. Vzniká paradoxní acidurie u nemocného, který trpí alkalémií, porucha, která dále alkalózu organismu prohlubuje (8).

Jaké jsou příčiny, které způsobují poruchy ABR při podávání moderních infuzí elektrolytů? Složení roztoku Plasma-Lyte 148 přesně odpovídá našim představám o optimálním vyváženém roztoku – i z hlediska ABR. Poměr koncentrace sodíku a chloridů se velmi blíží složení krevní plazmy. Roztok obsahuje důležité základní ionty, a to: kationy Na^+ 140 mmol/l, K^+ 5 mmol/l, Mg^{2+} 1,5 mmol/l, a aniony Cl^- 98 mmol/l, Glukonát 23 mmol/l, Acetát 27 mmol/l (1). Proč by tedy mělo podání tohoto roztoku způsobit rozvrat ABR nemocného? Rovněž infuze glukózy a roztoky aminokyselin teoreticky nezpůsobují významné odchylky ABR, respektive vzhledem ke svému nižšímu pH by tyto infuze měly spíše acidifikovat. Jaká byla příčina alkalizace?

Jaký bude vliv určitého roztoku na ABR ve zkumavce je jasné. Roztok dvou přibližně stejně silných iontů, např. NaCl, krevní plazmu acidifikuje (3, 7, 10).

Roztok silného kationu s významně slabším anionem, například Na-glukonát krevní plazmu alkalizuje. Roztok, ve kterém bude určitý vyvážený poměr obou výše uvedených látek, nebude ABR krve ovlivňovat. Roztoky, ve kterých je poměr síly iontů stejný, jako je v krevní plazmě, neovlivňují in vitro pH plazmy (3).

V případě podání totožných infuzí do živého organismu

však nastává odlišná situace. Konečný efekt závisí na rychlosti vylučování či metabolické přeměně všech látek, všech jednotlivých iontů obsažených v podávaném roztoku z organismu, na funkčním stavu (a případném medikamentózním ovlivnění) jater, ledvin, svalů, tukové tkáně, CNS a mnoha dalších faktorech (9). Vliv FR na pH v živém organismu závisí na konkrétní situaci: Za obvyklých podmínek fyziologický roztok jistě acidifikuje, a to v důsledku relativního přebytku silných chloridových anionů (2). Opačný vliv, zvýšení pH (přesněji: úprava patologicky nízkého pH u metabolické acidózy) však může rovněž nastat: Tato situace se týká především dehydratovaných nemocných s ketoacidózou způsobenou dekompenzací diabetes mellitus 1. typu. Léčebný postup zde spočívá v rehydrataci a podávání inzulínu. Pokud není pH krve nižší než 7,1 podáváme jen infuzi FR a inzulín. Obnovení fyziologického metabolismu glukózy odstraní diabetickou ketoacidózu a umožní normalizaci pH (10). Naopak: nevhodné podání velkých dávek „klasického“ alkalizujícího roztoku, roztoku hydrogenuhličitanu sodného by v konečném efektu mohlo způsobit metabolickou alkalózu, která by přinášela významné ohrožení nemocného. Proto tento roztok rezervujeme jen pro stavy, kdy hodnota pH je nižší než 7,1.

Obvyklou poruchou ABR, kterou lékař očekává jako následek podávání roztoků obsahujících relativně silné organické aniony – například *laktát* (solutio Hartmann, solutio Darrow), je *acidóza*. Důvodem je obvyklá zkušenost lékaře, fakt, že hyperlaktatémie bývá spojena s acidózou. Řada lékařů si je již dnes vědoma významného ohrožení pacienta, které představuje laktátová acidóza při asfyxii, otravě oxidem uhelnatým, otravě biguanidy a dalších patologických stavech (v přehledu např. (11)). Termín „*laktátová acidóza*“ užíváme v literatuře týkající se péče o kriticky nemocné poměrně často. Podávání roztoků obsahujících anion kyseliny mléčné však způsobuje metabolickou acidózu jen vzácně, a to v případech překročení laktátové tolerance játry (cca 100 mmol/h), ledvinami a kosterní svalovinou. Objevuje se především u pacientů s hepatorenálním selháváním (12). U ostatních pacientů se objevuje spíše opačná porucha. V naší literatuře lze nalézt varování, že „vyvážené“ roztoky iontů mohou poměrně významně alkalizovat organismus (6, 8, 11). Vysvětlení lze nalézt například v monografii Nejedlého: „Aniony organických kyselin jsou metabolicky zpracovány. Je-li dostatek kyslíku, jsou nakonec oxidovány až na oxid uhličitý a vodu, kation zůstává v organismu“ (8). Pokud je tedy kation Na^+ vyloučen pomaleji a organický anion je metabolizován rychle, pak konečný efekt infuze bude stejný jako podání roztoku hydroxidu sodného. Tím, že roztok Plasma-Lyte 148 obsahuje Na-glukonát 23 mmol/l a Na-acetát 27 mmol/l, je potenciálně alkalizující, protože po zmetabolizování těchto anionů vznikne v těle proti dodanému Na^+ 50 mmol HCO_3^- .

Vliv infuzí glukózy na ABR je také různý v různých patofyziologických situacích:

Infuzní roztok glukózy je kyselý (pH 3,5–6). Krev z chemického hlediska lehce acidifikuje, ale titrační (pufrovací) kapacita tohoto roztoku je minimální. Hodnota SID roztoku je nulová, teoreticky by tedy měl acidifikovat (3). Podání roztoků glukózy může na druhé straně omezovat lehkou metabolickou acidózu, a to potlačením ketogeneze při ketoacidóze způsobené hladověním. Významnější je potenciální

vliv na prohloubení respirační acidózy. Víme, že konečné metabolické produkty glukózy jsou voda a oxid uhličitý, CO_2 . Při oxidaci glukózy vzniká více CO_2 , než při energeticky ekvivalentním zisku energie při metabolismu tuků. Navíc, pokud exogenní přívod glukózy překročí schopnost organismu oxidovat glukózu (cca 2 mg/kg za minutu), dochází ke konverzi na tuk, a při této syntéze tuku se dále zvyšuje produkce CO_2 , zvyšuje se respirační kvocient (13). Významnější vliv infuzí glukózy na ABR může nastat u pacientů s omezenou ventilací. Produkce CO_2 může překročit schopnosti organismu odstraňovat tento plyn. Dochází k hyperkapnii, „respirační“ acidóze. Zde narážíme na problém s klasifikací (9), která vychází z tradice: Tradiční názvosloví vycházelo z představy, že hladina pCO_2 je určena jen funkcí plic. Odchylku proto označujeme „respirační“, i když je v tomto případě vyvolaná určitým způsobem výživy – a je tedy ve skutečnosti „metabolická“.

Infuze lipidů nemají za následek produkci tak velkého množství oxidu uhličitého. Tyto infuze – ačkoli se z hlediska ABR nejedná o alkalické roztoky – jsou ve výše uvedeném případě schopny potlačovat „respirační“ acidózu (14). Nahrazení části infuzí glukózy infuzemi tuků může tedy mít v konečném efektu alkalizující vliv, příznivý vliv na omezení „respirační“ acidózy.

U popisovaného nemocného byla MAL způsobena několika příčinami: Podáváním infuzí se sníženým obsahem chloridů, nedostatečnou substitucí draslíku a fosfátů. Vliv na ABR měla i anémie, hypalbuminémie a dlouhodobá hyperkapnie. Zůstává otázkou, zda byl významnější vliv hyperkapnie na renální funkce, či zda byl významnější vliv metabolické složky na ventilaci. Vzhledem k tomu, že pacient byl na umělé ventilaci v režimu SIMV, byl pravděpodobně vliv každé z obou složek na udržování poruchy ve druhém systému významný. Zvýšení dodávání draslíku a acidifikace umožnily postupné snižování alkalémie, omezení extrémní pozitivní odchylky BE (vysokých hladin hydrogenuhličitanů, vysokého SID). Obnovená citlivost dechových center se poté spolupodílela na obnovení spontánní ventilace nemocného.

Podávání kombinace roztoku Plasma-Lyte s roztokem 0,1 M kyseliny chlorovodíkové – tedy současné podávání alkalizujícího roztoku s agresivní kyselinou – pravděpodobně nelze doporučit. Tuto kombinaci je vhodné nahradit běžnými roztoky, které obsahují vyšší koncentraci chloridů. Zde bychom se s výhodou mohli vrátit k podání dříve široce užívaného základního roztoku chloridu sodného, „fyziologického roztoku“.

V uvedené kazuistice bychom neměli přehlédnout problém výživy. Energetický obsah podávaných infuzí a sondové výživy byl poměrně nízký (990 kcal, okolo 60 % potřeby). Bez dostatečného energetického příjmu však není možné udržet rovnováhu vnitřního prostředí organismu. Hladovění by mělo za následek katabolismus a ztrátu svalové hmoty. Slabost dýchacích svalů by neumožnila odpojit nemocného od ventilátoru (14, 15). Podání přiměřené výživy je i přes svou cenu v konečném důsledku nejen eticky, ale i ekonomicky velmi výhodné. Zvýšení energetického příjmu bylo významným faktorem, který pomohl obnovit spontánní ventilaci nemocného.

Nejdůležitější poznatek z uvedené kazuistiky je pravděpodobně tento: K hodnocení vnitřního prostředí u pacientů

v kritickém stavu je nezbytné sledovat hladinu základních minerálů v krvi i odpady těchto minerálů močí. Nalezené odchylky je nutné nejen registrovat, ale i řešit. Podávání infuzí dle rigidních schémat a současné provádění stereotypních kontrol, na které není terapeutická odpověď neodpovídá současným požadavkům na intenzivní medicínu. Infuzní terapii je nutno upravovat dle aktuálních potřeb pacienta. Pro správný rozpis infuzí je znalost aktuálních výsledků laboratorních vyšetření nezbytná. Pečlivé každodenní hodnocení celkového stavu nemocného, jeho odpovědi na léčbu a okamžitá reakce na změny jeho potřeb umožňuje obnovení fyziologických funkcí.

ZÁVĚR

Roztoky, které mají v okamžiku podání „optimální“ složení z hlediska ABR, jistě zjednodušují práci lékaře. Přesto bychom neměli spoléhat jen na ustálené zvyky. I moderní vyvážené roztoky mohou v končeném efektu způsobit závažné poruchy ABR.

Výhoda nižšího rizika infekce kombinovaného roztoku se ztrácí, pokud do infuze dopichujeme u lůžka nemocného několik dalších roztoků. Přidávání různých látek do infuzí je možné jedině při dostatečné znalosti vzájemné kompatibility. Složení infuzí vždy upravujeme dle individuálních potřeb nemocného. Optimální infuzní léčba je jistě v režimu All in one, připravovaných lege artis s podáním základních iontů i potřebných energetických substrátů (14+).

V popisovaném případě poměrně jednoduché změny v terapii (podání vyšších dávek draslíkových kationů, fosfátů, dostatečný příjem energie a acidifikace) umožnily odpojení nemocného od ventilátoru, a daly mu naději na návrat do života.

Zkratky

ABR	– acidobazická rovnováha
BE	– base excess
FR	– fyziologický roztok
MAL	– metabolická alkalóza

LITERATURA

1. Přibalový leták Plasma-Lyte 148.
2. **Matoušovic, K., Martínek, V.:** Analýza a korekce poruchy acidobazické rovnováhy na základě Stewartova-Fenclova principu. *Vnitř. Lék.*, 2004, 50, s. 526-530.
3. **Stewart, P.:** How to understand acid base, Edward Arnold 1981.
4. **Leusen, I. R.:** Chemosensitivity of the respiratory center. Influence of changes in the H^+ and total buffer concentrations in the cerebral ventricles on respiration. *Am. J. Physiol.*, 1954, 176, s. 45-51.
5. **Kazemi, H., Johnson D. C.:** Regulation of Cerebrospinal Fluid Acid-base balance, *Physiol. Rev.*, 1986, 66, s. 4.
6. **Kazda, A.:** Smíšené poruchy acidobazické rovnováhy. *Prakt. Lék.*, 1988, 68, s. 781-784.
7. **Kazda, A., Jabor, A.:** Hodnocení vztahů mezi ionty natria a chloridů při posuzování nálezů acidobazické rovnováhy. *Klin. Biochem. Metab.*, 2001, 9, s. 199-201.

8. **Nejedlý, B.:** Vnitřní prostředí, klinická biochemie a praxe. Praha, Avicenum, 1980.
9. **Kubát, K.:** Kombinované poruchy acidobazické rovnováhy, klinické poznámky. Vnitř. Lék., 1997, 43, s. 243-249.
10. **Mottl, R., Šmahelová, A., Zadák, Z.:** Péče o diabetika v akutním stavu. Vnitř. Lék., 2001, 47, s. 304-306.
11. **Jabor, A.:** Voda, ionty a modelování poruch vnitřního prostředí. Pardubice, Stapro, 1999
12. **Davenport, A., Will, E. J., Davison, A. M.:** The effect of lactate-buffered solutions on the acid-base status of patient with renal failure. Nephrol. Dial. Transplantant., 1989, 4, s. 800-804.
13. **Wolfe, R. R. et al.:** Investigation of factors determining the optimal glucose infusion rate in total parenteral nutrition. Metabolism, 1980, 29, s. 892-900.
14. **Zadák, Z.:** Výživa v intenzivní péči. Praha, Grada Publishing, 2002.
15. **Šefčík, P., Černý, V., Vítovec, J.:** Intenzivní medicína. 2. rozšířené vydání. Praha, Galén, 2003, 60 s.

Transkutánní terapie v onkologii

Základem imunitní profylaxe nádoru a jeho terapie je generace dostatečného množství antigen-specifických Th1 buněk a cytotoxických lymfocytů. Již bylo demonstrováno, že perkutánní podání cytosin-fosfát-guanosin-oligodeoxynukleotidu CpG-ODN po stripingu pomocí adhezivní pásky navozuje Th1 imunitní odpověď

v kůži. CpG-ODN indukuje expresi COX-2 a prostaglandinu PGE2. V této studii autoři prokazují výrazné posílení antigen-specifických Th-lymfocytů a také cytotoxických lymfocytů v imunitní reakci. Po takovém zákroku PGE2 a IL-10 poklesly, IL-12 naopak posílil. Tato vakcinace navodila účinnou protinádorovou imunitu.

Výsledky ukazují, že transkutánní vakcinace inhibitory COX-2 je velice jednoduchá, levná a neinvazivní protinádorová strategie.

Literatura:

Inoue, J., Aramaki, Y.: Cyclooxygenase-2 inhibition promotes enhancement of antitumor responses by transcutaneous vaccination with cytosin-guanosine-oligodeoxynucleotides and model tumor antigen. J. Invest. Dermatol., 2007, 127, s. 614-21.

P. Barták

Antimikrobiální peptidy nejsou jen antimikrobiální

Antimikrobiální peptidy jsou geneticky kódované molekuly, které byly poprvé objeveny na základě jejich mikrobicidních vlastností, ale brzy se ukázalo, že mají i vlastnosti pro-

nebo protizánětlivé. Jejich funkce imunitního regulátoru se rozšiřuje i na některé antimikrobiální peptidy, které stimulují keratinocyty k migraci, proliferaci a k produkci cyto- a chemokínů. Jsou nedostatečně pojmenované, jsou však multifunkčními pilíři, kolem nichž se točí přirozená i adaptivní imunita.

Literatura:

Schauber, J., Gallo, R. L.: Expanding the Roles of Antimicrobial Peptides in Skin: Alarming and Arming Keratinocytes. J. Invest. Dermatol., 2007, 127, s. 510-512.

P. Barták

KAZUISTIKA

Abdominální tuberkulóza v CT obrazu

Malíková H., Míková B.

Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

SOUHRN

Tuberkulóza dle vyhlášení WHO je považována za celosvětové zdravotní nebezpečí. Téměř 1 % světové populace je každoročně nově infikována tuberkulózou a téměř 3 miliony případů se nově objeví jen v jihovýchodní Asii. Prevalence extrapulmonální tuberkulózy stoupá, což je nejspíše způsobeno vzrůstající prevalencí AIDS. Osmapadesátiletý muž, imigrant z jihovýchodní Asie, byl přijat se subileózním stavem na interní oddělení. Dlouhodobě trpěl malátností, hubnutím a dalšími nespecifickými příznaky. Z laboratorních hodnot byla nápadná pouze zvýšená sedimentace erytrocytů a elevace jaterních testů. Při koloskopii bylo vyjádřeno podezření na Crohnovu chorobu. CT vyšetření odhalilo několik úseků infiltrovaného střeva. Bylo postižené tlusté i tenké střevo charakteru skip-lesions, kratší postižené úseky byly bez poruchy pasáže a bez prestenotické dilatace. Rovněž byly zvětšené mezenterální, periportální a retroperioteneální uzliny. V malé pánvi, mezi střevními kličkami a při dorzálním okraji jater byla nalezena volná tekutina. Parenchymové orgány dutiny byly bez signifikantního ložiskového postižení. V diferenciativní diagnostice byla zvažována Crohnova choroba a maligní lymfom. Teprve probatorní laparoskopie stanovila správnou diagnózu abdominální tuberkulózy. Prevalence tuberkulózy celosvětově stoupá a i v západních zemích se objevují vzácné formy extrapulmonální tuberkulózy. Zvláštní pozornost vyžadují imunosuprimovaní pacienti a pacienti, kteří v předchorobí pobývali v zemích endemického výskytu tuberkulózy, nebo přímo z těchto zemí pocházejí.

Klíčová slova: počítačová tomografie, abdominální tuberkulóza.

SUMMARY

Malíková H., Míková B.: Abdominal Tuberculosis in CT Imaging

According to WHO declaration, tuberculosis is considered the world health danger. Almost 1 % of world population is infected by tuberculosis every year and up to 3 millions of new cases are registered in the south-east Asia only. Prevalence of extra-pulmonary tuberculosis is rising, which is probably caused by the rising prevalence of AIDS. Fifty eight years old man, the immigrant from south-east Asia was accepted in a subileous state at the department of Internal medicine. He had suffered for longer period from the torpidness, tabescence and other non-specific symptoms. Among results of laboratory tests, the higher erythrocyte sedimentation and elevation of liver tests were conspicuous. After the colonoscopy, suspicion on the Crohn's disease was expressed. CT examination revealed several segments of the infected intestine. Both the small and large intestine were affected with skip-lesions; short afflicted segments had not the passage impaired with no ring-like dilatations. Mesenterial, periportal and retroperitoneal lymph nodes were enlarged. In the small pelvis, between the intestine and at the dorsal margin of the liver, some free fluid was visible. Abdominal parenchymatose organs had no obvious focal afflictions. In the differential diagnose, the Crohn's disease and the malignant lymphoma were considered. The probatory laparoscopy gave the correct diagnosis of the abdominal tuberculosis. Prevalence of tuberculosis is rising in the whole world, and in western countries rare cases of extrapulmonary tuberculosis can be found. A higher attention is necessary in cases of immuno-suppressed patients, who earlier lived in countries with endemic tuberculosis, or in cases of patients originating in those countries.

Key words: computer tomography, abdominal tuberculosis.

Po.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 557-559.

Tuberkulóza dle vyhlášení WHO je považována za celosvětové zdravotní nebezpečí (1). Od padesátých let 20. století její výskyt ve vyspělých zemích klesal, ale v posledních letech se opět začala objevovat. Téměř 1 % světové populace je každoročně nově infikována a téměř 3 miliony případů se nově objeví jen v jihovýchodní Asii. Každý

rok na ní na celém světě zemřou 3 miliony lidí. Tuberkulózou je infikována asi 1/3 celosvětové populace, ale ne u všech infikovaných jedinců se onemocnění klinicky projeví (2). Mimo plic může postihnout jakýkoliv orgán. Prevalence extrapulmonální lokalizace stoupá, což je nejspíše způsobeno vzrůstající prevalencí AIDS. U pacientů

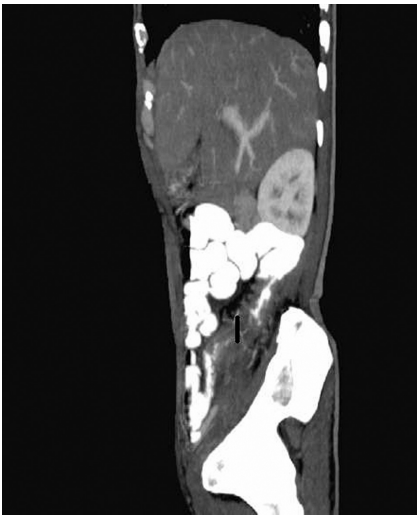
s extrapulmonální tuberkulózou je břicho postižené u 11 % pacientů, z toho v 65–78 % případů jde o postižení gastrointestinálního traktu. Přibližně 20–25 % pacientů s onemocněním gastrointestinálního traktu má současně plicní formu onemocnění. Vyvolávajícím patogenem je *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium intracellulare*. Gastrointestinální trakt bývá infikován cestou polknutého infikovaného sputa, hematogeně nebo lokálním šířením per continuitatem z infikovaných orgánů (1–2).

KAZUISTIKA

Osmapadesátiletý muž původem z jihovýchodní Asie byl přijat na interní oddělení naší nemocnice pro týdny trvající bolesti ve středním epigastriu, hubnutí, únavu, malátnost a další nespecifické příznaky. Anamnesticky byla známá pouze chronická hepatitida C. Při přijetí na prostém RDG

snímku břicha byly známky subileózního stavu s pneumatózou a mírnou distenzí tenkých kliček.

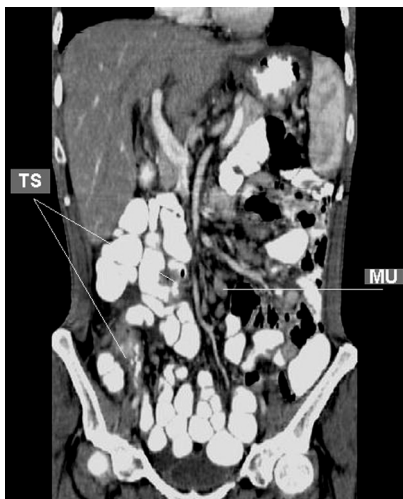
Laboratorní vyšetření odhalilo zvýšenou sedimentaci erytrocytů a zvýšené CRP při normální hladině leukocytů. Elevovány byly rovněž jaterní testy. *Gastroskopie* byla kompletně negativní. Na provedené *kolonoskopii* byl popsána infiltrace coecoascendens a terminálního ilea a bylo vysloveno podezření na Crohnovu chorobu. Proto byly odebrány vzorky k histologickému zpracování. *Histologický nález* byl však zcela neurčitý, charakteru chronických zánětlivých změn. K detailnímu posouzení orgánu dutiny břišní bylo indikováno *CT břicha*. Pacient před vyšetřením frakcionovaně pil jodovou kontrastní látku k přípravě gastrointestinálního traktu. Spirální CT vyšetření bylo provedeno nativně a postkontrastně v rozsahu od bránice po symfýzu po intravenózní aplikaci 80 ml neionické jodové kontrastní látky podané rychlostí 3 ml/s. Šíře vrstvy byla zvolena 5 mm s kolimací 0,75 mm. Postprocesingově byly zhotoveny koronární multiplanární rekonstrukce v koronární a sagitální rovině.



Obr. 1. Sagitální MPR rekonstrukce – rozsáhlá infiltrace coecoascendens („I“)



Obr. 3. Koronární MPR rekonstrukce
Písmenem „I“ jsou označeny úseky infiltrovaného tenkého i tlustého střeva, písmenem „U“ jsou označeny zvětšené infiltrované uzliny.



Obr. 2. Koronární MPR rekonstrukce
Jsou označeny úseky infiltrovaného tenkého střeva (TS), a infiltrované mezenterální uzliny (MU).



Obr. 4. Transverzální řez
Silná šipka označuje infiltrovanou stěnu base coeca. Trojice šipek označuje zvětšené infiltrované mezenterální uzliny.

CT vyšetření odhalilo několik úseků infiltrovaného střeva. Bylo postiženo tlusté i tenké střevo charakteru skip-lesions. Postižené úseky byly bez poruchy pasáže a bez prestenotické dilatace. Maximum infiltrace bylo nalezeno v coecoascendens a v terminálním ileu (obr. 1 a 2). Stěna coeca byla infiltrována na šíři až 20 mm s podíly vzduchu ve stěně střevní, které svědčily pro přítomnost hlubokých ulcerací. Okolní mezenterální tuk byl infiltrován. Nalezli jsme rovněž zvětšené mezenterální uzliny velikosti do 20 mm a zvětšené periportální i retroperitoneální uzliny (obr. 3 a 4). Uzliny se postkontrastně mírně sytily. V malé pánvi, mezi střevními kličkami a při dorzálním okraji jater byla nalezena volná tekutina. Parenchymové orgány dutiny byly bez signifikantního ložiskového postižení.

Také z CT vyšetření bylo vysloveno podezření na Crohnovu chorobu. V diferenciální diagnostice byla zvažována možnost maligního lymfomu, pro který však nesvědčily hodnoty laboratorních vyšetření. Byla zahájena léčba kortikoidy a enterální výživa. Pacient po odeznění akutních problémů požádal o propuštění a odcestoval do své vlasti, kde nastalo opětovné zhoršení jeho zdravotního stavu. Byl hospitalizován, byla provedena probatorní laparoskopie s odebráním uzlin, jejichž vyšetření prokázalo tuberkulózu. Byla zahájena léčba čtyřkombinací antituberkulotik. Po jejím ukončení se pacient vrátil do České republiky a je nyní dispenzarizován na spádovém plicní ambulanci pro tuberkulózu. V naší nemocnici na gastroenterologii se dále léčí s chronickou hepatitidou C.

DISKUZE

Abdominální tuberkulóza patří v rozvojových zemích k endemickým onemocněním, ale začíná se objevovat i ve vyspělých státech (3).

U abdominální tuberkulózy je nejčastěji postižené peritoneum (okolo 77 %). Přibližně v polovině případů pak jde o „vlhkou peritonitidu“ projevující se volným či ohraničeným denzním ascitem. Vyšší denzita ascitu je způsobena vysokým obsahem buněk a proteinů. U „suché“ formy postižení dochází k zesílení peritonea, mezenteria či omenta až pseudotumorózního charakteru. Mezenterální onemocnění je častým raným projevem onemocnění (3). V diferenciální diagnostice je třeba vzít v úvahu karcinomatózu peritonea, mesoteliom, pyogenní peritonitidu a maligní lymfom (3, 4).

Postižení uzlin se popisuje téměř v 50 % případů. Nejčastěji jsou postiženy mezenterální uzliny, peripankreatické a periportální uzliny. Retroperitoneální uzliny bývají relativně ušetřeny. Postižené uzliny mohou kalcifikovat. Kaseifikované uzliny mají hypodenzní centra a sytí se jimi periferní lem. V diferenciální diagnostice lymfadenopatie je nutné vzít v úvahu lymfom, metastatické postižení, Whippleovu chorobu a pyogenní infekci (1, 3, 4).

Gastrointestinální trakt může být tuberkulózu postižen v jakékoli části od ústní dutiny až po anus. Nejčastějším místem postižení je terminální ileum a caecum. Izolované postižení tlustého střeva, duodena a žaludku jsou vzácná.

Postižení gastrointestinálního traktu se vyskytuje ve formě ulcerózní, hyperplastické a stenózní. Výjimečné nejsou ani kombinace těchto forem. Mohou se objevit i píštěle do dalších částí gastrointestinálního traktu, do jiných orgánů (například do močového měchýře), popřípadě slepě končící píštěle. Klinické projevy onemocnění záleží na místě postižení, ale i na typu postižení. V diferenciální diagnostice je možné onemocnění zaměnit za Crohnovu chorobu, popřípadě jiné zánětlivé onemocnění například amebiázu, maligní lymfom či karcinom (1–4).

Izolované postižení viscerálních orgánů tuberkulózu je vzácné a mnohem častěji se je toto postižení součástí multifokálního či diseminovaného onemocnění. Nejčastěji bývají postižena játra a slezina, a to miliární formou tuberkulózy. Pankreatické postižení je extrémně vzácné a může být způsobeno penetrujícím tuberkulózním žaludečním vředem (3).

V našem případě jsme v hodnocení CT břicha podcenili přítomnost velkého množství zvětšených uzlin, které přesahovaly velikosti 10 mm a byly lokalizovány i v místě zcela netypických pro Crohnovu chorobu. Periportální a retroperitoneální lokalizace je pro Crohnovu chorobu netypická. Rovněž přítomnost ascitu není pro Crohnovu chorobu zcela obvyklá (1, 3, 4).

ZÁVĚR

Jelikož prevalence tuberkulózy celosvětově stoupá a v západních zemích se objevují již i vzácné formy extrapulmonální tuberkulózy, je třeba na ni myslet nejen v diferenciální diagnostice postižení dutiny břišní. Zvláštní pozornost vyžadují imunosuprimovaní pacienti a pacienti, kteří v předchorobí pobývali v zemích endemického výskytu tuberkulózy, nebo přímo z těchto zemí pocházejí.

Se zvyšující se migrací a globalizací si budeme muset i našich zeměpisných šířkách naučit diagnostikovat a léčit choroby, které nám byly dříve zcela neznámé.

Zkratky

- CT – počítačová tomografie
MPR – multiplanární rekonstrukce
WHO – Světová zdravotnická organizace
(World Health Organization)

LITERATURA

- Sood, R.:** Diagnosis of abdominal tuberculosis: Role of Imaging. *Journal Indian Academy of clinical medicine*, 2001, 2, s. 169-177.
- Sharma, M. P., Bhatia, V.:** Abdominal tuberculosis. *Indian J. Med. Res.*, 2004, 120, s. 305-315.
- Sinan, T., Sheikh, M., Ramadan, S. et al.:** CT features in abdominal tuberculosis: 20 years experience. *BMC Medical Imaging*, 2002, 2, s. 1471-1481.
- Furukawa, A., Saotome, T., Yamasaki, M. et al.:** Cross-sectional Imaging in Crohn Disease. *RadioGraphics*, 2004, 24, s. 689-702.

Výuka humanitních věd na lékařských fakultách v České republice

VII. sympozium lékařských fakult ČR Praha, 7. února 2007

V inspirujícím prostředí Faustova domu na Karlově náměstí v Praze proběhlo 7. února 2007 v pořadí již VII. sympozium věnované humanitním aspektům medicínského studia.

Sympozium bylo opět uspořádáno ve spolupráci Ústavu pro humanitní studia v lékařství 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Psychiatrické kliniky lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni. Jednání zahájil spectabilis děkan 1. lékařské fakulty UK v Praze prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA. Vedle vysokoškolských pedagogů z lékařských fakult České republiky, kteří se zabývají výukou humanitních předmětů (lékařská psychologie, psychotherapie, lékařská etika, filozofie medicíny a další), se do Akademického klubu Faustova domu dostavili v hojném počtu také postgraduální studenti – doktorandi, kteří na 1. LF UK studují program zaměřený na psychologii a psychopatologii.

O české medicíně je známo, že disponuje špičkovými pracovišti a odborná úroveň dalších je pro medicínské stránce celkem dobrá. Současně však je známo i to, že komunikace zdravotníků s pacienty – tedy její humanitní stránka v širším slova smyslu neodpovídá úrovni běžné ve vyspělejších zemích. Snahou pedagogů, kteří se humanitním předmětům věnují, je přispět k tomu, abychom se přiblížili vyspělým zemím i po této stránce. Limitujícím faktorem těchto snah však je to, že na humanitní předměty je během studia vyhrazen relativně malý počet vyučovacích hodin.

Sympozium mělo dvě témata: 1. Emoce (prožívání) a kognice (poznávání);

2. Výuka humanitních předmětů na lékařských fakultách v České republice.

Přednášky přibližují následující souhrny.

Emoce (prožívání) a kognice (poznávání)

Kognice, emoce a disociace

Bob P.

Ústav pro humanitní studia v lékařství a Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Disociace bývá již tradičně definována jako událost ve vědomí, která nezapadá do stávajících kognitivních schémat. Z tohoto hlediska je tento starý psychopatologický pojem v dobrém souladu se stávajícími představami o kognitivních mechanismech pozornosti, podle nichž je pozornost chápána jako „filtr“, který umožňuje proces „volby“ mezi potenciálními vědomými obsahy, čímž umožňuje výběr mezi podněty a přenos jednotlivých kognitivních událostí do vědomí. V případě vzniku kognitivního konfliktu řeší vyšší kortikální funkce zúčastněné v mechanismech pozornosti konfliktní situaci pravděpodobně tím, že umožní některému „vybranému“ relevantnímu podnětu převahu nad ostatními. Tyto procesy umožňují rozlišovat mezi vnitřními ději v soulasu s převládajícími kritérii pro

interpretaci zpracovávaných informací, a to především v oblastech ventrolaterálního prefrontálního kortexu, které dle stávajících poznatků hrají klíčovou roli ve filtrování irrelevantní informace a ve výběru mezi soutěžícími podněty, odpověďmi a asociacemi. Tento proces interference související s kognitivním konfliktem se odehrává především ve strukturách anteriorního cingulárního kortexu a vyvolává v oblastech centrální autonomní sítě odpovědi, které se projevují jak v sympatickém, tak v parasympatickém nervovém systému. Tyto procesy souvisejí psychofyziologicky měřitelnými parametry a jsou také úzce spojeny s emoční aktivací, která je svázána s kognitivními procesy. Kognitivní konflikt vedoucí k disociaci tak překonává hranici duševního a tělesného bytí.

Politická psyché

Šebek M.

Ústav lékařské etiky a humanitních základů medicíny 2. LF UK, Praha

Čím je psyché politická; racionální a iracionální (emocionální) v politickém životě, panství veřejné sféry (společenského rozumu) nad lidskými pudy, člověk jako subjekt nebo objekt politiky, význam moci pro emocionální saturaci,

kumulace agresivity a možnosti jejího zvládnutí, hlubinné pojetí liberalismu a konzervatismu. Psychoanalytik a psychoterapeut jako politický subjekt. Učitel jako politický subjekt.

Zvládání emocí v pomáhající profesi

Hájek K.

Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

Objeví-li se v pomáhajícím vztahu emoce, ať je výrazná a zjevná, nebo slabší a neuvědomovaná, pak je nutné s ní ve vzájemné komunikaci počítat. Když se objeví na straně profesionála, měl by umět emoci přijmout a porozumět významu svého prožívání. Pokud vzešla emoce z pomáhajícího vztahu (pacient svým chováním lékaře podráždil, lékař má o pacienta strach apod.), je dobré významy prožívání pacientovi nezraňujícím způsobem zprostředkovat. Jestliže emoce ve vztahu přicházejí z druhé strany (pacient má strach, je naštvaný, bezmocný apod.), profesionál ví, že je nutné je v komunikaci přijmout a druhému pomoci jeho emoci zvládnout, alespoň do té míry, aby mohli dále spolupracovat.

Takovéto dovednosti komunikace je možné cvičit pomocí introspekce. Emoce je velmi komplexní a dynamický stav. Při introspekci se rozpadá na děje pozorovatelné v těle – pocítování a v mysli – myšlení a představování. Významově spolu jevy mysli a těla souvisejí a v emoci se navzájem posilují, emoce nabývá na intenzitě. Introspekce na základě psychohygienické techniky focusing (E. T. Gendlin) dokáže emoci přijmout, získat od ní potřebný odstup a odhalit významy prožívání, které emoci rozběhly. Kognitivně jsou potom jednotlivé prožívané významy zpracovány v osobním vědění.

Význam kognitivní kultivace emocí

Vavrda V.

Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

Příspěvek vychází z kritického rozboru části Freudovy práce „Doporučení lékařům praktikujícím psychoanalýzu.“ Rozvíjí metaforu zrcadla v kontextu soudobého chápání fungování psychiky.

Metafora analytika jako zrcadla je často chápána jako esence unipersonalistického pojetí psychoanalýzy. Nabízí se však i poněkud odlišný přístup k interpretaci tohoto textu a metafory zrcadla.

Člověk (analytik) je zde chápán jako určitý stroj na identifikaci (zrcadlo) v parafrázi na metaforu Sternova pojetí

paměti jakožto stroje na anticipaci. Jedná se o cirkulární identifikace tak, jak je vymezuje J. Sandler. Odrazy v zrcadle/analytikovi však vyžadují další zpracování. Interpretace vzniklých odrazů spočívá v jejich kognitivním zpracování. Toto zpracování je tím, co stojí mezi emocemi a pocity v duchu dělení A. Damasia.

Nastíněný přístup se snaží o propracování a kultivaci konceptů empatie a protipřenosu a nabízí možnost pohledu na tyto fenomény jako kultivaci přístupné. Cílem je ukázat empatii jako dovednost a nikoli „umění.“

Výuka humanitních předmětů na lékařských fakultách v ČR Právní otázky v medicíně

Beran J.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Plzeň

Medicína je interdisciplinární oblastí. Mezi obory, které v tomto interdisciplinárním rámci nabývají v současné době na významu, patří právo. Lékaři se seznamují se změnami právních norem až ve své praxi a jejich právní povědomí je spíše nízké. Mají tendenci podceňovat například preciznost svých formulací v lékařských zprávách a řadu dalších situací. Naopak přeceňují váhu svého odborného názoru a mylně se domnívají, že v případě sporu snadno obstojí. Aby byli studenti pro svoji praxi lépe připraveni, byl na LF UK v Plzni v akademickém roce 2004/2005 zaveden ve 4. ročníku magisterského studia volitelný předmět Právní otázky v medicíně. Výuka je v letním semestru v rozsahu 12 hodin a probíhá formou přednášek. Za účast je udělen zápočet.

Absolvování předmětu má hodnotu 10 kreditů. Studenti se seznámí s následujícími tématy: odpovědnost při poskytování zdravotní péče, kvalifikovaný souhlas pacienta, povinná mlčenlivost, postup lege artis, zdravotnická dokumentace, škoda při poskytování zdravotní péče, odškodnění újmy na zdraví, povinnost zdravotníka hlásit trestný čin, lékař jako svědek, ochrana osobnosti lékaře. Studentům jsou doporučeny učební texty: Vondráček L., Kurzová H.: Zdravotnické právo. Pro praxi a posluchače lékařských fakult. Praha, Karolinum UK, 2002.

V akademickém roce 2004/2005 si předmět zapsalo 72 studentů, v následujícím to bylo 107 studentů, v současném akademickém roce to je 59 studentů LF UK v Plzni.

Klinická etika

Payne J.

Ústav pro humanitní studia v lékařství 1. LF UK, Praha

Výuka lékařské etiky na naší fakultě začala již v roce 1946. Prvním přednášejícím byl původně profesor farmakologie Bohuslav Bouček, avšak v roce 1952 byla výuka komunisty zrušena. Opětné zavedení tohoto předmětu se podařilo až po roce 1989. První rektor po revoluci prof. Radim Palouš zřídil ÚZV (Ústav základů vzdělanosti) při UK s tím, že na jednotlivých fakultách byly jeho pobočky. Vzápětí se ovšem ukázala nutnost vymezit humanitní obory v medicíně tak, aby jejich těžištěm byla etika. Etika se zpočátku přednášela

a diskutovala v seminářích pouze během 2. ročníku, avšak tento model měl řadu vad. Z těchto důvodů jsme po konzultacích s vedením fakulty i studenty přistoupili k tomu, že se předmět rozdělil do třech částí tak, že ve 2. ročníku jsou obecně filozofické přednášky, ve 3. ročníku jsou semináře s diskuzí o některých již spíše klinických otázkách a ve 4. ročníku je etická stáž. Tato stáž je dost unikátní model vzniklý v našem ústavu, přičemž dosavadní zkušenosti ukazují, že je úspěšný. Podrobnosti rozebírá příspěvek.

System psychosociální prevence pro studenty všeobecného lékařství

Králová J.

Ústav sociálního lékařství a zdravotní politiky LF UP, Olomouc

Projekt System psychosociální prevence pro studenty všeobecného lékařství uspěl v řízení v rámci 2. výzvy OPRLZ, opatření 3.3.2. Podpora terciálního vzdělávání, výzkumu a vývoje. Je financován Evropským sociálním fondem v letech 2006–2008. Vychází z opakovaného průzkumu zaměřeného na obavy, úzkosti a strachy studentů medicíny ve vztahu k nástupu do zaměstnání. Projekt poskytuje cílové skupině (studenti 4. a 5. ročníku) šanci osvojit si potřebné

znalosti a dovednosti, aby jim mohli úspěšněji čelit v profesním i soukromém životě. Nástrojem je modulový systém: *Jak prožít kvalitní život v roli lékaře* (rovina celospolečenská); *Životní styl jako sebeobrana* (rovina hodnotová); *Dobré vztahy – šance pro život* (rovina sociální opory); *Nebojme se komunikovat* (rovina profesní komunikace); *Lékař jako lék – umění naslouchat svým pacientům a jak se z toho nezbláznit* (rovina psychohygieny).

Perspektivy výuky Lékařské psychologie na LF MU v Brně

Bendová M., Bouček J.

Ústav psychologie LF MU, Brno

S ohledem na současný rozvoj společnosti vedený obecnou snahou po zlepšení mezilidských kontaktů a vztahů získává dle našeho pojetí i lékařská psychologie důležitou roli.

Lékařská psychologie totiž postupuje všemi medicínskými odvětvími a dá se říci, že má sjednocující, integrativní charakter.

Mezinárodní audity EU, sledující úroveň zdravotnictví v ČR, ukázaly mimo jiné, že v naší zemi je hodnocena dobře úroveň lékařské diagnostiky, technického vybavení zdravotnických zařízení i léčebné metody, značné rezervy však byly odhaleny v úrovni přístupu a jednání s pacienty ze strany zdravotníků. Tento fakt je nám nakonec znám z denní klinické praxe a vícekrát jsme na nutnost změny upozorňovali na odborném fóru.

Se založením Ústavu psychologie při LF MU v Brně a po zatímních 1,5letých zkušenostech podáváme návrh dalšího postupu ve výuce odvětví lékařské psychologie především při studiu všeobecné medicíny.

1. etapa: 2007, 2008 → rozšíření výuky LP ze stávajících 30 hodin povinné výuky v 7. eventuálně 8. semestru (1 semestr) studia všeobecného směru na 60 hodin, tedy výu-

ku ve 2 semestrech, z čehož by 30 hodin zaujímaly přednášky a semináře a 30 hodin praktická cvičení (způsoby rozhovorů, komunikace s různými druhy pacientů, ukázky jednotlivých psychoterapeutických metod a jejich nácvik atd.)

2. etapa: 2008, 2009 → výuka akreditace odvětví lékařské psychologie s návrhem na doplňkovou atestaci (jako je u psychiatrie např. alkoholologie, gerontologie, sexuologie atd.)

3. etapa: 2008–2011 → výuka zařazení výuky psychoterapie již od 2. ročníku studia všeobecného směru LF, pokračování v dalších 3 ročnících (tedy 2., 3., 4. a 5.) a dosažení určitého psychoterapeutického vzdělání (ve smyslu podpůrné psychoterapie např. integrativního charakteru). Předpoklad absolvování např. 260–300 hodin během studia, uzavření zkouškou s potvrzením možnosti lékařům poskytovat psychoterapii při léčbě svých pacientů a možnosti bodového ohodnocení výkonů.

Předpokladem je jednání s odbornými společnostmi – psychiatrickou, psychologickou, psychoterapeutickou i s pojišťovkami a dosažení určitého konsenzu.

Předpokládána je i spolupráce s Psychologickým ústavem Filozofické fakulty MU v Brně.

Z bohaté diskuze vyplynulo, že výuce humanitních předmětů na lékařských fakultách by měl být dán větší prostor, avšak ne za cenu pouhého nárůstu vyučovacích hodin, ale spíše na základě redukce počtu hodin vyhrazených zejména některým teoretickým předmětům. Jednalo by se o nepochybně nesnadný krok, neboť poznatků i zde přibývá. Zřejmě se nelze vyhnout tomu, aby se rozložení jednotlivých předmětů, které si můžeme představit jako jejich „portfolio“, přiblížilo současné podobě medi-

cíny, která vedle biologické složky má bezpochyby neméně významné složky další, k nimž patří například psychologická, sociologická, etická (filozofická), ekonomická a právní složka.

*doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
323 00 Plzeň, Alej svobody 80
e-mail: beran@fnplzen.cz*

ZPRÁVY

UPOZORNĚNÍ

**Dne 11. června 2007 v 15 hodin
se ve Velké aule Karolina koná oslava
145. výročí založení Spolku lékařů českých.
Jste srdečně zváni.**

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., prof. MUDr. František Kólběl, DrSc.

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ

Níže uvedené Pokyny pro autory se v některých bodech liší od pokynů dříve uveřejňovaných. Žádáme autory, aby pokynům a případně rukopisů věnovali zvýšenou pozornost.

Časopis lékařů českých zpoplatňuje publikaci článků s dedikací grantového či jinak finančně podporovaného výzkumu a vývoje z veřejných zdrojů. Cena jedné černobílé tiskové strany v časopisu je 1800 Kč včetně DPH a potřebnou částku lze čerpat z prostředků na tento výzkum.

Pokud si přeje autor článku uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod., zašle redakci spolu s rukopisem vyplněný formulář objednávky k publikaci práce. Formulář lze nalézt na domácí stránce Časopisu lékařů českých (). Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přílohy objednávky nebudou redakcí posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel./fax: 224 266 226, e-mail: nts@iol.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Časopis lékařů českých je vydáván Českou lékařskou společností J. Ev. Purkyně. Je časopisem interdisciplinárním. Tím se liší od úzce oborově profilovaných časopisů odborných společností. Je časopisem vědeckým publikujícím přehledové články a původní vědecké práce ze všech oborů medicíny. Přináší rovněž informace z jednání, sjezdů, recenze nejnovějších knih, kapitoly z dějin medicíny, osobní zprávy, kazuistiky, články o pre- i postgraduálním vzdělávání lékařů, odpovědi na odborné dotazy čtenářů aj.

Tyto Pokyny pro autory jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“ (3. revize, 1988, „Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ publikovanými v plném překladu v Čas. Lék. čes., 139, 2000, č. 1. s. 31.

OBCENÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

K publikaci v Časopisu lékařů českých může být přijat pouze rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopise. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Rukopisy zasílejte v originále a dvou kopiích. Na kopiích uveďte pouze název práce (bez jmen autorů a pracoviště). **K rukopisu přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text včetně příloh na CD nebo disketě 3,5" (Word 6.0/95 a vyšší verze, typ písma Times New Roman, velikost 12).** Pište po jedné straně kvalitního bílého nelesklého papíru formátu A4, minimálně 2,5 cm od obou okrajů, řádkování 1,5. Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte, text, který má být vysázen kurzívou, podtrhněte vlnkou. Jinak text graficky neupravujte!

Redakce netrvá na „Imprimatur“ vedoucího pracoviště; jeho udělení ponechává na zvyklostech pracoviště. **K originálu rukopisu přiložte prohlášení podepsané všemi uvedenými autory, že splňují požadavky autorství a že souhlasí s jeho uveřejněním v předkládaném znění.**

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

Při autorské korektuře není dovoleno měnit, eventuálně doplňovat text. Korekturu je nutné provést podle platných korektorských značek (ČSN 88 0410), a to nejlépe výraznou (barevnou) tužkou. **Korektury vracejte obratem, nejpozději však do 8 dnů od data odeslání z redakce.** Na pozdější autorské korektury nemůže být brán z časových důvodů zřetel.

Pro urychlení komunikace uvádějte prosím svojí e-mailovou adresu a telefonní číslo.

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

Výsledky chemických, fyzikálních i klinických vyšetření se uvádějí v jednotkách SI normy (Système international d'Unités). Hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

NÁZVY LÉČIV

U léčivých specialit je nutné vedle výrobního názvu uvést i generický název.

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpise a souhrnu zkratky nepoužívejte.** Seznam zkratek v abecedním pořádku s jejich vysvětlením se zařazuje mezi vlastní text a literaturu. V písemné podobě jej přikládejte na zvláštním listu.

TABULKY

Rozsáhlé tabulky, přeplněné daty, nebudou přijaty. Každá tabulka musí být na zvláštním listu, číslovaná arabskými číslicemi, s popisem, vysvětlivkami a symboly statistického hodnocení. Číslo tabulky musí být uvedeno na příslušném místě v textu.

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe 300 dip) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. Macek1.tif). Názvy mohou být maximálně osmimístné.

U mikrofotografií musí být uveden způsob barvení a zvětšení. Každou ilustraci označte na rubu jménem autora a počátkem názvu práce a označte horní okraj obrázku. Jménem autora a názvem práce označte i médium (disketu, CD ...). Legendy k ilustracím se píšou na zvláštní list s dvouřádkovou mezerou. **Autor je povinen zbavit dokumentaci osobních iniciál pacienta.**

Možnosti barevné reprodukce jsou v časopisu omezeny. Časopis přechází na systém úhrady barevných reprodukcí. V rukopisech předkládaných k publikaci je nutné přesně vyznačit, které obrázky mají být barevné, a připojit písemný souhlas s platbou. Je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. **Barevné strany bez ohledu na to, kolik obsahují barevných obrázků, si hradí autoři sami.** Obrazová dokumentace, která nebude mít tyto náležitosti, bude automaticky publikována černobíle.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tři až deset klíčových slov uveďte pod souhrnem/abstraktem. Užívejte termínů/hesel z Index Medicus (tezaurus MeSH).

LITERATURA

Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává. Nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních. **Citace jsou sestaveny v pořadí, v jakém se vyskytují v textu.** V textu citace vyznačte číslem v závorce, např. (1).

Vyhýbejte se odkazům na abstrakta; tzv. „nepublikovaná pozorování“ a „osobní informace“. Správnost odkazu (citace) by měla být ověřena. Při citacích upřednostňujte domácí autory a publikace před zahraničními.

Příklady citací monografické publikace (1), příspěvku v monografické publikaci (2), ve sborníku (3), článku v časopisu (4):

1. **Medková, Z., Kalousek, J., Jarčuška, P.:** Chlamydiové infekce. Praha, Triton, 2001, 111 s.
2. **Trunečka, P., Ryska, M., Bělina, F.:** Transplantace jater u dětí. In: Pozler, O. et al.: Trendy soudobé pediatrie. sv.1, Praha, Galén, 1999, s. 24-26.
3. **Dunovský, J.:** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JÚ, 2003, s. 5-15.

4. Saudek, F., Bouček, P., Adamec, M.: Transplantace pankreatu: komu a kdy? Čas. Lék. čes., 2001, 140, s. 195-199.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

Materiály (schémata, obrázky, grafy aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, příp. osobního sdělení. Písemné potvrzení o svolení přiložte k rukopisu.

ETICKÉ ASPEKTY

Je-li referováno o pokusech na lidech, přiložte čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místní etickou komisí. **Zásadně neuvádějte na ilustrujícím materiálu jména nebo iniciály nemocných nebo nemocniční či protokolová čísla.** U pokusů na zvířatech uveďte, zda byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální používání zvířat, nebo přiložte čestné prohlášení o souhlasu místní etické komise.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil.

Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují.

Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

Maximální rozsah 10 stran textu, tj. 2500 slov, 40 citací, 4 kusy libovolných ilustrací, pokud redakce nerozhodla jinak.

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

Maximální rozsah textu 10 stran, tj. 2500 slov, 6 tabulek, 40 citací, 4 ilustrace.

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

Maximální rozsah 8 stran, tj. 2000 slov, 30 citací, 4 ilustrace.

Komentáře

Maximální rozsah 4 strany, tj. 1000 slov, 5 citací.

Zprávy ze sjezdů a konferencí

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov; u světových sjezdů 3 strany, tj. 750 slov.

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov, 5 citací.

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany. Jubilea významných osobností (pouze 60, 70, 80, 90 let). Maximální rozsah 2,5 strany + fotografie.

Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

Aktuální téma, Přehledový článek, Farmakoterapie, Kazuistika, Speciální sdělení

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Souhrn: 2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov) bez vnitřního členění, zakončeno 3–10 klíčovými slovy.

Vlastní text. Seznam použitých zkratk. Literatura. Poděkování. Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Strukturovaný abstrakt:

2x (1x česky, 1x anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

Části abstraktu:

Východisko: 2–4 věty charakterizující stav problému, 2–3 věty udávající cíl práce.

Metody a výsledky: charakteristika sledované skupiny, použité metody. Nejvýznamnější výsledky, vyjádřené numericky s udáním statistické významnosti.

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

Vlastní text, metody, výsledky, diskuze. Seznam použitých zkratek. Literatura.

Celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

Pokud si autor přeje, aby jeho práce byla uveřejněna v anglické mutaci časopisu na internetu, dodá spolu s rukopisem v češtině také anglický překlad. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad neuveřejnit.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

- krátký, výstižný název práce,
- zkratka jména, příjmení autora/ů,
- úřední název pracoviště.

Vlastní text, celé jméno s tituly, adresa, fax a e-mail prvního autora.

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

Pod seznam použité literatury se uvádí informace o případné podpoře grantem (plný název agentury a číslo grantu), dále přesná adresa pracoviště i bydliště a rodné číslo prvního autora.

Každý rukopis je hodnocen redakcí a prochází zdvojeným recenzním řízením. Nepřijaté práce jsou na vyžádání vráceny zpravidla do 3 měsíců.

Redakce nepřijme práce:

- které neodpovídají uvedeným požadavkům,
- které byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
- jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,
- není-li v záměru redakce a posláním časopisu danou problematiku publikovat.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům

zasílejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

JULES JEAN BAPTISTE
VINCENT BORDET

(1870–1961)

Jules Jean Baptiste Vincent Bordet se narodil 13. června 1870 v městečku Soignies nedaleko Bruselu v rodině učitele. Středoškolské vzdělání získal v Athenée, bruselské Královské střední škole. Velmi ho zaujala chemie. Rodiče s obavami sledovali často výbušné pokusy, které syn prováděl v podkroví rodinného domku. Velkou úlevu přineslo jeho rozhodnutí studovat medicínu. Na bruselskou univerzitu se zapsal v šestnácti letech. Ve dvaadvaceti studium medicíny ukončil. V roce, v němž získal doktorát, publikoval v Análech Pasteurova ústavu práci o vlivu sériových pasáží na vakcinovaných zvířatech na chování mikroba. U Gamelejeva kmene *Vibrio mečnikov* se mu podařilo vyselektovat jedince rezistentní k fagocyty. Zájem o bakteriologii u Julese podnítil bratr Charles, který se v té době zabýval chemotaxí leukocytů.

Pozoruhodná publikace a stipendium belgické vlády Bordetovi umožnily vstup do Mečnikovovy laboratoře v Pasteurově ústavu v Paříži. Badatelský nástup mladého badatele byl oslňující. Již v roce 1895 popsal *in vitro* aktivitu sérové substance, která byla později Ehrlichem nazvána „komplement“. Titul klíčové imunologické práce uveřejněné v Análech Pasteurova ústavu (9: 462–505, 1895) zněl: „Leukocyty a baktericidní vlastnosti séra vakcinovaných hostitelů.“ Jádrem publikace bylo zjištění, že „baktericidní substance vakcinovaných zvířat se liší od preventivní substance (protilátky), která je obsažena v témže séru“. Fränkel a Sobernheim zjistili, že „preventivní substance při prodlouženém vystavení teplotě 70 °C neztrácí aktivitu: naproti tomu baktericidní substance je za těchto podmínek zničena.“

Jedním z pilířů „humoralistického“ pojetí imunity byl „Pfeifferův fenomén“: cholerová vibria vstříknutá do peritoneální dutiny vakcinovaných zvířat byla v tekutém prostředí usmrcována bez pohlcení fagocyty. Bordet ukázal, že tento fenomén lze též demonstrovat *in vitro*. Malé množství preventivního séra (protilátky) učinilo normální sérum (obsahující komplement) baktericidní. Baktericidii bylo možné testovat kultivací, anebo mikroskopickým průkazem rozpadu vibrí. V diskuzi k publikaci Bordet, oddaný člen Mečnikovovy laboratoře, se úzkostlivě snažil, aby se nedotkl přínosu fagocytární teorie. „Rozpad bakterií předsvědčuje, že vibria jsou vnímavá k hostite-

lově baktericidní substanci, která je přispěvkem leukocytů.“ Na Pfeifferovu adresu Bordet uvedl: „Vibria jsou měněna účinkem substancí vytvořených leukocyty za přítomnosti mikrobů: uvolňované substance difundují do mimobuněčné tekutiny.“ Svoji koncepci Bordet hájil i odvoláním na pokus, který provedl Mečnikov. Jemu se podařilo vyvolat „Pfeifferův fenomén“ *in vitro*, když „ke směsi preventivního séra (protilátky) a bakterií přidal leukocyty získané z peritoneální dutiny normálního morčete“. V neobyčejně pečlivé sérii pokusů Bordet sledoval účinek teploty jak na protilátky, tak na komplement. Prokázal, že v séru vakcinovaného zvířete je stejné množství baktericidní substance jako v normálním séru. Je pochopitelné, že při formulaci své koncepce všechny nálezy poměřoval učením Mečnikova. Schopnost tvořit baktericidní substanci nalézal především u leukocytů. Substance, která poutala pozornost řady mikrobiologů, byla Hansem Buchnerem pokřtěna jako „alexin“. Vžil se však velmi brzy především Ehrlichův „křest“, v němž byla substance nazvána komplement.

I Bordet patří do slavné galerie „lovců mikrobů“. V roce 1897 byl poslán do Tanzanie, aby se tam pokusil potírat dobytčí mor. Vypracoval pro prevenci onemocnění originální metodu, opírající se o účinek imunního séra. Po návratu ze zahraniční expedice studoval jev aglutinace červených krvinek normálním sérem jiného živočišného druhu. Zjistil mimo jiné, že aglutinaci bylo možné stupňovat užitím červených krvinek jako antigenu. Ve studii „Aglutinace a lýza červených krvinek sérem zvířat injikovaných defibrinovanou krví“ (Anály Pasteurova ústavu 12: 688–695, 1898) zjistil, že „normální koňské sérum může aglutinovat i cholerová vibria, *B. coli* a *B. typhi*“. Citoval nálezy Buchnerovy, podle nichž některá normální séra mohou „destruovat červené krvinky jiného druhu; zahřátí séra na 55 °C erytrocidní aktivitu ruší“. Poukázal na analogii mezi změnami, které vyvolá u cholerových vibrí cholerové sérum, a změnami, které způsobí u červených krvinek sérum heterologní.

Imunologii přetváří a prohlubuje rozvoj nových laboratorních metod. Názorným příkladem je dílo Bordetovo. Ve spolupráci se svým švagrem Octavem Gengou (Anály Pasteurova ústavu 15: 289–302, 1901) objevil, že „absorpce alexinu (komplementu) lze využít k průkazu přítomnosti „senzitivizující“ protilátky v antimikrobiálním séru.“ Důkaz byl proveden s koňským sérem obsahujícím antimorové „senzitivizátory“. Historická věta zněla: „Morové bakterie za

přítomnosti morového antiséra avidně fixují alexin a odstraňují jej ze roztoku.“ Objev fixace komplementu se stal jedním z úhelných kamenů sérologie.

Belgická provincie Brabant se v roce 1900 rozhodla vybudovat Ústav séroterapie a bakteriologie, který by zahrnul i protivzteklinové oddělení. Tříletná reprezentativní delegace odcestovala do Paříže a vyzvala třicetiletého Bordeta, aby nově budovaný ústav vedl. Bordet pozvání přijal a vrátil se v roce 1901 do Belgie. Byl v té době dva roky ženatý s Marthe Levoy a právě se stal otcem dcery. Později se ještě narodila druhá dcera a syn. Personálně skromně vybavený ústav byl dokončen v roce 1905, již v roce 1903 mu bylo se souhlasem madame Pasteur uděleno privilegium nést název Pasteurův ústav. V roce 1907 byl Bordet ustanoven profesorem bakteriologie na „Svobodné univerzitě Bruselu“. Badatelská dráha „lovce mikrobů“ pokračovala i na novém pracovišti. V roce 1906 objevili Bordet a Gengou původce černého kašle a vypracovali spolehlivou kultivační metodu jeho záchytu na „kašlavých plotnách“. Studovali i farmakologický účinek nově objeveného mikroba, později nazvaného bordetella, na epitel dýchacích cest.

V období první světové války, kdy byl chod ústavu značně omezen, napsal Bordet rozsáhlé směrové dílo „Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses“. Po válce zasáhl do bádání o biologii bakteriofágů a přispěl ke studiu lyzogenie. V roce 1920 cestoval po Spojených státech amerických, aby tam získal finanční prostředky pro válkou zdevastovanou bruselskou univerzitu. Během americké cesty se dověděl, že byl poctěn Nobelovou cenou (1919) za „objevy souvisící s imunitou“. Slavnostní akt se konal 10. prosince 1920. Bordet přítomen nebyl, prezentační řeč přednesl profesor A. Pettersson, člen „Royal Caroline Institute“.

Bordet zasahoval řadu let do směřování světové mikrobiologie. Jako nejvýraznější osobnost byl prezidentem prvního mezinárodního kongresu mikrobiologie, který se konal v Paříži v roce 1930. Řadu let byl členem vědecké rady pařížského Pasteurova ústavu, Belgické lékařské akademie, Belgické královské akademie, Královské společnosti v Londýně a v Edinburghu, Lékařské akademie v Paříži a Národní akademie věd ve Spojených státech amerických. I jeho vlast jej zahrnuje nejvyššími poctami: Velkou řádovou stuhou belgické koruny (1930), Velkou řádovou stuhou Leopoldovou (1937) a Velkým křížem Čestné legie (1938).

Za druhé světové války předal sedmdesátiletý Bordet vedení bruselského Pasteurova ústavu synu Paulovi, který se stal otcovým nástupcem i na bruselské univerzitě. Zesláblý zrak Bordeta přinutil opustit laboratoř, velmi tvořivě se však nadále účastnil všeho dění jako konzultant. K oslavě jeho osmdesátých narozenin se na Svobodné univerzitě Bruselu sjeli nejvýznamnější představitelé světové mikrobiologie. Zemřel mentálně čilý ve věku jedenadevadesátilet 6. dubna 1961.

Bordetův přístup k „řešení problému imunity“ byl ve 20. letech minulého stole-

ti ostražitě a často i nevaživě sledován stoupenci „stále živého ducha učení Rudolfa Virchowa“. Fritz Michael Lehman v monografii s výmluvným podtitulem „Fyziologie, psychologie a sociologie buňky“ bránil proti „humoralistům“ „virchowovskou teorii imunity, která důsledně vychází ze změny stavu buněk při zánětlivém onemocnění“. Podivoval se podobně jako Sahli, „proč se Bordet opírající se o ohromné detailní vědění nepokusil osvětlit vznik a tvorbu protilátek a spokojil se s náznakem, že specifická protilátka je mystériem“.

U nás se Bordetovým dílem hlouběji zabýval profesor Jan Kabelík v originální monografii „Nauka o sérových protilátkách“ (1939). V přehledu „hypotéz tvorby protilátek“ rozvíjí bordetovskou představu, že „všechny imunitní reakce se odehrávají v biokoloidech a musí pro ně platit zákony koloidní“. V zápětí však kriticky dodává, že „jen koloidními a fyzikálně chemickými silami nelze vyložit specifickou imunitních dějů“.

prof. MUDr. Ctirad John, DrSc.
120 00 Praha 2, Trojanova 3

KOMPLEMENT – STAROBYLÝ PILÍŘ IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Ještě v roce 1971 přiznával G. J. V. Nossal na 1. světovém imunologickém kongresu ve Washingtonu, že „otázka přirozené rezistence je věnována jen nepatrná pozornost“. Ve sborníku z tohoto kongresu, který má 1554 stran, skutečně výrazně převažují kapitoly, věnované různým aspektům imunity adaptivní. Jistou výjimkou byl komplement. Pozornost však byla zaměřena na jeho biochemii, ultrastrukturu, genetický polymorfismus, a to především v souvislosti s jeho úlohou v efektorových mechanismech protilátkové imunity. Kdybychom měli říci, co vyčnívá v imunologii současné, pak to bude problematika vrozené imunity. V centru zájmu jsou její buněčné složky – profesionální fagocyty, buňky NK, dendritické buňky – způsoby, jak rozpoznávají a reagují na nepatřičné struktury, jež porušují integritu a identitu organismu. Poněkud mimo září reflektorů výzkumných pracovišť zůstává fylogeneticky prastarý komplementový systém. Jeho odkrytí je spjato s nositelem Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu udělené v roce 1919 – J. J. B. V. Bordetem.

Prof. John píše, že „imunologii přetváří a prohlubuje rozvoj nových laboratorních metod“. Nejsou to však pouze studie komplementu a jeho reakcí, kterými se J. Bordet zapsal do historie imunologie. Bordet přišel s hypotézou, jejíž platnost se potvrdila, že reakce mezi antigenem a protilátkou je dvoustupeňová: První stupeň je specifický, druhý je ovlivněn nespecifickými faktory a může se projevit jako aglutinace, precipitace, vazba komplementu nebo lýza. S tím souvisí Bordetovo zjištění, komplement, na rozdíl od protilátek, je inaktivován po dlouhém uchování séra nebo po zahřátí na 56 °C. Dalším jeho důležitým objevem bylo, že erythrocyty indukují tvorbu protilátek u jiných druhů zvířat, které v přítomnosti komplementu tyto erythrocyty lyzují.

Bordetovy experimenty také dokázaly, že k analogické tvorbě protilátek jako po imunizaci bakteriemi dochází i při použití buněk živočišných. Velkým metodickým přínosem bylo pak nahrazení bakterií erythrocyty pro studium účinku protilátek a komplementu. Na základě studií o imunologické hemolýze a bakteriolýze popsal Bordet s Gengouem v roce 1901 princip komplementfixačního testu. Ten byl východiskem pro nejnámější a nejdůležitější sérologický test k diagnostice lues (Wassermann, Neisser, Bruck, 1906). Spolu se svým žákem, finským badatelem Strengem, Bordet popsal fenomén konglutinace, jehož analýza přispěla o padesát let později k identifikaci proteinů regulujících komplement (konkrétně faktoru I). Později bylo zjištěno, že některé tzv. imunní konglutininy jsou autoprottilátky namířené proti C3b a že se uplatňují u chorob ledvin, například při membránoproliferativní glomerulonefritidě a parciální lipodystrofií.

Komplementová sága se odvíjí tak jako celá historie imunity – z perspektivy infekčních chorob. Na počátku je publikace Hanse Buchnera z roku 1889 (Ueber die bakterientödtende Wirkung des zellfreien Blutserums, Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde), který nazval bakteriolýtický princip v séru „alexin“ (bezejmenný). Další sledování tohoto principu bylo vázáno na specifickou imunitu, (Pfeifferův fenomén s *Vibrio cholerae*), Ehrlich ho posuzoval jen jako doplněk protilátek a označil proto „komplement“. Bordet však již tehdy vyslovil názor, že baktericidní substance v normálních sérech (bez protilátek) je totožná s komplementem, což můžeme považovat za první upozornění na dnešní „alternativní cestu“ aktivace komplementového systému. Bordet přispěl rovněž k objasnění podstaty anafylaxe. Zjistil, že morčecí sérum inkubované *in vitro* s agarem nebo inulinem injikované morčeti způsobí vznik anafylaktického šoku. Odvodil, že anafylatoxin se tvoří z komplementu.

Komplementový systém patří k fyloge-

neticky nejstarším humorálním faktorům, které spoluvytvářejí imunitní systém. Odhaduje se, že se objevil již před 600–700 miliony lety. Patří, spolu se systémem koagulačním a kininovým, k systémům aktivacím. Je tvořen více než 30 proteiny v plazmě a v buněčných membránách. V plazmě přesahuje jeho koncentrace 3 g/l a tvoří přibližně 15 % globulinové frakce. Jeho složky jsou přítomny v plazmě a v tkáních ve stavu proenzymů kaskádově aktivovatelných a na jeho biologické aktivitě se podílí solubilní i na buněčnou membránu vázané inhibitory a receptory. Komplementový systém je považován především za klíčovou součást vrozené imunity: Rozpoznává patogenní mikroorganismy, smrti je přímo i nepřímo, podílí se při iniciaci, regulaci i v efektorové fázi zánětlivé reakce. Poznání nepatřičných molekulárních signatur a signálů ohrožení vede k aktivaci komplementového systému několika drahami – alternativní (bez účasti protilátek, přímou aktivací C3-složky), lektinovou (rovněž bez protilátek, s účastí lektinu vázajícího manózu – MBL – reagujícího s polysacharidy mikroorganismů, ale i alterovaných buněk a aktivujícího prostřednictvím serinových proteináz komplementu od C4 a C2) a konečně tzv. klasickou (kdy dochází k aktivaci protilátkou vázanou v imunokomplexu od složky C1).

Fyziologický význam aktivace komplementového systému spočívá především v obraně proti infekčním agens (mikrobicidní účinek, chemotaxe a aktivace leukocytů, opsonizace), v odstraňování nepotřebných, přebytečných a odpadových struktur, např. apoptotických buněk a imunokomplexů). Prakticky významná je rezistence nádorových buněk na komplement, která brání účinné imunoterapii protinádorovými protilátkami, jejichž účinnost je podmíněna aktivací komplementu.

Komplementový systém se však uplatňuje i v imunitě adaptivní při tvorbě protilátek, činnosti lymfocytů T a ustavování imunologické paměti. V centru pozornosti jsou

komplementový fragment C3d, komplex CD19/CR2/TAPA-1 v membráně lymfocytů B a folikulární dendritické buňky s iccozomy obsahujícími antigenní fragmenty. Nové poznatky mají význam i praktický, zejména ve vakcinologii: Fragment C3d zvyšuje imunogenost antigenů při klasické imunizaci až 100x a může být využit i při přípravě DNA-vakcín. Lze očekávat, že další analýza interakcí mezi antigenem, C3d a CR2 přinese nový pohled i na autoimunitní reaktivitu.

Zcela novou oblastí výzkumu je interakce mezi komplementovým systémem a lymfocyty T. Aktivace komplementu vedoucí k tvorbě biologicky aktivních fragmentů ovlivňuje interakci antigenu s buňkami předkládajícími antigen (C3b) i maturaci těchto buněk (C3a, C5a). Membránový kofaktorový protein (CD46) indukuje diferenciaci regulačních lymfocytů T. Inhibice C3 nebo C4 vede k delšímu přežívání kožních aloštěpů a k redukci ischemicko-reperfučního poškození. Změny v membránových proteinech regulujících komplement ovlivňují charakter experimentální auto-

imunitní encefalomyelitidy i kontaktní přecitlivělosti. Ukazuje se, že komplement moduluje reakci lymfocytů T v průběhu imunitní odpovědi. Působí jak přímo na lymfocyt T, tak nepřímo, především prostřednictvím buněk předkládajících antigen.

Komplementový systém má také funkce morfogenetickou, uplatňuje se při regeneraci a reparaci tkání, jeho významná úloha byla prokázána i při reprodukčním procesu.

Pro klinickou medicínu je zvlášť pozoruhodná neregulovaná prozánětlivá reakce komplementového systému – při systémové zánětlivé reakci, při reperfučním poškození tkání, zejména myokardu, při paroxysmální noční hemoglobinurii, při autoimunitních, ale i alergických chorobách a ateroskleróze. Terapeutické využití slibují výsledky výzkumů s monoklonálními protilátkami namířenými proti fragmentu C5 (humanizované monoklonální protilátky Pexelizumab a Eculizumab) se solubilním receptorem CR-1 a s inhibitorem C1-esterázy (C1-INH).

Když sledujeme výsledky výzkumu v oblasti komplementového systému od

časů jeho objevitele, J. Bordeta, vidíme, že v centru pozornosti byla velmi dlouho především imunochemická analýza. I když bylo v této oblasti dosaženo mimořádných výsledků, není tento směr ukončen, zvláště když uvážíme možnosti moderních molekulárně–genetických metod a přístup z hlediska biologie systémů. Pro lékaře je přitažlivý zejména jeho podíl na patologických procesech, kterému je možno zabránit nebo ho aspoň zmírnit. Za těch uplynulých sto let od objevu komplementu se zformovala „komplementologie“. „Komplementologové“ nás přesvědčují, že komplementový systém není pouze starodávným doplňkem protilátek, ale nezbytnou a nenahraditelnou součástí fyziologicky plnohodnotného imunitního systému, a že jeho poruchy a nežádoucí účinky lze napravit.

*prof. MUDr. Jindřich Lokaj, CSc.
Ústav klinické imunologie
a alergologie LF MU
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: jindrich.lokaj@fnusa.cz*



*Kdo chce jíst jádro,
musí rozkousnout skořápku.*

TITUS MACCIUS PLAUTUS