

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 144
2005, č. 4, s. 217–292
CLC EAL 144 (4)
217–292 (2005)

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

ROČNÍK 144 / 2005, č. 4

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Přehledové články

Veiser T., Laurent G., Wolf J.-E.: Syndrom Brugada 219
Lukl J.: Srdeční arytmie. Diagnostické a terapeutické rozhodování 224
Bytešník J.: Indikace k elektrofyziologickému vyšetření v praxi 228
Vojáček J., Hlubocký J., Burkert J., Telekeš P., Špatenka J., Pavel P.: Ischemická mitrální regurgitace. Klinické review s důrazem na chirurgickou léčbu 233
Fait T., Nouzová K., Sýkorová P., Fanta M., Vrablík M., Skřenková J.: Přínosy a rizika moderní kombinované hormonální antikoncepce 238
Polívková Z.: Imprinting genů a lidské patologie 245
Komentář Brdička R. 250
Česková E.: Deprese u kardiálních, neurologických a onkologických onemocnění 252
Nováčková M., Vlk R., Horčíčka L.: Infekce dolních močových cest v urogynekologii 258

Původní práce

Malina L., Mottl V., Michalíková H.: Je tamoxifen porfyrinogenní? 262
Komentář Vítek L. 265

Cinek O., Šumník Z., Vavřínek J.: Dětský diabetes mellitus v České republice: stále více a čím dál dříve 266
Komentář Lebl J. 271
Slanař O., Urban M., Perlík F.: Infračervená pupilometrie pomocí digitální fotografie 273
Komentář Diblík P. 276
Housová J., Křížová J., Anderlová K., Papežová H., Haluzík M.: Sérové koncentrace adiponektinu u pacientek s restriktivním a purgativním podtypem mentální anorexie 278

Kazuistika

Vlček K., Šenholdová Z., Pelclová D., Žák J., Surovcová H.: Těžká otrava olovem po požití broků 282

Dějiny lékařství

Černý K.: Historicko-medicínská výročí v roce 2005 285

Osobní zprávy 288

Zpravy 291

Knihy 223

Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty

Hlaváčková L.: Jiří Procháska (Georg Prochaska) 292

CONTENTS

(No. 4, 14th April 2005) Journal of Czech Physicians

Review Articles

Veiser T., Laurent G., Wolf J.-E.: Brugada Syndrome 219
Lukl J.: Cardiac Arrhythmias. Diagnostic and Therapeutic Decision-taking 224
Bytešník J.: Indications to Electrophysiologic Examination in Clinical Praxis 228
Vojáček J., Hlubocký J., Burkert J., Telekeš P., Špatenka J., Pavel P.: Ischemic Mitral Regurgitation. Clinical Review Emphasizing the Surgical Treatment 233
Fait T., Nouzová K., Sýkorová P., Fanta M., Vrablík M., Skřenková J.: Benefits and Risk of the Modern Combined Hormonal Contraception 238
Polívková Z.: Genomic Imprinting and Human Pathology 245
Komentář Brdička R. 250
Česková E.: Depressive Disorder in Cardiovascular, Neurological and Oncologic Diseases 252
Nováčková M., Vlk R., Horčíčka L.: Lower Urinary Tract Infections in Urogynaecology 258

Original Articles

Malina L., Mottl V., Michalíková H.: Is Tamoxifene Porphyrinogenic? 262
Komentář Vítek L. 265

Cinek O., Šumník Z., Vavřínek J.: Childhood Diabetes in the Czech Republic: A Steady Increase in Incidence 266
Commentary Lebl J. 271
Slanař O., Urban M., Perlík F.: Infrared Pupilometry Measured by Digital Photography 273
Commentary Diblík P. 276
Housová J., Křížová J., Anderlová K., Papežová H., Haluzík M.: Serum Concentrations of Adiponectin in Patients with Restrictive and Purgative Subtype of Mental Anorexia 278

Case Reports

Vlček K., Šenholdová Z., Pelclová D., Žák J., Surovcová H.: Severe Lead Intoxication after Ingestion of Lead Shots 282

History of Medicine

Černý K.: Anniversaries in the History of Medicine for the Year 2005 285

Personal News 288

News 291

Books 223

The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty

Hlaváčková L.: Jiří Procháska (Georg Prochaska) 292

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2005

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

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

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

Rukopisy zasílejte na adresu doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc., IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2.
 Rukopis předán do výroby dne 4. 2. 2005. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČLS JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s.r.o., U Kněžské louky 53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 956, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Syndrom Brugada

Veiser T., ¹Laurent G., ¹Wolf J.-E.

IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

¹Kardiocentrum CHU, Dijon, Francie

SOUHRN

Brugada syndrom je příčinou 4–12 % všech případů náhlé smrti. U nemocných bez organického srdečního onemocnění se toto číslo pohybuje kolem 20 %. Jde o relativně nově popsáný klinický syndrom, který se manifestuje recidivujícími synkopami a/nebo náhlou smrtí u dosud zcela zdravých lidí, jejichž srdce je strukturálně nezměněno. Postižení jsou převážně muži (6:1 až 8:1) v produktivním věku s maximem mezi 35–45 lety. Endemicky se Brugada syndrom vyskytuje v jihovýchodní Asii a v Japonsku. Incidence v Evropě není přesně známa, pravděpodobně se pohybuje kolem 5–66 na 10 000 obyvatel. Náhlá smrt je vyvolána polymorfní komorovou tachykardií s následnou degenerací do fibrilace komor. Klidové EKG u většiny postižených je charakteristické svou typickou elevací ST úseků v pravých prekordiálních svodech, u jiných lze typický EKG obraz vyvolat diagnostickými testy i.v. Syndrom je dědičný, s autozomálně dominantním přenosem s inkompletní penetrací. Asi ve 30 % je postižený gen SCN5A na 3. chromozómu, který kóduje α -podjednotku sodíkového kanálu. Dosud známá antiarytmika jsou neúčinná a jedinou terapií zůstává implantace kardioverter-defibrilátoru.

Klíčová slova: Brugada syndrom, synkopa, náhlá smrt, komorová tachykardie, idiopatická fibrilace komor.

SUMMARY

Veiser T., Laurent G., Wolf J.-E.: Brugada Syndrome

Brugada syndrome is believed to be responsible for 4 to 12 % of all sudden deaths and for 20 % of deaths in patients with structurally normal hearts. As a distinct clinical entity with a high risk of sudden cardiac death it was first described in 1992. The syndrome characterized by ST segment elevation in right precordial leads V1 to V3 unrelated to ischemia and by electrolyte disturbance without obvious structural heart disease. The clinical findings are based on ECG and syncope or sudden death. The arrhythmia leading to sudden death is a rapid polymorphic ventricular tachycardia. The electrocardiographic signature of the syndrome is dynamic and often concealed, but can be unmasked by potent sodium channel blockers such as flecainide, ajmaline. The Brugada syndrome is a familial disease displaying an autosomal dominant mode of transmission with incomplete penetration and with incidence ranging between 5 and 66 per 10,000. The syndrome has been linked to mutations in SCN5A, the gene encoding for the α subunit of the sodium channel. Implantation of an automatic cardioverter-defibrillator is the only currently proven effective therapy.

Key words: Brugada syndrome, syncope, sudden death, ventricular tachycardia, idiopathic ventricular fibrillation. Ve.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 219–223.

DEFINICE

EKG obraz s charakteristickou elevací ST úseků v pravých prekordiálních svodech napodobující akutní ischemii přední stěny myokardu byl popsán již v roce 1953 (1). Klinický syndrom charakterizovaný typickým ekg obrazem a vysokým rizikem náhlé srdeční smrti byl definován až v roce 1992, a to dvěma španělskými lékaři – bratry Brugadovými (2). Odtud tedy název syndrom Brugada (SyB). Jde tedy o relativně nový klinický syndrom, který se projevuje recidivujícími synkopami a/nebo náhlou smrtí u pacientů se strukturálně normálním srdcem. Je odpovědný přibližně za 4–12 % všech případů náhlé smrti (3). U nemocných bez organického srdečního onemocnění se toto číslo pohybuje kolem 20 % (4). Náhlá smrt je způsobena polymorfní komorovou tachykardií a následnou fibrilací komor u dosud zcela zdravých lidí v produktivním věku.

INCIDENCE

Postižení jsou převážně muži (6:1 až 8:1) v produktivním věku s maximem mezi 35–45 lety, SyB byl ale popsán také u 2leté holčičky (2). Endemicky se vyskytuje v jihovýchodní Asii a v Japonsku (3). Incidence v Evropě není přesně známa, pravděpodobně se pohybuje kolem 5–66 na 10 000 obyvatel (5).

ETIOLOGIE

Syndrom je dědičný, s autozomálně dominantním přenosem, s inkompletní penetrací. Asi ve 30 % je postižený gen SCN5A na 3. chromozómu, který kóduje α -podjednotku sodíkového kanálu (6).



Obr. 1. Kupolovitý typ („coved“)



Obr. 2. Sedlovitý typ I (saddle back I)



Obr. 3. Sedlovitý typ II (saddle back II)

PATOFYZIOLOGIE

Přesný mechanismus vzniku polymorfních komorových tachykardií není známý, existují však četné hypotézy. Poslední z nich (7–9) předpokládá vznik transmurálního gradientu mezi epikardem a endokardem pravé komory.

K pochopení patofyziologického podkladu je však nutné znát některé elektrofyziologické zákonitosti:

– Výsledný tvar tzv. plató akčního potenciálu spadající časově na konec depolarizace (fáze 0) a na začátek repolarizace (fáze 1) je tvořen součtem 3 iontových kanálů (I_{Na} , I_{to} , I_{Ca}). Jakákoliv změna kteréhokoliv kanálu vede k změně tvaru plató.

– Již fyziologicky v epikardiálních myocytech pravé komory se nacházejí ostrůvky myokardu s větší koncentrací draslíkových I_{to} (transient outward) kanálů (3), hustota I_{to} kanálu se navíc mění v průběhu života a s přibývajícím roky se jejich hustota zvyšuje (3). Tvar akčního potenciálu (AP) epikardiálních a endokardiálně uložených myocytů PK je zcela rozdílný a je tedy vytvořen předpoklad ke vzniku transmurálního gradientu.

– Při nefunkčnosti rychlých Na kanálů dochází k relativnímu přebytku I_{to} kanálů. Uvedené změny vedou ke zvýraznění akčního potenciálu (AP) epikardiálních buněk, repolarizace myocytů v epikardu časově předchází repolarizaci myocytů v endokardu. Vzniklý časový posun se manifestuje na ekg elevací bodu J a ST úseku (sedlovitá elevace ST). Další akcentace akčního potenciálu (pravděpodobně důsledek spouštěcích – trigger mechanismů) vede k dalšímu prodloužení subepikardiálního AP, elevovaný ST úsek se mění až ke tvaru kupoly (coved). Vznikají tak ostrůvky myokardu, které se nacházejí v různých fází akčního potenciálu. Uvedená intramurální disperze repolarizace může být zodpovědná za lokální reexcitaci a za vznik re-entry (tzv. fáze 2 re-entry) a přicházející extrasystola může spustit komorovou tachykardii.

ANAMNÉZA

Je nezbytné zdůraznit význam rodinné anamnézy, která vedle typického ekg a symptomů doplňuje triádu SyB.

KLINICKÉ SYMPTOMY

SyB se projevuje recidivujícími synkopy a náhlou srdeční smrtí. Záchvaty přicházejí bez varovných příznaků, většinou ve spánku u dosud zcela zdravých lidí, bez strukturálního poškození srdce. Náhlá smrt je způsobena polymorfní komorovou tachykardií a následnou fibrilací komor. Přibližně 22 % pacientů s EKG typem Brugada má v anamnéze synkopy (10).

Spouštěcí – trigger mechanismy: kromě blokátorů Na kanálů se SyB demaskuje při vysokých horečkách, obecně při převaze parasympatiku (během spánku), dále při požití vagotonik, beta-blokátorů, tricyklických antidepresiv a první generace antihistaminik (dimenhydrinát) a kokainu (4).

EKG OBRAZ

SyB je charakterizovaný typickým ekg obrazem: kompletním nebo inkompletním blokem pravého raménka Tawarova ve V1 až V3 a nejméně 2 mm elevací ST úseku minimálně ve dvou (!) z výše uvedených svodů. Přibližně v 50 % případů se nejedná o „pravý“ blok pravého raménka (chybí hluboká vlna S ve laterálních svodech) a obraz falešného pravého bloku je pravděpodobně odrazem iontových nepochopitelných mezi epikardem a endokardem pravé komory (3). Patologické změny ST úseku v pravých prekordiálních svodech, lehce rozlišitelné na 12svodovém ekg jsou hlavním diagnostickým vodítkem. Rozoznáváme tři, tvarově rozdílné změny ST úseku v pravých prekordiálních svodech (V1–3).

U všech typů jde o minimálně 2 mm elevací ST úseku (měřeno 80 msec za bodem „J“), podle některých autorů se připouští u třetího typu 1 mm elevace ST (tab. 1).

První typ: Kupolovitý (v anglosaské literatuře – „coved“) (obr. 1) je charakterizovaný minimálně 2 mm elevací ST úseku klesající ve tvaru střížky, na kterou nasedá vždy negativní (!) vlna T.

Druhý typ: Sedlovitý I. (v anglosaské literatuře – „saddle back“) (obr. 2), elevace ST úseku má tvar sedla, terminální část ST úseku zůstává minimálně 1 mm nad izoelektrickou linií, vlna T je bifázická nebo pozitivní.

Třetí typ: Sedlovitý II. (v anglosaské literatuře – „saddle-back“) (obr. 3), elevace ST úseku má také tvar sedla, terminální část ST úseku je ale v izoelektrické linii nebo zůstává maximálně 1 mm nad ní, vlna T je vždy pozitivní (tab. 1).

První typ elevace ST úseku je specifický pro SyB, při přítomnosti druhého a třetího typu se doporučuje provést diagnostický i.v. test (viz dále).

Tab. 1. Klasifikace ST elevací ve V1 a V3

	1. typ	2. typ	3. typ
výška /amplituda/ bodu J	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 1–2 mm
T vlna	negativní	pozitivní nebo bifázická	pozitivní
konfigurace ST	konvexní	sedlovitý	sedlovitý
terminální část ST úseku	klesající	elevace ≥1 mm	elevace ≥1 mm

EKG po KPCR. Patologické elevace ST úseku zaznamenány v prvních hodinách po kardiopulmonální resuscitaci nebo těsně po defibrilaci jsou nespecifické a nemohou být podkladem k diagnostice SyB (5).

QT interval. V převážně většině případů není prodloužený.

Diagnostický i.v. test. Za nevhodnou lze považovat skutečnost, že změny ST úseků na EKG jsou dynamické, u jednoho postiženého se mohou vyskytovat všechny typy nebo ekg dokonce může být zcela normální (5). Intravenózní podání antiarytmik skupiny Ic (blokátory sodíkových kanálů, především ajmalin a flecainid) může potvrdit podezření na SyB (5, 11, 12). Podkladem syndromu je totiž geneticky změněný – částečně nebo úplně nefunkční Na kanál. Podáním ajmalinu nebo flecainidu i.v. při kontinuálním monitorování ekg lze zvýraznit tuto poruchu a lze tak demaskovat SyB. Během testu dochází ke zvýraznění elevací ST úseku nebo sedlovitý typ elevací se mění na kupolovitý, případně dochází k rozšíření QRS komplexů. Pozitivní diagnostický test je indikací k programované stimulaci komor.

Onemocnění se dokonce může manifestovat až po podání blokátorů Na kanálů v rámci pravidelné antiarytmické léčby (např. stále častější používání p.o. flecainidu při léčbě prevence perzistující fibrilace síní) (13).

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA SYNDROMU BRUGADA (I+II) (7)

I. přítomnost I. typu elevace ST úseku – kupolovitý typ („coved“) minimálně ve dvou svodech ze svodů V1,2,3 na klidovém ekg nebo během diagnostického i.v. testu antiarytmiky skupiny Ic – (blokátory Na kanálů) především ajmalinu a flecainidu (14)

II. + jedno z následujících kritérií:

- zdokumentovaná fibrilace komor;
- dokumentovaná, spontánně ukončená komorová tachykardie (Holter);
- rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti – první generace – <45 let nebo zcela nejasné okolnosti úmrtí v rodině (např. nejasné auto-nehody);
- kupolovitý tvar elevací ST úseku u rodinných příslušníků na klidovém ekg nebo zaznamenaný během diagnostického i.v. testu;
- synkopa nebo noční agonální respirace.

Pouhá přítomnost elevací ST úseku typu I (kupolovitý tvar) bez klinických symptomů nebo výskyt při negativní rodinné anamnéze nesplňuje definici SyB a nazývá se „idiopatické EKG typu Brugada“.

Postup u symptomatického pacienta s ekg obrazem elevace ST typ II a III:

– Při přítomnosti II. typu elevace ST úseku (typ sedlovitý – „saddle back I“) je postup následující. Při podezření na SyB se doporučuje provést diagnostický i.v. test blokátory Na kanálů, test je pozitivní, pokud dojde ke konverzi (shift) na typ I. (sedlovitý tvar elevací se změni na kupolovitý). Podezření na SyB se zvyšuje, pokud během testu dojde ke zvýšení elevace ST úseku o více než 2 mm. SyB je nepravděpodobný při změně elevací ST úseku o méně než 2 mm.

– Při přítomnosti III. typu (sedlovitý typ – saddle back II) je postup podobný, při podezření na SyB se doporučuje provést diagnostický test blokátory Na kanálů, test je pozitivní pouze pokud dojde ke konverzi na typ I. (sedlovitý tvar ST se měni na kupolovitý).

Při jakékoliv jiné změně ST úseku je diagnóza SyB nepravděpodobná.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Příčiny elevací ST úseku v pravých prekordiálních svodech ukazuje tabulka 2.

LÉČBA

Dosud známa antiarytmika včetně amiodaronu jsou zcela neúčinná (15). Jedinou účinnou terapií je implantace kardioverter-defibrilátoru.

PROGNÓZA A RIZIKOVÁ STRATIFIKACE PACIENTŮ

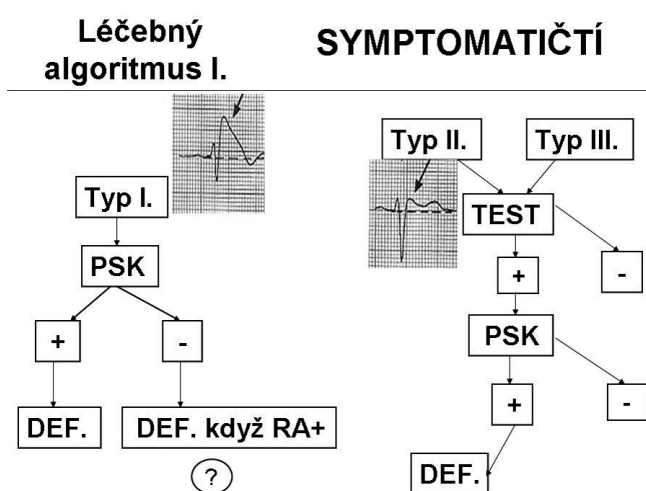
Vzhledem k vysokým nákladům léčby je primárním cílem prospektivních studií identifikace skupin pacientů s vysokým rizikem náhlé smrti. Pacienti s anamnézou fibrilace komor mají největší riziko recidivy, která je přibližně 69 %. Riziko náhlé smrti u pacientů s recidivujícími, spontánně ustupujícími synkopami je přibližně 19 % (4).

– Implantace defibrilátoru je tedy jednoznačně indikovaná u symptomatických pacientů s přítomností charakteristické abnormální křivky za bazálních podmínek a s inducibilitou maligní arytmie během elektrofyzilogického testování (programovaná stimulace komor).

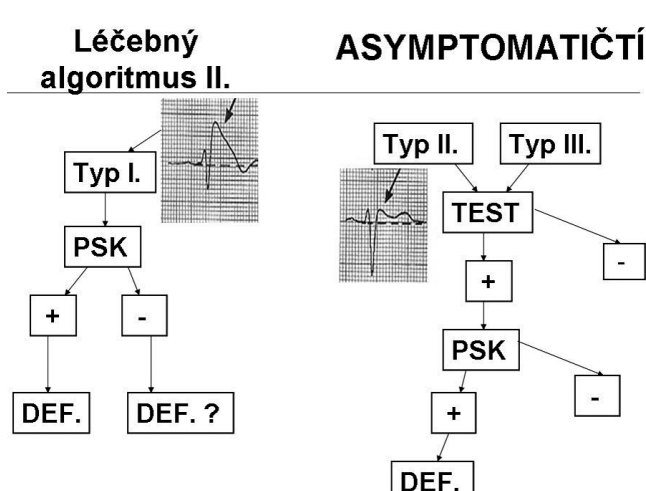
– S největší pravděpodobností je implantace defibrilátoru rovněž indikována u pacientů s pozitivním diagnostickým testem a s indu-

Tab. 2. Nejčastější příčiny elevací ST úseku ve V1–3

- akutní koronární syndrom
- myokarditida
- disekující aneurysma aorty
- plicní embolie
- RBBB nebo LBBB, hypertrofie LK
- abnormality CNS, myopatie- Duchenne, Friedreich
- deficit thiaminu, hyperkalcémie, hyperkalémie
- kokain a tricyklická antidepresiva
- arytmogenní dysplazie PK
- syndrom dlouhého QT 3. typ
- mediastin. tumor komprimující výtokový trakt PK
- syndrom předčasné repolarizace



Obr. 4. Léčba SyB u symptomatických pacientů
 TYP I: kupolovitý „coved“ typ elevace ST
 TYP II a III: sedlovitý typ elevací ST
 PSK: programovaná stimulace komor
 DEFIB: implantace kardioverter-defibrilátoru
 TES: diagnostický i.v. test blokátory Na kanálů
 ?: není konsenzus o implantaci kardioverter-defibrilátoru



Obr. 5. Léčebný algoritmus SyB u asymptomatických pacientů
 TYP I: kupolovitý tvar ST, „coved“ typ
 TYP II a III: sedlovitý typ elevací ST
 PSK: programovaná stimulace komor
 DEFIB: implantace kardioverter-defibrilátoru
 TEST: diagnostický i.v. test
 ?: není konsenzus o implantaci kardioverter-defibrilátoru

cibilitou maligní arytmie během elektrofyziologického testování (EKG typ Brugada vyvolaný uměle, během diagnostického i.v. testu blokátory Na kanálů).

– Nevyřešenou otázkou zůstává implantace defibrilátorů u zcela asymptomatických jedinců (např. rodinní příslušníci event. SyB zjištěný náhodně). Odpovědí je do jisté míry poslední publikovaná studie dr. Brugady, která vyhodnocuje 12leté sledování celkem 724 pacientů (7). Ze 724 pacientů 167 pacientů bylo zcela asymptomatických (navíc bez rodinné anamnézy). Ze 167 pacientů šesti pacientům byl implantován kardioverter-defibrilátor pro maligní arytmie vyvolané během elektrofyziologického testování. Během 12 let ze 167 asymptomatických pacientů došlo k 5 úmrtím. Všechny 5 pacientů odmítlo programovanou stimulaci komor. Zdá se tedy, že i asymptomatické pacienti s pozitivní programovanou stimulací komor jsou indikováni k implantaci defibrilátoru.

– Zůstává skupina pacientů (symptomatických i asymptomatických), kteří mají EKG typ Brugada nebo pozitivní diagnostický test, ale během elektrofyziologického testování nelze vyvolat maligní arytmii. Zatím u těchto pacientů není indikován defibrilátor, k implantaci se přikloníme teprve tehdy, pokud má pacient pozitivní rodinnou anamnézu (osobní sdělení prof. Aliot Etienna, Nancy, Francie). Přehled léčebného algoritmu ukazují obrázky 4 a 5.

ZÁVĚR

Syndrom Brugada je rychle smrtící onemocnění u dosud zdravých lidí v produktivním věku. Incidence v České republice není známa. EKG obraz je charakteristický. Každý, kdo hodnotí EKG by měl být s tímto syndromem obeznámen.

Zkratky

- AP – akční potenciál
- I_{Ca} – iontový kanál pro Ca²⁺
- I_{Na} – iontový kanál pro Na⁺
- I_{to} – druh iontového kanálu pro K⁺ (transient outward)
- J – bod „J“ na ekg, přechod komplexu QRS do úseku ST
- PK – pravá komora

QRS – komplex QRS na ekg

ST – úsek ST na ekg

SyB – syndrom Brugada

V1-3 – pravé prekordiální svody (hrudní) na ekg

LITERATURA

1. Osher, H. L., Wolff, L.: Electrocardiographic pattern stimulating acute myocardial injury. *Am. J. Med. Sci.*, 1953, 226, s. 541-545.
2. Brugada, P., Brugada, J.: Right bundle branch blok, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 20, s. 1391-1396.
3. Brugada syndrom – Mapfre Medicine Foundation. <http://www.crtia.be/about/disease/definition.html>
4. Antzelevitch, C., Brugada, P., Brugada, J. et al.: Brugada syndrom. *Circulation*, 2002, 91, s. 1114-1124.
5. Wilde, A. A. M., Antzelevitch, C., Borggrefe, M. et al.: Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: *European Heart Journal*, 2002, 23, s. 1648-1654.
6. Chen, Q. et al.: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998, 392, s. 293-296.
7. Brugada, J.: Scientific Committee Chairman of the European Heart Rhythm Association of the ESC: Asymptomatic individuals with a Brugada electrocardiogram should undergo electrophysiological testing. – *E. J. of Cardiology Practice*, 2004, 3. http://www.escardio.org/knowledge/cardiology_practice/ejournal_vol3/
8. Yan, G. X., Antzelevitch, C.: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST – segment elevation. *Circulation*, 1999, 100, s. 1660-1606.
9. Antzelevitch, Ch.: Ion channels and ventricular arrhythmias: cellular and ionic mechanisms underlying the Brugada syndrome. *Current Opinion in Cardiology*, 1999, 14, s. 274-279.
10. Furuhashi, M., Uno, K., Tsuchihashi, K. et al.: Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch blok (Brugada type ST shift) among the general Japanese population. *Heart*, 2001, 86, s. 161-166.
11. Brugada, R., Brugada, J., Antzelevitch, Ch. et al.: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch blok but structurally normal hearts. *Circulation*, 2000, 101, s. 510-515.
12. Brugada, R., Brugada, J., Antzelevitch, Ch. et al.: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST segment ele-

- vation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*, 2000, 101, s. 510-515.
13. **Boveda, S., Combes, N., Albenque, J. P. et al.:** Syndrome de Brugada et arythmies supraventriculaires. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, Juin 2004, tome 97.
14. **Sascha, R., Bruns, H.-Jürgen, Richter, T. et al.:** The ajmalin challenge in Brugada syndrome. Diagnostic impact, safety and recommended protocol. *European Heart J.*, 2003, 24, s. 1104-1112.
15. **Brugada, J., Brugada, R., Antzelevitch, Ch. et al.:** Long-Term Follow up of Individuals With The Electrocardiographic Pattern of Right Bundle Branch Block and ST Segment Elevation in Precordial Leads V1 to V3. *Circulation*, 2002, 105, s. 73-78.

Katalog kongresů, konferencí, sympozií a přednášek
 počínaje rokem 2005 nebude vycházet ve své tradiční tištěné podobě, ale elektronicky.
 Akce odborných lékařských společností a spolků ČLS JEP najdete na adrese:
[www. cls.cz/katalog](http://www.cls.cz/katalog)

KNIHY

Vorlíček, J., Adam, Z., Pospíšilová, Y. et al.:
PALIATIVNÍ MEDICÍNA

Grada Publishing, Praha, 2004. Druhé, přepracované a doplněné vydání, 540 s., 4 strany barevné přílohy, cena 595 Kč. ISBN 80-2470279-7.

Paliativní péče je dynamicky se rozvíjející typ péče zabývající se chronickými, život ohrožujícími chorobami. Paliativní péče vyrostla v prostředí klinické onkologie, ale její působnost se ku prospěchu pacientů rozšířila do řady dalších oborů medicíny. Význam paliativní péče reflektuje i rychle narůstající počet publikací ve světovém písemnictví. Je potěšitelné, že česká literatura se zařazuje do tohoto trendu. První vydání knihy se objevilo na knižním trhu v roce 1998. Toto druhé vydání zahrnuje celkem 35 kapitol.

Knihy je dílem velké skupiny autorů z pracovišť v Praze, Brně a Ostravě. Garantem výborné úrovně publikace jsou i recenzenti, kteří jsou odborníky v řadě odvětví, ve kterých se používají postupy paliativní medicíny. Prvních pět kapitol se zabývá léčebným ovlivněním nejčastějších příznaků, se kterými se setkáváme při paliativní

léčbě – bolesti, horečky, nevolnosti a zácpy, respiračních obtíží, kožních projevů. Šestá kapitola je věnována výživě v pokročilých fázích chronického onemocnění.

Další kapitoly pojednávají o maligním ascitu, maligním perikardiálním výpotku, lymfedému. Interdisciplinární charakter odráží i další kapitoly popisující chirurgické postupy v paliativní léčbě, urogynekologické problémy, péči o stomie, problematiku radioterapie, chemoterapii.

V rámci dalších kapitol jsou probírány metabolické a endokrinní komplikace, problematika hemoragických diatéz, infekční komplikace chronických onemocnění, neurologické aspekty paliativní péče, rehabilitace v paliaci, psychiatrické a psychologické aspekty paliativní péče.

Dostatečný prostor je věnován fenoménu únavy při onkologických onemocněních a problematice etiky v paliativní medicíně.

Etika je naléhavým, často diskutovaným a dosud neuzavřeným problémem nejen paliativní medicíny. V kratších kapitolách v závěru knihy je probíráno umírání a smrt a rovněž duchovní a emoční problémy v paliativní medicíně.

Užitečné a praktické informace jsou obsaženy v kapitolách o sociální práci, domácí paliativní

péči a o hospicovém hnutí ve světě a v ČR. Závěrečná kapitola informuje o problematice a možnostech vzdělání v paliativní péči. Vzhledem k charakteru paliativní péče je téma publikace velmi široké, a proto nemůže postihnout problematiku do všech detailů. Některé partie či kapitoly je proto nutno pokládat za určité rámcové návody či pobídku ke studiu detailnějších prací. K tomu mohou sloužit i literární prameny, uváděné za každou kapitolou.

Publikace je vhodná pro pregraduální i postgraduální studium anebo ke studiu jednotlivých kapitol podle případného užšího zájmu čtenáře. Kniha může sloužit širokému spektru lékařských specializací, případně studentům medicíny, některé kapitoly mohou být užitečné i pro psychology či zdravotní sestry. Přehlednost textu usnadňuje řada tabulek a grafů. Závěrem lze říci, že jde o zdařilou publikaci, která dobře navazuje na 1. vydání publikace a která vyrovná i dobrým zahraničním pracím, které pojednávají o paliativní medicíně.

*Oldřich Louthan
128 00 Praha 2, U Nemocnice 2*

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Srdeční arytmie Diagnostické a terapeutické rozhodování

Lukl J.

I. interní klinika FN, Olomouc

SOUHRN

Posledních 40 let prudkého rozvoje znalostí o srdečních arytmiích jednoznačně prokázalo terapeutickou převahu nefarmakologických metod nad antiarytmiky, která jsou dnes používána spíše v akutní fázi a u mírnějších forem tachyarytmií. Diagnostika bradykardií se opírá hlavně o bradykardické symptomy, detekci bradykardie na povrchovém ekg a jejich časovou korelaci. Elektrofyzilogické vyšetření zde stojí v pozadí. V terapii bradyarytmií jednoznačně dominuje trvalá kardiostimulace. V diagnostice tachyarytmií zaujalo zcela nové postavení elektrofyzilogické vyšetření, umožňující reprodukovatelně vyvolat tachyarytmii a pomocí mapování studovat její průběh. Vznikl tak zcela nový, „intrakardiální“ pohled na mechanismus vzniku a udržování tachyarytmií, který do značné míry oslabil diagnostický význam povrchového ekg. Zcela novou éru kauzální léčby tachyarytmií představují radiofrekvenční ablace, které mají vysokou úspěšnost zejména u tachyarytmií bez závažného strukturálního onemocnění srdce. Významně snížená ejekční frakce ve spojitosti s tachykardickými symptomy v nás vždy musí vyvolat podezření na život ohrožující komorové tachyarytmie, které jsou dnes úspěšně léčitelné implantací ICD.

Klíčová slova: srdeční arytmie, diagnostika, terapie.

SUMMARY

Lukl J.: Cardiac Arrhythmias. Diagnostic and Therapeutic Decision-taking

Last 40 years of growing knowledge of the mechanisms of cardiac arrhythmias has unambiguously demonstrated the therapeutic superiority of non-pharmacological treatment over antiarrhythmic drugs, which are in these days rather used in acute phase or moderate forms of tachyarrhythmias. Diagnosis of bradyarrhythmias relies mainly on bradycardia symptoms, bradycardia detection on the surface ECG and their mutual time correlation. Electrophysiological study stands aloof in these cases. Permanent cardiac stimulation dominates unequivocally in the therapy of bradyarrhythmias. Electrophysiological study has taken a unique place in the tachycardia therapy, since it allows inducing reproducibly tachyarrhythmia and by means of its mapping to determine its course. Thus, a completely new, „intracardiac“ view on the arrhythmia mechanism has evolved and considerably weakened the diagnostic importance of the surface ECG. Radiofrequency catheter ablations represent a rapidly evolving causal therapeutic modality of tachyarrhythmias, especially in the absence of structural heart disease. Significantly decreased left ventricular ejection fraction combined with tachycardia symptoms should raise suspicion of life threatening ventricular arrhythmias, which are nowadays successfully treated by implantation of a cardioverter-defibrillator.

Key words: cardiac arrhythmias, diagnosis, therapy.

Lu.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 224–227.

Moderní historie léčby arytmií je vyznačena čtyřmi daty: první implantace kardiostimulátoru (KS) v roce 1958 (1), první implantace defibrilátoru v roce 1980 (2), první katetrová ablace v roce 1982 (3) a studií CAST, která první upozornila na mortalitní důsledky antiarytmik z tzv. proarytmického efektu (4). Převaha nefarmakologické léčby nad antiarytmiky byla dlouho dopředu předznamenána v oblasti léčby bradyarytmií. Záhy po zavedení KS do každodenní praxe si málokdo vzpomněl na antibradykardicky působící léky. Stejně tak v oblasti léčby chronických tachyarytmií (TA) je dnes kruh jakoby uzavřen. Radiofrekvenční ablace (RFA) může představovat definitivní řešení téměř u všech TA s výjimkou komorových tachykardií (KT) u nemocných se závažným strukturálním onemocněním srdce (SOS) a u fibrilace komor (FK). Tyto

nemocné dnes léčíme implantací kardioverteru-defibrilátou (ICD).

V diagnostice arytmií je pro nás více než sto let starým pokladem povrchové ekg. Hlavním přínosem moderní éry diagnostiky arytmií je však objev programované stimulace (5), umožňující provokaci tachyarytmií, jejich mapování i ukončení. Dnes je používána v pevné vazbě na ablací arytmií. Diagnostika arytmií má proto dnes tři roviny: rovinu symptomů (dušnost, palpitace, synkopy), rovinu povrchového ekg, a rovinu elektrofyzilogického vyšetření (EFV). K nim se jako rozhodující parametr připojuje znalost o závažnosti SOS (echokardiografie), vyjádřená zejména ejekční frakcí (EF) levé komory.

Zkušenosti ukazují, že při dobré anamnéze a znalosti ejekční frakce není často nutné lpět na přesné diagnóze arytmiie z povrchové

vého ekg a arytmií nemocného je možno diagnosticky i terapeuticky rychle řešit v elektrofyziologické laboratoři.

Přes naznačenou převahu nefarmakologických metod léčby zůstávají antiarytmika (AA) naším každodenním pomocníkem, zejména v akutní fázi arytmií.

Cílem tohoto sdělení není přehled vědecko-výzkumných oblastí arytmií, ale spíše praktické postřehy arytmologa, snažícího se o „pohled zevně“, který by měl nearytmologům usnadnit jejich diagnosticko-terapeutické rozhodovací procesy.

BRADYARYTMIE

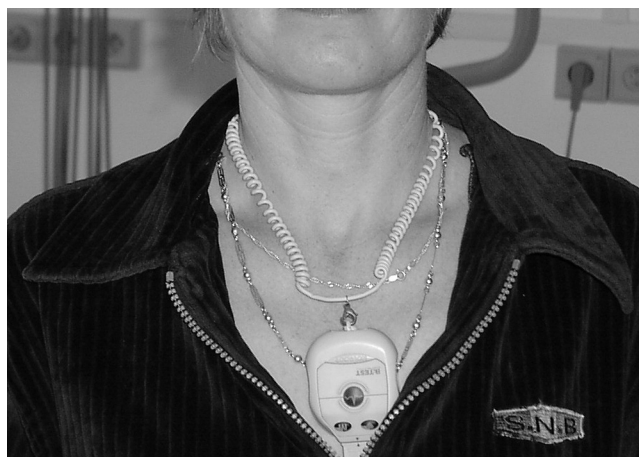
Z výše uvedených tří diagnostických rovin, tj. symptomů, ekg a EFV zůstávají symptomy v časové korelaci s ekg dokumentovanou bradyarytmií nejdůležitějším diagnostickým nástrojem. EFV má u bradyarytmií spíše podružný význam, v praxi málokdy znamená podstatný přínos. Vyšetření hodnotící zotavovací čas sinusového uzlu a sinoatriální převod mají totiž jen malou specifitu a senzitivitu. Stejně tak intrakardiální vyšetření síňo-komorového převodního systému s lokalizací blokády pomocí hisogramu má u latentní AV blokády spíše jen doplňující charakter, jehož nespecifičnost většinou stejně musíme doplnit ekg dokumentací vyšších stupňů blokády provázených bradyarytmickými symptomy.

Symptomy

Mezi nejčastější bradyarytmické symptomy patří intermitentní nebo chronická námahová dušnost, synkopy a presynkopy. Méně častá je únava. Námahová dušnost je způsobena relativně nízkým minutovým objemem z chronotropní inkompetence (nedostatečný vzestup tepové frekvence při zátěži). Únava je příznačná pro extrémnější bradykardie (většinou pod 40 tepů/min). Je způsobena minimální rezervou minutového objemu. Synkopy z bradyarytmií jsou téměř vždy způsobeny déletrvajícím (více než 4 vteřiny) komorovou asystolií, ať už ze sinoatriální nebo atrioventrikulární blokády. Podkladem presynkopy je kratší asystolie. Žádný z těchto příznaků však není pro bradyarytmie zcela specifický. Synkopa může provázet také tachykardie, zejména komorové. K jejich vyloučení nám může pomoci nepřítomnost palpitací (s výjimkou tachy-brady syndromu) a normální nebo jen lehce snížená EF.

Intermitentní bradyarytmie

Jejich diagnóza je nejobtížnější. K návštěvě lékaře většinou vedou výše uvedené symptomy, ekg je často negativní, podezření na bradyarytmii může zvyšovat AV blokáda 1. stupně nebo blokáda ramének, zejména bifascikulární. Úkolem lékaře je dokumentovat ekg v průběhu potíží. Pouze na jejich frekvenci a trvání záleží, jaký způsob detekce bradyarytmie zvolíme. Trvají-li intermitentní potíže více než hodinu, šance zachytit klidové ekg v průběhu potíží je dosti vysoká. Při kratších záchvatech, které se vyskytují několikrát v týdnu, je dosti pravděpodobný záchyt bradyarytmie standardním 24hodinovým ambulantním Holterovým ekg, které v případě negativy opakujeme. Jsou-li symptomy méně časté než jedenkrát v týdnu, jejich záchyt je pravděpodobnější s pomocí tzv. smyčkového ekg záznamu, jehož časový rádius záznamu sahá až do dvou týdnů. Tyto záznamníky jsou k dispozici na všech arytmologických centrech (obr.1). I když dosáhneme záznamu bradykardie nebo asystolie, stále je nutná jejich časová korelace se symptomy. Asymptomatické bradykardie a krátké asystolie do 2 s mohou být v době spánku přítomny i u relativně zdravých jedinců. Závažnost přítomnosti symptomů pro indikaci trvalé kardiostimulace vyjadřuje skutečnost, že pro trvalou stimulaci jsou v nepřítomnosti symptomů indikovány pouze bradykardie pod 40/min a asystolie delší než 3 vteřiny (6).



Obr. 1. Smyčkový přístroj (R test) pro 14denní sledování ekg připevněný na hrudníku nemocné

Trvalé bradyarytmie

Jejich diagnóza je podstatně snazší (pulz, ekg). Většinou jsou přítomny symptomy, z nichž nejčastější je námahová dušnost. Trvalá kardiostimulace dnes řeší nejen klidovou bradykardii, ale i chronotropní inkompetenci, a to tzv. rate responzivní stimulací, při níž je frekvence stimulace zvyšována úměrně fyzické zátěži (7).

Je-li dokumentován souběh bradyarytmie nebo asystolie se symptomy, je z ryze praktického pohledu (nutnost léčby) víceméně lhostejné, je-li jejich ekg podkladem sinoatriální nebo atrioventrikulární blokáda. Z hlediska indikace trvalé kardiostimulace je důležitější vyloučit přechodné příčiny (akutní infarkt, myokarditidu, hyperkalémii atp).

Tachy-brady syndrom (TBS)

Jedná se o zvláštní formu sick sinus syndromu, při které je záchvat supraventrikulární tachykardie (v 95 % fibrilace síní) po ukončení následován sinoatriální (SA) blokádou, často předcházenou síňo-komorovou asystolií. Anamnesticky je důležitý souběh palpitací (první symptom), následovaný synkopou (druhý symptom). Oba symptomy se však (stejně jako obě arytmie) mohou vyskytovat izolovaně. Diferenciálně diagnosticky hraje opět důležitou roli echokardiografie. KT také může mít na začátku záchvatu palpitace následované synkopou, ale výskyt synkopy je zde na rozdíl od TBS téměř vždy vázán na kriticky sníženou EF pod 0,40.

Syndrom drážděné karotidy

Jedná se o syndrom, při kterém glomus caroticum citlivě reaguje na mechanické podráždění zvýšenou vagovou reakcí ve formě přechodné bradykardie nebo hypotenze. Myslíme na něj při souběhu synkop či presynkop situačně vázaných na mechanické dráždění v oblasti krkavic (rotace hlavy, holení, těsně uvázaná kravata apod.). Diagnózu potvrzujeme masáží karotidy, kterou provádíme vsedě nebo vstoje za současného záznamu ekg a měření TK.

Bradykardie v průběhu vazovagální synkopy

Vazovagální synkopa (VVS) vzniká jako abnormální reakce oběhu na stres nebo teplé ovzduší, převážně vstoje. Má formu kardioinhibiční, charakterizovanou bradykardií, formu vazodepresorickou, u níž převažuje hypotenze, a formu smíšenou. Pouze kardioinhibiční forma může být asi v 10 % případů efektně léčena trvalou kardiostimulací. Naprostá většina případů VVS je léčitelná farmakologicky (betablokatory, aminophylin aj.). Účinnost léčby kontrolujeme testem na nakloněné rovině nebo terapeutickým pokusem. Novější léčbu představuje trénink opakovaného 10minutového stoje s oporou u zdi 2x denně nebo ad hoc prevence rozvoje záchvatu (např. izometrický stisk pěstí při prodromech).

Dlouhodobá terapie bradyarytmií

V léčbě bradykardií se po vyloučení přechodných příčin užívá pouze trvalá kardiostimulace (TKS). Obecně řečeno je TKS indikována u všech symptomatických bradyarytmií a v nepřítomnosti symptomů jen u nemocných s asystolií delší než 3 s, při bradykardii pod 40/min nebo u nemocných s asymptomatickou AV blokádou 2. stupně Mobitzova typu (konstantní PQ interval před výpadkem QRS).

Resynchronizační terapie – nearytmická indikace trvalé kardiostimulace

S rozvojem systolické dysfunkce levé komory roste počet nemocných s blokádou levého Tawarova raménka (LBBB), takže až 40 % nemocných s EF pod 0,3 % má současně LBBB (8). Abnormální průběh elektrické a následně i mechanické kontrakce způsobuje nejen interventrikulární desynchronizaci (pravá komora je aktivována s předstihem), ale i desynchronizaci intraventrikulárními, při které je jako první aktivována septální a jako poslední laterobazální část levé komory. Současná stimulace pravé komory (z hrotu nebo výtokové části) a levé komory (z laterální větve koronárního sinu) způsobuje resynchronizaci a významnou měrou zlepšuje projevy a částečně i mortalitu nemocných se srdeční slabostí (9). Resynchronizační léčba je u nás v současné době indikována u nemocných se srdeční slabostí NYHA III. a IV. stupně, poruchou intraventrikulárního vedení impulzu s QRS ≥ 150 ms, EF < 35 % a vyčerpanou farmakoterapií (diuretika, ACE inhibitory, betablokátory) (6).

TACHYARYTMIE**Symptomy**

Hlavním a nejspecifičtějším symptomem TA jsou *palpitace*. Méně specifickým, ale o to závažnějším symptomem jsou *synkopy* a *presynkopy*. Nejzávažnějším projevem některých tachykardií je *zástava oběhu*. *Dušnost* je častým a sama o sobě málo specifickým symptomem. U nemocných s koronární stenózou TA často provokují *anginózní potíže*.

Anamnestický rozbor *palpitací* představuje určitou orientaci na jednotlivé skupiny arytmií. Nepravidelné rychlé palpitace jsou typické pro fibrilaci, případně flutter síní. Pravidelné, skokem začínající a skokem končící palpitace jsou příznačné pro paroxysmální supraventrikulární tachykardie (SVT). Pravidelné palpitace mohou provázet i začátek monomorfní komorové tachykardie (KT). Ty se nejčastěji vyskytují u nemocných s dysfunkcí levé komory na podkladě SOS. Pak je nejčastějším projevem KT synkopa, vyskytující se v úvodu KT.

Synkopy jsou mnohem častějším symptomem u KT (10) než na u fibrilace síní (FS) nebo SVT (asi 10–20 % (11)). Protrahovanější bezvědomí s nutností resuscitace je příznačné pro maligní komorové tachyarytmie (velmi rychlou monomorfní KT s nízkou ejekční frakcí nebo polymorfní KT a fibrilaci komor). U supraventrikulárních tachykardií se zástava oběhu vyskytuje enormně vzácně (12), a to pouze u vzácné koincidence fibrilace nebo flutteru síní s krátkou refrakterností akcesorní dráhy.

Přítomnost strukturálních srdečních onemocnění a systolické dysfunkce levé komory

Paroxysmální supraventrikulární tachykardie se vyskytují v mladším až středním věku a obecně nebývají vázány na závažné SOS. Ejekční frakce nemocných bývá normální nebo jen lehce snížená. Naopak u komorových tachyarytmií (KTA), které se vyskytují v průměru v sedmém deceniu, je přítomnost SOS obligátní (až 95 %), a kritická dysfunkce levé komory s EF pod 0,40 je spíše příznačná (13). Nejčastějším SOS je dříve prodělaný rozsáhlý nebo opakovaný srdeční infarkt (až v 70 %). Na druhém místě je dilatační kardiomyopatie (15 %), dále následují srdeční vady, hypertenze a jiná onemocnění (asi 10 %). Pouze kolem 5 % KTA nemá proka-

zatelné srdeční onemocnění (10). Proto by každá synkopa vyskytující se u nemocného s prodělaným srdečním infarktem a EF pod 0,40 měla vést k vysokému podezření na KT a tento nemocný by měl být urgentně přeložen na centrum implantující ICD.

Kvalifikovaný odhad typu tachykardie podle symptomů, přítomnosti SOS a dysfunkce levé komory

V případě pravidelných, rychlých palpitací bez synkop a bez známého SOS se s vysokou pravděpodobností jedná o některou ze SVT. Méně pravděpodobná je idiopatická KT. Abychom se ujistili o benigní prognóze nemocného, musíme postižení systolické funkce levé komory vyloučit echokardiograficky. Prognóza je dobrá, je-li EF nad 0,40, a to i v případě onemocnění levé komory. V těchto případech můžeme zahájit empirickou antiarytmickou terapii (viz dále).

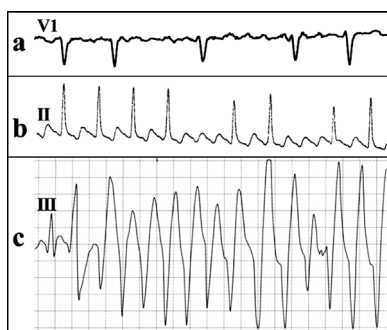
Následuje-li záhy po úvodních palpitacích synkopa, další prognóza nemocného je méně dobrá a dále se odvíjí od funkce levé komory. Lepší prognózu mají nemocní s normální nebo lehce sníženou ejekční frakcí. Příčinou může být supraventrikulární nebo méně pravděpodobná KT. Nepravidelné palpitace nebo dokumentovaná fibrilace síní hovoří spíše pro tachy-brady syndrom. Nemocní s EF pod 0,40 jsou v případě palpitací se synkopou považováni za velmi suspektní z komorové tachykardie a jako kandidáti náhlé smrti mají být bez empirické farmakoterapie neprodleně odesláni na centrum implantující ICD.

Co znamená ekg záznam tachykardie pro další rozhodování terénního lékaře?

Pravidelná tachykardie se štíhlým, normálním QRS je zcela jistě supraventrikulárního původu, a tedy s vysokou pravděpodobností vhodná pro radiofrekvenční ablaci s více než 90 % úspěšností. Ve zkušených centrech není úspěšnost RFA u různých typů SVT rozdílná a v rozhodování o indikaci ablace nehraje přesné určení typu tachykardie z povrchového ekg významnou roli. Daleko důležitějšími parametry v rozhodování o tom, jak dlouho zkoušet farmakoterapii, je informovaný přístup nemocného (měl by znát kauzální charakter výkonu) spolu s frekvencí paroxysmů a doprovodnými symptomy. Z antiarytmik se nejčastěji používají tzv. uzlové blokátory – tj. betablokátory, nondihydropyridinové blokátory vápníku, event. digoxin, nebo antiarytmika Ic, nejčastěji propafenon.

Pravidelné tachykardie s širokým QRS, které nejsou vysvětlitelné např. předchozí blokádou raménka, bychom v zásadě z důvodu bezpečnosti měli považovat za komorové tachykardie a jako takové je i léčit (14). Nejčastější chybou je přeceňování výskytu SVT s aberovaným QRS. Ve skutečnosti pouze u 10–15 % tachykardií je široké QRS způsobeno aberací (15). V případech neprovázených synkopou a při normální ejekční frakci je prognóza obdobně příznivá jako u SVT. Nemusíme se tedy obávat empirické léčby antiarytmiky, ze kterých nejčastěji volíme propafenon nebo sotalol. Při selhání této léčby odesíláme nemocného k radiofrekvenční ablaci. Při EFV se ozřejmí, zda se jedná o SVT s aberací, „idiopatickou KT“, nebo vzácnější antidromní atrioventrikulární reentry tachykardii, využívající přídatnou dráhu v prográdním směru. Při indikaci ablace opět příliš nezáleží na přesné diagnóze dané arytmií, protože šance na úspěšnost ablace je ve všech třech případech přibližně stejná. Naopak prognóza tachykardií se širokým QRS a synkopou je obzvláště u nemocných se závažnou dysfunkcí levé komory velmi nepříznivá. Nemocní jsou při kterékoli další recidivě ohroženi náhlou smrtí z maligní komorové tachyarytmie. Měli by proto být co nejdříve odesláni k diagnostice a léčbě na centrum implantující ICD. Pokud si to situace nevyžaduje (nakupené recidivy KT), neměli bychom zahajovat empirickou léčbu antiarytmiky. Znesnadňuje to pozdější interpretaci výsledků EFV.

Stejně absolutní je indikace k transferu na antiarytmické centrum v případech, kdy TA vede k protrahovanému bezvědomí s nutností resuscitace. Zejména v těchto případech je z důvodu vysokého rizi-



Obr. 2a. Ekg u fibrilace síní

Komorové komplexy jsou nepravidelné, P vlny jsou nahrazeny fibrilačními vlnkami o frekvenci 600/min.

2b. Ekg obraz typického flutteru síní

Ve svodu II jsou patrné negativní flutterové vlny tvaru zubů od pily, které mají frekvenci kolem 300/min. Jejich převod na komory je nepravidelný.

2c. Polymorfní komorová tachykardie, vyznačující se nepravidelností širokých komorových komplexů různého tvaru

ka náhlé smrti empirická léčba antiarytmiky s propuštěním nemocného do domácího ošetření krajně riskantní.

Nepravidelné palpitace nebo na ekg zapsané nepravidelné tachykardie mají nejčastěji podklad ve FS, méně často v nepravidelně převáděném flutteru síní, eventuálně v multifokální síňové tachykardii. Nejzávažnější nepravidelnou tachykardií je polymorfních komorová tachykardie, která má QRS široké a stah od stahu odlišné. Elektrokardiograficky jsou tyto nepravidelné tachyarytmie poměrně snadno odlišitelné (obr. 2), což je příznivé, jelikož strategie léčby je u nich značně rozdílná.

Fibrilaci síní v zásadě léčíme konzervativně, tzn. farmakologicky. Při značně symptomatickém průběhu a v nepřítomnosti SOS volíme spíše kontrolu srdečního rytmu (kardioverze, propafenon, sotalol nebo amiodaron), při menších symptomech a dysfunkci levé komory dáváme přednost kontrole srdeční frekvence s pomocí tzv. uzlových blokátorů. Obě strategie jsou prognosticky srovnatelné (16). V přítomnosti rizikových faktorů tromboembolických komplikací (věk nad 65 let, diabetes mellitus, hypertenze, srdeční selhání v posledním měsíci, prodělaná ischemická ataka mozková) vždy zavádíme perorální antikoagulaci (17). Selektivní ablace FS je zatím ve fázi klinického experimentu a lze ji doporučit hlavně u symptomatických nemocných bez závažnějšího organického srdečního onemocnění.

Flutteru síní I. typu má stejnou strategii léčby jako pravidelné supraventrikulární tachykardie. Platí zde ale, že léčbou první volby by měla být RFA. Má minimum komplikací a téměř absolutní dlouhodobou úspěšnost.

Vzácná multifokální síňová tachykardie je špatně přístupná ablací, podobně jako fibrilace síní. Je navíc často spojena se závažným plicním nebo kardiálním onemocněním.

Polymorfní komorové tachykardie bez přechodné příčiny (akutní infarkt, léky prodlužující interval QT atp.) jsou většinou stejně jako fibrilace komor indikovány k přímé implantaci ICD.

Zkratky

- AA – antiarytmika
- EF – ejekční frakce
- EFV – elektrofyzilogické vyšetření
- FK – fibrilace komor
- FS – fibrilace síní
- ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor
- KS – kardiostimulátor

- KT – komorová tachykardie
- KTA – komorová tachyarytmie
- LBBB – blokáda levého Tawarova raménka
- RFA – radiofrekvenční ablace
- SOS – strukturální onemocnění srdce
- SVT – supraventrikulární tachykardie
- TA – tachyarytmie
- TBS – tachy-brady syndrom
- VVS – vazovagální synkopa

LITERATURA

1. **Elmqvist, R., Senning, A.:** An implantable pacemaker for the heart. In: Smyth, C. N.: Medical electronics, Proceeding in the second international conference on medical electronics. Paris, Iliffe and Sons, 1999.
2. **Mirowski, M., Reid, P. R., Mower, M. M. et al.:** Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, s. 322-324.
3. **Gallagher, J. J., Svenson, R. H., Kassel, J. H. et al.:** Catheter technique for closed-chest ablation of the atrio-ventricular conduction system: a therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, s. 194-200.
4. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators: Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, s. 406-412.
5. **Gerritsen, J. W.:** Dutch pioneers of cardiology: FC Donders - TW Engelmann - KF Wenckebach - W Einthoven - D Durrer. *Neth. J. Cardiol.*, 1991, 4, s. 130-139.
6. **Táborský, M.:** Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantačních kardioverterů-defibrilátorů pracovní skupiny pro arytmiie a kardiostimulaci České kardiologické společnosti. *Cor Vasa*, 2002, 43, s. K32-K41.
7. **Lukl, J., Doupal, V., Heinc, P.:** Quality of life during DDD and dual sensor VVIR pacing. *PACE*, 17, 1994, s. 1844.
8. **Farwell, D., Patel, N. R., Hall, A. et al.:** How many people with heart failure are appropriate for ventricular resynchronization? *Eur. Heart J.*, 2000, 21, s. 1246-1250.
9. **Ermis, C., Lurie, K. G. et al.:** Biventricular implantable cardioverter defibrillators improve survival compared with biventricular pacing alone in patients with severe left ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2004, 15, s. 862-866.
10. **Lukl, J.:** Indikace k implantaci ICD z pohledu praktického kardiologa a internisty. In: Lukl, J.: Moderní léčba arytmií, Praha, Grada Publishing, 2001, s. 47-53.
11. **Duckeck, W., Kuck, K. H.:** Syncope in supraventricular tachycardia. Incidence, pathomechanism and consequences. *HERZ*, 1993, 18, s. 175-178.
12. **Zardin, M., Yee, R., Thakur, R. K., Klein, G. K.:** Risk of sudden arrhythmic death in the Wolff-Parkinson-White syndrome: Current perspectives. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1994, 17, s. 966-975.
13. **Bailey, J. J., Berson, A., Handelsman, H.:** Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J. A. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, s. 1902-1911.
14. **Buxton, A. E., Marchlinski, F. E., Doherty, J. U.:** Hazards of intravenous verapamil for sustained ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 59, s. 1107.
15. **Brugada P., Brugada J., Mont, L. et al.:** A new approach to the differential diagnosis of regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation*, 1991, 83, s. 1649-1659.
16. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1825-1833.
17. **Lip, G. Y., Hart, R. G., Conway, D. S.:** Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ*, 2002, 325, s. 1022-1025.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Indikace k elektrofyziologickému vyšetření v praxi

Bytešník J.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

SOUHRN

Invasivní elektrofyziologické vyšetření se v posledních 35 letech vyvinulo do standardní klinické metody široce používané v diagnostice různých symptomů – jako synkopa nejasného původu, palpitace aj. – a při léčbě různých arytmií. Práce obsahuje současné pohledy na indikace a interpretace elektrofyziologických vyšetření u bradyarytmií a u supraventrikulárních a komorových tachyarytmií. Je zdůrazněno, že v současnosti na tato vyšetření v mnoha případech přímo navazuje léčebná katetrizační ablace. Je také diskutována role programované komorové stimulace v rizikové stratifikaci pacientů s ischemickou i neischemickou kardiomyopatií. Je zdůrazněno, že dominantní léčbou klinicky významných brady- a tachyarytmií je v současnosti nefarmakologická léčba. Prudká dynamičnost vývoje tohoto odvětví kardiologie vede k potřebě periodického aktualizování pohledu na indikace a hodnocení přínosu elektrofyziologického vyšetření pro výběr a vedení léčby arytmií a pro predikci rizika závažných poruch srdečního rytmu a z toho vyplývající indikace profylaktické léčby.

Klíčová slova: invazivní elektrofyziologické vyšetření, katetrizační ablace, programovaná komorová stimulace, bradyarytmie, tachyarytmie, náhlá srdeční smrt.

SUMMARY

Bytešník J.: Indications to Electrophysiologic Examination in Clinical Praxis

During the past 35 years, cardiac electrophysiologic examinations have evolved into widely employed standard clinical tools in the diagnostics of different symptoms- like unexplained syncope or palpitations etc., as well as in the management of different cardiac arrhythmias. This review article presents current opinion regarding the indications and interpretations of invasive electrophysiologic examination in the bradyarrhythmias and in supraventricular and ventricular tachyarrhythmias. It is stressed that in the course of these studies, therapeutic catheter ablation procedures are being performed nowadays in many cases. Finally, the role of programmed ventricular stimulation in the risk stratification of patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy is discussed. It is emphasized that nonpharmacologic treatment of clinically significant brady- and tachyarrhythmias is the dominant therapeutic option at present. The dynamical progress in this field of cardiology may require periodic updating of the indications for electrophysiologic examination as well as the evaluation of their contribution to the treatment of arrhythmias and to the assessment of serious arrhythmias risk on which prophylactic therapy may be based.

Key words: electrophysiologic examination, catheter ablation procedure, ventricular stimulation, bradyarrhythmia, tachyarrhythmia, sudden heart death.

By.

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 228–232.

Invasivní elektrofyziologické vyšetření (EFV) můžeme charakterizovat jako diagnostickou metodu, která umožňuje upřesnit typ arytmiie, její mechanismus a prognostickou závažnost a přispívá k racionálnějšímu výběru a vedení léčby a hodnocení léčebného efektu. U velké části tachykardií může na EFV přímo navazovat léčebná katetrizační ablace (1, 2).

Při hodnocení dosavadního vývoje metody EFV je možno konstatovat, že éru klinické elektrofyziologie zahájilo použití programované elektrické stimulace srdce ke studiu mechanismů vzniku tachykardií a registrace elektrogramu Hisova svazku pomocí elektrodového katetru, zavedeného intrakardiálně transvenózním přístupem (3, 4). Zpočátku bylo toto vyšetření využíváno převážně u bradyarytmií k upřesnění lokalizace a prognostické závažnosti poruch síňo-komorového převodu a dysfunkce sinusového uzlu (5–7). Postupně se klinické využití EFV orientovalo podstatně více na tachyarytmické poruchy. Sloužilo k upřesnění diagnostiky supraventrikulárních (SVT) a komorových tachykardií (KT), posouzení vyvolatelnosti tachyarytmií a k hodnocení vlivu antiarytmik na vyvolatelnost tachyarytmií (8–11). EFV též bylo vyu-

žíváno k předoperační diagnostice, indikaci a hodnocení efektu chirurgické léčby tachykardií (12–14). Poznatky z chirurgické léčby tachykardií byly následně zužitkovány a dále prohlubovány při vývoji metody katetrizační ablační léčby, která se nejprve soustředila na pravidelné supraventrikulární a následně i na komorové tachykardie a v současné době i na fibrilaci síní (15–18). Současné využití EFV je také v rámci stratifikace rizika náhlé arytmiické smrti a indikace implantace kardioverteru-defibrilátoru (ICD) (19–21).

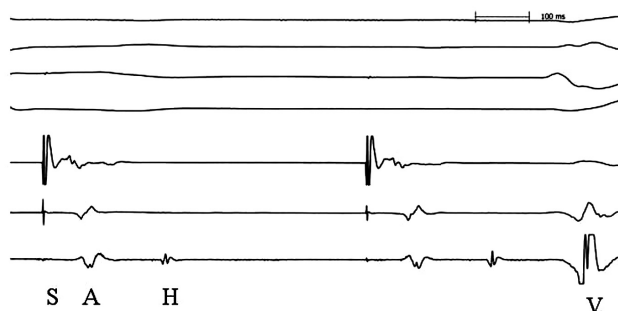
Ve světě respektovaná doporučení pro indikace a případně i provádění EFV jsou obsažena ve více materiálech, týkajících se léčby tachyarytmií, prevence náhlé smrti a použití implantabilních přístrojů (2, 22–24). Indikace jsou rozděleny do 3 tříd v souladu s kritérii medicíny založené na důkazech (tab.1).

Jsou též formulovány nezbytné podmínky pro zajištění bezpečného průběhu EFV a stanovena kritéria pro získání kompetence pro provádění těchto invazivních výkonů (25).

Doporučení České kardiologické společnosti pro indikaci a provádění EFV jsou shrnuta v dosavadních verzích materiálů, pojedná-

Tab. 1. Rozdělení indikací k elektrofyziologickému vyšetření do 3 tříd – podle kritérií medicíny založené na důkazech (2, 22, 23, 40)

I. třída:	nepochybné indikace (je všeobecný souhlas, že EFV poskytne užitečnou informaci, důležitou pro volbu léčby)
II. třída:	možné, ale dosud sporné indikace (není zcela jednoznačně prokázán přínos EFV pro další léčebný postup) a – důkazy a stanoviska jsou <i>převážně pro</i> b – důkazy a stanoviska jsou zatím <i>méně jasná</i>
III. třída:	nevhodné indikace
Úroveň důkazů: A–C	
A.	Závěry jsou podpořeny konzistentními výsledky více klinických randomizovaných studií či meta-analýzami.
B.	Závěry se opírají o 1 randomizovanou studii, nebo o velké nerandomizované studie.
C.	Závěry představují konsenzus skupiny expertů, nebo se opírají o malé nerandomizované či retrospektivní studie a data z registrů.



Obr. 1. Elektrogram Hisova svazku s obrazem infrahisální blokády manifestující se při síňové stimulaci. U převedené síňové aktivity na komoru (v pravé části obrázku) je zřetelné prodloužení HV intervalu, zobrazujícího vedení His-Purkyňovým systémem. V levé části obrázku je patrné, že síňová aktivita, následující po stimulu, není převedena na komoru a je patrná blokáda za kmitem H (tedy infrahisálně lokalizovaná). S – stimulus, A – síňová aktivita, H – aktivita Hisova svazku, V – komorová aktivita

vajících o dané problematice (26, 27). Indikační kritéria, uvedená v těchto doporučeních, odpovídají třídě I a v některých případech i třídě II-a citovaných zahraničních materiálů.

INDIKACE K EFV U BRADYARYTMIÍ

Suverénní léčebnou metodou u klinicky významnějších bradyarytmií je trvalá kardiostimulace. U většiny pacientů s bradyarytmickou poruchou dostačují pro stanovení přesnější diagnózy a rozhodnutí o léčbě různé formy registrace EKG (22, 24, 27, 28).

EFV je indikováno, pokud při podezření na bradyarytmický podklad významnějších symptomů jsou EKG data nedignostická, nebo je nelze získat.

EFV může přispět k diagnóze dysfunkce sinusového uzlu. Prodloužení korigovaného zotavovacího času sinusového uzlu (SNRTc) nad 550 ms má zhruba 50% senzitivitu a specificitu pro záchyt klinicky významnější formy poruchy funkce sinusového uzlu (22). Indikaci k EFV mohou též představovat málo symptomatičtí pacienti se síňo-komorovou blokádou II. stupně nebo s bifascikulární blokádou. U nich nález výrazně prodlouženého intervalu HV (nad 90–100 ms) na elektrogramu Hisova svazku, nebo infrahisální lokalizace atrioventrikulární blokády (spontánní či při síňové stimulaci) svědčí pro prognosticky závažnější převodní poruchu, lokalizovanou v distálních částech His-Purkyňova systému. Tento nález představuje indikaci k trvalé kardiostimulaci (24, 27, 28) (obr. 1).

Tab. 2. Přínos elektrofyziologického vyšetření u supraventrikulárních tachykardií (SVT)

Upřesnění typu SVT:
<ul style="list-style-type: none"> • způsob vyvolání SVT • sekvence aktivace síní při SVT • vazba síňové a komorové aktivity při vzniku a udržení SVT • efekt síňové a komorové stimulace na SVT • efekt léků a vagových manévrů na SVT
Přímo navazuje katetrizační ablace .

INDIKACE K EFV U TACHYARYTMIÍ

EFV představuje „zlatý standard“ pro přesnější diagnostiku a diferenciální diagnostiku srdečních tachykardií. Je však třeba zdůraznit, že základem diagnostiky zůstává registrace 12-svodového EKG při klinické tachyarytmii.

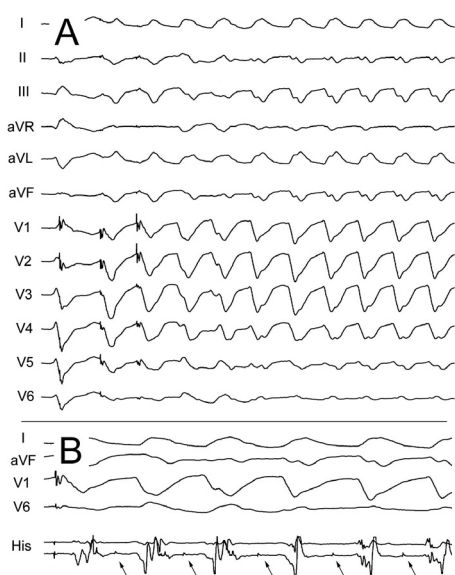
Memento 1: Pokud to stav pacienta umožní, je třeba zajistit registraci 12-svodového EKG při klinické (spontánní) tachyarytmii!

EFV U SUPRAVENTRIKULÁRNÍCH TACHYARYTMIÍ (SVTA)

SVTA jsou heterogenní skupinou poruch srdečního rytmu, pro jejichž vznik a udržení jsou nezbytné tkáně nad větvením Hisova svazku (svalovina síní, atrioventrikulární či sinoatriální uzel). Z rozboru větších souborů pacientů vyplývá následující zastoupení jednotlivých typů SVT: více než 50 % představují atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (AVNRT), více než 1/3 tvoří AV reentry tachykardie (AVRT), podmíněné přítomností manifestní či skryté (jen retrográdně vodící) přídavné atrioventrikulární spojky. Ve zbývajících zhruba 10 % se jedná o paroxysmální či perzistující síňovou (reentry nebo automatickou) nebo sinoatriální nodální reentry tachykardii anebo nepřiměřenou sinusovou tachykardii (1). Flutter a fibrilace síní jsou v rámci tohoto dělení SVTA vedeny jako samostatné diagnostické jednotky. Přínos a indikace k EFV u SVTA shrnují tabulky 2 a 3. Lze uzavřít, že EFV (s následnou katetrizační ablací) je indikováno u všech symptomatičtých forem SVT.

Tab. 3. Indikace elektrofyziologického vyšetření u supraventrikulárních tachyarytmií (podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (2))

Indikační třída I:
<ul style="list-style-type: none"> • diferenciální diagnostika tachykardií se širokým QRS • pravidelná SVT s indikací ke katetrizační ablací (ta je u většiny SVT léčbou první volby) • fibrilace síní při komorové preexcitaci typu WPW
Indikační třída II-a:
<ul style="list-style-type: none"> • asymptomatictí pacienti s komorovou preexcitací typu WPW



Obr. 2. Vyvolání komorové tachykardie typu raménkové reentry tachykardie (BBRT) programovanou stimulací komor
V horní části (A) tohoto obrázku je záznam 12-svodového EKG, v dolní části (B) simultánní záznam elektrogramu Hisova svazku. Šipky označují potenciály Hisova svazku, které předcházejí komorovou aktivitu a je patrný dlouhý HV interval.

Katetrizační ablace v těchto případech má být léčbou první volby (2, 26).

Memento 2: U naprosté většiny SVT na diagnostickou část EFV přímo navazuje léčebná katetrizační ablace! Je třeba takto informovat pacienta.

U asymptomatických pacientů s EKG obrazem komorové preexcitace může EFV ukázat na rizikovější formu této abnormality. Větší prospektivní studie ukázala, že nález krátké antegrádní efektivní refrakternosti AV převodu a inducibilita SVT značí několikanásobně vyšší riziko vzniku klinické SVTA v následujícím 3letém období (29).

INDIKACE EFV U KOMOROVÝCH TACHYARYTMIÍ (KTA) A PŘI STRATIFIKACI RIZIKA NÁHLÉ SRDEČNÍ SMRTI

KTA se vyskytují v různých formách a mají různou hemodynamickou a prognostickou závažnost. Na rozdíl od SVTA, kde léčba je indikována především pro symptomy, je u KTA při indikaci a výběru léčby více v popředí prognostické hledisko, tedy posouzení rizika vzniku hemodynamicky závažné KTA a náhlé srdeční smrti (NSS). Toto riziko je dáno především přítomností a pokročilostí základního strukturálního srdečního postižení. Riziková stratifikace pomocí EFV hodnotí vyvolatelnost setrvalé komorové tachykardie (s-KT) při aplikaci časovaných stimulů. Řada studií se zabývala metodologií tohoto testování a hodnocením vlivu počtu „extrastimulů“, jejich energie, vazebných intervalů, místa stimulace a premedikace před vyšetřením (1, 30). Z jejich závěrů vyplynulo následující doporučení pro provádění programované stimulace komor:

Postupně jsou aplikovány 1–3 předčasné stimuly při sinusovém rytmu a při dvou základních stimulačních frekvencích (s délkou cyklu 600 ms a 400 ms) z hrotové a výtokové části pravé komory. Vazebný interval jednotlivých předčasných stimulů by neměl být kratší než 200 ms, neboť stimulace s kratšími vazebnými intervaly může vést k nespecifické odpovědi (1, 22, 26, 30).

Tab. 4. Vztah ejekční frakce levé komory a inducibility s-KT k mortalitě u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (výsledky studie MUSTT u 1791 pacientů s EFLK (ejekční frakcí levé komory) $\leq 0,4$ a spontánní ns-KT) (33)

	N	5letá mortalita	
		celková	NSS
EFLK < 0,3, EFV+	(217)	57 %	40 %
EFLK < 0,3, EFV-	(690)	54 %	31 %
EFLK $\geq 0,3$, EFV+	(212)	43 %	30 %
EFLK $\geq 0,3$, EFV-	(672)	34 %	17 %

EFV+ – vyvolána s-KT při elektrofyziologickém vyšetření, EFV- – nevyvolána s-KT při elektrofyziologickém vyšetření, N – počet pacientů, NSS – mortalita náhlou srdeční smrtí, s-KT – setrvalá komorová tachykardie, ns-KT – nesetralá komorová tachykardie

Memento 3: Při standardní programované stimulaci komor aplikovat nejvýše tři předčasné stimuly a jejich vazebný interval nezkracovat pod 200 ms. Příliš agresivní stimulační protokol vede k nespecifické odpovědi, která nemá prediktivní význam.

EFV u komplexních forem komorových extrasystol (KES) nemá v indikační třídě I žádnou indikaci (22, 26). EFV je v indikační třídě II doporučováno u symptomatické, velmi frekventní monomorfní komorové extrasystolie, nereagující na medikamentózní léčbu či pokud pacient farmakologickou léčbu netoleruje nebo pokud preferuje katetrizační ablační výkon (22, 23). Posuzování dané indikace je samozřejmě individuální a zohledňuje další klinické ukazatele a očekávaný efekt a riziko nefarmakologické léčby.

EFV u nesetralých KT (ns-KT) má význam pro stratifikaci rizika NSS zejména u pacientů po infarktu myokardu (IM) s určitým stupněm dysfunkce levé komory (18, 21, 26–29). Vyvolatelnost s-KT má senzitivitu kolem 60–65 %, specificitu kolem 85 % a negativní předpovědní hodnotu až 95 % pro posouzení rizika vzniku klinické s-KT či NSS. Problémem zde zůstává – obdobně jako u ostatních stratifikačních testů – nízká pozitivní prediktivní hodnota (zhruba 25 %) (26, 27). Limitací výsledku EFV je, že nález má určitou platnost jen při stabilizovaném klinickém stavu a pro kratší čas následného sledování.

V „trombolytické éře“ léčby IM je díky časnému zprůchodnění infarktové tepny sníženo riziko těžké poinfarktové dysfunkce levé komory (LK). I přes časné koronární intervence u akutního koronárního syndromu však u části pacientů po IM trvá zvýšené riziko NSS. Dosud byla doporučována tzv. dvoustupňová riziková stratifikace, kdy nejprve jsou aplikovány neinvazivní postupy – echokardiografické vyšetření (k posouzení velikosti a systolické funkce levé komory) a Holterovo monitorování EKG k zachytu komorových arytmií (19–21, 23). Pokud je zachycena snížená systolická funkce LK s ejekční frakcí (EF) pod 40 % a je přítomna ns-KT, je indikováno EFV. Pokud je při něm indukována s-KT a tato inducibilita trvá i po podání antiarytmika (dle doporučení České kardiologické společnosti – antiarytmika III. skupiny), je indikována implantace ICD v rámci tzv. primárně preventivní indikace (27, 31, 32). Výsledky studie MUSTT ukázaly, že při snížené EFLK v rozmezí 30–40 % predikuje vyvolatelnost s-KT při EFV výrazně vyšší riziko NSS (tab. 4) (33). U pacientů s výrazně sníženou funkcí LK, s EF pod 30 % s rozšířeným QRS komplexem nad 120 ms je preferována primárně profylaktická implantace ICD bez další rizikové stratifikace (34, 35). V rámci doporučení Evropské kardiologické společnosti je tato indikace zatím zařazena v třídě II-a (32). Nicméně zatím v této otázce není zcela jasno. Další analýzy studie MADIT II ukázaly, že prospěch z léčby ICD měli především pacienti, kteří byli do studie zařaze-

ni v delším odstupu (více než 18 měsíců) po IM (36). Je tedy zřejmé, že riziko vzniku s-KT po IM má časovou závislost a je nejspíše podmíněno elektrofyzilogickou a strukturální remodelací po IM (36, 37). Je velmi pravděpodobné, že prediktivní hodnota výsledku EFV bude rozdílná u stejného pacienta, pokud je toto vyšetření provedeno v různých stadiích hojení a remodelace myokardu po IM. Jasnější odpovědi můžeme očekávat od dalších experimentálních a klinických studií. Pozornost by přitom měla být věnována i zhodnocení stupně docílené revaskularizace myokardu a celkovému stavu koronární cirkulace a vývoji účinné antiremodelační terapie (37, 38). U chronického srdečního selhávání a u neischemických kardiomyopatií má EFV podstatně menší význam v predikci rizika NSS než u dysfunkce LK po IM (33). U dilatace srdečních komor však může demonstrovat tachykardii na podkladě makroreentry v raménkovém systému – tzv. raménkovou reentry tachykardii, která má charakteristické znaky a může být snadno odstraněna katetrizační ablací pravého raménka (1) (obr. 2).

Memento 4: *Výpovědní hodnota EFV u strukturálního srdečního onemocnění má poměrně krátkou časovou platnost. Při změně klinického stavu, s postupem remodelace myokardu a vlivem dalších faktorů se tzv. elektrická stabilita myokardu dynamicky mění.*

EFV u *setrvalých* či frekventních *monomorfních KT* (MKT) má obdobný význam jako u SVT: Slouží k rozpoznání arytmogenního mechanismu a pomocí endokardiálního mapování umožní lokalizovat arytmogenní substrát a v něm oblast srdeční tkáně, která je kritická pro vznik a udržení MKT. V uvedené lokalizaci je pak obvykle aplikována radiofrekvenční či jiná energie k docílení katetrizační ablace dané arytmogenní oblasti. U idiopatických KT je úspěšnost katetrizačních ablací zhruba 85–90 %, u MKT při strukturálním srdečním postižení je úspěšnost této léčby mezi 60–70 % v závislosti na stupni základního srdečního onemocnění, rozsahu postižené tkáně a zkušenostech katetrizujících, který léčebný výkon provádí. Riziko klinicky významnějších komplikací se u těchto komplexních výkonů pohybuje kolem 4 % (39).

Memento 5: Pacient má být k EFV odeslán přednostně do centra, které může poskytnout odpovídající léčbu základního kardiálního postižení a komplexní terapii dané arytmie (včetně katetrizační ablace a implantace kardioverteru-defibrilátoru).

EFV U SYNKOPÁLNÍCH STAVŮ

U pacientů se synkopou nejasného původu je potenciální součástí diagnostického algoritmu též EFV, které může objasnit arytmiický podklad synkopálního stavu (22, 23, 40). Podle nového materiálu Evropské kardiologické společnosti jsou do indikační třídy I pro EFV zařazeny stavy, kde počáteční vyšetření svědčí pro možnost arytmiické příčiny synkopy.

Další indikací (ve třídě II) je snaha o vyloučení kardiálního původu synkopy u pacientů s „rizikovým povoláním“ (40). Výsledek EFV je považován za diagnostický pro objasnění arytmiického původu synkopy v případě následujícího nálezu (23, 40):

- sinusová bradykardie a výrazně prodloužený SNRTc;
- bifascikulární blokáda s nálezem HV \geq 100 ms, či s blokádou II. nebo III. stupně, lokalizovanou intra-nebo infrahisálně (při vzeštné síňové stimulaci), či takto lokalizovanou blokádou vyššího stupně, navozenou nitrožilní aplikací ajmalinu, disopyramidu nebo procainamidu;
- vyvolatelnost setrvalé monomorfní KT;
- vyvolatelnost rychlé SVTA, která vede k manifestaci symptomů v důsledku hypotenze či odpovídajících spontánně vznikajícím symptomům.

Obdobné stanovisko jako při vyšetřování nejasných synkopálních stavů je při hodnocení role EFV u závažných forem sporadicky se vyskytujících *palpitací*, u nichž se nepodařilo dokumentovat EKG záznam při obtížích. EFV může u těchto stavů diagnostikovat různé formy paroxysmálně se vyskytujících SVT i KT, jejichž léčba má pak odpovídat obvyklým standardním postupům.

ZÁVĚR

Můžeme shrnout, že EFV zůstává v řadě aspektů nenahraditelným vyšetřením, které je využíváno pro upřesnění typu tachykardie, pro indikaci, vedení a kontrolu nefarmakologické léčby. Význam EFV pro rizikovou stratifikaci je zvýrazněn ve spojení s dalšími ukazateli (jako je snížená EFLK) zejména u pacientů po IM. U ostatních kardiálních postižení je prognostický význam EFV podstatně menší.

EFV má být prováděno jen v centrech, která jsou schopna zajistit zároveň odpovídající komplexní terapii základního kardiálního postižení a zjištěné arytmie. Pokud je indikována katetrizační ablační léčba diagnostikované tachykardie, má obvykle přímou návaznost na EFV.

Je pravděpodobné, že s rozvojem poznatků o patofyziologické podstatě tachyarytmií bude možno perspektivně využít k posouzení efektu léčby a prognózy pacienta další – zatím méně prozkoumané ukazatele z EFV, které ve spojení s dalšími testy poskytnou nové informace o stupni a vývoji negativní elektrofyzilogické remodelace a jejím případném pozitivním ovlivnění různými léčebnými postupy či jejich kombinací.

Zkratky

AV	– atrioventrikulární
AVNRT	– atrioventrikulární nodální reentry tachykardie
AVRT	– atrioventrikulární reentry tachykardie
EF	– ejekční frakce
EFLK	– ejekční frakce levé komory
EFV	– elektrofyzilogické vyšetření
EKG	– elektrokardiogram
HV	– interval v elektrogramu Hisova svazku
ICD	– implantabilní kardioverter-defibrilátor
IM	– infarkt myokardu
KES	– komorová extrasystolie
KT	– komorová tachykardie
KTA	– komorová tachyarytmie
LK	– levá komora
MADIT II	– studie Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial –II
MKT	– monomorfní komorová tachykardie
MUSTT	– studie Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
ns-KT	– nesetrvalá komorová tachykardie
NSS	– náhlá srdeční smrt
QRS	– komorový komplex v EKG
SNRTc	– korigovaný zotavovací čas sinusového uzlu
s-KT	– setrvalá komorová tachykardie
SVT	– supraventrikulární tachykardie
SVTA	– supraventrikulární tachyarytmie

LITERATURA

1. **Josephson, M. E.:** Clinical Cardiac Electrophysiology, Techniques and interpretations. 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, s. 1-67, s. 168-271, s. 425-610.
2. **Blomström-Lundqvist, C., Scheinman, M. M., Aliot, E. M. et al.:** ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias- executive summary. Eur. Heart J., 2003, 24, s. 1857-1897.

3. **Durrer, D., Schoo, L., Schuilenburg, R. M., Wellens, H. J. J.:** The role of premature beats in the initiation and termination of supraventricular tachycardia in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*, 1967, 36, s. 644-662.
4. **Scherlag, B. J., Lau, S. H., Helfant, R. H. et al.:** Catheter technique for recording His bundle activity in man. *Circulation*, 1969, 39, s. 13-18.
5. **Damato, A. N., Lau, S. H., Helfant, R. et al.:** A study of heart block in man using His bundle recordings. *Circulation*, 1969, 39, s. 297-305.
6. **Narula, O. S., Scherlag, B. J., Samet, P., Javier, R. P.:** Atrioventricular block: localization and classification by His bundle recordings. *Am. J. Med.*, 1971, 50, s. 146-165.
7. **Mandel, W. H., Hayakawa, H., Danzig, R., Marcus, H. S.:** Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation*, 1971, 44, s. 59-66.
8. **Denes, P., Dhingra, R. C., Chuquimia, R., Rosen, K. M.:** Demonstration of dual A-V nodal pathways in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*, 1973, 43, s. 549-555.
9. **Josephson, M. E., Kastor, J. A.:** Supraventricular tachycardia: mechanisms and management. *Ann. Intern. Med.*, 1977, 87, s. 346-358.
10. **Wellens, H. J. J.:** Value and limitations of programmed ventricular electrical stimulation in ventricular tachycardia. *Circulation*, 1978, 57, s. 845-853.
11. **Horowitz, L. N., Josephson, M. E., Farshidi, A. et al.:** Recurrent sustained ventricular tachycardia. 3: role of the electrophysiologic study in selection of antiarrhythmic regimens. *Circulation*, 1978, 58, s. 986-997.
12. **Sealy, W. C., Hattler, B. G., Blumenschein, S. D. et al.:** Surgical treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Ann. Thorac. Surg.*, 1969, 8, s. 1-11.
13. **Guiraudon, G., Fontaine, G., Frank, R. et al.:** Encircling endocardial ventriculotomy: a new surgical treatment for life-threatening ventricular tachycardias resistant to medical treatment following myocardial infarction. *Ann. Thorac. Surg.*, 1978, 26, s. 438-444.
14. **Gallagher, J. J.:** Surgical treatment of arrhythmias: current status and future directions. *Am. J. Cardiol.*, 1978, 41, s. 1035-1044.
15. **Jackman, W. M., Wang, X. Z., Friday, K. J. et al.:** Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, s. 1605-1611.
16. **Lesh, M. D., Van Here, G. F., Epstein, L. M. et al.:** Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias: results and mechanism. *Circulation*, 1994, 89, s. 1074-1089.
17. **Stevenson, W. G., Weiss, J., Wiener, I., Nademanee, K.:** Slow conduction in the infarct scar: relevance to the occurrence, detection, and ablation of ventricular reentry circuits resulting from myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 1989, 117, s. 452-467.
18. **Haïssaguerre, M., Shah, D. C., Jais, P., Clementy, J.:** Role of catheter ablation for atrial fibrillation. *Curr. Opin. Cardiol.*, 1997, 12, s. 18-23.
19. **Andresen, D., Steinbeck, G., Brüggeman, T. et al.:** Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era. A two-step strategy using noninvasive and invasive methods. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, s. 131-138.
20. **Bailey, J. J., Berson, A., Handelsman, H., Hodges, M.:** Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, s. 1902-1911.
21. **Huikuri, H. V., Tapanainen, J. M., Lindgren, K. et al.:** Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 42, s. 652-658.
22. **Zipes, D. P., DiMarco, J. P., Gillette, P. C. et al.:** Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26, s. 555-573.
23. **Priori, S. G., Aliot, E., Blomstrom-Lundqvist, C. et al.:** Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, s. 1374-1450.
24. **Gregoratos, G., Cheitlin, M. D., Conill, A. et al.:** ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and arrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 31, s. 1175-1209.
25. **Tracy, C. M., Akhtar, M., DiMarco, J. P. et al.:** American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Competence Statement on Invasive Electrophysiology Studies, Catheter Ablation, and Cardioversion. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, s. 1725-1736.
26. **Bytčšík, J., Lukl, J.:** Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu srdečních arytmií. *Cor Vasa*, 1998, 40, s. K216-K222.
27. **Táborský, M.:** Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů pracovní skupiny pro arytmiie a kardiostimulaci České kardiologické společnosti. *Cor Vasa*, 2001, 43, s. K32-K41.
28. **Hayes, D. L., Friedman, P. A.:** Indications for pacemakers and ICDs. In: Hayes DL, Lloyd MA, Friedman, P. A. *Cardiac pacing and defibrillation: a clinical approach*. Futura Publishing Company, Inc. Armonk, NY, 2000, s. 87-124.
29. **Pappone, C., Santinelli, V., Rosanio, S. et al.:** Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, s. 239-244.
30. **Bigger, J. T. Jr., Reiffel, J. A., Livelli, F. D. Jr., Wang, P. J.:** Sensitivity, specificity, and reproducibility of programmed ventricular stimulation. *Circulation*, 1986, 73 (Suppl. II), s. 73-78.
31. **Hauer, R. N. W., Aliot, E., Block, M. et al.:** Indications for implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy. Study Group on Guidelines on ICD of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology. *Europace*, 2001, 3, s. 169-176.
32. **Priori, S. G., Aliot, E., Blomstrom-Lundqvist, C. et al.:** Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, s. 13-15.
33. **Buxton, A. E., Lee, K. L., Hafley, G. E. et al. for the MUSTT Investigators.** Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2002, 106, s. 2466-2372.
34. **Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J. et al.:** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, s. 877-883.
35. **Naccarelli, G. V.:** Implantable cardioverter-defibrillators: expanding indications. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2004, 19, s. 317-322.
36. **Wilber, D. J., Zareba, W., Hall, W. J. et al.:** Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation*, 2004, 109, s. 1082-1084.
37. **Jugdutt, B. I.:** Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix. When is enough enough? *Circulation*, 2003, 108, s. 1395-1403.
38. **Paganelli, K., Barnay, P., Imbert-Joscht, I. et al.:** Influence of residual myocardial ischemia on induced ventricular arrhythmias following a first acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, s. 1931-1937.
39. **Scheinman, M. M., Huang, S.:** The NASPE prospective catheter ablation registry. *PACE*, 2000, 23, s. 1020-1028.
40. **Brignole, M., Alboni, P., Benditt, D. G. et al.:** Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope –update 2004 executive summary. The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, s. 2054-2072.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Ischemická mitrální regurgitace

Klinické review s důrazem na chirurgickou léčbu

Vojáček J., Hlubocký J., Burkert J., Telekeš P., Špatenka J., Pavel P.
Kardiologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Ischemická mitrální regurgitace je poměrně častou komplikací infarktu myokardu. Přítomnost ischemické mitrální regurgitace má negativní vliv na bezprostřední mortalitu po vzniku infarktu myokardu a i na dlouhodobé přežívání pacientů. Ischemická mitrální regurgitace je funkční, nikoli morfologické poškození mitrální chlopně a je způsobené změnou geometrie levé komory. V článku se autoři zabývají vznikem a patofyziologií především chronické ischemické mitrální regurgitace a současnými možnostmi chirurgické léčby této závažné komplikace ischemické choroby srdeční.

Klíčová slova: ischemická mitrální regurgitace, plastika mitrální chlopně, ischemická choroba srdeční.

SUMMARY

Vojáček J., Hlubocký J., Burkert J. et al.: Ischemic Mitral Regurgitation. Clinical Review Emphasizing the Surgical Treatment

Ischemic mitral regurgitation represents comparatively frequent complication of the myocardial infarction. Presence of the ischemic mitral regurgitation has a negative effect on the immediate mortality after the myocardial infarction and on the long-term survival. Ischemic mitral regurgitation is a functional, not structural impairment of the mitral valve and it is caused by altered geometry of the left ventricle. The article deals with the development and pathophysiology namely of the chronic ischemic mitral regurgitation and with the contemporary potential of surgical treatment of that serious complication of the ischemic heart disease.

Key words: ischemic mitral regurgitation, mitral valve repair, ischemic heart disease.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 233–237.

Ischemická mitrální regurgitace (IMR) je častou komplikací ischemické choroby srdeční (ICHS). Ve většině případů vzniká následkem infarktu myokardu. Přítomnost IMR zhoršuje prognózu pacientů po infarktu myokardu i po revaskularizaci myokardu a více jak dvakrát zvyšuje pozdní mortalitu (1, 2).

PATOFYZIOLOGIE

Pouze s výjimkou ruptury papilárního svalu (PM), je IMR funkční regurgitací, která je charakterizovaná strukturálně normálními cípy a šlašinkami.

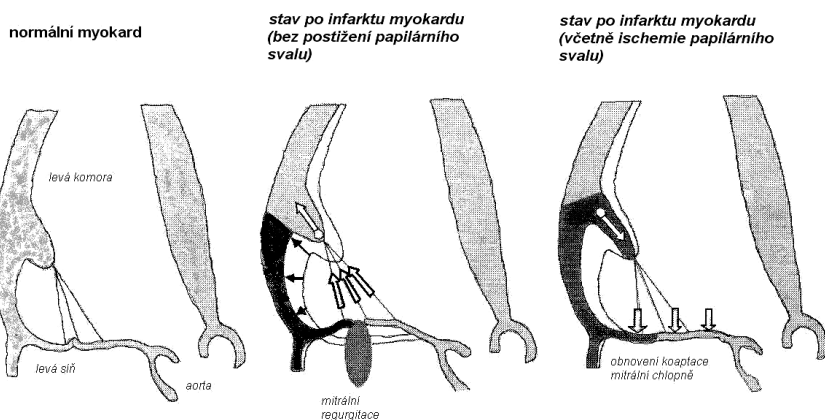
Dříve se vznik IMR vysvětloval tzv. dysfunkcí papilárního svalu. Ta byla definována jako ztráta schopnosti papilárního svalu kontrahovat se během systoly, což mělo být příčinou prolapsu cípů mitrální chlopně. Akutní ischemie papilárního svalu skutečně existuje a opravdu způsobuje jeho dysfunkci, ale vzhledem k tomu, že systolicko-diastolický rozdíl v délce tohoto svalu je pouze 2–4 mm, nemůže tato dysfunkce způsobit mitrální regurgitaci (3, 4).

Některé experimentální práce na ovčích naopak dokazují, že akutní ischemie papilárního svalu a jeho dysfunkce (ztráta kontraktility schopnosti) může v případě inferobazální ischemie myokardu zmírnit stupeň ischemické mitrální regurgitace (5). Ztráta schopnosti PM se kontrahovat vede v průběhu akutní ischemie dokonce k jeho prodloužení, což může paradoxně snižovat restri-

ktivní pohyb mitrálního cípu způsobený oddělením báze papilárního svalu od mitrálního anulu (obr. 1). Dysfunkce papilárního svalu se tedy na etiopatogenezi vzniku ischemické mitrální regurgitace nepodílí, a proto by se tento termín v tomto kontextu neměl používat!

Funkce mitrální chlopně, její schopnost uzavřít se během systoly, je dána geometrií a funkcí myokardu levé komory (LK): Během systoly se báze papilárního svalu přiblíží směrem k mitrálnímu anulu. V případě ischemie myokardu, který přiléhá k bázi papilárního svalu, se tato část myokardu během systoly nekontrahuje. To má za následek restriktivní pohyb jednoho nebo obou cípů mitrální chlopně a ve svém důsledku může vést k inkompletnímu uzávěru cípů mitrální chlopně. Jde o stav, kdy se zóna koaptace předního a zadního listu posunuje směrem od mitrálního anulu k srdečnímu hrotu. Echokardiograficky se projeví tento posun jako tenting (obr. 2). Pokračuje-li tento posun, dojde ke vzniku regurgitace, a to i při organicky nepoškozených cípech mitrální chlopně a šlašinek (obr. 3). Tento druh regurgitace je podle Carpentiera klasifikován jako typ IIIb.

Protože u zdravého srdce je plocha mitrální chlopně dvojnásobkem plochy mitrálního ústí, neměl by samotný restriktivní pohyb mitrálních cípů vzniklý při ischemii vést k regurgitaci, bez současně se vyskytující dilatace mitrálního anulu. Anulus dilatuje, mění svou geometrii a funkci spolu s levou komorou. Ischemická kardiomyopatie s výraznou remodelací LK může vést ke vzniku IMR



Obr. 1. Akutní ischemie papilárního svalu způsobuje nemožnost svalu se kontrahovat, což vede k jeho prodloužení. To může paradoxně snižovat restriktivní pohyb mitrálního cípu způsobený oddálením base papilárního svalu od mitrálního (5)

i bez přítomnosti restriktivního pohybu cípů, jen z důvodu centrální regurgitace při dilatovaném a dysfunkčním mitrálním anulu. Tento typ regurgitace označujeme dle Carpentierovy klasifikace jako typ I.

Současná změna geometrie LK a dilatace mitrálního anulu jsou hlavní příčinou vzniku ischemické mitrální regurgitace. Ke vzniku IMR může přispívat i snížená transmitrální síla uzavírající mitrální chlopně během systoly. Příčina je ve zhoršené systolické funkci LK (6).

AKUTNÍ ISCHEMICKÁ MITRÁLNÍ REGURGITACE

Ruptura papilárního svalu

Ruptura papilárního svalu je méně častá než významná akutní IMR z důvodu funkční poruchy mitrální chlopně. Postižení posteromediálního svalu je asi 2x častější než ruptura anterolaterálního papilárního svalu. Jedná se o časnou komplikaci akutního infarktu myokardu (AMI), může se objevit již během prvního dne od vzniku AMI, téměř vždy do sedmého dne, nejčastěji 3.–4. den.

Ruptura papilárního svalu vede k těžké mitrální regurgitaci. Ta má za následek objemové přetížení LK srdeční, tj. zvětšení end-

diastolického objemu, zvýšení enddiastolického tlaku LK a výrazné zvýšení tlaku v nedilatované levé síni (LS). Vzniká postkapilární plicní hypertenze s eventuálním selháním pravé komory (PK) srdeční. Efektivní srdeční výdej závisí na velikosti regurgitačního ústí, afterloadu a tlaku v levé síni. V případě masivní mitrální regurgitace, ke které při ruptuře papilárního svalu dochází, je srdeční výdej kriticky snížen a dochází k rozvoji kardiogenního šoku.

Příznaky jsou obdobné jako při rozsáhlém infarktu myokardu, tj. známky plicní kongesce až plicního edému s příznaky nízkého minutového srdečního výdeje. Je přítomný holosystolický šelest. Definitivní diagnózu stanovíme pomocí echokardiografického vyšetření.

Prognóza nechirurgicky léčených pacientů s rupturou těla papilárního svalu je katastrofická s jednodenní mortalitou až 75 % a 48 hodinovou až 95 % (7). Proto je u těchto pacientů indikován urgentní kardiokirurgický výkon: revaskularizace myokardu + náhrada mitrální chlopně. Zachování subvalvulárního aparátu mitrální chlopně je prevencí dalšího zhoršení systolické dysfunkce LK. Zavedení IABK je indikováno již předoperačně ke stabilizaci pacienta. Kontrapulzace snižuje afterload, a tedy i regurgitační objem a zlepšuje perfuzi ischemického myokardu. Inkompletní ruptura papilárního svalu je spojená s nižší mortalitou.

Funkční akutní ischemická mitrální regurgitace

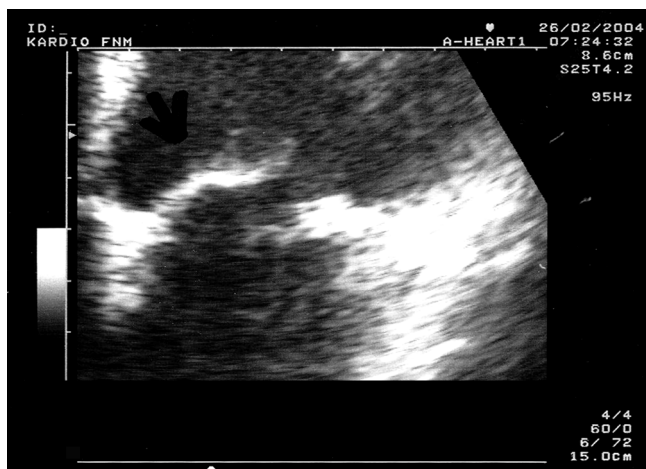
Akutní IMR vzniká jako komplikace infarktu myokardu. Chlopní cípy i subvalvulární aparát není poškozen a regurgitace vzniká z důvodu restriktivního pohybu mitrálních cípů, což má za následek inkompletní uzavěr chlopně. Dojde-li po AIM k časné reperfuzi, regurgitace se může zmenšit nebo i vymizet. Obecně je ale tento fenomén velmi špatně predikovatelný. Významná akutní funkční mitrální regurgitace může klinicky probíhat podobně jako ruptura papilárního svalu.

FUNKČNÍ CHRONICKÁ ISCHEMICKÁ MITRÁLNÍ REGURGITACE

Etiopatogeneze chronické IMR, podobně jako u akutní IMR, je dána restriktivním pohybem mitrálních cípů. Ten je způsoben remodelací levé komory a segmentálními poruchami kinetiky, tj. změnou polohy papilárních svalů vzhledem k poloze mitrálního anulu a k sobě navzájem. Dále se uplatňuje fibrotizace a atrofie původně ischemických papilárních svalů. Ta vede k jejich zkrácení, které dále přispívá k restriktivnímu pohybu mitrální chlopně. Rovněž se zde uplatňuje, a to více než u akutní poinfarktové IMR, dilatace mitrálního anulu daná ischemickou kardiomyopatií a snížená kontraktilita myokardu, tj. síla, jakou se uzavírá mitrální chlopně během systoly. Všechny tyto výše uvedené faktory se mohou vyskytovat v kombinaci nebo i jednotlivě.

ISCHEMICKÁ MITRÁLNÍ REGURGITACE Z HLEDISKA CHIRURGICKÉ LÉČBY

Jaký optimální postup je u pacientů s ischemickou mitrální regurgitací doporučován? Podíváme-li se na průřez současnými znalostmi a vědomostmi, zjistíme že nemáme k dispozici tzv. „state of the



Obr. 2. Echokardiografický obraz tentingu předního cípu mitrální chlopně. Šipka ukazuje místo úponu sekundárních (paramediálních) šlašinek, které svým tahem (restrikcí) přispívají k inkompletnímu uzavěru mitrální chlopně.

art“, tj. randomizované studie, které srovnávají výsledky různých terapeutických postupů (konzervativní léčba versus CABG, CABG versus CABG + výkon na mitrální chlopní, mitrální plastika versus náhrada). Naše zkušenosti s IMR jsou založeny na observačních retrospektivních nebo prospektivních studiích, jejichž výsledky jsou často protichůdné, jejich interpretace nejasná a nedávající nám jasná pravidla, jak v konkrétních situacích postupovat.

V kontextu s chronickou ischemickou mitrální regurgitací si musíme položit tyto otázky:

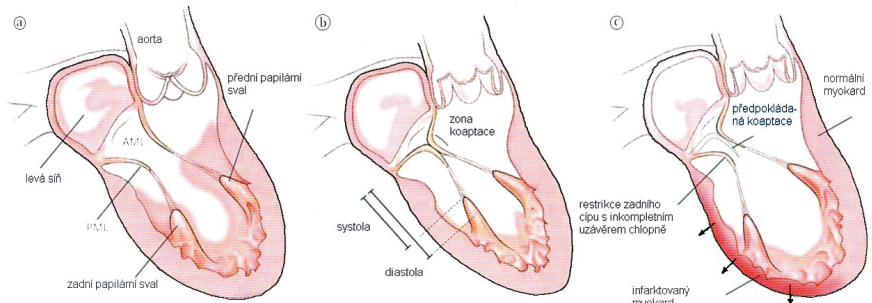
1. Má přítomnost IMR negativní vliv na prognózu pacienta? V případě že ano, tak jaký stupeň IMR již musíme pokládat za významný?
2. Zlepší chirurgická revaskularizace myokardu negativní prognózu pacientů s významnou IMR?
3. Je nutné doplnit aortokoronární bypass simultánním výkonem na mitrální chlopní?
4. Jaké jsou výsledky chirurgické intervence na mitrální chlopní u IMR a má plastika mitrální chlopně lepší dlouhodobé výsledky než náhrada?

Má přítomnost IMR negativní vliv na prognózu pacienta? V případě že ano, tak jaký stupeň IMR již musíme pokládat za významný?

Prognostický význam ischemické mitrální regurgitace byl nejasný. Data získaná ze studií zabývajících se léčbou AIM pomocí fibrinolyzy ukazují, že přítomnost IMR negativně ovlivňuje prognózu pacientů, kdy IMR 3. a 4. stupně byla spojena s jednoroční mortalitou 52 % (2).

Ze studie SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) vyplývá, že i přítomnost mírně až středně významné IMR zhoršuje prognózu pacientů (1). Do studie bylo zahrnuto 727 pacientů s recentním AIM (do 16 dnů od vzniku AIM) a s EF pod 40 %. 106 a 33 pacientů mělo IMR I. a II. stupně hodnocenou podle ventrikulografie. Multivariační analýza ukázala, že přítomnost IMR I. a II. stupně je významný nezávislý faktor ovlivňující střednědobou mortalitu.

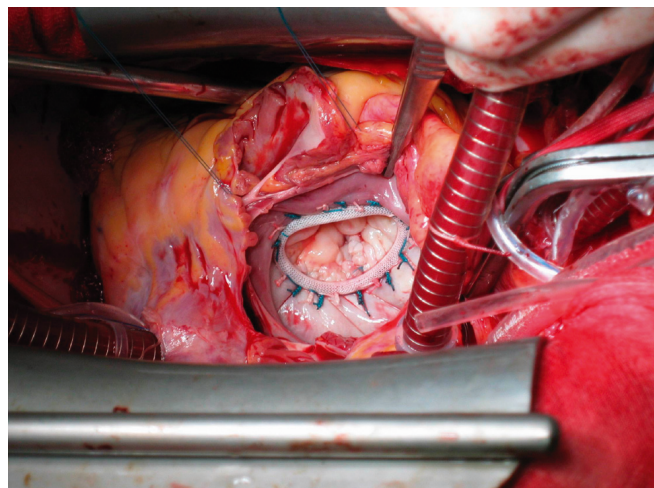
Chronickou IMR (více jak 16 dnů od vzniku AIM) se zabývá nedávno uskutečněná studie z Mayo Clinic (8). Do studie byli zahrnuti pacienti s IM starším než 16 dnů a u kterých byla echokardiograficky zjištěna přítomnost IMR (šestnáctidenní kritérium bylo zvoleno proto, že do studie SAVE byli zahrnuti nemocní pouze do 16. dne od vzniku AIM). Tato skupina pacientů byla srovnána s odpovídající skupinou nemocných (EF, věk, přidružené choroby) bez IMR. Stupeň významnosti regurgitace byl kvantifikován pomocí PISA metody (Proximal Isovelocity Surface Area), kdy byly stanoveny plocha regurgitačního ústí (ERO) a regurgitační objem (RVol). Z výsledků studie vyplývá, že přítomnost IMR jasně zhoršuje pětileté přežívání ve srovnání s kontrolní skupinou (38 % versus 61 %). Z kvantifikačního hodnocení stupně významnosti dále vyplývá, že čím větší je IMR, tím horší je prognóza. Pacienti s ERO nad 20 mm² a RVol nad 30 ml mají výrazně horší pětileté přežívání než pacienti s nižším stupněm regurgitace (graf 1). Zde je zásadní rozdíl mezi IMR a ostatními organickými mitrálními regurgitacemi, kde se za významné ERO a RVol považují hodnoty nad 40 mm² a 60 ml. To je dvojnásobek hodnoty, která u IMR prokazatelně zhoršuje dlouhodobou prognózu pacientů! Pokud bychom tedy srovnali kvantifikační hodnocení stupně mitrální regurgitace (ERO a RVol) s doplerovskými stanovenými IMR, tak musíme za významnou považovat již hodnotu 2+!



Obr. 3. Schematické znázornění vzniku ischemické mitrální regurgitace

Zlepší chirurgická revaskularizace myokardu negativní prognózu pacientů s významnou IMR?

Trichon et al. z Duke University Medical Center zpracovali prospektivně získaná data 2757 pacientů s ICHS a IMR (8). Ischemická mitrální regurgitace byla definována jako MR 2+ a více při přítomnosti ICHS (alespoň choroba jedné tepny se stenózou nad 75 %) a bez organického poškození mitrální chlopně. Pacienti byli rozděleni do 4 skupin na základě zvolené léčebné strategie: 1305 bylo léčeno konzervativně, 537 podstoupilo perkutánní koronární intervenci (PCI), u 687 byl proveden aortokoronární bypass (CABG) a u zbývajících 228 aortokoronární bypass + simultánní výkon na mitrální chlopní (CABG + MVR/R). Graf 2 znázorňuje rozdíly v dlouhodobém přežívání mezi jednotlivými léčebnými skupinami po provedení rizikové stratifikace. Pacienti z podskupiny konzervativně léčených měli nejhorší dlouhodobé výsledky, nejlepší naopak nemocní s CABG. Z této studie tedy vyplývá, že revaskularizace myokardu (CABG nebo PCI) zlepšuje negativní prognózu pacientů s ischemickou mitrální regurgitací! Simultánní výkon na mitrální chlopní již dále prognózu pacientů nezlepšil. Podstatné ale je, že ve skupině CABG + MVR/R je nejvyšší zastoupení IMR 3+ a 4+ a naopak nejnižší zastoupení IMR 2+. Ve skupině samostatné CABG je tomu naopak, tj. nejvyšší zastoupení mírné IMR 2+ a naopak nejnižší výskyt závažné IMR 3+ a 4+. Dá se tedy pouze předpokládat, že ve skupině MVR/R, kde je četnost závažné MR nejvyšší, by v případě pouhé revaskularizace myokardu bez simultánního výkonu na mitrální chlopní byly dlouhodobé výsledky horší.

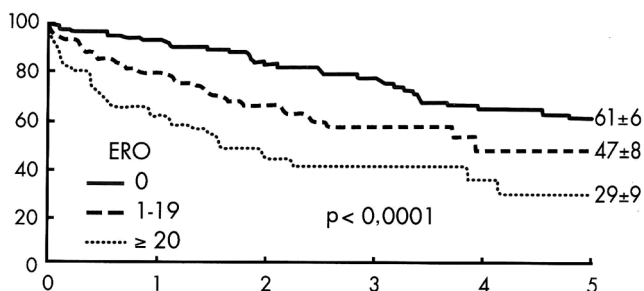


Obr. 4. Mitrální chlopeň po provedení anuloplastiky pomocí implantace mitrálního prstence

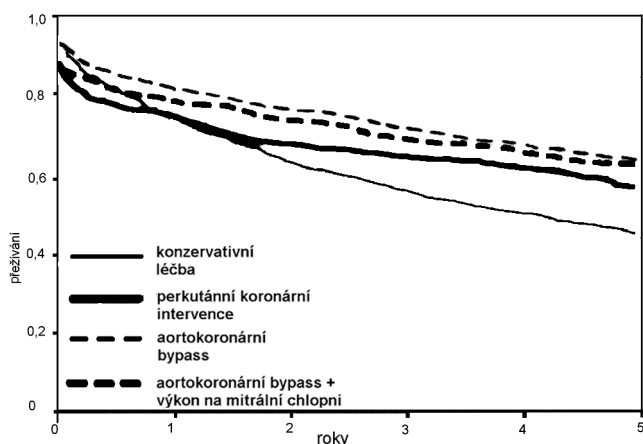
Je nutné doplnit aortokoronární bypass simultánním výkonem na mitrální chlopni?

Opět nemáme k dispozici randomizované studie srovnávající výsledky chirurgické revaskularizace myokardu u pacientů s IMR s anebo bez simultánního výkonu na mitrální chlopni.

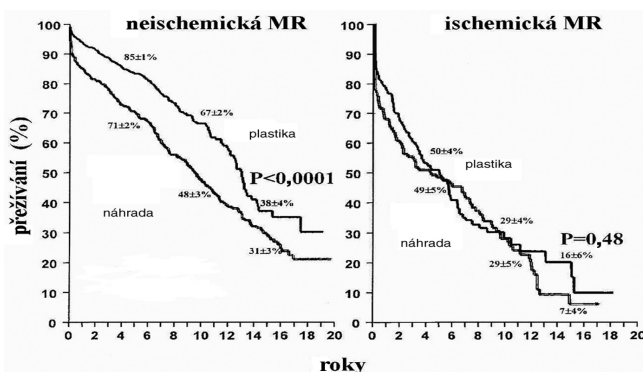
Duarte et al. předkládají 10leté výsledky samostatné revaskularizace myokardu u 58 pacientů se středně významnou MR (9). Tuto skupinu porovnali s kontrolní skupinou pacientů operovaných ve



Graf 1. Pětileté přežívání pacientů po infarktu myokardu v závislosti na přítomnosti nebo nepřítomnosti chronické ischemické mitrální regurgitace. Z grafu je patrné, že prognóza pacientů s ERO nad 20 mm² je horší než u pacientů s nižším stupněm regurgitace (8).
ERO – efektivní regurgitační ústí



Graf 2. Pětileté přežívání pacientů s ischemickou mitrální regurgitací v závislosti na léčebné strategii – konzervativní postup versus revaskularizace myokardu (9)



Graf 3. Srovnání přežívání pacientů po mitrální plastice a náhradě v závislosti na etiologii regurgitace – ischemická versus neischemická etiologie

Z grafu je patrné, že v případě ischemické mitrální regurgitace je výhoda mitrální plastiky oproti náhradě statisticky nevýznamná (16).

stejném období ale bez přítomnosti MR. Pěti a 10roční přežívání bylo u obou skupin prakticky identické. Výsledky této studie jsou ale zkresleny tím, že více jak 25 % pacientů z testované skupiny nemělo čistou IMR, ale jednalo se u nich o koincidence ICHS a mitrálního prolapsu nebo revmatického poškození mitrální chlopně. Rovněž většina pacientů měla dobrou EF (střední EF = 53 %) a pouze 10 % pacientů mělo známky pokročilé městnavé srdeční slabosti (NYHA III a IV).

Aklog et al. se pokusili odpovědět na otázku, jaký je další průběh IMR po chirurgické revaskularizaci myokardu (10). Zpracovali retrospektivně získaná data 269 pacientů s ICHS, kteří všichni měli středně významnou IMR 3+ stanovenou na základě echokardiografického vyšetření. Průměrná EF byla 38 % a 63 % pacientů mělo známky srdečního selhání NYHA III–IV. U všech pacientů byl proveden aortokoronární bypass bez simultánního výkonu na mitrální chlopni. Perioperační mortalita byla 2,9 %. Průměrná hodnota stupně IMR před operací, perioperačně a po operaci byla 3,0±0,0, 1,4±1,0 a 2,3±0,8 (p<0,001). Konkrétní výsledky pooperačního echokardiografického vyšetření byly: 40 % pacientů mělo IMR alespoň 3+ (3+ až 4+), u 51 % nemocných došlo k mírnému zlepšení IMR na hodnotu 2+ a pouze u 9 % došlo k významnému zlepšení nebo vymizení mitrální regurgitace (0–1+). Z výsledků této studie vyplývá, že u většiny pacientů se středně významnou IMR nedošlo po provedení CABG k žádnému nebo pouze mírnému zlepšení IMR. Izolovaná chirurgická revaskularizace myokardu bez simultánního výkonu na mitrální chlopni tedy nemusí být v případě IMR 3+ optimálním řešením, neboť ponechává většinu nemocných se signifikantní mitrální regurgitací. Proto se provedení simultánního výkonu na mitrální chlopni u těchto pacientů zdá logické a výhodné.

Jaké jsou výsledky výkonů na mitrální chlopni? Má plastika mitrální chlopně lepší dlouhodobé výsledky než náhrada?

Na rozdíl od organických valvulopatií, dysfunkce levé komory srdeční není důsledkem, ale příčina vzniku této funkční chlopenní vady. Tím je dána i závažnost IMR a její negativní vliv na bezprostřední i pozdní výsledky operovaných pacientů (CABG + MVR/R), které jsou ve srovnání s degenerativním poškozením mitrální chlopně podstatně horší. Pětileté přežívání těchto pacientů může dosahovat pouze 50% (11). Naopak desetileté přežívání pacientů po mitrální plastice z důvodu degenerativního poškození chlopně může být až 85% (12).

Faktory nepříznivě ovlivňující přežívání jsou: věk, pokročilý stupeň městnavé srdeční slabosti NYHA III a IV, systolická dysfunkce LK, rozsah koronárního poškození a přítomnost residuální regurgitace po plastice mitrální chlopně (13)

PLASTIKA MITRÁLNÍ CHLOPNĚ

Jak již bylo uvedeno, IMR představuje funkční postižení chlopně bez patologického poškození cípů. Proto termín „mitrální plastika“ není používán správně: V těchto případech se na mitrální chlopni provádí pouze anuloplastika nejčastěji pomocí implantace mitrálního prstence (obr. 4). Smyslem je udržet anulus v systolickém tvaru, zmenšit plochu mitrálního ústí, a tím dosáhnout optimální koaptace cípů a zmenšení nebo až vymizení mitrální regurgitace. V některých indikovaných případech se začíná u mitrální anuloplastiky provádět i přerušení sekundárních šlašinek, které způsobují tzv. tenting a přispívají tak rovněž k restriktivnímu pohybu mitrálních cípů (14). Chirurgický výkon na myokardu LK vedoucí alespoň k částečně reverzní remodelaci (resekce výdutě LK) může také snížit stupeň ischemické mitrální regurgitace.

Není jednoznačně prokázáno, že anuloplastika mitrální chlop-

ně je u IMR výhodnější než náhrada. Retrospektivní studie porovnávací dlouhodobé výsledky plastiky a náhrady mitrální chlopně u pacientů s IMR udávají téměř srovnatelné výsledky (graf 3). Perioperační mortalita je ale nižší u mitrální plastiky (15–17).

PM – papilární sval
 SAVE – Survival and Ventricular Enlargement
 RVol – regurgitační objem

ZÁVĚR

Ischemická mitrální regurgitace představuje významný negativní prognostický faktor u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Na rozdíl od organických mitrálních regurgitací zde nejsou jednoznačná pravidla, jak u těchto nemocných správně postupovat. Zejména se to týká IMR 2+ až 3+, tedy mírné až středně významné. Na základě dostupných informací se domníváme (vzhledem k prokázanému negativnímu vlivu již mírné IMR), že simultánní provedení mitrální anuloplastiky je u těchto pacientů v selektovaných případech indikované. Zejména to platí u nemocných se systolickou dysfunkcí LK a pokročilou městnavou srdeční slabostí. Bude ale nutné provedení randomizovaných studií, které mohou oprávněnost radikálnějšího postupu potvrdit a upřesnit indikace.

Zdá se výhodné kvantifikační hodnocení stupně IMR pomocí PISA metody se stanovením ERO a RVol. Obě tyto hodnoty, i když jistě zatížené eventuální chybou měření, mají své klinické ekvivalenty vztahující se k prognóze pacienta. U pacientů s lehkou až středně významnou IMR lze PISA metodu použít jako jedno z hlavních kritérií, podle kterých indikujeme simultánní výkon na mitrální chlopně.

Ačkoli plastika mitrální chlopně nemá přesvědčivě lepší dlouhodobé výsledky než náhrada, má nižší perioperační mortalitu a měli bychom ji tedy v indikacích preferovat.

Chirurgická léčba ischemické mitrální regurgitace představuje komplikovanou a nadále se vyvíjející kardiokirurgickou problematiku. Etiopatogeneze IMR je komplexní a komplexní by tedy měla být i její léčba (revaskularizace myokardu, anuloplastika mitrálního anulu, přerušování sekundárních šlašinek a výkony na myokardu levé komory ve smyslu reverzní remodelace dysfunkční a dilatované levé komory srdeční).

Zkratky

AMI – akutní infarkt myokardu
 CABG – aortokoronární bypass
 CABG+MVR/R – aortokoronární bypass + simultánní výkon na mitrální chlopně
 EF – ejekční frakce
 ERO – efektivní regurgitační ústí
 IABK – intraaortální balónková kontrapulzace
 ICHS – ischemická choroba srdeční
 IMR – ischemická mitrální regurgitace
 LK – levá komora
 LS – levá síň
 NYHA – funkční klasifikace stupně srdečního selhání
 PCI – perkutánní koronární intervence
 PISA – Proximal Isovelocity Surface Area
 PK – pravá komora

LITERATURA

1. **Lamas, G. A., Mitchell, G. F., Flaker, M. D. et al.:** for Survival and Ventricular Enlargement Investigators. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 96, s. 827-833.
2. **Tcheng, J. E., Jackman, J. D., Nelson, C. L. et al.:** Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, s. 18-24.
3. **Hirakawa, S., Sasayama, S., Tomoike, H. et al.:** *In situ* measurement of papillary muscle dynamics in the dog left ventricle. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)*, 1977, 2, s. H384.
4. **Gorman, R. C., McCaughan, J. S., Ratcliffe, M. B. et al.:** A three-dimensional analysis of papillary muscle spatial relationships in acute postinfarction mitral insufficiency. *Surg. Forum*. 1994, 45, s. 330.
5. **Messas, E., Guerrero, L. G., Handschumacher, M. D. et al.:** Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction. Insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement. *Circulation*, 2001, 104, s. 1952-1957.
6. **Kaul, S., Spotnitz, W., Glasheen, W. P. et al.:** Mechanism of ischemic mitral regurgitation: an experimental evaluation. *Circulation*, 1991, 84, s. 2167-2180.
7. **Wei, J. Y., Hutchins, G. M., Bulkley, B. H. et al.:** Papillary muscle rupture in fatal acute myocardial infarction: a potentially treatable form of cardiogenic shock. *Ann. Intern. Med.*, 1979, 90, s. 149-152.
8. **Grigioni, F., Sarano, M. E., Kenton, J. Z. et al.:** Ischemic Mitral Regurgitation. Long-term outcome and prognostic implication with quantitative doppler assessment. *Circulation*, 2001, 103, s. 1759-1764.
9. **Trichon, B. H., Glower, D. D., Shaw, L. K. et al.:** Survival after coronary revascularization, with and without mitral valve surgery in patients with ischemic mitral regurgitation. *Circulation*, 2003, 108 (Suppl. II), s. II-103-II-110.
10. **Duarte, I. G., Shen, Y., MacDonald, M. J. et al.:** Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, 68, s. 426-430.
11. **Aklog, L., Filsoufi, F., Flores, K. Q., Chen, R. H. et al.:** Does Coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation*, 2001, 104 (Suppl.), s. I-68-I-75.
12. **Gilinov, A. M., Wierup, P. N., Blackstone, E. H. et al.:** Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, 122, s. 1125-1141.
13. **Kuwaki, K., Kiyofumi, M., Tsukamoto, M. et al.:** Early and late results of mitral valve repair for mitral valve regurgitation. *J. Cardiovas. Surg.*, 2000, 41, s. 187-192.
14. **Dahlberg, P. S., Orszulak, T. A., Mullany, C. H. J. et al.:** Late outcome of mitral valve surgery for patients with coronary artery disease. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, 76, S. 1539-1548.
15. **Chordal cutting.** In: A new therapeutic approach for ischemic mitral regurgitation. Messas, E, Guerrero, J. L., Handschumacher, M. D. et al. *Circulation*, 2001, 104, s. 1958-1963.
16. **Sarano, M. E., Schaff, H. V., Frye, R. L.:** Mitral Regurgitation. What causes the leakage is fundamental to the outcome of valve repair. *Circulation*, 2003, 108, s. 253-256.
17. **Thourani, V. H., Weintraub, W. S., Gupton, R. A. et al.:** Outcomes and long-term survival for patients undergoing mitral valve repair versus replacement: effect of age and concomitant coronary artery bypass grafting. *Circulation*, 2003, 108, s. 298-302.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Přínosy a rizika moderní kombinované hormonální antikoncepce

1, 5Fait T., 2Nouzová K., 3Sýkorová P., 1Fanta M., 4Vrablík M., 1Skřenková J.

¹Gynekologicko-porodnická klinika I. LF UK a VFN, Praha

²Gyncentrum s.r.o., Praha

³Klinika nukleární medicíny a endokrinologie FN Motol, Praha

⁴III. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

⁵Společnost pro plánování rodiny a sexuální výchovu, Praha

SOUHRN

Hormonální kombinovaná kontracepce je neúčinnější reverzibilní metodou ochrany před otěhotněním. V současnosti používané nízkodávkované preparáty si udržují vysokou spolehlivost při minimálních zdravotních rizicích. Přetrvává pouze riziko kardiovaskulárních komplikací. Hormonální kombinovaná kontracepce je spojena s neantikoncepčními pozitivními efekty (kontrola menstruačního cyklu, léčba hyperandrogenismu, léčba ovariálních cyst, dysmenorey, kongestivní pelipatie apod.). Při dodržování pravidel pro předepisování hormonální kombinované kontracepce převažuje přínos nad riziky užívání.

Klíčová slova: hormonální antikoncepce, rizika, neantikoncepční účinky.

SUMMARY

Fait T., Nouzová K., Sýkorová P. et al.: Benefits and Risk of the Modern Combined Hormonal Contraception

The combined hormonal contraception is the most efficient reversible variety of family planning. The modern low doses combined hormonal contraception have a high efficacy with minimal risks. Users are still in risks of cardiovascular complications. The combined hormone contraception also has positive noncontraceptive effects on menstrual disorders, hyperandrogenism, cysts of ovary, pelipathy etc. The benefits are higher than the risks only when respecting the basic rules of the combined hormonal contraception prescription.

Key words: hormonal contraception, risks, noncontraceptive effects.

Fa.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 238–244.

Antikoncepce (kontracepce) je každá metoda zabráňující početí. Je primární prevencí nechtěného otěhotnění, a tedy i porodu nechtěného dítěte, což jsou stavy, které při doslovném pojmání definice zdraví dle WHO lze hodnotit jako nemoc. Snaha zabránit nechtěnému těhotenství je stará jako lidstvo samo a souvisí se zásadním rozdílem sexuality lidí a zvířat. Dostupnost spolehlivé antikoncepce je ukazatelem vyspělosti společnosti a otázkou životního stylu každého jedince.

Z reverzibilních metod antikoncepce je neúčinnější antikoncepce hormonální. Ovlivňuje nejen funkci hypotalamo-hypofýzo-ovariální osy, ale přímo i další hormonálně závislé procesy. To je spojeno s neantikoncepčními efekty hormonální antikoncepce, které jsou důležitým momentem při volbě preparátu pro konkrétní uživatelku. Hormonální antikoncepci lze rozdělit podle složení na čistě gestagenní a kombinovanou estrogen-gestagenní (CC), která je námětem tohoto přehledu.

FARMAKOLOGIE

Donedávna výhradní formou byla perorální kombinovaná kontracepce (COC) s aplikací jedenkrát denně. Běžné podávání sestává z 21 účinných tablet a sedmidenní pauzy nebo 7 placebových tablet. Velmi nízkodávkované preparáty (Minesse, Mirelle) mají 24 účinných tablet a 4 tablety placebové, Restovar a Gracial 22 účinných tablet a 6 denní pauzu. Ve dnech bez podávání hormonů dochází vlivem spádu jejich hladin k děložnímu krvácení – pseudomenstruaci.

Nově se objevují jiné aplikační formy. NuvaRing je vaginální kroužek uvolňující denně 0,015 mg etynilestradiolu (EE) a 0,12 mg etonogestrelu, aplikuje se na 3 týdny. Další si žena zavádí po týdenní pauze, ve které probíhá pseudomenstruace. Transdermální antikoncepční systém Evra s týdenní aplikační dobou uvolňuje denně 0,02 mg EE a 0,15 mg norelgestrominu.

Za dominantní přínos těchto systémů je považováno vynechání nutnosti každodenní aplikace, a tím eliminaci častých chyb pacientek (1).

CC lze rozdělovat podle konstrukce, tedy podle dávky estrogenu a gestagenu v jednotlivých tabletách měsíčního balení. Pokud jsou dávky obou složek konstantní, jde o monofázický přípravek, zvýšení dávky gestagenu ve druhé polovině cyklu je charakteristické pro bifázický modul, trifázické přípravky mění dávku gestagenu dvakrát případně současně mění dávku EE. V kombifázické konstrukci se v polovině cyklu změní hladina EE i gestagenu.

Ve všech dostupných CC je jako estrogenní složka použit EE. Dle dávky EE dělíme COC na vysoko (40–50 µg), nízko (30 až 37,5 µg) a velmi nízko (15–20 µg) dávkované. Někteří autoři definují dávku velmi nízkou 25–20 µg a extrémně nízkou <20 µg.

Progestiny v COC lze označit jako reziduálně androgenní (norethisteron, lynestrenol, levonorgestrel), slabě androgenní až s téměř nulovou reziduální androgenní aktivitou (desogestrel, gestoden, norgestimat, dienogest, drospirenon) a antiandrogenní (cyproteronacetát, chlormadinonacetát). Na základě chemické struktury lze progestiny dělit na deriváty 17α-hydroxyprogesteronu (cyproteronacetát) a 19-nortestosteronu, které se dělí na estrany (norethisteron, lynestrenol, dienogest) a gonany (levonorgestrel, gestoden, desogestrel, norgestimat). Gestoden, desogestrel a norgestimat jsou pro svoji minimální androgenicitu řazeny mezi takzvané progestiny III. generace. Samostatnou skupinu tvoří derivát spironolaktonu drospirenon. Jedinečnost jednotlivých preparátů je založena právě na zvoleném progestinu (2).

KONTRAIINDIKACE

Absolutní kontraindikací (tab. 1) podání COC je anamnéza hormonálně dependentních nádorů či podezření na ně (nediagnostikované krvácení z dělohy, rezistence v prsu), osobní anamnéza tromboembolické nemoci a vrozená trombofilie, akutní hepatopatie a chronická hepatopatie s poruchou funkce, neléčená hypertenze, primární plicní hypertenze. Relativní kontraindikací jsou plánované rozsáhlé operace, vysoké riziko tromboembolie, závažná dyslipidémie, vaskulární migréna, komplikovaný diabetes mellitus, závažný prolaps mitrální chlopně a kouření více než 15 cigaret u ženy nad 35 let (3).

ANTI-KONCEPČNÍ ÚČINNOST

Mechanismus estrogengestagenní kontracepce je kombinovaný. Dominantní je inhibice ovulace zablokováním zpětné hypofýzo-ovariální vazby, přidává se vliv gestagenu na motilitu vejcovodů, trofiku sliznice a cervikální hlen. Pearl index CC je udáván mezi 0,0

Tab. 1. Kontraindikace CC

Relativní kontraindikace	absolutní kontraindikace
kouření u ženy nad 35 let vrozené koagulopatie	anamnéza TEN a ICHS aktivní onemocnění jater, tumory jater
rodinná anamnéza TEN a ICHS do 45 let hemodynamicky významná srdeční vada hepatopatie a cholecystolithiáza	primární plicní hypertenze neléčená hypertenze diabetes mellitus s orgánovými komplikacemi karcinom prsu a endometria endometroidní karcinom ovária
hyperlipidémie diabetes mellitus bez komplikací	těhotenství kojení dlouhodobá imobilizace** anamnéza cévní mozkové příhody*
bolesti hlavy s neurologickými symptomy srpková anémie* porfyrie* antifosfolipidový syndrom*	
hyperprolaktinémie* některá systémová onemocnění*	

*není součástí Doporučení (3), **v Doporučení řazeno do relativních kontraindikací (3)

a 0,4. Spolehlivost může být ovlivněna narušením enterohepatálního oběhu omezením střevní flóry významné pro dekonjugaci EE působením antibiotik (tetracykliny, cefalosporiny) nebo indukci enzymatických systémů jater (tuberkulostatika, některá antikonvulziva).

Estrogengestagenní kontracepce je dominantní hormonální antikoncepční metodou. Pro její absolutní význam v zabránění nechtěnému otěhotnění svědčí nepřímá úměra mezi jejím užíváním a počtem potratů v České republice. Mezi roky 1990 a 1999 se zvýšil počet uživatelé hormonální antikoncepce o 613 % a snížil počet potratů o 60 % (4).

Studie prokazují návrat plodnosti za 1–3 měsíce od vysazení k míře úměrné věku pacientky (5).

RIZIKA KOMBINOVANÉ ANTIKONCEPCE

Častější nežádoucí účinky jsou charakteru dyskomfortu bez dlouhodobého ohrožení zdraví ženy. Patří sem bolesti hlavy, napětí v prsou, zvětšení prsou, nervozita, podrážděnost a zvýšení hmotnosti. Za nejčastější mechanismu jejich vzniku je považována retence tekutin. Mezi vzácné komplikace jsou někdy řazeny migrény,

Tab. 2. Přínosy a rizika COC

Přínosy prokázané	možná	rizika prokázaná	možná
kontrola krvácení hyperandrogenní syndrom sideropenická anémie pánevní záněty funkční ovariální cysty karcinom ovaria karcinom endometria mimoděložní těhotenství dysmenorea kongestivní pelipatie	benigní nemoci prsu kolorektální karcinom děložní myomy revmatoidní artritida tyreopatie žaludeční vředy kostní hmota	kardiovaskulární komplikace	karcinom hrdla děložního karcinom prsu

změny libida, kožní změny, změny nálady, emoční labilita, zvracení, nesnášenlivost kontaktních čoček.

Velmi vzácnými, ale potenciálně smrtícími, komplikacemi jsou tromboembolická nemoc, arteriální komplikace, hypertenze, tumor jater a cholestatická žloutenka.

Speciální kapitolou jsou poruchy menstruačního cyklu spojené s CC.

Vliv na glukózovou toleranci je minimální. Nebylo prokázáno zvýšení rizika tvorby žlučových kamenů, ale během prvních měsíců se zvyšuje riziko klinické manifestace konkrementů již přítomných (6).

Relativní riziko výskytu Crohnovy choroby mírně stoupá u uživatelůk COC s RR 1,4 (95% CI 1,1–1,9), naproti tomu u ulcerózní kolitidy není tato závislost významná s RR 1,3 (95% CI 0,9–1,8) (7).

Nebylo prokázáno spojení mezi CC a vaginálním fluorem, choroou a benigní intrakraniální hypertenzí (pseudotumor cerebri), infekčními a zánětlivými onemocněními (tab. 2).

Tromboembolická nemoc

Relativní riziko tromboembolické nemoci (TEN) u uživatelůk CC je 2–4. Je nutno toto riziko brát v úvahu přesto, že pouze 1–2 % těchto příhod končí fatálně. Pečlivě odebraná anamnéza může odhalit ženy ve vyšším riziku TEN (anamnéza TEN v 1. a 2. linii, body mass index nad 30). U těch je pak vhodné vyšetření vrozených trombofilii, jako je například APC rezistence, která zvyšuje relativní riziko na 35, tedy z 0,8:100 000 na 30:100 000.

Od roku 1960, kdy bylo poprvé zvýšené riziko TEN při COC zjištěno, došlo v COC k výrazným změnám: snížení dávky EE, diferenciací v použitém progestinu a jeho dávce. Při mnohdy bouřlivé a farmaceutickým marketingem ovlivněné diskuzi je naprosto nezbytné si uvědomit, že relativní riziko (RR) TEN v těhotenství je 5,5–6, tedy vždy vyšší než při kterékoli dostupné CC, kde se pohybuje mezi 2–4.

Jednou z cest jak snížit riziko TEN při užívání COC je snižování dávky EE. Dávky nižší než 50 µg nesou nižší riziko než v 70. letech minulého století používané vyšší dávky. Většina studií neprokázala již další snižování rizika při poklesu dávky EE pod 35 µg (nízkodávkovaná COC).

Riziko TEN se zdá být ovlivněno užitým progestinem. V roce 1995 byly publikovány 3 studie prokazující vyšší riziko při užití progestinů 3. generace oproti generaci 2. Jick prokázal kohortovou analýzou RR 1,9, analýzou případů a kontrol 2,3 pro progestiny 3. generace proti 2. generaci (8). V roce 2001 EMEA uzavírá diskuzi reanalýzou, ze které vyplývá, že riziko při 3. generaci je 1,5–2x vyšší, tedy incidence se zvýší z 20/100 000 na 30–40/100 000. Pro nejučinnější z antiandrogenních progestinů cyproteronacetát 2 mg v kombinaci s 35 µg EE zjistili Vasilakis-Scarmozza a Jick ve srovnání s 30 µg EE a levonorgestremem riziko 3,9x vyšší, tedy incidence TEN 78/100 000 (9).

Bylo by vhodné najít laboratorní změny predikující míru rizika TEN pro nové preparáty. Od Lind navrhla hypotézu, podle které je sex hormone binding globulin (SHBG) marker celkové estrogenicity estrogen progestinové kombinace. Rizika TEN jsou úměrná zvýšení SHBG. Monofázické COC (30 µg EE) s desogestremem a gestodenem průměrně zvyšují hladiny SHBG o 200–300 %, zatímco s levonorgestremem o 50 %. Trifázické COC s levonorgestremem zvyšují SHBG o 100 %, s gestodenem o 150 %, s desogestremem o 200 %. Pro nové progestiny nejsou dostupná data pro riziko TEN, ale míra zvýšení SHBG je známa. COC (30–35 µg EE) s norgestimatem zvyšují SHBG o 150 %, s drospirenon nebo dienogestem o 250–300 %, s cyproteronacetátem o 300–400 %. Vaginální kroužek s etonogestremem zvyšuje SHBG o 150 %, náplast s norelgestrominem o 260 %. Ze studií však také vyplývá vysoká interindividuální variabilita reakce hladiny SHBG (10).

Laboratorním obrazem zvýšeného rizika TEN je zvýšení fibrinolytické aktivity, které odeznívá do 4 týdnů od ukončení užívání.

Infarkt myokardu

Relativní riziko infarktu myokardu pro uživatelky CC je 2–3,2. Prakticky není zvýšeno u žen do 35 let. Nicméně v kombinaci s kouřením se situace razantně mění, u kuřáček pod 35 let je relativní riziko 42,7, nad 35 let 484,6 (11). Zavedení progestinů 3. generace do praxe vedlo k rozšíření preskripce COC i do rizikových skupin žen díky snížení rizika infarktu myokardu. Studie však prokázaly vyšší riziko TEN u 3. generace oproti starším progestinům. Na 7. kongresu ESC Jespersen uzavřel předběžně rozsáhlou diskuzi na toto téma doporučením preferovat u žen s rizikem TEN progestiny 2. generace, u žen v riziku infarktu myokardu pak progestiny 3. generace.

Ateroskleróza je přímo spojena s poruchou metabolismu lipidů. Estrogeny snižují hladiny LDL cholesterolu cestou stimulace exprese LDL receptorů v játrech. Zároveň se zvyšuje hladina HDL a slabě i hladina VLDL. Progesteron zvyšuje hladinu LDL. Kombinace estrogenů a gestagenů v CC je k lipidovému metabolismu neutrální.

Cévní mozková příhoda (CMP)

Riziko krvácivé CMP se nezvyšuje, mírně narůstá riziko ischemické CMP s RR 0,89–2,99. V kombinaci s arteriální hypertenzí či kouřením však riziko významně stoupá na RR 3,1–7,2 respektive 10,7. Závislost byla nalezena na dávce EE nikoli typu gestagenu (12). Dle některých studií migrenózní bolesti hlavy zvyšují riziko CMP 2x a v kombinaci s COC 6x.

Karcinom prsu

Doba užívání nízkodávkované antikoncepce je relativně krátká pro zjištění možné závislosti rozvoje karcinomu prsu a užívání CC. Studie proliferace prsní tkáně ukazují rozdíl mezi nuliparami a ženami, které již rodily. U nulipar zvyšuje CC proliferaci prsní tkáně ve srovnání s neuživatelkami i se ženami, které již rodily. Není zcela jasně prokázána souvislost mezi stimulací proliferace a kancerogenezi. Přídavné riziko karcinomu prsu pro uživatelky mladší 20 let dosáhlo 5,3 (CI 1,6–16,7) (13).

Závěry Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer opřené o reanalýzu 54 studií s 53 297 ženami s karcinomem prsu a 100 239 kontrolami jsou považovány za závazné. Relativní riziko uživatelůk CC je nízké s RR 1,24 (1,15–1,33), po vysazení klesá během 10 let na 1,16, respektive 1,07 a jeho míra závisí na věku užívání. Karcinomy prsu u uživatelůk jsou méně pokročilé. Vyšší riziko vykazují ženy, které začaly užívat antikoncepci před svým 20. rokem (14).

Současná CC není schopna ovlivnit benigní léze prsu ani mastodynie, jak bylo uváděno pro starší preparáty (15). Stejně tak však absolutní většina epidemiologických studií nenachází vztah mezi užíváním CC a karcinomem prsu. Hodnoty relativního rizika se pohybují mezi 1,0–2,0 a nejsou statisticky významné (16).

Karcinom hrdla děložního

Nižší prevalence užívání bariérové kontracepce v kombinaci s častějším výskytem ektopie jsou teoretickým podkladem zvýšení výskytu karcinomu hrdla děložního u uživatelůk CC s RR 1,2–3,5. Nicméně po očištění od dalších rizikových faktorů (kouření, koitarché, počet sexuálních partnerů) není toto riziko výrazné (17).

Krevní tlak

Na vzniku hypertenze po podání orálních kontraceptiv se podílí několik mechanismů: zvýšená syntéza angiotenzinu ve stimulovaných játrech, snížení syntézy dopaminu v hypothalamu a přímé působení progestinů na cévní stěnu (18). Téměř u poloviny žen po

podání orálních kontraceptiv dojde ke zvýšení systolického i diastolického tlaku. Průměrná změna se pohybuje mezi 1 a 2 mmHg. Maximálně u 2,5 % žen hodnoty tlaku překročí normu. Kontroly krevního tlaku jsou již zaběhnutou rutinou. Objevení hypertenze po nasazení COC je indikací k jejímu vysazení, nikoli k léčbě této nově vzniklé hypertenze.

NEANTIKONCEPČNÍ PŘÍNOSY KOMBINOVANÉ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Indikací k podání CC je nejen její antikoncepční účinek, ale také tak zvané neantikoncepční terapeutické účinky.

CC je indikována v léčbě poruch menstruačního cyklu ve smyslu plus i minus. Snižuje riziko opakování mimoděložního těhotenství, pánevních zánětů snad změnou prostupnosti cervikálního hlehu s RR 0,2–0,3 navzdory prokázané vyšší prevalenci (RR 1,5–3) chlamydiové infekce (19) a ovariálních cyst pravděpodobně potlačením ovulace s RR 0,5 (20), zachování této protektivní role u nízkodávkovaných preparátů je však otázkou.

Při užití nízkodávkovaných preparátů se slabě androgenními progestiny nebo antiandrogeny je COC lékem volby pro syndrom polycystických ovarií. Pro léčbu akné jsou vhodné preparáty s antiandrogenním progestinem, speciálně pro tuto léčbu registrované. Estrogeny jsou schopny indukovat tvorbu SHBG a IGFBP v játrech a tím nepřímo snižovat hladinu volného testosteronu. CC rovněž snižuje produkci androgenů v ovariích celkovou supresí jejich činnosti a pravděpodobně i v nadledvinách. Některé gestageny jsou schopny snížit aktivitu 5 α -reduktázy, která je zodpovědná za periferní konverzi testosteronu na účinnější dihydrotestosteron. (21). Signifikantně nižší hladiny testosteronu je dosaženo při kontinuálním podávání.

Některé studie naznačují pozitivní vliv užívání COC na tyreopatie (22), revmatoidní artritidu (23) a žaludeční vředy, ale klinický význam těchto izolovaných dat je diskutabilní.

Kolorektální karcinom

Ochranný vliv užívání přípravků kombinované hormonální antikoncepce na riziko vzniku kolorektálního karcinomu byl prokázán několika studii. Mechanismus je vysvětlován změnou koncentrace žlučových kyselin nebo přímým ovlivněním cestou estrogenních receptorů prokázaných ve sliznici střeva. Fernandez v metaanalýze dat z osmi case-control studií stanovil relativní riziko rozvoje kolorektálního karcinomu pro ženy, které užívaly přípravky COC, 0,81 (95% CI: 0,69–0,94), ze čtyř kohortových studií odhadl relativní riziko na 0,84 (95% CI: 0,72–0,97). Souhrnné kombinované relativní riziko ze všech studií bylo 0,82 (95% CI: 0,74–0,92). Délka užívání hormonální antikoncepce není spojena s dalším snížením rizika vzniku kolorektálního karcinomu, silnější ochrana přetrvává do 10 let od vysazení (RR = 0,46; 95% CI: 0,3–0,71) (24).

Karcinom ovaria a endometria

Teoretický předpoklad ochrany před nádory ovaria a endometria vycházející z výrazného snížení proliferativní aktivity těchto tkání v průběhu užívání COC byl potvrzen mnoha studii případů a kontrol a několika observačními studii. U obou je snížení rizika úměrné délce užívání. Pro ovariální karcinom se RR pohybuje mezi 0,3 a 0,7 (25, 26). Schlesselmanova metaanalýza ukazuje snížení rizika karcinomu endometria rostoucí s délkou užívání od 1 do 12 let o 23 až 70 % (27).

Riziko karcinomu endometria při užívání COC kratším jednoho roku není změněno, užívání delší než 1 rok je spojeno s RR 0,4. Totéž platí pro karcinom ovaria s RR 0,5. Ze studie 4000 žen s karcinomem prsu, 600 s karcinomem endometria, 500 s karcinomem ovaria a 4000 kontrol vyplývá RR pro karcinom endometria 0,4, ovaria 0,5 a prsu 0,9 (28).

DALŠÍ VLIVY CC NA ORGANIZMUS

Interakce jater s COC

Orální kontraceptiva snižují tok žluči, zároveň zvyšují saturaci cholesterolu v žluči a poměr kyseliny cholové ke kyselině chenodeoxycholové se zvyšuje. Klinické zkušenosti prokazují, že větší riziko vzniku cholestázy mají pacientky, které v těhotenství prodělaly ataku cholestázy. Typická cholestáza se rozvíjí během prvních měsíců užívání COC a po vysazení ustupuje do 8 týdnů (29).

U mladých žen nealkoholiček ve fertilitním věku lze předpokládat plně funkční jaterní buňku, vzhledem k její reparabilitě není třeba z užívání perorálních kontraceptiv vyloučit pacientky s anamnézou nechronického a nerecentního jaterního onemocnění, například v dětství prodělanou hepatitidou A. Je třeba však myslet na subklinicky probíhající virové onemocnění s postižením jater, například EB virózu apod. Upozornit by nás měl pacientkou uváděný únavový syndrom nebo subfebrilie. Tato latentní jaterní onemocnění odhalí ve většině případů kontrolní testy provedené po 3 měsících po zahájení léčby. Zvýšení hladiny transamináz, ikterus nebo biliární obtíže jsou indikací k vysazení preparátu a předání do péče hepatologa.

Ve většině studií podávání COC nebylo zjištěno statisticky významné zvýšení výskytu karcinomu jater, v literatuře jsou ale popsány případy dediferenciace již přítomných jaterních adenomů i *de novo* vzniklých karcinomů jater. Relativní riziko se pohybuje v rozmezí 0,64–14,5. V největší studii případů a kontrol s 26 karcinomy a 1333 kontrolami bylo zjištěno RR 4 (30). Data pro nízkodávkovanou CC nejsou k dispozici. Ultrazvukové vyšetření ani u pacientek s pozitivní rodinnou anamnézou malignit, ač by zároveň odhalilo dosud klinicky němou cholelitiázu, není dle součástí doporučených postupů.

Sexualita ženy

Ve složité stavbě ženské sexuality je obtížně odlišit vliv antikoncepce. Pro nepříznivé ovlivnění sexuálního chování ve smyslu podpory konzumního přístupu k sexualitě s tendencí k neosobní kopulaci nejsou důkazy. Sexuální steroidy obecně snižují práh pro účinek sexuálních podnětů, rozšiřují reflexní zóny a zvyšují sexuální aktivitu. Změny nálady, libida a emoční labilita jsou uváděny jako vzácné nežádoucí účinky.

Hormonální antikoncepce může způsobit depresi vlivem hormonů na funkci CNS, častěji jsou však poruchy psychogenní. Ženy mohou mít obavy ze škodlivosti antikoncepce, pocity viny z odmítání otcovství partnerovi. U nezralých žen lze očekávat změny psychiky vyvolané nevědomým přáním mít dítě, pocitem převzetí zodpovědnosti i pocitem volné použitelnosti.

Dle výzkumu Čepického (31) na reprezentativním vzorku 552 českých žen je 4,6 % žen přesvědčeno, že COC negativně ovlivňuje sexuální prožívání a dalších 9,5 % to připouští. Z žen, které vysadily COC, 19,8 % udávalo jako důvod ztrátu libida.

Studie uvádějící ztrátu libida větší než 5 % jsou většinou retrospektivní na malém vzorku pacientek. Častější je ztráta libida u žen, které měly primárně negativní postoj k CC, vyšší incidenci depresí, předcházející psychiatrickou léčbu či špatné sexuální zkušenosti.

Obecný vliv antikoncepce na sexualitu je pozitivní s výraznou interindividuální variací. U hormonální antikoncepce je v určitém procentu udáváno ovlivnění libida. Jeho snížení je možno řešit změnou preparátu nebo přidáním vitamínu B. Celá problematika je poznamenána obtížností řádného postavení studie na toto téma, jejich absolutním nedostatkem a multifaktoriálním ovlivněním ženské sexuality (32).

Změny hmotnosti

Možný nežádoucí hmotnostní přírůstek uvádí jako hlavní nevýhodu COC 73 % žen (33). Dosud známé efekty sexuálních steroidů

Tab. 3. Přehled COC

Preparát	dávka EE (μg)	progestin	dávka progestinu (μg)	fázicita
Anteovin	50	levonorgestrel	50:125	B
Gravistat 125		(LNG)	125	M
Microgynon	30		150	
Minisiston			125	
Stediril 30			150	
Loette	20		100	
Trinordiol 21	30:40:30		50:75:125	T
Triquilar				
Tri-regol				
Trisiston				
Gracial	40:30	desogestrel	25:125	C
Marvelon	30	(DSG)	150	M
Regulon				
Mercilon	20			
Novynette				
Femoden	30	gestoden	75	
		(GSD)	75	
Logest	20			
Harmonet				
Lindynette 20				
Minulet	30		75	
Minesse	15		60	
Mirelle				
Tri-Minulet	30:40:30		50:70:100	T
Cilest	35	norgestimat	250	M
Pramino		(NGM)	180:215:250	T
Non-Ovlon	50	norethisteron	1000	M
Trinovum	35	(NES)	500:750:1000	T
Diane-35	35	cyproteronacetát		
Minerva		(CPA)	1000	M
Restovar	37,5	lynestrenol	750	
		(LYN)		
Jeanine	30	dienogest	2000	
		(DNG)		
Yadine		drosiprenon		
		(DRSP)	3000	
Belara		chlormadinonacetát	2000	

M – monofázická, B – bifázická, T – trifázická, C – kombifázická

na metabolismus shrnuje ve své práci z roku 1992 Karlsson: stimulační renin-angiotenzinového systému, zvýšená retence tekutin, změny v metabolismu sacharidů, snížená sekrece sérového cholecystokininu (34). Pokles hladiny cholecystokininu v séru vede ke zvýšení chuti k jídlu a dalším změnám na úrovni centrálního nervového systému, jež vedou ke zvýšení příjmu tekutin.

Nejčastěji uváděné změny tělesné hmotnosti ve studiích porovnávacích uživatelky nízké a velmi nízkodávkované COC jsou 0,5–2 kg/6–12 měsíců. Jako velmi problematická se ve studiích jeví možnost exaktního porovnání zkonsumovaných potravin, dodržení jídelníčku i deklarovaná pohybová aktivita žen v jednotlivých skupinách. Se snížením dávky steroidů v pilulce klesá i uváděný průměrný hmotnostní přírůstek ve studiích z 2 na 0,3–0,8 kg/rok. U 74 % žen setrvala hmotnost, 12 % ztratilo více než 2 kg a 14 % totéž přibere (35).

Děložní myomy

Benigní nádory děložní svaloviny se vyskytují u 35–60 % fertálních žen. Až ve 30 % případů jsou samostatnou indikací k hysterektomii, v 50–60 % případů k jiným formám operační intervence, mohou významně snižovat možnost početí a donošení gravidity. Nízkodávkované typy COC snižují výskyt nežádoucích klinických projevů děložních myomů (hypermenorea, dysmenorea), aniž by se

zvětšoval objem myomů. Oxfordská studie Family Planning Association prokázala redukci výskytu myomů za každých 15 let užívání COC o 17 %. Relativní riziko výskytu myomu u uživatelky COC je 0,8 pro užívání 4–6 let a 0,5 pro užívání v délce 7 a více let. Mechanismus „ochranného efektu“ COC na myometrium je vysvětlován nižší celkovou dávkou steroidů v cyklu s hormonální antikoncepcí než v přirozeném ovulačním cyklu (36).

Naproti tomu Marshall et al. ve studii z roku 1998 upozorňují na zvýšené riziko výskytu myomatózy u dívek – uživatelky COC ve věku 13–16 let (37).

Osteoporóza

Exogenně podávané estrogény prokazatelně snižují kostní obrát, a tím brání fyziologické ztrátě kostní hmoty u žen nad 30 let. Z tohoto pohledu je nanejvýše vhodné zejména v rámci prevence osteoporózy podávat postmenopauzálním ženám preparáty hormonální substituční terapie, perimenopauzálním ženám hormonální substituční terapii nebo COC a premenopauzálním ženám COC.

Nedostatečně prozkoumaný a kontroverzní je věk do 22–25 let, kdy kost ještě nedosáhla fyziologického maxima denzity. U adolescentních dívek, které kost teprve vytváří, je s extrémně nízkodáv-

kovanými ($\leq 15 \mu\text{g}$) přípravky nutno zacházet rozvážně a neužívat je tam, kde existují významné rizikové faktory pro osteoporózu. Pozitivní vliv COC na kostní denzitu je úměrný délce jejího užívání. Účinek preparátu je závislý na jeho složení. Částečně záleží na dávkce etinylestradiolu. Význam gestagenní složky nebyl dosud dostatečně zkoumán (38).

KONTINUÁLNÍ PODÁVÁNÍ

Jednou z četných výhod kombinované CC je možnost kontroly pravidelnosti děložního krvácení. Zatímco některé ženy trvají na pravidelném měsíčním krvácení, jiné by daly přednost amenoree. Z historického pohledu do dob, kdy ženy rodily větší množství dětí a dlouho kojily, je amenorea dokonce přirozenějším stavem než pravidelná menstruace. Vedle amenorey na přání je množství zdravotních indikací k jejímu nastolení (endometrióza, premenstruační syndrom, hyperandrogenní syndrom, dysmenorea, katemeniální epilepsie). Jedná se zejména o choroby spojené se zvýšenou krvávitostí a na menstruaci vázané neurologické poruchy. Zkrácení intervalu bez účinných pilulek snižuje riziko ovulace.

VYŠETŘENÍ

Vyšetření potřebná k nasazení COC zahrnují řádnou anamnézu, preventivní gynekologickou prohlídku, měření krevního tlaku, u žen rizikových pak jaterní testy a koagulační parametry. Kontroly mají zahrnovat měření krevního tlaku za 3 měsíce po nasazení a dále pak jednou ročně, u rizikových pacientek jaterní testy po 3 měsících a pravidelnou onkologickou prevenci.

ZÁVĚR

Cílená volba dávkce etinylestradiolu a gestagenní složky je základem pro možnost úplného využití antikoncepčního a neantikoncepčního potenciálu CC (tab. 3) u dané pacientky. Každý originální preparát s sebou přináší prohloubení možnosti individuálního výběru antikoncepční metody. Při hodnocení relativních kontraindikací je vždy nutno kalkulovat s možností nežádoucího otěhotnění, které je, odhlédneme-li od etické stránky věci, svými hormonálními změnami výrazně nebezpečnější než kterýkoli ze soudobých antikoncepčních preparátů.

Přes převahu přínosu CC nad jejími riziky je zcela na místě opatrnost, řádné odebrání anamnézy a odhalení případných rizikových faktorů, které v koincidenci s CC nadměrně zvyšují její rizika. V širokém spektru kontracepčních metod lze pro každou ženu najít optimální řešení ochrany před otěhotněním.

Zkratky

APC	– aktivovaný protein C
CC	– estrogen-gestagenní kontracepce
CI	– interval platnosti (confidence interval)
CMP	– cévní mozková příhoda
COC	– perorální kombinovaná kontracepce
EE	– etinylestradiol
EMA	– European Medicines Agency
ESC	– European Society of Contraception
HDL	– lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein)
IGFBP	– globulin vázající inzulinový růstový faktor (insulin growth factor binding globulin)
LDL	– lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein)
RR	– relativní riziko
SHBG	– globulin vázající sexageny (sex hormone binding globulin)
TEN	– tromboembolická nemoc

VLDL – lipoprotein o velmi nízké hustotě (very low density lipoprotein)

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

LITERATURA

1. **Fait, T.:** Účelná antikoncepce. *Medinews*, 2004, 1, s. 12-14.
2. **Cibula, D., Henzl, M. R., Živný, J. et al.:** Základy gynekologické endokrinologie. Praha, Grada Publishing, 2002, s. 344.
3. **Čepický, P., Cibula, D., Dvořák, K. et al.:** Doporučení k předpisu kombinované hormonální kontracepce. *Čes. Gynek.*, 2000, 65, s. 279-282.
4. **Fait, T., Kocourkova, J., Uzel, R.:** Procurable safety contraception leads to reduction of abortion risk. *Eur. J. Contraception and Reproductive Health Care*, 2004, 9 (Suppl. 1), s. 54.
5. **Glasier, A., Gebbie, A.:** Handbook of Family Planning. London, Churchill Livingstone, 2000, s. 180.
6. **Rosenburg, L.:** The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptives use. *Contraception*, 1991, 43, s. 643-652.
7. **Godet, P. G., May, G. R., Sutherland, L. R.:** A meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1995, 37, s. 668-673.
8. **Jick, H., Jick, S. S., Gurewid, V. et al.:** Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptive with different progestagen components. *Lancet*, 1995, 346, s. 1589-1593.
9. **Vasilakis-Scarmozza, C., Jick, H.:** Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet*, 2001, 358, s. 1427-1429.
10. **Odlind, V., Milsom, I., Persson, I., Victor, A.:** Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 2002, 81, s. 482-490.
11. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*, 1997, 349, s. 102-109.
12. **Thorogood, M.:** Stroke and steroid hormonal contraception. *Contraception*, 1998, 53 (Suppl. 1), s. S19-S25.
13. **Olsson, J., Jernstrom, H., Alm, P. et al.:** Proliferation of the breast epithelium in relation to menstrual cycle phase, hormonal use, and reproductive factors. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1996, 40, s. 187-196.
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast Cancer and hormonal contraceptives. *Lancet*, 1996, 347, s. 1713-1727.
15. **Brinton, L. A., Vessey, M. P., Flavel, R., Yates, D.:** Risk factor for benign breast disease. *American J. Epidemiology*, 1981, 113, s. 203-214.
16. **Strnad, P., Daneš, J.:** Nemoci prsu pro gynekology. Praha, Grada, 2001, s. 324.
17. **Delgado-Rodriguez, M., Sillero-Arenas, M., Moreno-Martin, J. M. et al.:** Oral contraceptives and cancer of the cervix. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1992, 71, s. 368-376.
18. **Chasan-Taber, L., Willet, W. C., Manson, J. E et al.:** Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*, 1996, 94, s. 483-489.
19. **Spinillo, A., Gorini, G., Piazzini, G. et al.:** The impact of oral contraception on chlamydial infection among patients with pelvic inflammatory disease. *Contraception*, 1996, 54, s. 163-168.
20. **Vessey, M., Metcalfe, A. Wells, C. et al.:** Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts and oral contraceptives. *BMJ*, 1987, 294, s. 1518-1520.
21. **Rabe, T., Kowald, A., Ortmann, J. et al.:** Inhibition of skin 5alpha-reductase by oral contraceptive progestin *in vitro*. *Gynecol. Endocrinol.*, 2000, 14, s. 223-230.
22. **Frank, P., Kay, C. R.:** Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *BMJ*, 1986, 293, s. 359-362.
23. RCGP Oral Contraception Study: Reduction in the incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. *Lancet*, 1978, 1, s. 569-570.
24. **Fernandez, E., la Vecchia, C., Franceschi, S. et al.:** Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology*, 1998, 9, s. 295-300.

25. **Gross, T. P., Schlesselman, J. J.:** The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.*, 1994, 83, s. 419-424.
26. **Tuckey, J.:** Combined oral contraception and cancer. *British Journal of Family Planning*, 2000, 26, s. 237-240.
27. **Schlesselman, J. J.:** Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception*, 1991, 43, s. 557-579.
28. **Gwin, M. L.:** Oral contraceptives and breast, endometrial, and ovarian cancers. *J. Obstet. Gynaecol.*, 1985, 5 (Suppl. 2), s. S83-S87.
29. **D'Souza, R., Guillebaud, M. A.:** Risks nad benefits or oral contraceptive pills, *Best Practice and Research Clinical Obstet Gynecol.*, 2002, 16, s. 133-154.
30. **Neuberger, J., Forman, D., Doll, R., Williams, R.:** Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *BMJ*, 1986, 292, s. 1355-1357.
31. **Čepický, P., Líbalová, Z.:** Postoje žen ke kombinované kontracepci. *Mod. Gyn. Por.*, 2003, 12 (Suppl. B), s. 191-208.
32. **Fait, T.:** Antikoncepce a sex. *Mod. Gyn. Por.*, 2004, 13 (Suppl.), s. 133-137.
33. **Oddens, B. J.:** Women's satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning and sterilization among 1446 women. *Contraception*, 1999, 59, s. 277-286.
34. **Karlsson, R., Linden, A., von Schoultz, B.:** Suppression of 24-hour cholecystokinin secretion by oral contraceptives. *AJOG*, 1992, 167, s. 58-59.
35. **Endrikat, J., Jaques, M. A., Mayerhofer, M. et al.:** A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives. *Contraception*, 1995, 52, s. 229-235.
36. **Ross, R. K., Pike, M. C., Vessey, M. P. et al.:** Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ*, 1986, 293, s. 359-362.
37. **Marshall, L. M., Spiegelman, D., Goldman, N. B. et al.:** A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil. Steril.*, 1998, 70, s. 432-439.
38. **Fait, T., Nováková, A., Živný, J.:** Osteoporóza a hormonální kontracepce. *Čes. Gynek.*, 2001, 66, s. 309-313.

Zygota a „klonota“ – etické využití embryonálních kmenových buněk

Článek prezentuje názory biologa McHugh, který působí jako člen amerického vládního Výboru pro bioetiku. Objev pluripotentních, nekonečně se replikujících kmenových buněk, povzbudil buněčnou biologii k formování nových léčebných postupů u dosud nevléčitelých chorob, jako je Alzheimerova nemoc, Huntingtonova choroba či diabetes mellitus. Současně však možnost manipulace s kmenovými buňkami uvedla v život dalekosáhlé etiko-filozofické, náboženské a právní spory. V roce 2001 přispěl v USA k těmto sporům prezident Bush, když oznámil zastavení federálních vládních subvencí výzkumu kmenových buněk. Vyhlásil však také založení vládního Výboru pro bioetiku (Council for Bioethics). Byla povolena subvence výzkumu pouze těch embryí, která byla usmrcena před datem prezidentova projevu, což představuje 15–20 linií kmenových buněk. Federální podpora by měla být vyhrazena pro kvalifikované atestované laboratoře. Takový kompromis

Nová funkce Langerhansových buněk

Studium LC je aktuální hlavně pro vakcinační terapii pro pohled do patogenezi imunitních chorob. LC mají nejen kapacitu stimulovat, ale

výzkumníky neuspokojil. Autor článku v podstatě hájí postoj americké vlády a vyzdvihuje v této situaci skutečnost, že je možné využívat ve výzkumu klonování kmenové buňky získané z pupečnickové krve či kostní dřeni. Metoda klonování se v angličtině přesně nazývá somatic-cell nuclear transfer (SCNT). Postup spočívá ve vytvoření repliky tkáně dárce, jenž poskytne jádro ze své somatické buňky. Jádro je vpraveno do vajíčka. Genetické mechanismy, jež jsou skryté v každé somatické buňce, umožní za určitých okolností rekapitulovat embryonální vývoj a vytvářet kmenové buňky. Výbor pro etiku (CB) odmítl klonování pro lidskou reprodukci. Rozporné pohledy členů CB na problematiku tohoto typu klonování (SCNT), kdy část členů jej zpochybňuje, podle autora článku vyplývají z nepochopení principu metody. Podle některých vědců není z etického pohledu rozdíl mezi blastocystou vzniklou oplodněním *in vitro* a blastocystou vzniklou metodou SCNT. Podle autora naopak jde o zásadní rozdíl. U SCNT jde o vypěstování jadra dárce somatické buňky vpravené do vajíčka zbaveného jádra. Vzniká tak diploidní buňka s genetickými vlastnostmi dárce jádra.

také inhibovat T buňky, a to naznačuje, že LC mají imunoregulační funkci posílením buněčné tolerance produkci IDO.

Literatura:

von Bubnoff, D. et al.: Human epidermal

Kmenová buňka vzešlá z tohoto procesu může být použita dle svolení dárce k vytvoření potřebné tkáňové kultury. U SCNT jde tedy o vznik tkáňové kultury, nikoli embrya. Aby byl vystižen základní rozdíl mezi oběma biologickými jevy, navrhuje autor, aby první buňka, vzniklá procesem SCNT, byla nazvaná „klonota“ (clonote) jako paralela se zygotou, jež je první buňkou vzniklou oplodněním.

Autor tedy hájí zásadu, že používání *in vitro* oplodňování sloužící jako zdroj buněk a tkání představuje vážné, nepřijatelné využití biologie, ale autor schvaluje využívání lidských embryonálních kmenových buněk. Schvaluje rovněž kompromis prezidenta Bushe a považuje jej za prozíravý. Každý vědecký úspěch je třeba poměřovat cenou, za kterou byl dosažen, a je třeba odmítnout jeho dosažení s použitím prostředků antihumánní technologie.

Literatura:

Paul, R. McHugh: Zygote and „Clonote“ – The Ethical Use of Embryonic Stem Cells. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 209-211.

O. Louthan

Langerhans cells express the immunoregulatory enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). *J. invest. Dermatol.* doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23217.x

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Imprinting genů a lidské patologie

Polívková Z.

Oddělení obecné biologie a genetiky CBO 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Imprinting genů je epigenetická forma regulace genové exprese. Imprintované geny jsou transkribovány pouze z jedné alely určitého rodičovského původu. Tyto geny se normálně podílejí na embryonálním vývoji, mají funkci i při vývoji chování. Deregulace imprintingu je příčinou četných lidských patologií, jako je gestační trofoblastická choroba, syndromy Prader-Williův, Angelmanův a Beckwith-Wiedemannův, a hraje významnou roli i při vzniku nádorů. Práce podává přehled současných poznatků o mechanismu imprintingu a jeho regulaci.

Klíčová slova: imprinting, uniparentální dizomie, Prader-Williův syndrom, Angelmanův syndrom, Beckwith-Wiedemannův syndrom, Wilmsův tumor.

SUMMARY

Polívková Z.: *Genomic Imprinting and Human Pathology*

Genomic imprinting is an epigenetic form of regulation of gene expression. Imprinted genes are transcribed from one allele of specific parental origin. Such genes are normally involved in embryonic growth and behavioral development. Deregulation of imprinted genes has been observed in a number of human diseases as gestation trophoblastic disease, Prader-Willi, Angelmann and Beckwith-Wiedemann syndromes and plays significant role in the carcinogenesis. Review of recent knowledge on mechanism and regulation of imprinting is presented in this paper.

Key words: imprinting, uniparental disomy, Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome, Wilm's tumor.

Po.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 245–250.

Imprinting genů je mechanismem regulace genové exprese, který hraje velmi důležitou roli v prenatálním a postnatálním vývoji člověka, placentálních savců, je přítomen i u vačnatců a dokonce v endospermu krytosemenných rostlin. Narušení tohoto regulačního mechanismu vede k závažným lidským patologiím včetně nádorových onemocnění.

Imprintované geny se liší od genů klasicky mendelovskými děděními, u kterých, s výjimkou genů na pohlavních chromozómech, jsou za normálních okolností exprimovány (transkribovány) obě alely. Imprintované geny mají monoalelickou expresi, to znamená, že je transkribována pouze jedna alela, a to alela určitého rodičovského původu. Imprintované geny jsou tedy funkčně haploidní, alela, která není transkribována se nazývá imprintovaná, transkribovaná alela je aktivní. Utlumení alely je spojeno s metylací DNA, deacetylací histonů a dalšími změnami chromatinu. Dosud bylo popsáno asi 70 imprintovaných genů (<http://cancer.otago.ac.nz:80/IGC/Web/home.html>) a odhaduje se, že existuje asi 200–500 takto regulovaných genů.

První důkazy funkční odlišnosti mateřského a otcovského genomu přinesly pokusy s transplantacemi myších prvojader, kdy se zygoty se dvěma samčími jádry (androgenoti) vyvíjely zcela odlišně než zygoty se dvěma jádry samičími (gynogenoti). Zatímco androgenoti měli hypertrofovaný trofoblast, u gynogenotů byly extraembryonální tkáň redukované (1, 2). Analogií těchto pokusů jsou hydatiformní mola, ovariální teratom a produkty triploidie u člověka.

Imprinting genů je zdánlivě kontraproduktivní, neboť monoalelická exprese ruší výhodu diploidie, tj. maskování recesivních

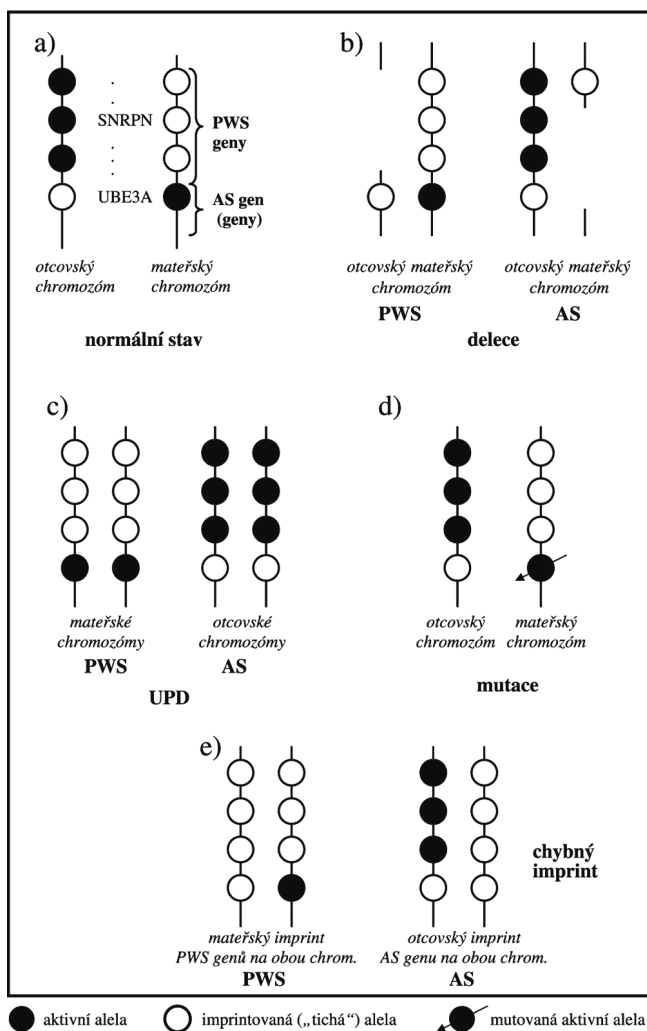
Tab. 1. Příklady některých imprintovaných genů

Gen	funkce	aktivní alela
IGF2	růstový faktor	otcovská
H19	nekódující mRNA	mateřská
WT1*	nádorový supresorový gen	mateřská
CDKN1C	suprese buněčného cyklu	mateřská
KCNQ1	iontový kanál	mateřská
SNRPN	vyřezávání intronů	otcovská
ZNF127	transkripční faktor	otcovská
IGF2**	degradace IGF2	mateřská

*polymorfismus imprintingu

**imprintován u myši, u člověka polymorfismus imprintingu

nepříznivých mutací. Přesto musel znamenat evoluční výhodu, protože vznikl opakovaně a nezávisle v evoluci. Existuje více teorií, vysvětlujících evoluční vznik imprintingu (3, 4). Nejčastěji diskutovanou je teorie rodičovského konfliktu. Ta vysvětluje vznik imprintingu u polygammích druhů a vychází z pozorování, že velká část imprintovaných genů s aktivní otcovskou alelou podporuje proliferaci, zatímco mateřské aktivní alely proliferaci spíše brzdí (tab. 1). Dle této teorie je optimální evoluční strategií samců polygammích druhů snaha zajistit co nejlepší přežití potomků (které může mít s různými samicemi) tím, že embrya budou co nejlépe vyživova-



Obr. 1. Imprintované geny na chromozómu 15

a) normální stav, b) delece otcovských aktivních alel v PWS oblasti vede k PWS, delece mateřské aktivní alely (nebo alel) v AS oblasti vede k AS, c) mateřská uniparentální dizomie vede k PWS, otcovská uniparentální dizomie vede k AS, d) mutace mateřské aktivní alely AS oblasti vede k AS, e) porucha imprintingu – mateřský imprint PWS genů na obou chromozómech vede k PWS a otcovský imprint AS genů na obou chromozómech vede k AS

vána a co největší (otcovské aktivní alely podporují proliferaci). Samice, která potomstvo vyživuje ve svém těle, musí zajistit své přežití, a tím i přežití veškerého svého potomstva, což jí umožní pouze přiměřená velikost jednotlivých embryí (mateřské aktivní alely růst brzdí). Jiné teorie vidí význam imprintingu v udržení sexuální reprodukce a prevenci partenogeneze. Partenogenetický vývoj vede k poruchám vývoje právě z důvodů existence imprintovaných genů.

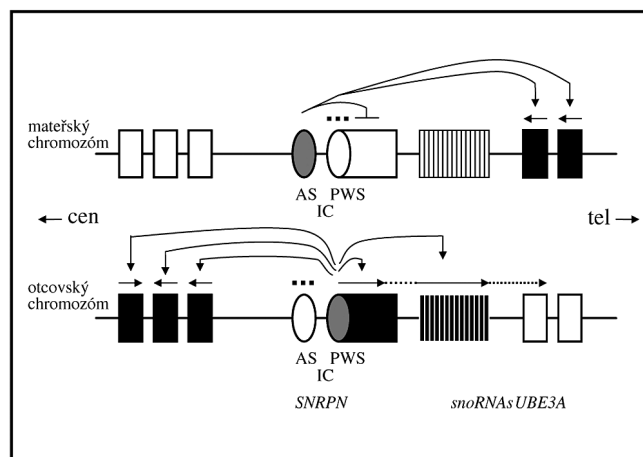
LIDSKÉ PATOLOGIE SPOJENÉ S PORUCHOU IMPRINTINGU

Četné lidské patologie jsou důsledkem dysregulace imprintingu. Hydatifonní mola úplná vzniká dispermií nebo duplikací chromozómů spermií v enukleovaném vajíčku, ovariální teratom je důsledek partenogenetického vývoje neoplozeného vajíčka. V obou případech je přítomen pouze jediný rodičovský genom, ale důsledky jsou odlišné, je-li otcovský nebo mateřský. Rozdíly v projevu triploidního počtu chromozómů u embrya v závislosti na rodičovském původu nadpočetné sady chromozómů rovněž svědčí o různé aktivitě otcovských a mateřských alel. Je-li nadpočetná sada chromo-

zómů v triploidním produktu otcovská, je důsledkem takovéto abnormality hypertrofie trofoblastu (hydatifonní mola částečná), zatímco je-li nadpočetná sada chromozómů mateřská, extraembryonální tkáň jsou redukovány (5, 6). Je tedy zřejmé, že na samém počátku embryonálního vývoje se aktivní otcovské alely přednostně podílejí na vývoji obalů, mateřské aktivní alely se přednostně uplatňují při vývoji embrya a ke zdárnému vývoji jedince je nutné komplementární a vyvážené působení obou rodičovských genomů.

Porucha imprintingu je také spojena se známými genetickými syndromy, jako jsou Prader-Williův syndrom, Angelmanův syndrom, a Beckwith-Wiedemannův syndrom.

Prader-Williův syndrom (PWS) a Angelmanův syndrom (AS) jsou dva klinicky odlišné syndromy (PWS: obezita, malý vzrůst, malé ruce a nohy, hypotonie, hypogonadismus, mentální retardace, AS též „happy puppet syndrome“: dysmorfie obličeje, těžké opoždění vývoje, trhavé pohyby, záchvaty nepatřičného smíchu). Přesto asi u 70 % pacientů obou syndromů se nachází stejná nebo téměř stejná delece (ztráta části chromozómu) v proximální oblasti dlouhých ramen 15. chromozómu, v některých případech je dokonce mikroskopicky pozorovatelná. Tato delece je však vždy na otcovském chromozómu u pacientů s PWS a na mateřském u pacientů s AS. Asi u 20–30 % pacientů s PWS, u kterých nebyla delece zjištěna, je nacházena tzv. uniparentální dizomie (UPD) mateřská, což je přítomnost obou chromozómů v páru od jednoho rodiče (zde od matky). U nedelečních pacientů s AS byla asi v 5 % případů zjištěna uniparentální dizomie otcovská (oba chromozómy 15 jsou od otce). Protože u žádného pacienta s PWS nebyla zjištěna klasická mutace genu, předpokládá se, že v etiologii PWS hraje roli více genů. Klasická mutace genu (gen pro ubiquitin ligázu) však byla zjištěna u 10 % pacientů s AS (7). Přibližně u 5 % pacientů obou syndromů byla zjištěna porucha – chybný imprint – v důsledku mutace nebo delece řídicího elementu, tzv. centra imprintingu (IC). Studium různých příčin těchto dvou syndromů vedlo k představě, že v proximální oblasti 15q11–13 existují dvě reciproce imprintované oblasti genů. PWS oblast zahrnuje několik genů s aktivními alelami na otcovském chromozómu a sousední AS oblast s aktivní alelou nebo alelami na mateřském chromozómu (obr. 1a). Jednotlivé situace vedoucí k projevům syndromů jsou uvedeny na obrázku 1b až 1e, ve všech případech je důsledkem funkční nulizomie, tj. chybění funkce aktivních alel určitého rodičovského původu. V případě poruchy imprintingu (obr. 1e) v důsledku mutace nebo delece řídicího elementu (IC) je důsled-

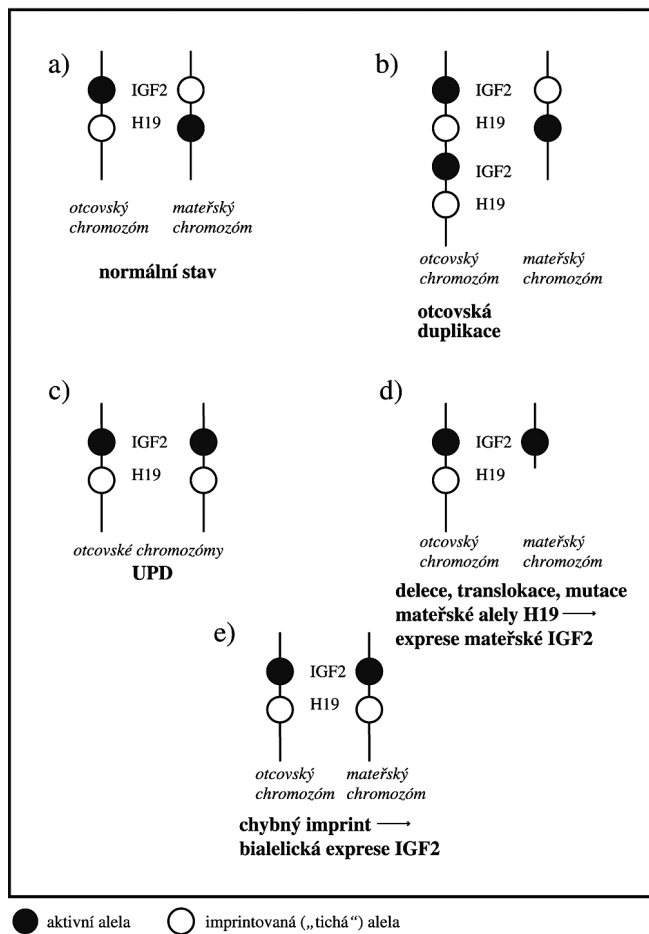


Obr. 2. Schéma regulace PWS/AS oblasti

Otcovské aktivní alely jsou regulovány PWSIC, mateřské aktivní alely jsou regulovány ASIC a antisense transkriptem IC – centrum imprintingu

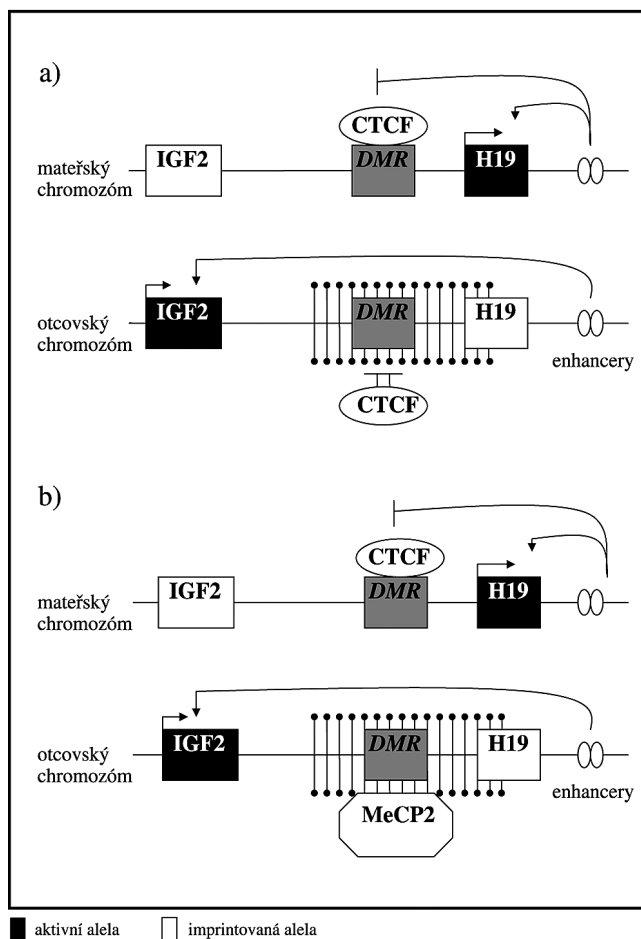
kem chybný, opačně založený imprint, který pak je stejný na obou chromozómech v příslušné oblasti (mateřský v PWS oblasti, otcovský v AS oblasti).

Současné literární údaje (7–9) uvádí několik genů, které hrají roli v etiologii obou syndromů a rovněž existenci dvou center imprintingu (PWSIC a ASIC), které řídí imprinting této oblasti (obr. 2). PWSIC se nachází v oblasti promotoru komplexního genu SNURF/SNRPN (SNRPN upstream reading frame/small nuclear ribonucleoprotein associated polypeptide N), který kóduje dva proteinové produkty a četné nízkomolekulární intronické RNA. Tento komplexní gen je transkribován z otcovské alely, jeho přepis je polycistronický. Blíže k centroměře v AS oblasti se nachází gen UBE3A – gen pro ubiquitin ligázu – transkribovaný v mozkové tkáni z mateřské alely (7). Řídící element AS oblasti se nachází blíže PWSIC a řídí vzdálený gen nebo geny AS oblasti. Tyto IC jsou odlišně metylovány na otcovské a mateřské alele a označují se též diferenčně metylované oblasti (DMR). Otcovská alela UBE3A může být inaktivována také tzv. antisense transkriptomem, který je transkribován z otcovské alely a začíná v IC. Antisense gen se překrývá s s kódujícím genem a je transkribován v opačném směru než kódující gen, jeho transkripcí většinou začíná v IC. Antisense transkripty se zřejmě podílejí na cis inaktivaci otcovských alel pravděpodobně přímou interakcí sense a antisense transkriptů (8). Většina dosud známých antisense transkriptů je přepisována z otcovských alel. Antisense transkript se podílí též na regulaci X inaktivace (3) a antisense geny se vyskytují i v dalších imprintovaných oblastech (10).



Obr. 3. Imprintovaná oblast IGF2/H19

a) normální stav, různé příčiny vedoucí k nadměrné produkci IGF2, b) otcovská duplikace, c) otcovská UPD, d) delece, translokace nebo mutace mateřské alely H19 s následnou aktivací mateřské IGF2, e) chybný imprint



Obr. 4. Regulace IGF2/H19

a) model inaktivace mateřské alely IGF2 – úloha CTCF

Regulační element DMR (=IC1) na mateřské alele nemetylován – chromatin „otevřen“.

Na mateřském chromozómu jaderný faktor CTCF interaguje s nemetylovanou DMR, a tím blokuje přístup enhancerů k IGF2, které aktivují expresi H19.

Na otcovském chromozómu CTCF není schopen vazby s metylovanou DMR, což umožní přístup enhancerů k IGF2, který aktivují.

b) model inaktivace otcovské alely H19 – úloha MeCP2

MeCP2 (metyl senzitivní vazebný protein) se váže na metylovanou DMR a aktivuje inhibiční komplex obsahující histon deacetylázy, to vede k remodelaci chromatinu a k inaktivaci H19 na otcovském chromozómu.

Dalším syndromem spojeným s imprintingem je Beckwith Wiedemannův syndrom (BWS) též EMG syndrom (exomphalos, makroglosie, gigantismus). Je to syndrom spojený s nadměrným růstem a se zvýšeným rizikem nádorů (Wilmsův tumor aj.) a se dvěma imprintovanými oblastmi na krátkých ramenech 11. chromozómu v oblasti 11p155 (11). Telomerická oblast zahrnuje růstový faktor IGF2 exprimovaný z otcovské alely a mateřsky exprimovaný gen H19. Gen H19 nemá proteinový produkt, funguje jako mRNA, avšak její funkce není dostatečně jasná. Telomerická oblast s geny IGF2 a H19 je nejlépe prostudovanou imprintovanou oblastí (12). Geny IGF2 a H19 jsou reciprocally imprintované (obr. 3a). U pacientů s BWS jsou nacházeny otcovské duplikace oblasti 11p15, otcovská UPD, delece nebo translokace mateřské alely H19 a nebo chybný imprint (obr. 3b až 3e). Ve všech případech je důsledkem nadměrná exprese růstového faktoru IGF2, eventuálně chybění produktu H19. V případě delece nebo translokace mateřské alely H19 dojde k aktivaci mateřské alely IGF2 v důsledku nepřítomnosti alely H19 (obr. 3d).

Regulace IGF2/H19 je zajištěna DMR oblastí, která je metylována na otcovské alele, na mateřské alele metylována není. Na mateř-

skou nemetylovanou DMR se váže CTCF vazebný faktor, který způsobí, že oblast IGF2 je izolována od přístupů enhancerů (obr. 4a). Enhancery, které nemají přístup k IGF2, aktivují mateřskou alelu H19. Na otcovské alele, kde se jaderný vazebný faktor CTCF neváže je možný přístup enhancerů k promotoru genu IGF2, které aktivují jeho transkripci. Otcovská alela H19 je pravděpodobně inaktivována dalším mechanismem (obr.4b), který využívá metylsenzitivní vazebný faktor MeCP2 se schopností vazby na metylovanou DMR otcovské alely a který je součástí inhibičního komplexu, obsahujícího histon deacetylázu. Deacetylace histonů vede ke zvýšení pozitivního náboje histonů, a tím k těsnější vazbě s DNA, tedy k přestavbě chromatinu do inaktivní podoby a k inaktivaci otcovské alely H19. DMR má zde tedy dvojí funkci, spolu s CTCF brání přístupu enhancerů k IGF2 a rovněž působí jako tkáňově specifický inhibitor otcovské H19 alely (12). Situace je ale mnohem složitější, než znázorňuje tento zjednodušený model. IGF2 interaguje se dvěma receptory – IGF1r a IGF2r/M6P. Interakce s IGF1r znamená mitogenní a antiapoptotický signál, interakce s IGF2r/M6P vede k degradaci IGF2. IGF2 má celkem 4 promotory a nejméně 6 vazebných proteinů. Krom toho byly popsány ještě další DMR v této oblasti a antisense transkript IGF2as, jehož role zatím není známa (9, 12).

Další imprintovaná doména se nachází blíže centromery a obsahuje několik genů, z nichž produkt genu CDKN1C je inhibitor cyklin dependentní kinázy (Cdk) a jeho nadměrná exprese vede k zástavě buněčného cyklu před replikací, má tedy charakter tumor supresorového genu. Je exprimován z mateřské alely. Dalším genem této oblasti je KCNQ1 – iontový kanál, také mateřsky exprimovaný. Tato oblast je řízena samostatným centrem imprintingu (IC2), které leží v intronu KCNQ1. Tento gen se překrývá s antisense genem LIT1, jeho transkript z otcovské alely se patrně podílí na její inaktivaci. Dysregulace v této oblasti je příčinou BWS u části pacientů (9).

Můžeme tedy pouze shrnout, že na regulaci oblasti 11p155 se podílí více regulačních elementů s funkcí inhibitorů, enhancerů a izolujících elementů. Podobné mechanismy se podílejí na regulaci dalších imprintovaných oblastí, i když každá imprintovaná oblast má poněkud odlišný zúsob regulace.

IMPRINTING A NÁDORY

Příčinou nádorů jsou zděděné nebo indukované mutace – ireverzibilní změny, které postihují protoonkogeny, nádorové supresorové geny, tedy geny, které regulují buněčné dělení a diferenciaci a geny reparační. Ale i epigenetické změny v metylaci těchto genů mohou vést k inaktivaci nádorových supresorových genů, reparačních genů nebo k aktivaci onkogenů (13).

Příkladem nádoru, který je spojen s dysregulací imprintovaných genů, je Wilmsův tumor (WT). Tento nádor má souvislost se dvěma lokusy ležícími na krátkých ramenech chromozómu č.11 (11). Lokus ležící v 11p13 obsahuje gen WT1, který má charakter tumor supresorového genu. Tento gen není imprintován, má tedy bialelickou expresi u většiny lidí. Jeho inaktivace nastává ve dvou stupních dle klasické Knudsonovy dvouzásohové teorie inaktivace tumor supresorových genů (14). Ale u některých jedinců v některých tkáních má expresi monoalelickou (je imprintován) a k jeho inaktivaci stačí pouze jedna genetická změna. Takovýto polymorfismus imprintingu znamená predispozici k nádorům u osob s monoalelickou expresí (13). Lokus 11p13 je spojen s WAGR asociací, což je spojení Wilmsova tumoru s aniridií, anomáliemi urogenitálu a mentální retardací, postižující osoby s delecí 11p, která může být i cytogeneticky viditelná.

Druhý WT lokus je již zmíněný lokus 11p155 spojený s BWS. Obsahuje růstový faktor IGF2 s monoalelickou expresí ve většině tkání, u Wilmsova tumoru je popisována bialelická exprese. Úloha

dalšího genu H19 reciproce imprintovaného s IGF2 při vzniku nádorů není tak zcela jasná jako u IGF2. Tento gen je intenzivně exprimován z obou alel v embryogenezi, u WT s bialelickou expresí IGF2 je popisována ztráta exprese H19. Spojení genu CDKN1C – inhibitoru cyklin dependentní kinázy – s tímto nádorem není jednoznačné, jeho redukováná exprese však byla popsána u nádoru plic (13). Ale jsou pravděpodobně i další predisponující lokusy pro WT. Např. ztráta heterozygoty mutací druhé alely genu je popisována u části pacientů v lokusu 16q221, kde leží gen pro CTCF jaderný vazebný faktor, který udržuje imprint IGF2/H19 (15). Také gen pro receptor IGF2r/M6P, který se podílí na intracelulární degradaci IGF2, může být mutován, a tím ovlivní aktivitu IGF2 (4). Gen pro tento receptor je imprintován u myši, u člověka má bialelickou expresi, avšak polymorfismus v expresi tohoto genu může rovněž znamenat predispozici k nádorům. IGF2 je jeden z nejčastěji dysregulovaných genů u nádorů, nejen u WT ale i u dalších, např. tlustého střeva, plic aj. (11, 16).

Můžeme tedy shrnout: Dysregulace imprintovaných protoonkogenů vede k jejich nadměrné expresi (bialelické) a imprinting tumor supresorových genů znamená vyšší vnímavost k nádorům, protože stačí ztráta funkce jedné aktivní alely ke ztrátě funkce genu. Podle klasické Knudsonovy teorie ke ztrátě funkce tumor supresorového genu jsou nutné dva stupně. První stupeň je zárodečná nebo somatická mutace jedné alely, druhým stupněm je ztráta heterozygoty somatickou mutací druhé alely. U imprintovaných tumor supresorových genů však první stupeň je inaktivace alely imprintingem, stačí pak tedy již jen jedna mutace nebo metylace promotoru druhé alely. Polymorfismus imprintingu některých genů v populaci (např. WT1, IGF2R/M6P) znamená monoalelickou expresi u některých osob a v některých tkáních a je predispozicí k nádorům (16, 17).

Imprinting je časově, druhově a tkáňově specifický, imprintované geny mají roli v regulaci buněčného dělení, protože kódují růstové faktory, jejich receptory a další regulační molekuly a jejich receptory, mají roli v embryonálním vývoji a porucha imprintingu těchto genů vede k abnormalitám vývoje, růstu, chování a ke vzniku nádorů. Imprintované oblasti v genomu obsahují klastry reciproce imprintovaných genů, které jsou regulovány diferencně metylovanými oblastmi (DMR = centrum imprintingu). Klíčovou roli v inaktivaci hraje metylace, s ní související deacetylace histonů a remodelace chromatinu do inaktivní podoby. Imprintované geny jsou často spojeny s nekodujícími RNA a s tzv. antisense transkripty, jejichž přepis obvykle začíná v centru imprintingu a které se podílejí na inaktivaci otcovských alel. Naprostá většina antisense transkriptů je přepisována z otcovské alely, a to v opačném směru k sense alele (10).

Existence imprintingu také souvisí s častými neúspěchy klonování. Epigenetický program totiž musí být resetován mezi přenosem jádra a započetím dělení zygoty a úspěch toho závisí na stupni diferenciaci jádra donora. Pouze ve velmi ojedinělých případech je vývoj schopen do určité míry a po určitou dobu tolerovat dysregulaci epigenetických mechanismů (18).

Někteří autoři také uvádějí vyšší riziko chorob spojených s imprintingem u dětí po *in vitro* fertilizaci, zvláště při metodě ICSI (19–21).

METYLACE DNA

Metylce DNA souvisí s inaktivací imprintovaných genů, ale úloha DNA metylace je mnohem širší (22–24). Metylce hraje roli v diferenciaci, X inaktivaci, imprintingu, podílí se na udržení struktury chromatinu a také slouží k supresi parazitické DNA. Metylce postihuje téměř výlučně cytozin v dinukleotidu CpG. Tyto dinukleotidy v kódujících částech genomu jsou potlačeny, pravděpodobně vymizely v evoluci v důsledku velké mutability metylovaného cytozinu. Vyskytují se hojně v repetitivních sekvencích a tzv.

ostrůvky CpG jsou akumulované CpG (cytozin, guanin) dinukleotidy, které se často vyskytují na 5'konci genu v oblasti promotoru. Asi 60 % všech genů má promotory asociované s těmito CpG ostrůvky (23). Ty jsou nemetylovány u aktivních genů, zde se váží transkripční faktory. Metylace této oblasti je spojena s inaktivací genů, buď metylace brání vazbě transkripčních faktorů, nebo umožňuje vazbu inhibičních komplexů, obsahujících histon deacetylázy a další faktory, které vedou k přestavbě chromatinu do inaktivní podoby. Vazba metylované DNA a inhibičního komplexu je zprostředkována metyl senzitivními proteiny, jako je např. MeCP2. Metylace je zajištěna enzymaticky metyltransferázami, z nichž Dnmt1 je tzv. udržovací metyltransferáza, která metyluje nově vzniklý řetězec DNA při replikaci dle metylačního vzoru starého řetězce, a Dnmt3a,b jsou *de novo* metyltransferázy (24, 26). Metylace je reverzibilní proces a během ontogeneze jedince dochází ke změnám v metylaci (4, 25). Na samém počátku embryonálního vývoje v době prvních dělení zygoty dochází ke globální demetylaci genomu. Tato demetylace je aktivní proces zajištěný enzymy demetylázami v samčím genomu (DNA spermií je více metylována než DNA vajíčka), samičí genom je demetylován postupně během prvních dělení zygoty absencí udržovací metylace. Demetylace pravděpodobně vede k aktivaci genů pro časný embryonální vývoj. Nová metylace začíná již před implantací, po implantaci je dokončena. Metylační imprint však zůstává zachován i v průběhu demetylace genomu, i když pravděpodobně ne u všech genů. Některé imprintované geny (např. H19) mají na počátku embryonálního vývoje bíaleickou expresi. Imprinting je ale pre-programován v gametogenezi, kdy je původní imprint zrušen a je založen nový, typický pro dané pohlaví. To se děje postnatálně ve spermiogenezi před započatím meiotického dělení v diploidním gonocyty, v oogenezi pak v diploidním stadiu meiózy (4).

Změny metylace jsou také spojeny s maligním procesem, kdy dochází ke globální hypometylaci genomu, zvláště pak repetitivních sekvencí a ke specifické hypermetylaci některých genů (12, 26, 27). Hypometylace vede ke genomové nestabilitě, a tím ke zvýšené frekvenci mutací a k aberacím chromozómů. Hypometylace vede také k aktivaci imprintovaných protoonkogenů. Hypermetylace CpG promotorů tumor supresorových genů (např. RB1, BRCA1), reparačních genů (jako hMLH1), inhibitorů angiogeneze (THBS1) vede k jejich inaktivaci, léky vyvolaná hypometylace může vést též k autoimunním chorobám (22–24) a samozřejmě metylovaný cytozin je zdrojem mutací. Stejně změny metylace genomu – globální hypometylace a gen specifická hypermetylace – jsou i průvodním jevem stárnutí a i v tomto můžeme vidět příčinou souvislost vyššího věku s nádory (23, 24, 26).

STRUKTURA CHROMATINU A IMPRINTING

Struktura chromatinu hraje významnou roli v aktivaci či inaktivaci genů. U imprintovaných genů zjednodušeně řečeno hypermetylace center imprintingu (DMR) vede ke kondenzaci chromatinu do inaktivní podoby, nemetylovaná DMR znamená otevřený chromatin. Hypermetylace DNA je spojena s deacetylací histonů i dalšími modifikacemi histonů, jako jsou metylace, fosforylace. Acetylace histonů ruší pozitivní náboj a umožňuje uvolnění vazby s DNA a transkripci. Deacetylace histonů vede ke zvýšení pozitivního náboje a k těsné elektrostatické vazbě s DNA v inaktivním chromatinu (27). Mnoho transkripčních faktorů má aktivitu histon acetyltransferázy, která působí jako koaktivátor transkripce nebo histon deacetylázy, pak působí jako korepresor genové exprese. DNA metylace, deacetylace histonů a přestavba chromatinu je velmi komplexní proces, na kterém se podílejí ještě další proteiny jako HP1 protein, typický pro heterochromatin aj. Je-li tento proces narušen, dochází ke změně transkripční aktivity genů (12).

Epigenetický stav genomu je ovlivněn nejen věkem, ale i prostředím. Dieta může hrát významnou roli v procesu karcinogeneze i z důvodů ovlivnění metylace (18). Např. nízká hladina folátu je spojena s hypometylací a genomovou nestabilitou, spojení s defekty neurální trubice je dobře známé. Také expozice chemickým karcinogenům může ovlivnit metylaci, jedná se o tzv. epigenetické karcinogeny, např. As, Ni (28). Nezanedbatelným faktorem, který může nepříznivě ovlivnit epigenetický stav, je stres (23).

Naproti tomu reverzibilita epigenetických procesů nám nabízí i terapeutické možnosti ve farmakologické manipulaci metylace v léčbě nádorů spojených s defektem metylace a imprintingu. Jsou známy inhibitory metyltransferáz, jako je 5-azacytidin, nebo inhibitor histon deacetylázy, jako je trichostatin aj. Velkou nadějí je využití vazebných inhibičních proteinů a antisense transkriptů k inhibici genové aktivity (23, 25). Poznání epigenetických procesů a mechanismů regulace imprintingu je nezbytným předpokladem využití těchto postupů v léčbě nádorů.

Zkratky

AS	– Angelmanův syndrom
BRCA1	– tumor supresorový gen (breast cancer 1)
BWS	– Beckwith-Wiedemannův syndrom
Cdk	– cyklin dependentní kináza
CDKN1C	– gen pro inhibitor cyklin dependentní kinázy
CpG	– dinukleotid cytozin, guanin
CTCF	– vazebný faktor s regulační funkcí
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
DMR	– differentially methylated region
Dnmt1	– udržovací metyltransferáza
Dnmt3a, b	– <i>de novo</i> metyltransferázy
EMG	– exomphalos, makroglosie, gigantismus
H19	– gen pro netranslatovou RNA
HP1	– protein specifický pro heterochromatin
hMLH1	– reparační gen
IC	– imprinting center
IGF2	– gen pro „inzulin like“ růstový faktor 2
IGF1r	– gen pro receptor IGF2 pro mitogenní a antiapoptotický signál
IGF2r/M6PR	– gen pro receptor účastníci se degradace IGF2 (mannoso-6-fosfát receptor)
KCNQ1	– gen pro iontový kanál
LIT1	– antisense gen pro KCNQ1
MeCP2	– metyl senzitivní vazebný protein
PWS	– Prader-Willi syndrom
RNA	– ribonukleová kyselina
Rb1	– tumor supresorový gen (retinoblastomový)
snoRNA	– small nucleolar RNA
SNURF/SNRPN	– komplexní gen s více funkcemi
SNRPN	– small nuclear ribonucleoprotein associated polypeptide N
SNURF	– SNRPN Upstream Reading Frame
THBS1	– gen pro inhibitor angiogeneze
UBE3A	– gen pro ubiquitin ligázu
UPD	– uniparentální dizomie
WAGR	– Wilmsův tumor, aniridie, anomálie urogenitálu, mentální retardace
WT	– Wilmsův tumor
WT1	– tumor supresorový gen
ZNF127	– gen pro transkripční faktor

LITERATURA

1. McGrath, J., Solter, D.: Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell*, 1984, 37, s. 179-183.
2. Surani, M. A., Barton, S. C., Norris, M. L.: Development of reconstituted mouse eggs suggests imprinting of the genome during gametogenesis. *Nature*, 1984, 308, s. 548-550.

3. **Lee, J. T.:** Molecular links between X-inactivation and autosomal imprinting: X-inactivation as a driving force for the evolution of imprinting? *Current Biol.*, 2003, 13, s. 242-254.
4. **Murphy, S. K., Jirtle, R. L.:** Imprinting evolution and price of silence. *BioEssays*, 2003, 25, s. 577-588.
5. **Mutter, G. L.:** Role of imprinting in abnormal human development. *Mutation Res.*, 1997, 396, s. 141-147.
6. **Matsuda, T., Wake, N.:** Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2003, 17, s. 827-836.
7. **Nichols, R. D., Knepper, J. L.:** Genome organisation, function and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2001, 2, s. 153-175.
8. **Runte, M., Hüttenhofer, A., Gros, S. et al.:** The IC-SNURF-SNRPN transcript serves as a host for multiple small nucleolar RNA species and as an antisense RNA for UBE3A. *Hum. Mol. Genet.*, 2001, 10, s. 2687-2700.
9. **Walter, J., Paulsen, M.:** Imprinting and disease. *Cell Develop. Biol.*, 2003, 14, s. 101-110.
10. **Ogawa, Y., Lee, J. T.:** Antisense regulation in X inactivation and autosomal imprinting. *Cytogenet. Cell Genet.*, 2002, 99, s. 59-65.
11. **Schofield, P. N., Joyce, J. A., Lam, W. K. et al.:** Genomic imprinting and cancer: new paradigma in the genetics of neoplasia. *Toxicol. Letters*, 2001, 120, s. 151-160.
12. **Recillas-Targa, F.:** DNA methylation, chromatin boundaries and mechanisms of genomic imprinting. *Arch. Med. Res.*, 2002, 33, s. 428-438.
13. **Jirtle, R. L.:** Minireview: Genomic imprinting and cancer. *Exp. Cell Res.*, 1999, 248, s. 18-24.
14. **Knudson, A. G., Strong, L. C.:** Mutation and cancer: a model for Wilms' tumour of kidney. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1972, 48, s. 313-324.
15. **Yeh, A., Wei, M., Golub, S. B. et al.:** Chromosome arm 16q in Wilms tumors: unbalanced chromosomal translocations, loss of heterozygosity, and assessment of the CTCF gene. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2002, 35, s. 156-163.
16. **Yun, K.:** Genomic imprinting and carcinogenesis. *Histol. Histopathol.*, 1998, 13, s. 425-435.
17. **Pulford, D. J., Falls, J. G., Killian, J. K., Jirtle, R. L.:** Polymorphism, genomic imprinting and cancer susceptibility. *Mutation Res.*, 1999, 436, s. 59-67.
18. **Jaenisch, R., Bird, A.:** Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genet. Suppl.*, 2003, 33, s. 245-254.
19. **Cox, G. F., Burger, J., Lip, V. et al.:** Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, 71, s. 162-164.
20. **Maher, E. R., Brueton, L. A., Bowdin, S. C. et al.:** Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J. Med. Genet.*, 2003, 40, s. 62-64.
21. **Schinzel, A., Baumer, A.:** Imprinting defects following artificial insemination and ICSI. *E.C.A. Newsletter*, 2003, 12, s. 5-6.
22. **Richardson, B., Yung, R.:** Role of DNA methylation in the regulation of cell function. *J. Lab. Clin. Med.*, 1999, 134, s. 333-340.
23. **Ahuja, N., Issa, J. P. J.:** Aging, methylation and cancer. *Histol. Histopathol.*, 2000, 15, s. 835-842.
24. **Richardson, B.:** Impact of aging on DNA methylation. *Ageing Res. Rev.*, 2003, 2, s. 245-261.
25. **Paulsen M., Fergusson-Smith, A. C.:** DNA methylation in genomic imprinting, development and disease. *J. Pathol.*, 2001, 195, s. 97-110.
26. **Issa, J. P.:** Aging, DNA methylation and cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1999, 32, s. 31-43.
27. **Plass, Ch., Soloway, P. D.:** DNA methylation, imprinting and cancer. *Europ. J. Hum. Genet.*, 2002, 10, s. 6-16.
28. **Klein, C. B., Costa, M.:** DNA methylation, heterochromatin and epigenetic carcinogens. *Mutation Res.*, 1997, 386, s. 163-180.

KOMENTÁŘ

K článku autorky Z. Polívkové „Imprinting genů a lidské patologie“

Někde na rozhraní mezi dědičností a získanými vlastnostmi se nacházejí epigenetické procesy a jejich regulace. Ovládají aktivitu genů modifikacemi nejen molekul nukleových kyselin, ale i bílkovin, které jsou součástí genetického aparátu buňky. Již dlouho známým, a proto i poměrně srozumitelným, je proces lyonizace neboli inaktivace jednoho z pohlavních X chromozómů v ženských buňkách, ke kterému dochází během ranné embryogeneze na úrovni několika málo desítek buněk. Z hlediska původu pochází jeden od otce a druhý od matky, kdežto v mužských buňkách je chromozóm X vždy mateřského původu. Ačkoliv inaktivace jednoho z X chromozómů je proces náhodný, což znamená, že postihuje chromozómy jak otcovské, tak mateřské, nebývá, jak ukazují testy klonality, vždy dosaženo poměru 50:50 %, ale může se i za normálních okolností poměrně značně lišit např. i 70:30 %. A z tvaru distribuční křivky lze právě odvodit, na jaké úrovni počtu buněk k inaktivaci došlo (1). U heterozygotních žen může proto docházet k projevům nedostatku produktu jedné z alel, který se stává nápadným v situacích, kdy jedna z alel je nefunkční, např. díky mutaci, a většina normálních alel je inaktivována. Podstatou inaktivace je na úrovni DNA metylace cytosinových zbytků, kterou ovšem nejsou postihována všechna disponibilní místa. Dokonce nelze ani říci, že by k metylaci docházelo pravidelně a vždy na určitém místě. Na chromozómu X bylo objeveno tzv. inaktivaceční centrum, z něhož inaktivace vychází a jehož produktem je neobvykle dlouhá mRNA. Inaktivace X chromozómu není totální, ale postihuje jen jeho části, byť největší, avšak nepatrná oblast si uchovává vlastnosti autozómů. To co platí pro pohlavní chromozómy, se dá aplikovat i na chromozómy ostatní s určitými úpravami. Imprinting se především týká jen omezených oblastí a je značně výběrový vzhledem k původu postiženého úseku –

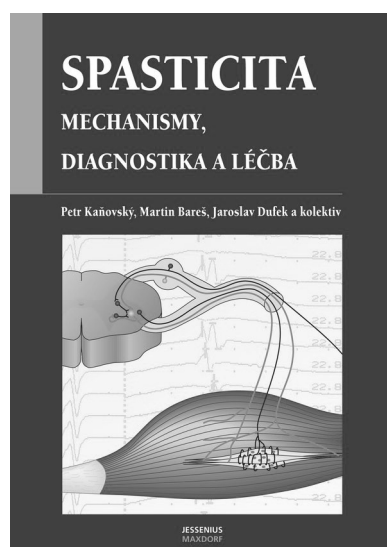
prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
e-mail: molgen@uhkt.cz

záleží na tom, zda byl původně součástí mateřské, nebo otcovské gamety. K nápadným fenotypovým projevům dochází tehdy, je-li funkce jedné z alel ovlivněna imprintingem, tedy epigenetickým mechanismem, a druhá např. mutací. I v případě imprintingu byla objevena centra, která o inaktivaci rozhodují. Nicméně o mezigenových vztazích a regulačních mechanismech, které inaktivaci zahajují a řídí, natož o smyslu vyřazování některých alel z funkce toho zatím víme žalostně málo a současné znalosti spíše připomínají hromadu neutříděných informací. To, že existují geny, jejichž obě alely by pro normální funkci měly být funkční, je známo prakticky od vzniku genetiky, naproti tomu poznatek, že v některých případech dbá organizmus na to, aby byla funkční jen jedna z obou alel, není tak starý a souvisí s pochopením uspořádání a činnosti imunoglobulinových genů. V tomto případě patrně chápeme smysl takového opatření, které zjednodušuje vznik a zužuje cílenost funkčních molekul. V případě imprintingu je pochopení jeho smyslu obtížnější také proto, že jeho bezpodmínečné dodržení bývá někdy pro organizmus zhoubné – přesto ho nedokáže potlačit. Zdá se však, že se blížíme k době, kdy se nám z mnoha útržkovitých informací podaří složit obraz, který nám bude nejen srozumitelný, ale i použitelný pro nalezení a používání nástrojů, kterými budeme moci i do těchto epigenetických procesů cíleně zasahovat.

Kdo by chtěl sledovat rozvoj našeho poznání v této části epigenetických procesů, může nahlédnout i do ne tak dávno uveřejněného článku (2).

LITERATURA

1. **Prchal, J. et al.:** Clonal Stability analysis of all blood lineages indicated by X-Chromosomal transcriptional polymorphism. *J. Exp. Med.*, 1996, 183, s. 748-760.
2. **Boday, A., Matoška, V.:** Genomový imprinting. *Čes.-slov. Pediat.*, 2000, 55, s. 33-40.



SPASTICITA

Mechanismy, diagnostika, léčba

Petr Kaňovský, Martin Bareš, Jaroslav Dufek a kol.

Spasticita je fenomén, který je v českých neurovědách ještě stále vnímán spíše tradicionalisticky, jako pouhý symptom, a nikoliv specifická, komplexní porucha motoriky, dnes nazývaná „spastic movement disorder“.

Ve skutečnosti je moderně definována jako komplexní porucha svalového tonu (hypertonie), způsobená zvýšením tonických napínicích reflexů (stretch reflex), které je závislé na rychlosti pasivního protažení. Toto zvýšení tonických napínicích reflexů je přímým důsledkem abnormálního zpracování („processing“) proprioceptivních impulzů, vedených proprioceptivními vlákny tříd Ia a Ib.

Patofyziologický koncept spastického hypertonu byl v posledních letech opakovaně upravován a „upgradován“, protože, vzhledem ke kusým znalostem v oblasti hemisferální, kmenové i míšní senzomotorické integrace, jejíž poruchou (mimo jiné) spasticita vzniká, jde o jeden z nejsložitějších konceptů v oblasti poruch motoriky. Obecně lze konstatovat, že normální, fyziologický svalový tonus závisí na úplné paritě inhibičních vlivů na tzv. rychlý napínicí (stretch) reflex, a excitačních vlivů (někteří autoři udávají, že spíše „facilitačních“) na alfa- a gama-motoneurony svalů – extenzorů. Klasickým konceptem patofyziologie spasticity je Brownův koncept z r. 1994, modernizovanou verzí je již komplexní Sheeanův koncept publikovaný v roce 2002.

Je-li spasticita řazena ke komplexním motorickým poruchám, dyskinezím, či prostě „movement disorders“, je nutno především uvést, že je patrně jednou z nejčastějších poruch v této kategorii.

Kniha je předkládána jako velmi podrobná monografie, ve které jsou jednotlivé aspekty zpracovány vysoce erudovanými odborníky v dané problematice (neurologové specializovaní v motorických poruchách, neurochirurgové, ortopedi, dětská neurofyziologové, sexuolog apod.) Zároveň je na závěr knihy řazena kapitola, zabývající se praktickými aspekty péče o pacienty trpící spasticitou, a to jak dětské, tak i dospělé.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius, formát A5, váz.,

ISBN 80-7345-042-9, 423 str., cena 795 Kč.

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

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Deprese u kardiálních, neurologických a onkologických onemocnění

Česková E.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Praha

SOUHRN

Náhodný objev antidepresivně působících látek nepochybně znamenal revoluci v psychiatrii. Vývoj antidepresiv změnil obraz psychiatrie, byl pokrokem v léčbě a současně i stimulem pro výzkum etiopatogeneze psychických poruch. V současné době se ukazuje, že řada biologických, psychologických a s vysokou pravděpodobností i sociálních aspektů je společných pro depresivní poruchy a somatická onemocnění. Nejmarkantnější je spojení deprese s kardiiovaskulárním onemocněním. Další sdílenou oblastí jsou neurologická onemocnění, hlavně epilepsie, Parkinsonova choroba a cévní mozkové příhody. Historicky nejdříve bylo vnímáno spojení mezi rakovinou a depresí. V dalším jsou rozebírány detailněji epidemiologické údaje, možné společné mechanismy uvedených somatických onemocnění a depresivní poruchy. Závěrem jsou shrnuty aktuální poznatky v oblasti léčby deprese u jednotlivých somatických onemocnění.

Klíčová slova: depresivní porucha, kardiiovaskulární onemocnění, epilepsie, Parkinsonova choroba, cévní mozková příhoda, rakovina.

SUMMARY

Česková E.: *Depressive Disorder in Cardiovascular, Neurological and Oncologic Diseases*

The discovery of antidepressants meant undoubtedly a revolution in psychiatry. The development of antidepressants has changed the image of psychiatry, brought a progress in the treatment and became a stimulus for investigations of mental illnesses etiopathogenesis. Nowadays it is becoming evident, that many biologic, psychologic and with high probability also social aspects are common for the depression and for somatic disorders. The more prominent is the association of depression with cardiovascular disease. Neurological disease, mainly the epilepsy, Parkinson disease and stroke represent further common sphere. Historically, association between cancer and depression was identified first. The article presents epidemiological data and analyses possible common mechanisms of somatic disease and depression. In the last part the actual data about the treatment of depression in individual somatic diseases are described.

Key words: depressive disorder, cardiovascular disease, epilepsy, Parkinson disease, stroke, cancer.

Če.

Čas. Lék. Čes., 2005, 144, pp. 252–257.

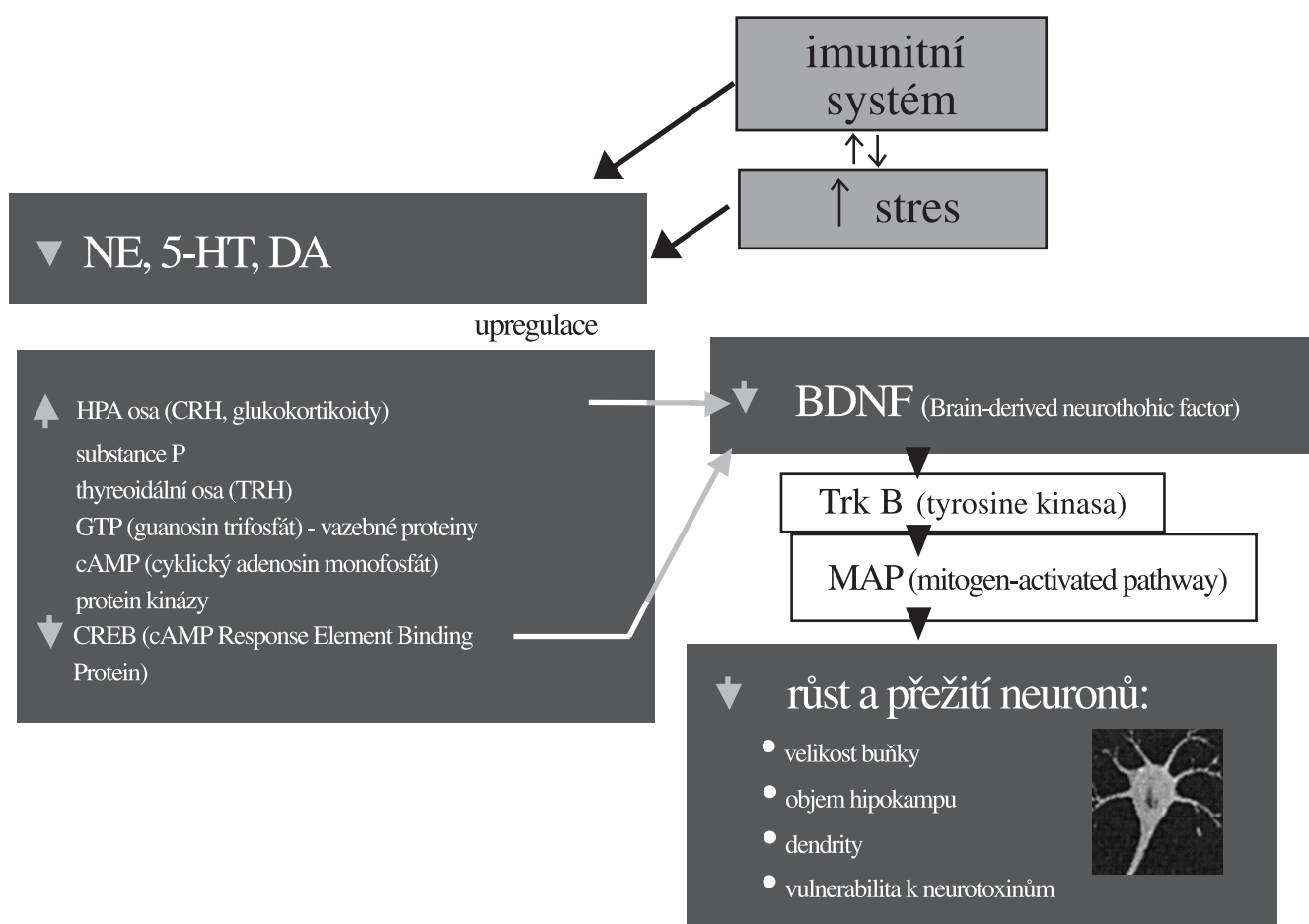
Náhodný objev antipsychoticky a antidepresivně působících látek je hodnocen jako revoluce v psychiatrii. Je k tomu několik důvodů: 1. Změnil se obraz psychiatrie a postoje k psychiatrii jako oboru. 2. Účinné látky znamenaly nesmírný pokrok v léčbě psychických chorob. 3. Byly nepochybně i stimulem pro výzkum duševních chorob.

Ad 1. Došlo k přesunu diagnostiky a léčby deprese do ambulantní sféry a k lékařům prvního kontaktu. Důvodem byla nepochybně dobrá snášenlivost a bezpečnost novějších antidepresiv (AD), hlavně specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (specifické serotonin reuptake inhibitors – SSRI), které jsou také považovány za hlavní representanty AD III. generace a jsou nejvíce předepisovanými AD, hlavně v ambulantní praxi. Některé z nich byly uvolněny pro lékaře prvního kontaktu. Deprese se dnes stává společensky akceptovatelnou chorobou.

Ad 2. Psychofarmakologická éra (60. léta minulého století) odstartovala nesmírný pokrok v léčbě psychických chorob. Vývoj AD, podobně jako vývoj vědomostí se pohybuje po spirále – od tricyklických (TCA), tj. „špinavých“ AD z hlediska farmakodynamického profilu, ke specifickým včetně AD s duálním mechanismem účinku.

Česká psychofarmakologie, konkrétně Výzkumný ústav biochemie a farmacie v Praze významně přispěl počátkem 70. let minulého století k rozvoji psychofarmakoterapie. Byla syntetizována originální česká AD – northiaden, prothiaden (dosulepin), proheptatrien, z nichž dosulepin je užíván úspěšně dodnes v řadě zemí (1, 2). Mnoho významných psychofarmakologů mělo úzký vztah k České republice (Paul Janssen, Mogens Schou), v Praze byla pořádána řada mezinárodních psychofarmakologických kongresů, v poslední době se k nim přidalo i Brno (regionální C.I.N.P. pro země střední a východní Evropy).

Ad 3. Náhodný objev psychotropně působících látek se stal stimulem pro výzkum duševních chorob. Monoaminová hypotéza deprese je považována za první nosný model hypotézy v psychiatrii. Byla formulována v roce 1965 a byla založena na mnoha nepřímých důkazech (3). Postupně se tato hypotéza stávala více sofistikovanější. K novým aspektům patří nepochybně přesun zájmu na oblast monoaminy řízené (frontální kortex, hipokampus/amygdala a bazální ganglia), jejich vzájemné propojení a interakce, studium postsynaptického přenosu signálu, zájem o dlouhodobé změny včetně průběhu a léčby. V současné době se dostáváme na molekulu



Obr. 1. Změny nacházené u depresivní poruchy

Nedostatek klíčových neurotransmiterů vede k adaptačním změnám receptorů a je spojen s dalšími změnami na úrovni sekundárních a terciárních messengerů (snížení cAMP, protein kinázy, CREB, exprese BDNF), které ve svém důsledku vedou k negativnímu ovlivnění životnosti buňky. Dále vstupuje imunitní systém a stresový systém, které mohou mít vliv přímý i nepřímý.

lární úroveň. Jsme schopni u řady depresivních nemocných nalézat biochemické změny, které ve svém důsledku mohou vést ke strukturálním a funkčním změnám v některých oblastech mozku (obr. 1). Již z tohoto zjednodušeného pohledu vyplývá, že některé cesty mohou být společné pro depresi a somatická onemocnění.

Nicméně se ukazuje, že po půl století vycházíme ze stejného předpokladu - z nedostatku monoaminů v synaptické štěrbině. Zřejmě i proto je množství dostupných AD, přesahující několik desítek, v průměru stejně účinné a liší se hlavně ve snášenlivosti a bezpečnosti. Rozvoj neurověd, nepochybně zařazení psychiatrie do jejich řad a rozvoj psychofarmakoterapie vedly k tomu, že hledáme další mechanismy, které by více zohlednily kauzální faktory deprese. Člověk je brán za biopsychosociální jednotku a faktory, které se podílí na vzniku deprese obsahují všechny tři komponenty. Ukazuje se, že řada biologických, psychologických a s vysokou pravděpodobností i sociálních aspektů je společných pro somatická a psychická onemocnění.

Největší pokrok byl učiněn v oblasti depresivní poruchy a některých somatických onemocnění. Jedná se o poruchy, kde spojení s depresí bylo známo dlouho, nicméně až současnost se svými technickými možnostmi a komplexnějším přístupem umožnila intenzivnější výzkum společných faktorů. Jednou z překážek je skutečnost, že stanovení deprese u somaticky nemocného není validizováno. Nutno připomenout, že psychiatrie má handicap v tom, že chybí objektivní kritéria onemocnění. Psychiatr musí spoléhat na svoje oči a uši. Chybí mu zatím laboratorní metody, které by diagnostiku potvrdily. Dále postrádá jasnou definici deprese u somaticky

nemocného. U psychicky nemocného je definice dána přítomností určitého počtu příznaků. Při diagnostice deprese u somatického nemocného je možno použít inkluzivní přístup, kdy používáme stejná diagnostická kritéria jako v psychiatrii, nebo exkluzivní přístup, kdy nepočítáme příznaky, které mohou být dány jak somatickým, tak psychickým onemocněním. K tomuto přistupuje heterogenita socio-demografických faktorů a nedostatek vhodných kontrol. Nejčastěji je za první krok považována administrace sebehodnotícího Beckova dotazníku, při jeho pozitivitě je na místě klinické interview se specialistou.

DEPRESE A KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) a deprese jsou zdravotní problémy s nejvyšší prevalencí, vedoucí k neschopnosti. Prevalence „velké deprese“ (dle americké klasifikace, kterou lze považovat za ekvivalent klinicky relevantní deprese) u KVO se pohybuje v rozmezí 17–27 % na základě 11 studií z období 1987–2001, 45 % při zařazení „malé“ a subsyndromální deprese. Z hlediska časového průběhu deprese se nejčastěji setkáváme s přechodnou krátkodobou depresí (depresivní reakce) nebo dlouhodobou, povětšinou subsyndromální depresí (4, 5).

Deprese je dnes považována za nezávislý rizikový faktor kardiální morbidity a mortality (u jedinců bez i s KVO), nezávislý na známých rizikových faktorech (kouření, hypertenze, diabetes mellitus, obezita). Riziko rozvoje KVO je 2–4x vyšší. Deprese je dále nezá-

vislý prediktor špatné prognózy. Úloha pohlaví není jasná. Spojení deprese a KVO je významnější u mladších a nemocných s velkou depresí (5, 6).

Možné mechanismy

Ke společným rizikovým faktorům KVO a deprese patří nepochybně kouření, které je nezpochybnitelný rizikový faktor rozvoje KVO. Naopak deprese je signifikantně častější u kuřáků než nekuřáků (30–45 % vs 5–10 %). Dále je to hypertenze. Zvýšení o 10 diastolického TK nad normu zvýší riziko KVO o 37 %. Naproti tomu autonomní hyperaktivita u deprese a/nebo úzkosti má presorický efekt. Dalším významným společným rizikovým faktorem je diabetes, u kterého je 3–4x vyšší riziko morbidit a mortality KVO. Deprese je pak častější u diabetiků. KVO a deprese se také mohou vzájemně přímo ovlivňovat (obousměrný možný mechanismus – chronický zánětlivý proces) (5).

Vliv deprese na KVO

Často se vyskytující hyperaktivita sympatoadrenální a osy hypothalamus – hypofýza-nadledvinky (HPA) u deprese může vést k urychlení a zhoršení KVO (u pacientů s KVO deprese spojena se zvýšenou kortisolémií). Snížení variability pulsu a častější epizody ventrikulární tachykardie jsou rizikovými faktory náhlé smrti u KVO. Nabízí se tedy zákonitě domněnka, že deprese může být arytmogenní. Deprese je dále spojována s hyperkoagulačním stavem, bývá nacházeno zvýšení aktivace destičkových funkcí až o 40 %. Roli v patogenezi arteriosklerózy a KVO mohou hrát zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů a C reaktivního proteinu. Z toho vyplývá, že deprese může být aterogenní. Zvýšení homocysteinu u deprese je současně rizikovým faktorem pro KVO (4, 5).

Léčba

K vedlejším účinkům TCA patří tachykardie, ortostatická hypotenze, zpomalení srdečního vedení, signifikantní antiarytmická aktivita (antiarytmika typu 1). Dále zvyšují mortalitu interakcí s ischemickým myokardem (vyšší možnost ventrikulární fibrilace), i když některé kardiiovaskulární efekty ustoupí s depresí, například ortostatická hypotenze (7). SSRI jsou nejvíce předepisovanými AD a mají řadu výhod proti TCA. Nemají anticholinergní účinky, neovlivňují P-R a QRS interval, nemají pro-arytmogenní nebo anti-arytmický efekt, nevedou k posturální hypotenzii, nemají signifikantní vliv na pulz, neovlivňují variabilitu QT intervalu, významně snižují aktivaci krevních destiček v souvislosti s dávkou. Pro výrazný antidepresivní efekt, který nesouvisí s antidepresivním, snižují pravděpodobně mortalitu (7).

SSRI byla nejprve testována u KVO v několika otevřených studiích. Fluoxetin prokázal antidepresivní efekt u depresivních nemocných s KVO v 7týdenní studii. Kromě toho bylo pozorováno malé snížení tepové frekvence a aktivní léčba neovlivnila žádný z kardiiovaskulárních parametrů. Sertralin byl zkoušen u nemocných (n=26) s depresivní symptomatologií, diagnostikovanou krátce po infarktu myokardu (5–30 dní). Šestitýdenní léčba prokázala pozitivní ovlivnění deprese, nebyl pozorován žádný vliv na kardiiovaskulární parametry (8).

Tyto nadějně výsledky byly podnětem pro realizaci dvojité slepých studií. V rámci dvojité slepých studií byla srovnávána účinnost paroxetinu a nortriptylinu. Paroxetin byl lépe tolerován včetně kardiiovaskulárních parametrů (9). Sertralin byl testován vůči placebo u nemocných po infarktu myokardu nebo s instabilní angínou (Sertraline antidepressant heart attack randomized trial – SADHART). Byl pozorován menší výskyt kardiálních příhod a zlepšení kardiálních parametrů na sertralinu, i když tento rozdíl nedosahoval statistické signifikace (10, 11). V součas-

né době probíhá studie zaměřená na srovnání mirtazapinu, citalopramu a placebo (Myocardial infarction and depression-intervention trial – MIND-IT). V současné době nemáme přímé důkazy, že léčba deprese snižuje riziko morbidit nebo úmrtí na KVO (5, 7).

NEUROLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Nejvýznamnější z hlediska depresivní poruchy je určitě epilepsie. Výskyt je udáván u epilepsie s opakovanými paroxysmy u 22–55 % nemocných, u kompenzované epilepsie 3–9 %. Suicidium je u tohoto onemocnění nejčastější příčina smrti, vyskytuje se desetkrát častěji než u zdravých.

Z hlediska časového vztahu mezi depresí a různými fázemi záchvatů lze rozlišovat několik typů. Iktální deprese se vyskytuje zhruba u 25 % aur, v popředí je anhedonie, pocety viny, suicidální úvahy. Preiktální deprese je charakterizována dysforií, která předchází záchvat. U postiktální deprese jsou depresivní symptomy až u 43 % postižených. Interiktální deprese je nejčastější, bývá chronická a má obraz dystymie (12).

Mechanismy

Vztah epilepsie a deprese je zřejmě oboustranný, již z důvodu časově blízkého vztahu mezi depresivní epizodou a začátkem epilepsie. Známé jsou i společné patogenní mechanismy, konkrétně snížení serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NA) (deficit těchto neurotransmiterů je považován za klíčový u depresivní poruchy a také aktivuje kindling fenomén v epileptickém fokusu). Proměnné spojené s depresí u epilepsie zahrnují genetickou predispozici a lokalizaci záchvatu v limbických strukturách.

Léčba

Iatrogenní deprese byla popisována při aplikaci starších anti-epileptik a po chirurgickém zákroku u nezvladatelné epilepsie. Je zajímavé, že přes častý výskyt deprese u epilepsie byla léčbě AD zatím věnována malá pozornost. Jediná dvojitě slepá studie srovnávala mianserin vůči placebo (13). SSRI jsou obecně považována za první volbu (sertralin a citalopram), z novějších AD venlafaxin. Z druhé strany je nutno zohlednit i riziko zvýšeného výskytu epileptických paroxysmů na AD, které je spojováno s jejich vysokými plazmatickými hladinami, rychlou titrací, komedikací látkami s prokonvulzivními vlastnostmi a přítomností patologie centrální nervové soustavy. K AD s nejvýraznějšími prokonvulzivními vlastnostmi patří klasická forma bupropionu, maprotilin a amoxapin. V současné době je v České republice k dispozici pouze léková forma bupropionu s pomalým uvolňováním (Wellbutrin), u které se riziko vzniku epileptických paroxysmů neliší od SSRI, a amoxapin není u nás dostupný.

Nutno zohlednit i možnost farmakokinetických interakcí. Metabolismus AD může být urychlen indukci jaterních enzymů karbamazepinem a fenobarbitalem (12). Význam deprese je dán i skutečností, že k proměnným signifikantně souvisejícím se špatnou kvalitou života patří vysoké skóre deprese a neurotoxicita anti-epileptik (12, 13).

DEPRESE A PARKINSONOVA CHOROBA

Výskyt deprese je vysoký, až 50 %, a je také signifikantní příčinou funkčního narušení.

Mechanismus

Mechanismus rozvoje deprese u Parkinsonovy choroby je v na základě současných znalostí nelépe pochopitelný. S vysokou prav-

děpodobností souvisí s neuroanatomicky prokazatelnou degenerací ventrální tegmentální oblasti a substantia nigra. Tyto oblasti se projevují do striata, mezokortikální a mezolimbické oblasti. Bylo také zjištěno, že parkinsonici s depresí mají menší subkortikální jádra a snížení metabolismu v okruhu frontální kortex-bazální ganglia-talamus než bez deprese. Tyto změny mohou vést k depleci základních neurotransmiterů spojovaných s depresí, dopaminu (DA), 5-HT a NA (14). K proměnným spojovaným s depresí u Parkinsonovy choroby patří demence, hypotyroidismus, deficit testosteronu a zvýšení homocysteinu.

Léčba

Preferována jsou SSRI, nutné je však pomýšlet na možnost zhoršení extrapyramidové symptomatologie a na možnost rozvoje serotoninového syndromu při kombinaci se selegilinem (15). Nabízí se možnost aplikace dopaminergně působících AD, chybí však kontrolované studie. V praxi již vyzkoušeným léčebným postupem je nepochybně elektrokonvulzivní terapie a zřejmě v blízké budoucnosti i transkraniální magnetická stimulace (14).

DEPRESE PO CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODĚ

Prevalence deprese se pohybuje kolem 20 %. Výskyt premorbidní deprese je spojován se zvýšenou frekvencí cévních mozkových příhod (CMP). Dvě velké epidemiologické studie potvrzují existenci vztahu mezi depresí, cerebrovaskulární a kardiovaskulární chorobou (16).

Mechanismus je vysvětlován lokalizací anatomické léze, která může způsobit alteraci neuronálních okruhů kontrolujících emotivitu. Léze levé frontální oblasti a levých bazálních ganglií jsou signifikantně častější u pacientů s depresí než jiné lokalizace.

Léčba

Bylo realizováno několik placebem kontrolovaných dvojitě slepých studií. Zkoušen byl nortriptylin, trazodon, ze skupiny SSRI citalopram, fluoxetin a sertralin. Je zajímavé, že přítomnost deprese byla spojena s výraznějším kognitivním postižením a ke zlepšení došlo s účinnou léčbou deprese (16). Některé studie naznačují, že aplikace AD po CMP mohou snižovat kardiovaskulární příhody a mortalitu. Léčba AD po dobu 12 týdnů během prvních 6 měsíců po CMP signifikantně zvyšovala přežití u depresivních i nedepresivních a dle očekávání byl rozvoj deprese zaznamenán signifikantně méně často u léčených fluoxetinem a nortriptylinem ve srovnání s placebem (17). Dále bylo zjištěno, že u nemocných s depresí (n=137) po CMP, léčených sertralinem nebo placebem po dobu jednoho roku, bylo u nemocných na sertralinu pozorováno méně KVO příhod a méně hospitalizací pro KVO (sertralin 8 % x placebo 29 %) než na placebo (18).

DEPRESE A RAKOVINA

U nemocných hospitalizovaných s rakovinou se vyskytují depresivní příznaky u jedné třetiny, u jedné čtvrtiny je možno diagnostikovat depresivní poruchu, dlouhodobé sledování však chybí. Výskyt deprese také závisí na typu – nejvyšší je u rakoviny pankreatu, orofaryngu a prsou, nejnižší u leukémie a rakoviny žaludku a zvyšuje se se závažností onemocnění. Diagnostika deprese u nemocných s rakovinou je komplikována překrýváním deprese a „sickness“ symptomů. Toto částečně může vysvětlovat vysoký výskyt deprese u nemocných s rakovinou. Také typ léčby (aplikace interleukinu 2 nebo interferonu) může signifikantně ovlivnit rozvoj deprese. Důkazy pro spojení deprese s incidencí rakoviny jsou slabší (6/30 studií pozitivních) než pro spojení s progresí (15/24 studií našlo pozitivní asociace) (19–21).

Mechanismy

Nejvíce se v této souvislosti diskutuje o dysfunkci HPA osy a dysfunkci imunitního systému. Závažnost deprese má také nepochybně vliv na imunokompetenci (méně bílých krvinek a NK buněk, nižší proliferativní odpověď lymfocytů). Z druhé strany rakovina představuje psycho-sociální stres, predisponující k depresi.

Vyšší koncentrace interleukinu 6 byla spojena s depresí u rakoviny a může přispívat k rozvoji „sickness“ syndromu (21). Některé symptomy sickness syndromu (nespavost a bolest) jsou významnými rizikovými faktory pro rozvoj deprese. Prozánětlivé cytokiny uvolňované při destrukci tkáně mají vliv na funkci neurotransmiterů, neuroendokrinní funkce (stimulace HPA osy) a chování (únava, anorexie, anhedonie). AD mohou být užitečná v léčbě „sickness“ syndromu i mimo kontext diagnostikované deprese (21).

Léčba

Deprese u nemocných s rakovinou by se měla diagnostikovat a léčit z řady důvodů. Nejpádnější je určitě compliance. Padesát jedna procent žen s rakovinou prsu a depresí akceptovalo adjuvantní chemoterapii po chirurgickém zákroku oproti 92 % žen bez deprese. Dále bylo prokázáno, že přetrvávající deprese je spojena s rychlejší progresí, kratším přežitím, sníženou compliancí a kvalitou života. Pokud měla deprese obraz chronické maladaptivní stresové reakce, v polovině z deseti studií byl prokázán pozitivní efekt psychoterapie na délku přežití. Psychologická podpora a léčba deprese jsou podstatné pro akceptování léčby a lepší prognózu (21, 22). Několik kontrolovaných studií prokázalo efekt paroxetinu, mianserinu, amitriptylinu a desipraminu, z novějších AD byla testována duální antidepressiva. Zajímavá z hlediska mechanismu účinku je pozitivní otevřená studie s mirtazapinem. AD se také používají jako přídatná léčba některých příznaků rakoviny nebo vedlejších účinků léčby (neuropatie, návaly) (19, 21). Jedna z posledních studií poukazuje na účinnost reboxetinu (specifický inhibitor zpětného vychytávání NA) v otevřené studii. Reboxetin byl dobře tolerován a zlepšoval mimo jiné o kvalitu života (23).

STRES A RAKOVINA

V kontextu s rakovinou se zákonitě nabízí spojení stresu a rozvoje rakoviny. Literatura v tomto směru bohužel není jednoznačná a metodicky kvalitních (převážně retrospektivní hodnocení) a srovnatelných studií je málo, jak ukázaly nedávno publikované přehledy. Nejvíce byla studována z tohoto aspektu rakovina prsu. Zatím nejsou k dispozici kvalitní důkazy pro spojení mezi stresovými událostmi a vznikem rakoviny prsu (24, 25).

Třicet procent žen s operabilní rakovinou prsu vykazuje rekurenci do 5 let, délka přežití se liší při stejném stadiu choroby. Možné vysvětlení spočívá v psycho-sociálních faktorech a rozdílné imunitě. Je zajímavé, že proti očekávání nebylo zjištěno zvýšené riziko rekurence u žen se závažnou stresovou událostí v roce před nebo v 5 letech po stanovení diagnózy oproti ženám bez stresové události. V souladu s tímto byla pozorována nižší rekurence rakoviny prsu u žen, které prožily jednu nebo více stresových událostí 12 měsíců před stanovením diagnózy, a nebylo zjištěno zvýšené riziko rekurence nebo smrti u žen (n=14 000) s rakovinou, které ztratily dítě nebo muže (26–28). V této oblasti je zatím řada neznámých, které by měly objasněny.

ZÁVĚRY A SHRUTÍ

Deprese je nepochybně nejčastější psychiatrický problém komplikující léčbu a prognózu somatických chorob. Z hlediska etiopatogenetického sdílí deprese a somatická onemocnění řadu poten-

ciálních společných faktorů. Jejich zkoumání přispěje nepochybně k pochopení etiopatogenetických mechanismů jak somatických onemocnění, tak deprese a účinnějším terapeutickým přístupům. Je to také cesta, která povede k adekvátnímu postavení psychiatrie nejen v rámci neurovědy, ale medicínských oborů jako takových. Z hlediska celospolečenské integrace psychiatrie do medicíny přispěje k destigmatizaci psychiatrie.

Zkratky

AD	– antidepressiva
CMP	– cévní mozková příhoda
DA	– dopamin
HPA	– hypothalamus – hypofýza-nadledvinky
KVO	– kardiovaskulární onemocnění
NA	– noradrenalin
NK	– „natural killers“ buňky
5-HT	– serotonin
SADHART	– Sertraline antidepressant heart attack randomized trial
SSRI	– specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (specific serotonin reuptake inhibitors)
TCA	– tricyklická antidepressiva

LITERATURA

- Rajšner, M., Protiva, M.:** Syntetická ataraktika VII. 11-(3-dimethylaminopropyliden)b, 11-dihydrobenzo (b,e) thiepin. Čs. Farm., 1962, 11, s. 404.
- Náhunek, K.:** Antidepressants: Their classification and efficacy in endogenous depression. J. E. Purkyne University Brno, Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis, 1973.
- Schildkraut, J. J.:** The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. J. Am. Psychiatry, 1965, 122, s. 509-514.
- Rudisch, B., Nemeroff, Ch. B.:** Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 227-240.
- Joynt, K. E., Whellan, D. J., O' Connor, Ch. M.:** Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 248-261.
- Carney, R. M., Freedland, K. E.:** Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart diseases. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 241-247.
- Roose, S. P.:** Treatment of depression in patients with heart disease. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 262-268.
- Shapiro, P. A., Lesperance, F., Frasura-Smith et al.:** An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHART trial). Sertraline Antidepressant Heart Attack Trial. Am. Heart J., 1999, 137, s. 1100-1106.
- Nelson, J. C., Kennedy, J. S., Pollock, B. G. et al.:** Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. Am. J. Psychiatry, 1999, 156, s. 1024-1028.
- O'Connor, C. M., Glassman, A. H., Harrison, W. M.:** A randomized double-blind placebo controlled trial of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI): Sertraline for major depression after acute coronary syndromes (ACS): The SADHART Trial. Circulation, 2001, 104, s. 342-344.
- Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M. et al.:** Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA, 2002, 288, s. 701-709.
- Kanner, A. M.:** Depression in epilepsy: Prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 388-398.
- Robertson, M. M.:** Suicide, parasuicide, and epilepsy. In: Engel, J., Pedely, T. A., editors. Epilepsy: A comprehensive Textbook. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997, s. 21451-22151.
- McDonald, W. M., Richard, I. H., DeLong, M. R.:** Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 363-375.
- Richard, I. H., Kurlan, R., Tanner, C. et al.:** Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. Neurology, 1997, 48, s. 1070-1077.
- Robinson, R. G.:** Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 376-387.
- Rasmussen, A., Lunde, M., Poulen, D. L. et al.:** A double-blind, placebo controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. Psychosomatics, 2003, 4, s. 216-221.
- Jorge, R. E., Robinson, R. G., Arndt, S., Starkstein, S. E.:** Mortality and post-stroke depression. A placebo controlled trial of antidepressants. Am. J. Psychiatry, 2003, 160, s. 1823-1829.
- Spiegel, D., Giese-Davis, J.:** Depression and cancer: Mechanisms and disease progression. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 269-282.
- Krishnan, K. R. R.:** Comorbidity and depression treatment. Biol. Psychiatry, 2003, 53, s. 701-706.
- Raison, Ch. L., Miller, A. H.:** Depression in cancer: New developments regarding diagnosis and treatment. Biol. Psychiatry, 2003, 54, s. 283-294.
- Colleoni, M., Mandala, M., Peruzzotti, G. et al.:** Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. The Lancet, 2000, 356, s. 1326-1327.
- Grossi, L., Biancosino, B., Marmai, L., Righi, R.:** Effect of reboxetine on major depressive disorder in breast cancer patients: an open-label study. J. Clin. Psychiatry, 2004, 65, s. 515-520.
- McGee, R., Williams, S., Elwood, M.:** Are life events related to the onset of breast cancer? Psychol. Med., 1996, 26, s. 441-447.
- Petticrew, M., Fraser, J. M., Regan, M. F.:** Adverse life events related to the onset of breast cancer: a meta analysis. Br. J. Health Psychol., 1999, 4, s. 1-17.
- Graham, J., Ramirez, A., Love, S. et al.:** Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study. Br. Med. J., 2002, 324, s. 1420-1422.
- Barracough, J., Pinder, P., Cruddas, M. et al.:** Life events and breast cancer prognosis. Br. Med. J., 1992, 304, s. 1078-1081.
- Kvikstad, A., Vatten, L., Tretli, S.:** Widowhood and divorce in relation to overall survival among middle-aged Norwegian women with cancer. Br. J. Cancer, 1995, 71, s. 1343-1347.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Infekce dolních močových cest v urogynekologii

Nováčková M., Vlk R., Horčíčka L.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Infekce dolních močových cest patří mezi nejčastější bakteriální záněty v populaci dospělých žen. Sporadická infekce obvykle nepředstavuje diagnostický a terapeutický problém. Recidivující infekce dolních močových cest se významně podílí na snížení kvality života postižených žen. Hlavní rizikový faktor vzniku uroinfekce představuje kolonizace pochvy a hráze uropatogeny, ale jen spolupůsobení dalších predisponujících momentů (např. imunosuprese, uretrální stenóza, urolitiáza, divertikl uretry, diabetes melitus nebo močová inkontinence) vede k rozvoji recidivující infekce. Správná primární léčba uroinfekce a adekvátně použitá forma prevence recidiv je velmi výhodná nejen z pohledu individuálního, ale i z pohledu globálního (vysoké náklady na diagnostiku a léčbu recidiv, vzestup rezistence a hrozící snížení úspěšnosti moderní léčby). Nejčastější profylaktickou modalitou je kontinuální léčba malou dávkou antimikrobiálního přípravku, dále se používá i postkoitální antibiotická léčba nebo imunomodulační terapie. Ženám v postmenopauze se rovněž doporučuje lokální vaginální estrogenní léčba zlepšující známky urogenitální atrofie a snižující poševní pH, které je důležité v prevenci patologické bakteriální kolonizace pochvy. Rozhodnutí o individuální volbě léčebně-preventivního postupu u recidivujících uroinfekcí musí vždy předcházet zhodnocení rizikových dat a pozitiv či negativ použitého přípravku.

Klíčová slova: recidivující infekce močového traktu, komplikace, profylaxe, antimikrobiální terapie, imunomodulační terapie, estrogény.

SUMMARY

Nováčková M., Vlk R., Horčíčka L.: Lower Urinary Tract Infections in Urogynaecology

Urinary tract infections belong among the most common infectious diseases in adult women. Sporadic infection is usually not a diagnostic and therapeutic problem. Recurrent lower urinary tract infections significantly decrease the quality of life of the affected women. Colonisation of the vagina, vulva and the perineum by the uropatogens is the main risk factor of any urinary infection, but only concomitant action of some other factor (e.g. immunosuppression, urethral stenosis, urolithiasis, urethral diverticulum, diabetes and urinary incontinence) can induce the recurrent infection. Correct primary treatment and proper used preventive method is highly advantageous not only from the individual but also from the global point of view (high diagnostic and therapeutic expenses, increase of resistance and imminent success decrease of the modern treatment). Continuous low dose antimicrobial treatment is the most common prophylactic modality. Postcoital antimicrobial prophylaxis and immunomodulative therapy are the other used modalities. Local vaginal estrogen therapy is recommended in postmenopausal women. Estrogens improve the symptoms of the urogenital atrophy and decrease the vaginal pH, which is very important in prevention of the pathological bacterial colonisation of the vagina. Decision about the individual therapy and prophylaxis must be preceded by the evaluation of the risk factors with positives and negatives of the used drug.

Key words: recurrent urinary tract infections, complications, prophylaxis, antimicrobial therapy, immunomodulative therapy, estrogens.

No.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 258–261.

Infekce dolního močového traktu jsou jedním z nejčastějších bakteriálních onemocnění v populaci dospělých žen.

Vysoká prevalence uroinfekcí (sporadických i recidivujících) u žen se významně podílí na snížení kvality života (hlavně v případě recidiv). Prevalence infekce dolních močových cest má vzestupný charakter v kontextu se zvyšujícím se věkem. Výjimku tvoří skupina mladých žen v období po započetí sexuálního života.

Uroinfekce postihují v 80–90 % ženy (pouze v 10–20 % muže). Prevalence infekcí dolních močových cest je vysoká, přesto je postižení parenchymu ledvin poměrně vzácné (1–3).

ROZDĚLENÍ

Z klinického pohledu se infekce močových cest dělí na nekomplikované a komplikované. Význam takového dělení spočívá mimo jiné i v rozdílném diagnosticko-terapeutickém přístupu, který se může lišit způsobem vyšetření před terapií, ve výběru antimikrobiálního přípravku, v trvání léčby a v potřebě složitějšího urologického či jiného specializovaného vyšetření. Nekomplikované infekce močových cest vznikají často u žen bez anatomické nebo funkční odchylky urogenitálního traktu. Základním předpokladem vzniku infekce je v takovém případě virulence bakterií, které překonají fyziologické obranné mechanismy organismu. Komplikované uroinfekce jsou často spojené s příčinou, která zvyšuje riziko neúspě-

chu a selhání primární léčby. Hlavní roli nehraje virulence bakterií, ale kritický moment představuje stav organismu a hlavní předpoklady vzniku infekce jsou na straně pacienta. Hlavními rizikovými faktory vzniku komplikované infekce močového traktu jsou uretrální nebo uretrální stenóza, urolitiáza, urologická malignita, divertikl uretry nebo měchýře, vezikoureterální reflux, neurogení měchýř, diabetes melitus či imunopresivní stavy (4). Komplikovanou uroinfekcí svého druhu je i nozokomiální zánět močových cest, který postihuje asi 5 % hospitalizovaných pacientů s cca 90% spojitostí s dočasně zavedeným uretrálním katetrem. Komplikovaná infekce močového traktu v těhotenství je spojená se zvýšeným rizikem vzestupu na horní močový trakt a musí být vždy léčená antibiotiky. Terapie asymptomatické bakteriurie v těhotenství snižuje riziko rozvoje klinické uroinfekce až o 90 %.

Asymptomatická bakteriurie se vyskytuje u 2–4 % mladších žen, v skupině žen nad 70 let je její prevalence 10 % a ve věku nad 80 let přesahuje 20 %. Každou antimikrobiální terapii v senu je nutné, vzhledem k vyššímu výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou, důkladně zvážit. Léčba asymptomatické bakteriurie bez klinických příznaků se proto ve stáří nedoporučuje. Pacientky ve vyšším věku jsou často léčeny diuretiky, která nezpůsobují jen polakisurie, urgencye či nykturie, ale rovněž redukují osmolalitu moči (snižuje se tím schopnost moči inhibovat růst bakterií). Tento sekundární nežádoucí efekt diuretické léčby se spolupodílí na diagnostice a zbytečné terapii pozitivních mikrobiologických nálezů u asymptomatických žen v postmenopauze a v senu.

Infekce dolního močového traktu vzniká většinou sporadicky, ale u přibližně 20 % žen vznikne recidiva do šesti měsíců. Rekurentní uroinfekce se dělí na perzistentní zánět, relaps a reinfekci (5). V případě perzistentní infekce je přítomný původní patogen i po správné terapii. Příčinou je obvykle anatomická abnormalita urogenitálního traktu. Relaps je způsobený stejnou bakterií v průběhu 2 týdnů po primární léčbě. Zcela nově vzniklá infekce se nazývá reinfekce. Méně než 5 % žen s rekurentní uroinfekcí má anatomickou nebo funkční odchylku v močových cestách a absolutní většina žen trpí recidivami bez zřejmých příčin.

RIZIKOVÉ FAKTORY

Nejčastější rizikové faktory vzniku sporadické infekce dolních močových cest představují: anatomicky krátká uretra, kontaminace distální třetiny močové trubice uropatogenními bakteriemi z genitálu či trávicího traktu, masáž bakterií do močového měchýře při pohlavním styku nebo neúplné vyprazdňování měchýře při poklesu dělohy nebo poševních stěn. Hlavní rizikový faktor vzniku uroinfekce ovšem představuje kolonizace pochvy a hráze uropatogeny, jejichž ascenze do měchýře je podmíněna zejména vysokou adheencí k epitelu močové trubice a pochvy (6, 7). Abnormální poševní kolonizace závisí na kombinaci následujících faktorů: virulenci patogenu, vnímavosti jedince, nepřítomnosti laktobacila a poruše vaginální mikroflóry. Laktobacily inhibují růst bakterií a udržují poševní pH pod 4,5. Širokospektrá antibiotika, sexuální styk, menstruace a používání spermicidů zvyšují riziko patologické kolonizace pochvy. Někteří autoři potvrdili maximum incidence akutní cystitidy mezi 8. a 15. dnem cyklu. Uvedené zjištění je sice částečně závislé na zvýšené koitální aktivitě v době po menstruaci, ale pravděpodobnějším vysvětlením jsou spíše hormonální vlivy (zvýšená adherence *E. coli* v období vysokých hladin estrogenů). Až u 75 % žen s anamnézou recidiv vzniká opakovaná uroinfekce již za 24 hodin po koitu.

Rizikovým faktorem vzniku zánětu dolních močových cest sui generis je i postmenopauza s postupným rozvojem všech příznaků urogenitální atrofie (8). V důsledku nedostatku sérové koncentrace estrogenů se zvyšuje pH poševního prostředí (vymizení laktobaci-

la) a pochva se osidluje enterobakteriemi, které jsou obvyklými původci uroinfekce. Dalšími podpůrnými aspekty, které se podílí na rozvoji uroinfekce v postmenopauze, jsou močová inkontinence, cystokéla a s tím související zvýšené postmikční reziduum (9).

Rizikovými faktory recidivujících infekcí dolních močových cest jsou zejména: frekvence pohlavního styku, používání spermicidní kontracepce, nový sexuální partner v posledním roce, první močová infekce před 15. rokem života a anamnéza uroinfekcí u matky (10–12). Mezi potenciální faktory mohou patřit rovněž nesprávné pre a postkoitální mikční návyky, frekvence močení, způsob otírání, poševní výplachy nebo vzdálenost mezi zevním ústím uretry a anem (13).

ETIOLOGIE

Nejčastějším etiologickým agens nekomplikované uroinfekce jsou *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis*, streptokoky skupiny B (GBS) či *Pseudomonas aeruginosa*. Komplikované uroinfekce mohou být často způsobeny multirezistentními bakteriemi (*Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Enterococci*, *Staphylococcus aureus*) (14). U sexuálně aktivních žen může vzniknout akutní uroinfekce i pohlavně přenosnou infekcí (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*). Za velké procento obtížně léčitelných a nevysvětlitelných recidivujících infekcí dolních močových cest mohou být zodpovědné *Ureaplasma urealyticum* a *Mycoplasma hominis*. Tyto patogeny jsou obtížně diagnostikovatelné, často se na ně zapomíná a postižené ženy jsou proto dlouhodobě neúspěšně léčené. U pacientů v imunopresii a u diabetiků může být původcem uroinfekce i *Candida albicans*.

DIAGNOSTIKA

Kvalitní odběr komplexní anamnézy je základním předpokladem úspěchu. Hodnotí se předchozí uroinfekce, typ léčby a komplikace, její efektivita, postižení horních nebo dolních močových cest, věk v době první uroinfekce, urolitiáza, zatížená rodinná anamnéza, kontinence moči, poruchy evakuace stolice, předchozí operace v urogenitální oblasti, chronická terapie (antihypertenziva, diuretika, antidepressiva, ženské hormony, antidiabetika), vztah sexu a uroinfekce, neurologická onemocnění, pokles gynekologických orgánů, urogenitální atrofie nebo používaná antikoncepce.

Klinický obraz akutní infekce dolních močových cest je charakterizován kombinací příznaků urgencye, polakisurie, strangurie, hematurie a dysurie. Febrilie, bolesti v zádech, pozitivní tapotment a leukocytóza jsou známkami infekce horních močových cest. Kvalitní provedení sběru středního proudu moči bez přerušování mikce s oddálením labií a po opláchnutí zevního ústí uretry vodou je podmínkou spolehlivosti laboratorního vyšetření. Mikroskopické vyšetření moči vyjadřuje podezření na urologickou infekci tím, že odhalí leukocyturii a přítomnost bakterií. Diagnózu ovšem verifikuje až mikrobiologické vyšetření moči. Pozitivním výsledkem je nález 10⁵ a více bakterií v 1 ml moči (i nižší koncentrace bakterií v souvislosti s klinickým obrazem potvrzují uroinfekci).

TERAPIE

Základní podmínkou úspěšné terapie uroinfekce je komplexní léčebně-preventivní přístup. Léčba sporadické nekomplikované uroinfekce je obvykle jednoduchá, recidivující záněty se často daří vyléčit až po odstranění vyvolávající příčiny (15), kterou může být například chronická poševní infekce, pokles či prolaps dělohy

a poševních stěn, stenóza nebo divertikl močové trubice nebo imunodeficit. Prevence by měla být zaměřena na dodržování správných hygienických návyků, dostatečný příjem tekutin nebo na péči o úplné vymočení. Terapie musí být vysoce účinná a při výběru správného léku se musí zvážit jeho antimikrobiální spektrum, potřebná terapeutická koncentrace, rezistence, vedlejší účinky a efekt na střevní a poševní bakteriální flóru.

Terapie sporadické a nekomplikované akutní cystitidy je zpravidla empirická, na výsledek kultivačního vyšetření moči se nečeká (16). Používají se dostupné léky první volby v obvyklých dávkách. V případech nekomplikované uroinfekce se využívá krátkodobý třídní léčebný režim (17), ale v praxi se obvykle léčí standardním podáváním antimikrobiálního přípravku po dobu 5–7 dnů. Ekonomický význam krátkodobé léčby je v našich podmínkách diskutabilní, na trhu totiž není k dispozici balení léku pro jednodenní, resp. třídenní léčbu. Nitrofurantoin již není k dispozici a běžná léčba ampicilinem či kombinací trimethoprimu se sulfamethoxazolem je stále méně účinná. Ve světě ovšem stoupá rezistence i u velmi často používaných fluorochinolonů, které v posledních dvou desetiletích minulého století významně obohatily spektrum používaných antimikrobiálních přípravků (18).

Důležitými aspekty při výběru léku jsou: šíře antimikrobiálního spektra, terapeutická koncentrace léku v moči, frekvence a charakter nežádoucích účinků. Výhody a nevýhody každého preparátu je nutné před započítím léčby vždy individuálně zvážit. Po trimethoprimu se sulfamethoxazolem se mohou objevit kožní a digestivní problémy, nevýhodou ampicilinu je stoupající rezistence a nižší efektivita, po cefalosporinech (i po ampicilinu) může u žen sekundárně vzniknout vaginální kandidóza. Fluorochinolony představují ideální způsob léčby infekce dolních močových cest. V léčbě sporadických infekcí dolního močového traktu ovšem nemají ve srovnání s léky první volby zásadní výhodu a je vhodné, aby byly využívány zejména pro terapii komplikovaných a rekurentních uroinfekcí (19). Jejich nadužívání může vést k vzestupu rezistence hlavně *E. coli* (v některých zemích Evropy je to více než 10 %) k těmto preparátům, což může mít zásadní vliv na redukci výběru terapeutických možností pro léčbu recidivujících uroinfekcí (20).

Terapeutický přístup k pacientkám trpícím recidivujícími infekcemi močových cest by měl být zásadně odlišný od přístupu k léčbě sporadického zánětu (21). Tyto ženy jsou stigmatizovány opakovanými infekcemi a klasické klinické symptomy jsou často necharakterické. Jakékoli symptomy pálení, svědění a pobolívání v urogenitální oblasti jsou navíc často automaticky považovány za projevy močového zánětu. Přeceňovat tyto symptomy a zjednodušit přístup k těmto ženám na pouhé předepisování nové a nové antimikrobiální terapie je velmi nevhodné a zhoršuje prognózu onemocnění a úspěšnost vyléčení. Důkladné vyšetření je vždy na místě, protože může odhalit nejen banální vulvovaginitidu klinicky imitující uroinfekci, ale také závažnější příčinu symptomů, například stenózu uretry či intersticiální cystitidu. Kultivační vyšetření moči by mělo být provedeno kdykoli, je-li to alespoň trochu možné, před započítím antimikrobiální terapie (20). Léčebná strategie je u pacientek s recidivujícími infekcemi dolních močových cest individuálně odlišná a pro dosažení maximální efektivity léčby je potřebné vědět, zda-li pacient měl objektivně verifikovanou (a podle citlivosti správně léčenou) recidivu či nikoli.

PREVENCE

Preventivní opatření jsou obvykle doporučena již při primární léčbě. Zdůrazňuje se dostatečný příjem tekutin, dočasná sexuální abstinence nebo vymočení po pohlavním styku. Efektivita těchto

rad je diskutabilní, přesto ovšem zůstávají v praxi oblíbenými základními preventivními doporučeními.

Dlouhodobá profylaxe malými dávkami antimikrobiálního přípravku na noc redukuje u žen s vysokou frekvencí rekurencí riziko jejich vzniku až o 95 %. Preventivní podávání se doporučuje po dobu alespoň 6 měsíců. Různé profylakticky podávané léky působí různými mechanismy (snižují kontaminaci poševního introitu, dezinfikují moč). Dlouhodobá profylaxe nesnižuje výskyt recidiv uroinfekce po skončení podávání léku, do 3–4 měsíců po vysazení prevence nastává recidiva až u 60 % pacientek (20). Další možnosti antimikrobiální prevence představují jednorázová postkoitální profylaxe (vhodná pro ženy s nižší koitální frekvencí) a započítí standardní léčby recidivy infekce po objevení příznaků samotnou pacientkou, které je vhodné zejména pro aktivně spolupracující ženy (22–24). Tato strategie prevence byla prokázána již téměř před 20 lety, ale až v posledních letech doznala většího rozšíření. Místní podávání antimikrobiálních krémů do oblasti poševního vchodu (snižují periuretrální kolonizaci uropatogeny z perianální oblasti) se vzhledem k riziku hypersenzitivní reakce vaginální sliznice nedoporučuje.

Úspěšnou alternativou antimikrobiální profylaxe představuje imunomodulační léčba (25, 26). Jedná se o systémovou perorální imunoterapii preparáty obsahujícími imunostimulující frakce extrahované z buněk *E. coli*. Profylaxe stimuluje B lymfocyty a NK buňky, aktivuje makrofágy, zvyšuje jejich fagocytární schopnost, stimuluje syntézu sekrečního imunoglobulinu A, T lymfocyty a indukují tvorbu endogenního interferonu. Na našem trhu je k dispozici preparát Uro-Vaxom, který se podává jednou denně ráno nalačno po dobu 3–6 měsíců s následným podáváním posilujících dávek v časovém odstupu. Tato léčba je dobře tolerovaná a má minimum nežádoucích účinků. Cílem profylaxe je posílení imunitního slizničního systému, který snižuje schopnost bakterií kolonizovat epitel urogenitálního traktu. Imunomodulační terapie prokazatelně snižuje frekvenci recidivujících uroinfekcí a přispívá tím k redukci spotřeby antimikrobiálních přípravků (27).

V posledních letech prožívá renesanci v profylaxi uroinfekcí brusinková šťáva, resp. extrakt z brusinek (28). Diskuze na téma způsobu vlivu brusinkové šťávy na redukci výskytu infekcí močových cest jsou velmi kontroverzní. Zvýšení acidity moči v důsledku suplementace organismu extraktem z brusinek je málo pravděpodobným důvodem antibakteriálního účinku, pravděpodobnější cestou snížení výskytu uroinfekcí u uživatelů tohoto preparátu se zdá vliv na inhibici adherence bakterií k buňkám urotelu (29).

Důležitou a opakovaně objektivně prokázanou součástí prevence uroinfekcí v postmenopauze je hormonální terapie lokálně vaginálně podávanými estrogény (estriol, estradiol), které přispívají cestou normalizace poševní mikroflóry (osídlení pochvy laktobacilem a následně snížení pH) k redukci výskytu zejména recidivujících zánětů dolních močových cest u žen v postmenopauze a v seniu (30–33).

ZÁVĚR

Sporadická uroinfekce zpravidla nepředstavuje vážný diagnostický a terapeutický problém. Nebezpečí infekce dolních močových cest spočívá v riziku vzestupu infekce na horní močový trakt s potenciálním postižením ledvin. Recidivující uroinfekce rovněž představují závažný problém a mají zdravotní, psychologické a psychosomatické konsekvence vedoucí ke snížení kvality života, která je hlavním kritériem úspěšnosti léčby. Diagnostické a terapeutické chyby zvyšují riziko vzniku recidivujících uroinfekcí a negativně se podílí na vzestupu počtu rezistentních bakteriálních kmenů v populaci.

Zkratky

GBS – streptokoky skupiny B

NK – „natural killers“ buňky, granulované lymfocyty

LITERATURA

1. **Hooton, T. M., Stamm, W. E.:** Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1997, 11, s. 551-581.
2. **Ronald, A. R., Nocolle, L. E., Stamm, W. E. et al.:** Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 17, s. 343-348.
3. **Gupta, K., Stamm, W. E.:** Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J. Urol.*, 1999, 17, s. 415-420.
4. **Chmel, R., Kawaciuk, I.:** Divertikl ženské močové trubice – stále aktuální problém v urogynekologii. *Čes. Gynek.*, 2002, 67, s. 152-157.
5. **Chmel R., Horčíčka, L.:** Rekurentní infekce dolního močového traktu, úskalí diagnostiky, léčby a prevence v klinické praxi. *Gynekolog*, 2001, 10, s. 161-165.
6. **Johnson, J. R., Stell, A. L.:** Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, s. 261-272.
7. **Johnson, J. R., O'Bryan, T. T., Delavari, P. et al.:** Clonal relationships and extended virulence genotypes among *Escherichia coli* isolates from women with a first or recurrent episode of cystitis. *J. Infect. Dis.*, 2001, 183, s. 1507-1518.
8. **Stamm, W. E., Raz, R.:** Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 28, s. 723-725.
9. **Raz, R., Gennesin, Y., Wasser, J. et al.:** Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, s. 152-156.
10. **Scholes, D., Hooton, T. M., Roberts, P. L. et al.:** Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J. Infect. Dis.*, 2000, 182, s. 1177-1182.
11. **Eschenbach, D. A., Patton, D. L., Hooton, T. M. et al.:** Effects of vaginal intercourse with and without a condom on vaginal flora and vaginal epithelium. *J. Infect. Dis.*, 2001, 183, s. 913-918.
12. **Gupta, K., Hillier, S. L., Hooton, T. M. et al.:** Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, s. 595-601.
13. **Hooton, T. M., Stapleton, A. E., Roberts, P. L. et al.:** Perieal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, 29, s. 1600-1601.
14. **Nicolle, L. E.:** Urinary tract pathogens in complicated infection and in elderly individuals. *J. Infect. Dis.*, 2001, 183 (Suppl.), s. S5-S8.
15. **Ronald, A. R., Harding, K. G.:** Complicated urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1997, 11, s. 583-592.
16. **Andriole, V. T.:** When to do culture in urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1999, 11, s. 253-255.
17. **Naber, K. G.:** Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr. Opin. Urol.*, 1999, 9, s. 57-64.
18. **Naber, K. G.:** Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 17, s. 331-341.
19. **Krcmery, S., Naber, K. G.:** Ciprofloxacin once versus twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections. German Ciprofloxacin UTI Study Group. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1999, 11, s. 133-138.
20. **Naber, K. G.:** Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, 46 (Suppl.), s. S23-S27.
21. **Bartoničková, K.:** Infekce dolních močových cest a jejich léčení. Praha, Remedia, 1996, 6, s. 21-34.
22. **Hooton, T. M.:** Recurrent urinary tract infection in women. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2001, 17, s. 259-268.
23. **Stapleton, A., Stamm, W. E.:** Prevention of urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1997, 11, s. 719-733.
24. **Melekos, M. D., Asbach, H. W., Gerharz, E. et al.:** Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J. Urol.*, 1997, 157, s. 935-939.
25. **Magasi, P., Panovics, J., Illes, A., Nagy, M.:** Uro-vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur. Urol.*, 1994, 26, s. 137-140.
26. **Prát, V., Matoušovic, K., Hatala, M. et al.:** Imunoterapie infekcí močových cest Uro-Vaxomem. *Prakt. Lék.*, 1993, 73, s. 21-23.
27. **Bauer, H. W., Rahlfs, V. W., Lauener, P. A., Blessmann, G. S.:** Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2002, 19, s. 451-456.
28. **Avorn, J., Monane, M., Gurwitz, J. H. et al.:** Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA*, 1994, 271, s. 751-754.
29. **Lowe, F. C., Fagelman, E.:** Cranberry juice and urinary tract infections: what is the evidence? *Urology*, 2001, 57, s. 407-413.
30. **Chmel, R.:** Poruchy dolního močového traktu u žen v postmenopauze. *Gynekolog*, 2000, 9, s. 195-197.
31. **Oliveria, S. A., Klein, R. A., Reed, J. L. et al.:** Estrogen replacement therapy and urinary tract infections in postmenopausal women aged 45-89. *Menopause*, 1998, 5, s. 4-8.
32. **Raz, R., Stamm, W. E.:** A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary infections. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, s. 802-803.
33. **Horčíčka, L., Chmel, R.:** Využití lokálně aplikovaných estrogenů v léčbě urogenitálních obtíží. *Gynekolog*, 1997, 6, s. 75-76.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomítjeli citovat domácí autory.

Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.

Děkujeme za porozumění a spolupráci

Redakční rada Časopisu lékařů českých

PŮVODNÍ PRÁCE

Je tamoxifen porfyrinogenní?

Malina L., ¹Mottl V., ²Michalíková H.

Katedra dermatovenerologie IPVZ, Praha

¹Gynekologicko-porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha²Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Na základě referencí o možné porfyrinogenitě tamoxifenu jsme se rozhodli provést klinickou a laboratorní studii, v níž jsme vyšetřili skupinu tímto lékem dlouhodobě léčených žen s karcinomem mammy, které po úvodní operaci, případně aktinoterapii neměly žádnou celkovou antineoplastickou medikamentózní terapii. Výsledky získané u nemocných této skupiny jsme porovnali s výsledky u stejně četné skupiny nemocných s diagnózou nádoru prsu tamoxifenem neléčených.

Metody a výsledky. Vyšetřili jsme 20 nemocných (10 s tamoxifenem a 10 bez něj), s histologicky potvrzenou diagnózou nádoru. Laboratorně jsme zjišťovali močovou exkreci uroporphyrinu a koproporphyrinu, krevní koncentraci ferritinu, siderémie, protilátky proti viru hepatitidy C, hodnoty krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu; jaterní funkční testy (ALT a AST), glykémii a cholesterolémii. Vyšetřování jsme opakovali s odstupem tří měsíců. Ve studii skupiny dlouhodobě léčených pacientek s karcinomem mammy jsme nepotvrdili nálezy autorů uvádějících do souvislosti manifestaci pozdní kožní porfyrie a terapeutické podávání tamoxifenu.

Závěry. Tyto případy jsou ojedinělé a mohou nesporně vznikat působením různých hepatotoxicky působících faktorů. Vliv obvyklých porfyrinogenně se uplatňujících příčin vzniku choroby (tj. alkoholu, infekce virem HCV nebo přetížení železem při mutaci genu hereditární hemochromatózy) jsme u našich nemocných nezjistili.

Klíčová slova: tamoxifen, pozdní kožní porfyrie, PCT, estrogeny, cytostatika, karcinom prsu.

ABSTRACT

Malina L., Mottl V., Michalíková H.: Is Tamoxifene Porphyrinogenic?

Background. As reported in previous studies, porphyria cutanea tarda (PCT) developed in several tamoxifene-treated patients with breast cancer. We studied the group of patients with cancer having only tamoxifene therapy after the initial surgery. We evaluated their clinical and laboratory results and compared them with the results of the group of patients suffering also from breast tumor, but treated after the surgery with other systemic therapies, mostly with chemotherapy.

Methods and Results. 20 patients were complexly studied, 10 of them with only tamoxifene therapy, and 10 without it. Diagnosis of the breast tumor was histologically confirmed in all of them. With the use of laboratory methods we examined their urinary excretion of diagnostically important porphyrins (uro- and coproporphyrin), then total blood count, liver function tests (ALT and AST), blood sugar, cholesterolin, serum iron and ferritin, and performed also urinalysis and detection of possible anti-HCV antibodies. The laboratory examination was repeated in the patient subgroup after three months, urinary uro- and coproporphyrin excretion also in the the control group, for to have an opportunity to follow the dynamics of laboratory changes. All the patients were examined during their regular laboratory controls performed so as not to be bothered with repeated additional phlebotomies. We did not confirm in our patients suffering from breast tumor the results of other autors, suggesting the connection between tamoxifene-therapy and development of porphyria cutanea tarda.

Conclusions. Isolated cases of PCT can be induced through the effect of various hepatotoxic factors. However, the influence of common porphyrinogenically acting noxious substances (alcohol, HCV virus or iron overload as a result of the HFE gene mutations) were not found in our patients.

Key words: tamoxifene, porphyria cutanea tarda, PCT, estrogenic hormones, cytostatic drugs, breast carcinoma.

Ma.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 262–264.

Poslední dobou se častěji objevují práce, jejichž autoři uvažují o možném porfyrinogenním působení celkové medikamentózní terapie karcinomu prsu cytostatiky (chemoterapeutiky). Někdy se v této souvislosti uvádí i možný vliv antiestrogenu tamoxifenu, podávaného samostatně nebo v rámci kombinované léčby.

K vyjasnění tohoto problému jsme provedli studii vlivu tamoxifenu na vznik porfyrické choroby u skupiny pouze jím léčených nemocných.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Vyšetřili jsme celkem 20 nemocných (10 s tamoxifenem a 10 bez něj) v navzájem si odpovídajícím věku. U všech z nich byla diagnóza nádoru potvrzena histologicky. Laboratorně jsme zjišťovali zejména močovou exkreci diagnosticky významných porfyrinů (uroporphyrinu a koproporphyrinu), dále krevní koncentraci ferritinu, siderémie, protilátky proti viru hepatitidy C, hodnoty krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu; jaterní funkční testy (ALT a AST), glykémii a cholesterolémii. Vyšetřování jsme opakovali

s odstupem tří měsíců, abychom mohli posoudit dynamiku případných krátkodobých změn, a to v rámci běžných laboratorních kontrol, aby nebyly pacientky obtěžovány dalšími odběry krve.

VÝSLEDKY

Jak z výsledků vyplývá (tab. 1), byl průměrný věk žen tamoxifenové skupiny – všech s diagnózou karcinomu mammy (skupina 1) – 69 let. Průměrný věk skupiny kontrolní, tvořené osmi ženami s karcinomem prsu a dvěma ženami s jeho nezhoubným adenomem (skupina 2), 68 let. Doba léčení tamoxifenem u první skupiny činila 1,5 až 6 let, průměrně 3,1±0,4 roku. Žádná z žen nedostávala kromě tamoxifenu souběžně nebo kdykoliv předtím cytostatika. Ve druhé skupině byla terapie různá, po operaci aktino- případně i chemoterapie.

Vzhledem ke známým možným vyvolávajícím činitelům pozdní kožní porfyrie (PCT) byly pacientky skupiny 1 komplexně laboratorně vyšetřeny. Co do možnosti podílení se alkoholu na vzniku nemoci byla u pacientek dotazníkem zjišťována jeho týdenní konzumace a z žádného nevyplývala etylická anamnéza. Pro posouzení možného vlivu infekce viru hepatitidy C (HCV) byly vyšetřeny protilátky vůči HCV, ve všech případech negativní. Jako marker přetížení železem byla vedle hodnoty siderémie zvolena pro tento účel uznávaná sérová koncentrace ferritinu, u všech opět s normálními výsledky. Vyšetřeny byly i všeobecná anamnéza osob této skupiny a významné laboratorní ukazatele (glykémie, cholesterolemie, jaterní funkční testy – ALT a AST), chemicky moč a její sediment a krevní obraz, případně neonkologické diagnózy. Z nenádorových onemocnění se u této skupiny pacientek vyskytovala pětikrát ischemická choroba srdeční nebo hypertenze (z toho třikrát společně se zánětem vývodných močových cest, jednou s hypertyreózou, jednou s osteoporózou, jednou s psychiatrickým onemocněním). U dalších čtyř osob byla přítomna samostatně cystitida či cystopyelitida, u jedné dna a anémie, u jedné ulcus cruris a leukocytóza a u poslední samostatně anémie. Hypercholesterolemie byla zaznamenána u sedmi z vyšetřovaných nemocných (tab. 2).

K zodpovězení hlavní otázky této studie, působí-li tamoxifen porfyriogenně, byla u obou skupin vyšetřena exkrece biologicky významných porfyrinů, uroporfyrinu (UP) a koproporfyrinu (KP) a provedeno porovnání získaných výsledků (tab. 3). Přitom bylo zjištěno, že se urinární exkrece pro PCT patognomonického UP nalézá u všech osob skupiny první a druhé (kontrolní) v rámci normálních hodnot (UP<40 µg/24 hod.), a činila u pacientek s tamoxifenem 13,8±4,1 µg/24 hod., u pacientek kontrolní skupiny pak 9,9±3,0 µg/24 hod. Při vzájemném statistickém srovnání těchto skupin dvoustranným t-testem byla nalezena hodnota t=1,69, která je menší než t_{18;0,05} =2,16. Obě skupiny se tedy na úrovni P=0,05 neliší. Při opakovaném vyšetření první skupiny oproti skupině kontrolní po třech měsících byl výsledek obdobný. V normálních hodnotách se

pohybovaly i výsledky močové exkrece KP (KP<180 µg/24 hod.), která se u pacientek první skupiny rovnala průměrně 21,1±3,39, u skupiny druhé 33,7±7,2 µg/24 hod. Vylučování KP se u pacientek ve studii nelišilo na 5% úrovni od osob kontrolních (t_{18;0,05} = 1,26, které je menší než 2,16). Samotná hodnota exkrece KP by však ani při vyšším vylučování nesignalizovala bez současně mnohonásobně zvýšeného vylučování UP možnou PCT.

DISKUZE

Zatímco se o schopnosti řady antineoplastik, zejména cyklofosfamidů, ale i o léčivech typu dakarbazinu, busulfanu či hexametylmelaminu uvažuje, pokud jde o jejich schopnost indukovat vznik pozdní kožní porfyrie, již delší dobu (1–3), o tamoxifenu (1-p-β-dimethylaminoetoxyfenyl-trans-1,2-difenylbut-1-enu), existují zatím jen sporné zprávy z poslední doby. Protože však tato sdělení pocházejí vesměs z renomovaných pracovišť a sami jsme případ pozdní kožní porfyrie při léčbě karcinomu prsu kromě cytostatiky i tamoxifenem též pozorovali (4), rozhodli jsme se tuto problematiku ověřit.

PCT je enzymopatie, získaný nebo vrozený defekt enzymu uroporfyrinogendekarboxylázy (URO-D), zprostředkující dekarboxylaci výšekarboxylových porfyrinogenů s 8- a 7-COOH skupinami (uroporfyrinogenu a heptakarboxylového porfyrinogenu) postupně až na čtyřkarboxylový koproporfyrinogen. Ten působením enzymů koproporfyrinogenoxidázy a protoporfyrinogenoxidázy přechází po vstupu železa do molekuly dvoukarboxylového protoporfyrinu v hem (5). Inhibici enzymu zprostředkuje u získaných případů nemoci, její tzv. sporadické formy, řada chemikálií, např. hexachlorbenzen, polychlorované bifenyls, dioxiny a další (6). U hereditární formy PCT je enzymový defekt podmíněn genetickými faktory s mutacemi DNA tohoto enzymu (7, 8). Enzymový defekt je přitom pozorován u hereditární formy PCT ve všech tkáních, u formy sporadické jen v játrech (9).

Získaná forma nemoci, sporadická PCT, mnohem častější než forma vrozená, se manifestuje kromě působením vzácných průmyslových otrav i vlivem různých rizik zatěžujících jaterní parenchym, z nichž je třeba jmenovat zejména alkohol (10), infekci virem HCV (11), přetížení organismu železem (12) a v neposlední řadě estrogeny (13, 14) – u žen podávané např. jako hormonální substituční terapie (HRT), antikoncepce nebo léky různých hormonálních poruch, u mužů při léčbě karcinomu prostaty.

O tamoxifenu je známo, že má kromě antiestrogenních i estrogenní vlastnosti (15, 16). Mechanismus navození PCT estrogeny tkví v tom, že některé jsou v játrech substráty cytochromů P450. Tamoxifen se N-demetyluje prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 za vzniku reaktivních sloučenin, ireverzibilně se vážajících a poškozujících působením kyslíkových radikálů bílkoviny a DNA, a tak inaktivujících i enzym URO-D (17). Oxidují přitom též porfyrinogeny na porfyriny (18).

Tab. 1. Složení a výsledky pacientů

Pacienti	tamoxifen užívá let	cytostat. estrog	HCV	jat. testy		ferritin N=7–300 ng/l	Fe N=11–31 µmol/l
				ALT N<0,75	AST µkat/l		
<i>studie:</i> (věk – r.) 69,0±3,1 (dg. : 10 ca)	3,1±0,4	0 pac.	neg	bpn	bpn	96,1±68,1	19,2±5,6
<i>kontroly:</i> (věk – r.) 68,0±2,4 (Dg. : 8 ca 2 a den)	0	4 pac.	neg	–	–	–	–

Tab. 2. Neonkologická onemocnění pacientek léčených tamoxifenem

- zánět vývodných močových cest (7x)
- ICHS, hypertenzivní choroba (4x)
- hypertyreóza (2x)
- anémie (2x)
- psychiatrické onemocnění (1x)
- dna (1x)
- ulcus cruris (1x)

- HFE – gen hereditární hemochromatózy
- HRT – hormonální substituční terapie
- KP – koproporfyrin
- PCT – pozdní kožní porfyrie (porphyria cutanea tarda)
- UP – uroporfyrin
- URO-D – uroporfyrinogendekarboxyláza

Tab. 3. Urinární exkrece porfyrinů

Pacient č.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
KP u TAM:	42,1	39,2	26,0	46,7	6,7	26,4	7,5	10,1	38,1	8,8
($\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
(prům. 21,1 \pm 3,3 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
KP kontr.	22,3	79,6	32,9	21,2	44,9	41,1	7,8	31,8	38,0	3,7
($\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
(prům. 33,7 \pm 7,2 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
($t_{18;0,05} = 1,26 < 2,1$)										
(N < 180 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
UP u TAM.	4,3	4,7	20,8	41,4	2,5	15,3	59,6	6,7	13,8	15,5
($\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
(prům. 13,8 \pm 4,1 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
UP kontr.	8,1	4,8	7,7	2,9	15,9	3,8	33,5	4,1	12,9	2,3
($\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
(prům. 9,9 \pm 3,0 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)										
($t_{18;0,05} = 1,69 < 2,1$)										
(N < 40 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)										

Játra tamoxifenem poškozují i tím, že způsobuje dysfunkci lipidového metabolismu (18), což vede ke vzniku jaterní steatózy, která může případně přejít až do přestavbových změn parenchymu (19). Jako faktor navozující nebo spouštějící PCT někdy přitom působí samotně, jindy spolu s dalšími výše jmenovanými činiteli, zejména přetížením železem při mutaci genu hemochromatózy (HFE) (20).

Z dostupných zpráv o případech onemocnění PTC vyvolaných pravděpodobně tamoxifenem jsme zjistili, že jen nemocné Agarwala et al. (21) a Pieracha a Bendera (22) byly medikamentózně léčeny pouze tamoxifenem a kožní a laboratorní porfyrické změny se u nich vyvinuly v prvním případě po 4 měsících, v případě druhém po roce a půl. Námí referovaná pacientka (4), stejně tak jako nemocné Cochónové et al. (23), absolvovala i terapii cytostatiky.

ZÁVĚR

Onemocnění PCT nemuselo být vyvoláno tamoxifenem; mohlo se jednat i o latentní formu této nemoci, manifestující se i z jiných důvodů než dříve uvedených realizačních faktorů, např. chronických chorob jaterních, případně vlivem podávání cytostatik (24).

Zkratky

- ALT – alaninaminotransferáza
- AST – aspartátaminotransferáza
- DNA – deoxyribonukleová kyselina
- HCV – virus hepatitidy C

LITERATURA

- Rizzardini, M., Ferraroli, A., Del Fiume, D. et al.: Cyclophosphamide - impaired regulation of hepatic heme metabolism. *Experimentia*, 1984, 40, s. 1390-1393.
- Wainstok de Calmanovici, R., San Martín de Viale, L. C.: Effect of some antineoplastics on metabolic heme pathway. *Int. J. Biochem.*, 1988, 20, s. 1015-1020.
- Manziona, N. C., Wolkoff, A. W., Sassa, S.: Development of porphyria cutanea tarda after treatment with cyclophosphamide. *Gastroenterology*, 1988, 95, s. 1119-1122.
- Malina, L., Michalíková, H., Hussarová, L.: Porphyria cutanea tarda po protinádorových léčích. *Čas. Lék. čes.*, 1999, 138, s. 536-538.
- Elder, G. H.: Porphyria cutanea tarda. *Semin. Liver Dis.*, 1998, 18, s. 67-75.
- Bonkovsky, H. L., Sinclair, P. R., Lambrecht, R. W. et al.: Role of cytochrome P450 in porphyria caused by halogenated aromatic compounds. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1976, 514, s. 96-112.
- Kushner, J. P., Barbuto, A. J., Lee, G. R.: An inherited enzymatic defect in porphyria cutanea tarda. Decreased uroporphyrinogen decarboxylase activity. *J. Clin. Invest.*, 1976, 58, s. 1089-1097.
- McManus, J. F., Begley, C. G., Sassa, S. et al.: Five new mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase gene identified in families with porphyria cutanea tarda. *Blood*, 1996, 88, s. 3589-3600.
- Elder, G. H., Lee, G. B., Tovey, J. A.: Decreased activity of hepatic uroporphyrinogen decarboxylase in sporadic porphyria cutanea tarda. *N. Engl. J. Med.*, 1968, 299, s. 241-247.
- Fletcher, L. M., Halliday, J. W., Powell, L. W.: Interrelationships of alcohol and iron in liver disease with particular reference to the iron-binding proteins, ferritin nad transferrin. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1999, 14, s. 202-214.
- Fargion, S., Piperno, A., Cappellini, M. D. et al.: Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association. *Hepatology*, 1992, 16, s. 1322-1326.
- Roberts, A. G., Whatley, S. D., Morgan, N. N. et al.: Increased frequency of the haemosiderosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet*, 1997, 349, s. 321-312.
- Granick, S.: The induction *in vitro* of the synthesis of delta-aminolevulinic acid synthetase in chemical porphyria: a response to certain drugs, sex hormones, and foreign chemicals. *J. Biol. Chem.* 1966, 241, s. 1359-1375.
- Roening, H. H., Jr., Gottlob, M. E.: Estrogen-induced porphyria cutanea tarda. Report of three cases. *Arch. Dermatol.*, 1970, 102, s. 260-266.
- Fex, G., Adielsson, G.: Oestrogen like effects of tamoxifen on the concentration of proteins in plasma. *Acta Endocrinol.*, 1981, 97, s. 109-113.
- Louis, D. B., Claude, B., Come, R.: Severe lipemia induced by tamoxifen. *Cancer*, 1986, 57, s. 2123-2126.
- White, J. et al.: Species differences in the co-valent binding of [¹⁴C] tamoxifen to liver microsomes and the forms of cytochrome P450 involved. *Biochem. Pharmacol.* 1995, 49, s. 1035-1042.
- Ogawa, Y., Murata, Y., Nishioka, A. et al.: Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer. *Lancet*, 1998, 351, s. 725.
- Diehl, A. M., Goodman, Z., Ishak, K. G.: Alcohol-like disease in nonalcoholics. *Gastroenterology*, 1988, 95, s. 1056-1062.
- Bulaj, Z. J., Phillips, J. D., Ajioka, R. S. et al.: Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*, 2000, 95, s. 1565-1571.
- Agarwal, R., Peters, T. J., Coombes, R. C. et al.: Tamoxifen-related porphyria cutanea tarda. *Medical Oncology*, 2002, 19, s. 121-123.
- Pierach, C. A., Bender, G. P.: Tamoxifen and porphyria. *Millenium Meeting on Porphyrins and Porphyria*, 2000, s. 33.
- Cochón, A., Aldonatti, C., San Martín de Viale, L. C. et al.: Evaluation of the porphyrinogenic risk of antineoplastics. *J. Appl. Toxicol.*, 1997, 17, s. 171-177.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Malina L., Mottl V. a Michalíková H. „Je tamoxifen porfyrinogenní?“

Porfyría cutanea tarda, nejčastější porfyrická choroba v České republice, je onemocnění s dlouhou historií. Poprvé byla popsána již v roce 1911 Güntherem na třech pacientech s typickým genotypem, tedy fotodermatózou doprovázenou porfyrinurií bez jakýchkoli akutních abdominálních či neurologických příznaků, (1) a již v roce 1937 zavedl pro toto onemocnění Waldenström současný název porfyría cutanea tarda (PCT) (2). PCT je onemocnění způsobené nízkou aktivitou enzymu uroporfyrinogen dekarboxylázy (UROD), které se vyskytuje ve dvou základních formách. První forma je sporadická (někdy označovaná jako typ I) bez familiárního výskytu, často s manifestací až v pozdějších dekádách života a obvykle se vztahem k nějaké vyvolávající příčině. Vyskytuje se převážně u mužů, defekt UROD je lokalizován pouze v jaterní tkáni. Druhá forma je forma familiární, má časnější začátek manifestace, postihuje stejnoměrně obě pohlaví a je méně častá (typ II s autozomálně dominantní dědičností a velmi vzácný typ III bez doposud známého vrozeného defektu, který ovlivňuje aktivitu UROD). Defekt UROD postihuje všechny tkáně (3). Jak již bylo uvedeno výše, sporadická forma PCT bývá vyvolána nějakým precipitujícím faktorem, kterým bývá nejčastěji chronický abúzus alkoholu, estrogeny, infekce virem hepatitidy C nebo HIV, jaterní sideróza, kouření nebo nízký příjem vitamínu A a C (3). Sporadická forma PCT bývá také častější u pacientů s diabetem (4), systémovým lupusem či jinými imunologickými onemocněními (5). Navíc je známo, že většina z ohromného seznamu porfyrinogenních léků (tj. léků, které mohou vyvolat ataku akutní porfyrie) může vést i k manifestaci sporadické formy PCT (6). Dalšími porfyrinogenními látkami jsou například polyhalogenové uhlovodíky. Dnes již učebnicovým příkladem je epidemie asi 4000 případů PCT, která vznikla v roce 1956 v Turecku u lidí, kteří užívali potraviny z pšenice ošetřené hexachlorobenzenem používaným jako fungicidum (7), nebo případy PCT u pracovníků v italské továrně na výrobu dioxinu (8).

Článek autorů Maliny et al. se zabývá možným vlivem léčby tamoxifenem na rozvoj sporadické formy PCT. Tato práce je reflexí na recentní zprávy, že tamoxifen by mohl mít i tyto nežádoucí účinky pravděpodobně v důsledku svých částečně estrogenických vlastností. Na základě výše uvedených faktů není příliš překvapivé, že i tamoxifen by mohl u predisponovaných jedinců vést k manifestaci PCT. Ačkoli práce Maliny a kolegů tuto příčinnou souvislost nepotvrzuje, není vyloučeno, že na větším souboru pacientek léčených tamoxifenem by mohly být případy sporadické formy PCT opravdu zachyceny. V této souvislosti a v širším kontextu je nutné opětovně zdůraznit a připomenout problematiku porfyrické choroby, na níž se diferenciální diagnostice patologických stavů v interní medicíně myslí opravdu málo.

LITERATURA

1. **Günther, H.:** Die hämatoporphyríe. Dtsch. Arch. Klin. Med., 1911, 105, s. 123-125.
2. **Waldenström, J.:** Studium über porphyrie. Acta med. Scand., 1937, 82 (Suppl.), s. 133.
3. **Anderson, K. E., Sassa, S., Bishop, D. F., Desnick, R. J.:** Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, s. 2991-3062. In: The metabolic and molecular basis of inherited disease. Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., Valle, D., Eds., New York, McGraw-Hill, 2001.
4. **Calcinaro, F., Basta, G., Lisi, P. et al.:** Insulin resistance in porphyria cutanea tarda. J. Endocrinol. Invest., 1989, 12, s. 393-399.
5. **Gibson, G. E., McEvoy, M. T.:** Coexistence of lupus erythematosus and porphyria cutanea tarda in fifteen patients. J. Am. Acad. Dermatol., 1998, 38, s. 569-573.
6. **Nordmann, Y.:** Human hereditary porphyrias, s. 1419-33. In: Oxford textbook of clinical hematology. Bircher, J., Benhamou, J. P., McIntyre, N., Rizzetto, M., Rodés, J., Eds. New York, Oxford University Press, 1999.
7. **Gocmen, A., Peters, H. A., Cripps, D. J. et al.:** Hexachlorobenzene episode in Turkey. Biomed. Environ. Sci., 1989, 2, s. 36-43.
8. **Doss, M., Sauer, H., von Tiepermann, R., Colombi, A. M.:** Development of chronic hepatic porphyria (porphyria cutanea tarda) with inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency under exposure to dioxin. Int. J. Biochem., 1984, 16, s. 369-373.

PŮVODNÍ PRÁCE

Dětský diabetes mellitus v České republice: stále více a čím dál dříve

Cinek O., Šumník Z., Vavřínek J.

Český registr dětského diabetu, Praha*
Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Český registr dětského diabetu na konci roku 2003 završil patnáct let své činnosti. Cílem předkládané práce byla analýza parametrů výskytu diabetes mellitus 1. typu u dětí do patnácti let věku v České republice v letech 1989–2003.

Metody a výsledky. Záchyt pomocí sítě Registru byl verifikován srovnáním s dalším nezávislým zdrojem, anonymizovanou členskou databází Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí. Denominátory incidence a prevalence byly získány ze zpráv Českého statistického úřadu. Celkem bylo zachyceno 3454 dětí, odhadovaný deficit záchytu je 28 (95% CI 16–41) pacientů. Průměrná věkově standardizovaná incidence byla 12,0 (95% CI 11,6–12,4)/100 000/rok, její průměrný meziroční relativní nárůst činil 6,8 %. Incidence stoupala z hodnoty 6,8 (95% CI 5,7–7,9) v roce 1989 až na 18,3 (95% CI 16,2–20,4) v roce 2003. Celková prevalence činila v posledním roce sledování 1,01 (95% CI 0,96–1,06) případu/1000. Projekce prevalence do dalšího desetiletí ukazuje, že za stabilního nárůstu incidence lze očekávat v roce 2013 prevalenci diabetu u dětí okolo 1,7 na 1000 obyvatel.

Závěry. Předkládaná práce ukazuje, že incidence dětského diabetu 1. typu se v české populaci drží na středně vysoké úrovni ve srovnání s ostatními zeměmi a že ani při nezměněném tempu růstu incidence není pravděpodobné, že by prevalence diabetu v dětském věku mohla dosáhnout dramatičtějších vysokých hodnot.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu u dětí, epidemiologie diabetes mellitus u dětí.

ABSTRACT

Cinek O., Šumník Z., Vavřínek J.: *Childhood Diabetes in the Czech Republic: A Steady Increase in Incidence*

Background. The aim of the study was to assess the incidence and prevalence of type 1 diabetes in Czech children aged 0–15 years over the period 1989–2003.

Methods and Results. The cases were ascertained using two independent sources, the population-wide Czech Childhood Diabetes Register and the Association of Parents and Friends of Diabetic Children, and the completeness was calculated using the capture-recapture method. The background population size was obtained from annual reports of the Czech Statistic Bureau. Trends in incidence were estimated using Poisson regression. A total of 3 454 cases was ascertained, with an estimated deficit of 28 (95% CI 16–41) individuals. The average age-standardized incidence was 12.0 (95% CI 11.6–12.4)/100 000/year, and its average relative increase was 6.8 %/year. The incidence has risen from 6.8 (95% CI 5.7–7.9) in 1989 to 18.3 (95% CI 16.2–20.4) in 2003. The prevalence in 2003 was 1.01 (95% CI 0.96–1.06) cases per 1000, and its projection into the coming decade expects a rise to approximately 1.7/1000 in 2013.

Conclusions. The present work shows that the Czech population has an intermediate childhood type 1 diabetes incidence compared to other European countries, and although its continuous rise may be expected, the prevalence is very unlikely to reach dramatically high figures.

Key words: type 1 diabetes mellitus for children, epidemiology of diabetes mellitus for children.

Ci.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 266–271.

D iabetologové se obvykle shodují na tom, že je třeba sledovat incidenci a prevalenci dětského diabetes mellitus 1. typu (DM1). V porovnání s jinými chorobami jsou však důvody pro tato sledování méně nasnadě. Registry diabetických pacientů se totiž zpravidla nepoužívají k srovnávání pracovišť ani k dalšímu směřování terapie jako například registry onkologické. Diabetes mellitus není nakažlivá choroba, registrace pacientů s diabetem tedy nemůže zdravou populaci nijak ochránit. Ani z hlediska veřejného zdravotnictví není existence registrů zásadní: Počet pacientů v zemi lze snadno zjistit z dat pojišťoven podle financovaných ošetření, inzulí-

nů a proužků do glukometrů. Přesto je však důvodů pro vedení registru dětského diabetu tolik, že ve skoro každé civilizované zemi takový registr pracuje, byť v některých zemích je regionálně omezený.

DM1 je choroba, která je způsobena interakcí genetických faktorů s vlivy prostředí. O genetickém riziku bylo za dlouhou dobu jeho zkoumání shromážděno velké množství údajů. Méně přesvědčivé a méně jednoznačné jsou údaje o negenetických vlivech v patogenezi diabetu. V posledních desetiletích je zřejmé, že se podstatným způsobem mění expozice těmto negenetickým vlivům nebo že se mění interakce negenetických vlivů s genotypem jedince: Výskyt dětského diabetu 1. typu stoupá, tento nárůst je stálý a v některých zemích je medicínsky a sociálně relevantní. Jsme svědky zásadní

*) Lékaři, kteří se podílejí nebo podíleli na práci Českého registru dětského diabetu, jsou uvedeni v oddíle Poděkování.

změny prostředí, která netrvá déle než půl století a která se odráží ve výskytu velmi dobře definovatelného onemocnění s dobře poznaným genetickým podkladem. Toto onemocnění je navíc prototypem orgánově specifické autoimunity a není vyloučeno, že obdobně se chovají vlivy prostředí i u jiných autoimunitních onemocnění, která nám nejsou tolik na očích. Identifikace negenetických rizikových faktorů by podstatně pomohla v prevenci nových případů diabetu – pokud jsou za zvýšeným výskytem diabetu některé viry, bylo by možné očkovat, pokud jsou za ním změny stravy, je možné zasáhnout osvětou. Konečným cílem existence diabetických registrů je proto pomoci tomuto úsilí v hledání prevence: Mohou poskytovat cenná data ekologickým studiím (studie, které srovnávají populace jako jednotky), mohou být základem pro provádění observačních i intervenčních studií u nově manifestovaných diabetických pacientů nebo mohou identifikovat nejrizikovější jedince v populaci z řad prvostupňových příbuzných diabetických pacientů.

Předkládaná práce ukazuje výsledky sledování epidemiologických parametrů DM1 v české dětské populaci za posledních patnáct let. V roce 1989 zahájil svou činnost Český registr dětského diabetu, který sebráním a vyhodnocením dat za rok 2003 završil patnáct let svojí činnosti. V článku se zabýváme důvody vzniku registru, jeho možným přínosem pro epidemiologii diabetu v naší zemi a daty, která poskytl.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Registrace nově manifestovaných dětských pacientů s diabetes mellitus 1. typu probíhá pomocí dvou zdrojů. Prvním je síť spolupracovníků Českého registru dětského diabetu, druhým zdrojem je Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí. Pomocí dvouzdrojové registrace odhadujeme kompletnost záchytu.

Český registr dětského diabetu

Registr byl založen v roce 1989 na tehdejší II. dětské klinice (nyní Pediatriká klinika) Fakultní nemocnice Motol. Registr je převážně incidenční, tedy se zajímá o pacientova data v okamžiku manifestace diabetu. Registr je tvořen sítí českých dětských diabetologů, kteří jednou ročně zasílají centru hlášení o nově manifestovaných diabetických 1. typu v jejich ordinaci či na jejich oddělení. Registrace se týká diabetiků 1. typu manifestovaných ve věku 0–14 ukončených let. Definice případu je založena na glykemických kritériích, sklonu ke ketóze, závislosti na inzulínu a nutnosti jeho podávání od diagnózy. Sbíraná data dříve zahrnovala rodné číslo k jednoznačné identifikaci pacienta, jméno a příjmení nebo iniciály, datum (popř. jen měsíc a rok) manifestace diabetu a identifikaci odesílající ordinace. Nyní byla z důvodů ochrany osobních dat znemožněna identifikace pacienta tak, že jsou sbírány a uchovávány pouze údaje nenesoucí osobní informaci: místo jména jen iniciály, místo rodného čísla jen jeho prvních šest číslic. Data jsou do registru zanesena z formulářů od diabetologů ručně, přičemž je kontrolována možná duplicita. Z data narození a data manifestace diabetu je pak vypočítán věk manifestace diabetu – u těch pacientů, kde není uveden den v měsíci, kdy se diabetes manifestoval, výpočet používá polovinu měsíce.

V současné době do registru přispívá 85 diabetologických ordinací. Za dobu existence registru se na jeho práci podílelo celkem 99 lékařů. Každá z ordinací, která je v adresáři Registru, je jednou ročně oslovena s prosbou o hlášení nových případů dětského diabetu. Noví pacienti za poslední rok jsou hlášení registru pomocí formuláře s kolonkami na výše uvedená data. Upomínka pro ordinace, které neodpovědí, má alternativu prostého sdělení počtu pacientů nebo toho, že ordinace již s registrem nebude spolupracovat – to proto, aby bylo možno počet pacientů stanovit odhadem. Spolupráci dosud z ordinací žádná neodmítla.

Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí

Sdružení bylo založeno v roce 1990 JUDr. Václavem Letochou a spolupracovníky s cílem pomoci dětským diabetikům. Sdružení má pobočky ve všech krajích republiky a dále dvacet klubů rodičů s diabetickými dětmi. Databáze členů sdružení slouží jako sekundární zdroj dat s tím, že centru Českého registru dětského diabetu jsou předávána následující data: prvních šest číslic rodného čísla, iniciály jména, měsíc a rok manifestace diabetu a kraj bydliště.

Přesnost záchytu

Přesnost záchytu obou registrů je stanovována pro každý rok pomocí capture-recapture metody. Záznamy primárního a sekundárního zdroje jsou automaticky provázány pomocí data narození, pohlaví a roku manifestace. Tam, kde dochází k nejednoznačnosti, použijeme též ručního srovnání pomocí iniciál jména a případně i měsíce manifestace diabetu.

Výpočet incidence a jejích trendů

Incidence je vyjádřena v počtu případů DM1 za daný rok (kombinovaném z obou zdrojů) na 100 000 jedinců příslušného věku. Data o obecné populaci k poslednímu prosinci kalendářního roku jsou získána ze zpráv Českého statistického úřadu o věkovém složení obyvatel. Incidence je dále standardizována na virtuální populaci se shodnými počty jedinců ve věkových skupinách 0–4, 5–9 a 10–14 let. Trendy v incidenci jsou vyhodnocovány pomocí Poissonovy regrese, rozdíl mezi pohlavími pomocí testů heterogenity a cyklické trendy manifestace diabetu byly testovány podle Edwardse (1).

Prevalence a její vývoj

Protože k 31. 12. 2003 byla k dispozici hlášení nových případů diabetu za posledních patnáct let, odhadli jsme současnou prevalenci DM1 ve věkové skupině 0–14 ukončených let. Během činnosti Registru byla navíc provedena opakovaná srovnání seznamů pacientů dosud nahlášených do Registru proti skutečně ošetřovaným pacientům. Při odhadu prevalence zanedbáváme úmrtnost pacientů s diabetem do 15 let věku. Data o velikosti a struktuře obecné dětské populace k 31. 12. 2003 pocházejí ze zprávy Českého statistického úřadu.

Dále jsme modelovali vývoj prevalence DM1 u dětí ve věku 0–14 let pro dalších 10 let, tedy 2004–2013. Jako vstupní data do modelu posloužily odhady incidence diabetu založené na současné dynamice vzrůstu incidence. Incidenci DM1 jsme odhadovali pro každý rok věku separátně pomocí lineární regrese metodou nejmenších čtverců na základě dat z minulých patnácti let. Úmrtnost dětí na DM1 jsme zanedbali. K modelování jsme použili tři varianty vývoje velikosti české dětské populace (označené jako *nízká*, *střední*, *vysoká*) tak, jak byly publikovány Českým statistickým úřadem (2); pro varianty nízká a vysoká jsme laskavostí autorky obdrželi nepublikované zdrojové tabulky s členěním po roce věku.

VÝSLEDKY

V období 1. 1. 1989 až 31. 12. 2003 bylo registrem zachyceno 3454 diabetických pacientů ve věku 0–14 ukončených let. Kombinovaná kompletnost záchytu pro primární a sekundární zdroj dat dohromady byla 0,992 (95% CI 0,989–0,995). Oběma zdroji nezávisle bylo zachyceno 2462 případů, primární sám zachytil 916 případů, sekundární sám 76 případů. Odhadovaný deficit záchytu je 28 (95% CI 16–41) případů za patnáctileté sledování.

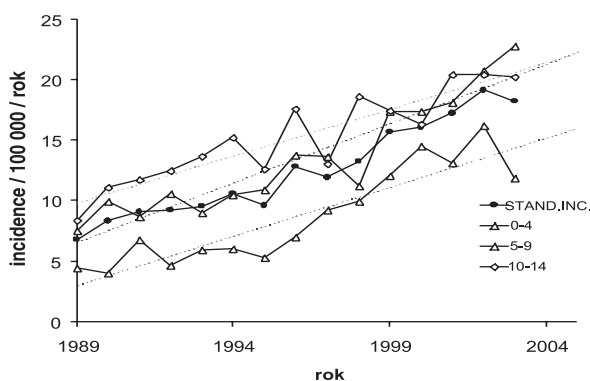
Průměrná standardizovaná incidence DM1 byla v tomto období 12,0 případů/100 000 dětí/rok. Tabulka 1 zachycuje počet případů, velikost populace a incidenci pro celou studii a jednotlivé věkové skupiny 0–4, 5–9 a 10–14 let při manifestaci. Průměrná incidence

Tab. 1. Incidence diabetu 1. typu v české dětské populaci v letech 1989–2003

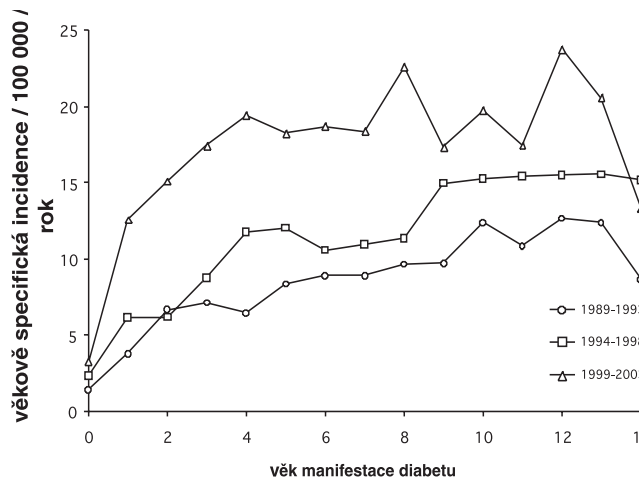
kalendářní rok	nové případy	populace k 31. 12.	Všechny děti, věk manifestace 0–14				věk manifestace 0–4		věk manifestace 5–9		věk manifestace 10–14	
			incidence	95% CI	standardiz. incidence	95% CI	incidence	95% CI	incidence	95% CI	incidence	95% CI
1989	157	2 252 709	7,0	5,9–8,1	6,8	5,7–7,9	4,4	3,0–6,2	7,5	5,6–9,7	8,4	6,6–10,4
1990	189	2 193 682	8,6	7,4–9,9	8,3	7,2–9,6	4,0	2,6–5,7	9,9	7,7–12,4	11,1	9,0–13,4
1991	196	2 120 802	9,2	8,0–10,6	9,0	7,8–10,4	6,7	4,9–8,9	8,6	6,6–11,0	11,7	9,5–14,2
1992	195	2 064 545	9,4	8,2–10,8	9,2	7,9–10,6	4,6	3,1–6,4	10,6	8,3–13,2	12,4	10,1–15,0
1993	196	2 009 752	9,8	8,4–11,2	9,5	8,2–10,9	5,9	4,2–8,0	9,0	6,9–11,4	13,7	11,1–16,5
1994	210	1 948 024	10,8	9,4–12,3	10,6	9,2–12,0	6,0	4,2–8,1	10,5	8,2–13,2	15,2	12,4–18,2
1995	186	1 893 259	9,8	8,5–11,3	9,6	8,3–11,0	5,3	3,5–7,3	10,9	8,5–13,6	12,6	10,1–15,4
1996	243	1 842 679	13,2	11,6–14,9	12,8	11,2–14,4	7,0	4,9–9,4	13,8	11,0–16,8	17,6	14,6–20,9
1997	218	1 795 032	12,1	10,6–13,8	11,9	10,4–13,6	9,2	6,7–12,0	13,6	10,9–16,6	13,0	10,4–15,9
1998	239	1 751 471	13,6	12,0–15,4	13,3	11,6–15,0	10,0	7,3–13,0	11,2	8,8–14,0	18,6	15,4–22,0
1999	273	1 707 205	16,0	14,2–17,9	15,6	13,8–17,6	12,1	9,1–15,5	17,4	14,2–20,9	17,4	14,4–20,8
2000	269	1 664 434	16,2	14,3–18,2	16,0	14,2–18,0	14,4	11,1–18,2	17,3	14,1–20,9	16,3	13,4–19,6
2001	288	1 631 771	17,6	15,7–19,7	17,2	15,3–19,3	13,1	10,0–16,7	18,1	14,7–21,9	20,4	17,1–24,0
2002	307	1 589 766	19,3	17,2–21,5	19,1	17,0–21,3	16,2	12,7–20,1	20,7	16,9–24,9	20,4	17,0–24,1
2003	288	1 554 475	18,5	16,4–20,7	18,3	16,2–20,4	11,9	8,9–15,2	22,7	18,6–27,2	20,2	16,9–23,9
za roky 1989–2003	3454	1 867 974*	12,3	11,9–12,7	12,0	11,6–12,4	8,2	7,6–8,8	13,0	12,3–13,7	14,9	14,2–15,7

*) průměrný stav populace k 31. 12.

95% CI – 95% interval spolehlivosti pro incidenci, standardizovaná incidence – standardizace na populaci, kde skupiny 0–4, 5–9 a 10–14 let jsou stejně velké



Graf 1. Vývoj incidence DM1 za patnáct let trvání registru
Incidence je uvedena pro jednotlivé věkové kategorie (0–4, 5–9 a 10–14 let při manifestaci) spolu s regresními přímkami. Standardizovaná incidence (plně značky) je uvedena bez regresní přímkou.



Graf 2. Změna rozložení věkově specifické incidence během patnácti let sledování
Uvádíme tři křivky: jednu pro každých pět let sledování.

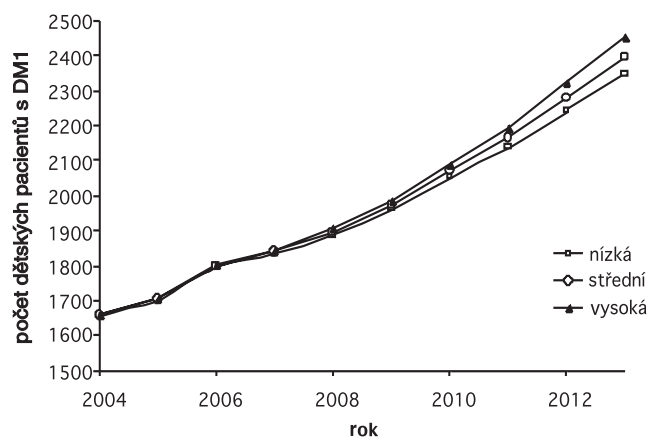
ve věkové skupině 0–4 byla 8,2, ve skupině 5–9 byla 13,0 a ve skupině 10–14 byla 14,9 případů/100 000 dětí/rok. Celkový poměr incidencí chlapci/dívky byl vyrovnaný – 0,99. Ve věkové skupině 0–4 roky převládali chlapci (poměr 1,19, p=0,023), ve skupině 5–9 převládaly dívky (poměr 0,88, p=0,021), kdežto ve skupině 10–14 byl poměr pohlaví vyrovnaný – 1,01.

Incidence diabetu významně rostla ve všech věkových kategoriích. Průměrný absolutní meziroční nárůst incidence (v pacientech/100 000/rok²) byl 0,854 celkem. Meziroční nárůst podle pohlaví a věkové kategorie: Ve věkové kategorii 0–4 roků byl 0,806 u chlapců a 0,814 u dívek, v kategorii 5–9 byl 0,956 u chlapců a 1,007 u dívek a v kategorii 10–14 byl 0,926 u chlapců a 0,612 u dívek. Průměrný relativní meziroční nárůst incidence byl 6,8 %. V jednotlivých věkových kategoriích 0–4, 5–9 a 10–14 let byl u chlapců 8,6 %, 7,6 % a 6,0 %; u dívek pak 10,2 %, 7,0 % a 4,0 %. Graf 1 zachycuje věkově specifické incidence spolu s regresní přímkou

ukazující predikci nárůstu incidence v dalších letech. Následkem pravidelného absolutního nárůstu incidence ve všech věkových kategoriích byla postupná změna ve věkové distribuci případů. To dokumentujeme v grafu 2, který ukazuje tři křivky věkově specifické incidence, jednu pro každých pět let práce registru.

Zřejmá byla sezonalita manifestace, za kterou byla zejména zodpovědná nejstarší věková skupina 10–14 let, kdežto u nejmladších dětí nebyla sezonalita přítomna. Nejvyšší incidenci jsme zaznamenali na podzim a na přelomu zimy a jara.

Současná prevalence DM1 (dětí do 15. narozenin k 31. 12. 2003) je uvedena v tabulce 2. Celková prevalence DM1 u dětí 0–14 činila 1,02/1000 (95% CI 0,96–1,06) a nelišila se významně mezi chlapci a dívkami. Rozložení věkově specifické prevalence k 31. 12. 2003 je uvedeno v tabulce 2 spolu s příslušnými intervaly spolehlivosti mimo věku 0 a 1 ukončený rok, kde je počet pacientů příliš nízký.



Graf 3. Předpověď počtu dětských diabetických pacientů do dalších deseti let za předpokladu nezměněného tempa nárůstu incidence – tři varianty vývoje populace podle projekce Českého statistického úřadu

Předpověď prevalence do dalších deseti let byla provedena pro různé úrovně předpokládaného vývoje populace. Graf 3 ukazuje předpokládané počty pacientů s DM1 ve věku do 15 let ze tří různých modelů pohybu populace a za stabilního vzestupu incidence DM1. Odhady prevalence pro různé varianty vývoje populace se významně neliší. Je pravděpodobné, že počet dětských pacientů vzroste během dalších deseti let o cca 850, na hodnoty okolo 2400. Tomu bude podle použitého modelu odpovídat v roce 2013 hodnota prevalence 1,69/1000 dětí (pro střední variantu vývoje obecné populace). Pro nízkou variantu to je hodnota 1,72/1000, pro vysokou 1,66/1000.

DISKUZE

Incidence a prevalence DM 1. typu a jejich vývoj

Incidence DM1 se významně liší mezi etniky a národy. V Evropě je přítomen typický severojižní gradient incidence (3), na kterém se podílejí jak genetické rozdíly mezi populacemi (4), tak zejména omezeně poznané negenetické vlivy. Nejvyšší incidence v Evropě má tradičně Finsko, nyní s více než 45/100 000/rok – na druhé straně nejnižší incidence mají státy Balkánu, zejména Makedonie (5, 6). Incidence dětského DM1 v české populaci (12,3/100 000/rok za celou dobu sledování) je ve srovnání s ostatními evropskými populacemi na středně vysoké úrovni.

Incidence diabetu 1. typu v naší populaci během posledních patnácti let setrvale stoupá. Tento trend je viditelný zvláště v nejnižší věkové kategorii 0–4 roku při manifestaci, nicméně absolutní nárůst incidence je ve všech věkových kategoriích přibližně shodný. Důvod tohoto vzestupu není znám. Zvyšující se výskyt inzulinidie je patrně následkem změn dosud nedefinovaných vlivů zevního prostředí nebo jejich změněné interakce s genetickými predisponujícími faktory. Navíc je pravděpodobné, že u dětí s probíhající inzulinidou se manifestace DM1 urychluje zvyšující se inzulinovou rezistencí, jak postuluje takzvaná hypotéza akcelérátoru (7). Možné důvody rostoucí incidence diabetu jsou velmi srozumitelným způsobem diskutovány ve vynikajících přehledových článkách (8, 9) a okrajově se o nich zmiňujeme i ve dvou předchozích publikacích o incidenci DM1 u dětí v naší populaci (10, 11).

Čeká nás epidemie diabetu 1. typu?

Incidence diabetu 1. typu u dětí se celou dobu sledování zvyšuje. Lze klást otázky, jaké bude mít zvyšující se incidence choro-

Tab. 2. Prevalence diabetu 1. typu v české dětské populaci k 31. 12. 2003

Věk	pacienti	populace	prevalence /1000	95% CI odhadu prevalence
0	2	93 692	0,02	
1	6	93 028	0,06	
2	17	91 301	0,19	0,10–0,27
3	36	89 368	0,40	0,27–0,53
4	67	88 274	0,76	0,58–0,94
5	68	89 501	0,76	0,58–0,94
6	79	89 836	0,88	0,69–1,07
7	110	89 981	1,22	0,99–1,45
8	113	95 562	1,18	0,96–1,40
9	129	106 555	1,21	1,00–1,42
10	155	120 564	1,29	1,08–1,49
11	188	121 261	1,55	1,33–1,77
12	160	128 438	1,25	1,05–1,44
13	235	129 618	1,81	1,58–2,04
14	211	127 496	1,65	1,43–1,88
celkem				
0–14	1576	1 554 475	1,01	0,96–1,06

by důsledky pro její prevalenci, a tím pro zdravotnictví a společnost. Prevalence dětského DM 1. typu v naší populaci je nyní okolo 1,02/1000. Lze předpokládat, že bude stoupat, nicméně ani za nezměněné rychlosti nárůstu incidence nelze u dětí očekávat žádnou epidemii diabetu 1. typu. Projekce ukazuje, že v roce 2013 u nás bude okolo 1,7 diabetiků 1. typu na 1000 dětí ve věku 0–14 let, což je počet, který zdravotnictví bez problémů zvládne ekonomicky, personálně i organizačně.

Závažnější je bezesporu problém diabetu 1. typu v dospělosti. Ten ovšem uniká exaktní kvantifikaci, protože registr „dospělého“ diabetu 1. typu v naší zemi chybí. Je pravděpodobné, že už teď prevalence diabetu 1. typu mezi dospělou populací rychle roste. Příčinou tohoto nárůstu však není zvyšující se prevalence u dětských pacientů, kteří budou po patnáctých narozeninách zařazeni mezi dospělé pacienty. Příčinou není ani stávající (velmi pravděpodobný) nárůst incidence diabetu 1. typu manifestovaného v dospělosti. Hlavním důvodem zvyšování prevalence diabetu 1. typu u dospělých je a bude stále zlepšování terapie, díky kterému se prodlužuje život pacientů. Rychlost prodlužování délky života je přítom u diabetických pacientů vyšší než u obecné populace, což má za následek zvýšení prevalence DM1. Z naší populace nejsou nyní k dispozici žádná data, na nichž by se dala postavit seriózní kvantitativní predikce prevalence DM1 u dospělých a i světové písemnictví je velmi chudé na data o délce života pacientů s DM1. Vzestup prevalence se však zdá zcela nevyhnutelným – a žádoucím – faktem plynoucím ze zlepšené péče o diabetes.

Podhodnocení počtu dětských pacientů s diabetem Ústavem zdravotnických informací a statistiky

Kromě Českého registru dětského diabetu sbírá data o výskytu dětského DM1 na našem území i Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) pomocí svého „Ročního výkazu o činnosti zdravotnických zařízení pro obor diabetologie – A(MZ)1-01“. Domníváme se, že hodnota dat ÚZIS je pro dětský věk velmi nízká – především proto, že záchyt ÚZIS je jednozdrojový, a tak nemůže kvantifikovat procento nezachycených pacientů. Podíl pacientů, který výkazům ÚZIS uniká, je přítom neobvykle vysoký: Poslední výsledky šetření ÚZIS byly publikovány za rok 2003 (12) též v elektronické verzi na http://www.uzis.cz/cz/publikac/knihovna_uzis_pdf/diab2003.pdf, kdy se podle uvedených výkazů v České republice léčilo k poslednímu prosinci 566 diabetiků ve věku 0–14

let (tabulka 1.5 ve zprávě (12); strana 8 zprávy uvádí celkový počet dětských diabetiků 292, což je patrně záměna za počet chlapců). Jak ukazuje náš registr, počet dětských pacientů s diabetem je k tomuto datu ve skutečnosti přibližně třikrát vyšší. Ke zjištění, že podstatná část pacientů hlášených ÚZIS unikla, stačí i pohled do územního rozdělení dětských diabetických pacientů dle kraje (tabulka 5 v citované zprávě (12)), kde kraj Moravskoslezský nemá ani jednoho diabetického pacienta do 15 let a kraje Středočeský, Liberecký a Olomoucký mají dle výkazu každý méně než deset pacientů. Vzhledem k tomu, že ÚZIS nemá potíže s návratností výkazů (99,6 % za rok 2003), můžeme se domnívat, že buďto neoslovuje správná zdravotnická zařízení, nebo se data vracejí značně neúplně.

Zcela nedostatečná kompletnost takového záchytu je alarmující z hlediska účelu Národního zdravotnického informačního systému, jehož úkoly ÚZIS plní. Národní zdravotnický informační systém má dle zákona sloužit mimo jiné ke stanovení koncepce státní zdravotní politiky a pro řízení zdravotnictví. Je zřejmé, že zásadní dvoutřetinové podhodnocení počtu dětských diabetických pacientů by mohlo mít za následek podcenění problému z hlediska zdravotnicko-ekonomického plánování.

Pokud stát potřebuje prevalenční data o diabetu a nechce je získávat od našeho registru, je nejjednodušší cestou sumarizace anonymních dat vyžádaných ze zdravotních pojišťoven. Počet dětských diabetických pacientů a jejich rozložení podle pohlaví, věku a místa bydliště lze získat například anonymní sumarizací a kategorizací počtu pacientů léčených pod diagnózou E10, s tím, že pacienti s extrémně nízkým počtem výkonů za rok budou vyřazeni (např. deset výkonů pod diagnózou E10 a žádný předpis na inzulín může znamenat nejspíše úsilí o vyloučení diagnózy DM a ne péči o diabetické dítě). Podobným způsobem je možno získat i odhady nově manifestovaných pacientů a trendy výskytu diabetu.

Co získáváme a co ztrácíme přísnou ochranou osobních údajů

Zákon o ochraně osobních údajů nařizuje, že sběr osobních údajů není povolen bez souhlasu subjektu údajů (tedy nositele těchto údajů), mimo vyjmenovaných výjimek. Náš Český registr dětského diabetu sbírat osobní údaje nesmí, proto po konzultaci s Úřadem na ochranu osobních údajů byla provedena anonymizace registru a i nadále se sbírají jen údaje anonymní. Pro incidenční registr je sběr anonymních dat zcela postačující – veškeré parametry, které dříve byly vypočítávány z osobních údajů, lze získat i z dat anonymních.

Velká nevýhoda anonymních údajů je ovšem absence rodného čísla jako jednoznačného identifikátoru jedince, které bylo zákonem zařazeno mezi osobní údaje. Na místo identifikátoru v registru tak musela nastoupit kombinace data narození, pohlaví a roku manifestace diabetu. Pro incidenční registr to plně postačuje – při přibližně třech stech nově manifestovaných dětech za rok je pravděpodobnost nerozpoznané duplicity záznamů velmi nízká. Domníváme se však, že zákaz sběru a uchování rodných čísel bez souhlasu pacienta a zákaz propojení diabetického s populačním registrem je velkým krokem zpět z hlediska retrospektivního zkoumání rodinných a perinatálních rizikových faktorů diabetu. Nedostupnost rodného čísla má pro provádění velkých retrospektivních epidemiologických studií fatální následky. I v zemích s dlouhou tradicí přísné ochrany osobních údajů (Dánsko, Norsko, Švédsko) bylo možné za přísně definovaných podmínek pomocí rodných čísel extrahovat anonymní informace o věku a vzdělání rodičů, velikosti sídla rodičů, pořadí narození dítěte, porodní délce a hmotnosti, gestačním věku a dalších parametrech (13–15). Tyto rizikové parametry pak byly studovány srovnáním s nediabetickým zbytkem kohorty. Studie tohoto typu jsou velmi přesné, jsou zatíženy jen minimálním zkreslením, jejich provedení je snadné a levné. Ačkoli v naší zemi je k dispozici mimořádně přesný diabetický registr a velmi podrobný registr populační, po smazání rodných čísel jako jednoznačných identifikátorů není již tento typ studie pro-

veditelný. Poznání vyplývající z kombinace diabetických a populačních registrů bude tak omezeno pouze na malou skupinu zemí, které mají jak přesné diabetické registry, tak adekvátní legislativu.

ZÁVĚR

Patnáctiletá registrace pacientů s dětským diabetes mellitus 1. typu v české populaci ukázala kontinuálně se zvyšující incidenci tohoto onemocnění ve všech věkových kategoriích. Prevalence dětského diabetu 1. typu se pohybuje těsně nad hodnotou 1/1000, přičemž projekce do dalších let předpovídá její vzestup.

Zkratky

CI 95%	– interval spolehlivosti 95% (confidence interval 95%)
DM1	– diabetes mellitus 1. typu
OR	– poměr šancí (odds ratio)
ÚZIS	– Ústav zdravotnických informací a statistiky

LITERATURA

1. **Edwards, J.:** The recognition and estimation of cyclic trends. *Ann. Hum. Gen.*, 1961, 25, s. 83-87.
2. **Kretschmerová, T.:** Projekce obyvatelstva ČR do roku 2050: Český statistický úřad, 2003.
3. **Karvonen, M., Viik-Kajander, M., Moltchanova, E. et al.:** Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care*, 2000, 23, s. 1516-1526.
4. **Ronningen, K. S., Keiding, N., Green, A.:** Correlations between the incidence of childhood-onset Type I diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia*, 2001, 44 (Suppl.), s. B51-B59.
5. **Green, A., Patterson, C. C.:** Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*, 2001, 44 (Suppl. 3), s. B3-B8.
6. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *EURODIAB ACE Study Group. Lancet*, 2000, 355, s. 873-876.
7. **Wilkin, T. J.:** The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 2001, 44, s. 914-922.
8. **Devendra, D., Liu, E., Eisenbarth, G. S.:** Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*, 2004, 328, s. 750-754.
9. **Gale, E. A.:** The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*, 2002, 51, s. 3353-3361.
10. **Cinek, O., Lanska, V., Kolouskova, S. et al.:** Type 1 diabetes mellitus in Czech children diagnosed in 1990-1997: a significant increase in incidence and male predominance in the age group 0-4 years. *Collaborators of the Czech Childhood Diabetes Registry. Diabet. Med.*, 2000, 17, s. 64-69.
11. **Cinek, O., Šumník, Z., Vavřínek, J.:** Continuing increase in incidence of childhood-onset type 1 diabetes in the Czech Republic 1990-2001. *Eur. J. Pediatr.*, 2003, 162, s. 428-429.
12. Ústav zdravotnických informací ČR: Péče o nemocné cukrovkou 2003. Praha, ÚZIS ČR, 2003.
13. **Bache, I., Bock, T., Volund, A. et al.:** Previous maternal abortion, longer gestation, and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care*, 1999, 22, s. 1063-1065.
14. **Dahlquist, G., Kallen, B.:** Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1992, 35, s. 671-675.
15. **Stene, L. C., Magnus, P., Lie, R. T. et al.:** No association between preeclampsia or cesarean section and incidence of type 1 diabetes among children: a large, population-based cohort study. *Pediatr. Res.*, 2003, 54, s. 487-490.

Na práci Českého registru dětského diabetu se podílejí nebo podíleli tyto lékaři (bez titulů, v abecedním pořadí): Alexandra Bačiková, Jitka Bartošová, Josef Bažant, J. Bělobrádková, Vratislav Beneš, Alena

Benešová, Jana Bojanovská, Hana Borská, Ludmila Brázdová, Jitka Brožová, Vladimír Brunclík, Miroslav Cvejn, Ondřej Čapek, Jana Černá, Barbora Červíčková, Barbora Červíčková, Kamila Dimová, Petr Eichl, Karel Fiklík, Naďa Filáková, Jaroslav Frömel, Martin Gregora, Jitka Helclová, Eva Hladáková, Marie Hlebova, Martina Honková, Božena Hrdličková, Miloslava Hromádková, Stanislava Hyčková, Jana Chocholová, Jiří Chudáček, Jana Chudáčková, Marie Imramovská, Vlasta Janšová, Jaroslav Jeroušek, Zdeňka Ježová, Lenka Karzelová, Jarmila Klabochová, Lenka Kocinová, Stanislava Koloušková, Jiří Kopřiva, Miloš Král, Vladimír Kratochvíl, Pavla Křupková, Marie Kubelková, Dana Kutilová, Jan Lébl, Svatava Lísková, Mária Machálková, Roman Machytka, Jiří Malý, Jan Malý, Anna Martišková, Jana Matějková, Jana Mathonová, Dagmar Mayerová, Petr Mertlík, Milan Míček, Olga Michálková, Petr Mikyška, Pavel Mokroš, Hana Němcová, David Neumann, Eva Nováková, Libuše Osíčková, Marie Pejchlová, Dana Pohanková, Dana Polachová, Renata Pomahačová, Vladimír Prokop, Yvona Ptoszeková, Ilona Randulová, Ivana Röschlová, Ivan Rydlo, Jakub Rytíř, Miroslav Schubert, Pavel Skála, Jiří Souček, Helena Strmeňová,

Milan Svojsík, Miloslav Sýkora, Helena Šafaříková, Eva Šajnarová, Eva Šenkýřová, Jaroslav Škvor, Marta Šnajderová, Hana Tauchenová, Iva Titzová, Antonín Tomaides, Luděk Týce, Alice Valentová, Petr Vaner, Jana Varvařovská, Helena Vávrová, Jitřenka Venháčová, Martina Vracovská a Lenka Zlámalová.

Během existence registru pomáhali se zpracováním dat statistici Věra Lánská a Karel Hrach. Český registr dětského diabetu byl součástí evropského registru EUODIAB, který také věnoval některé tabulky pro výpočty epidemiologických parametrů. Profesor Anders Green, Aarhus, Dánsko, poskytl cenný vhled do problému prevalence DM 1. typu v dospělosti a informace o zabezpečení osobních dat v severních zemích.

Za možnost kalkulace kompletnosti záchytu vděčíme anonymním datům ze členské databáze Sdružení rodičů a přátel diabetických dětí. Děkujeme JUDr. Václavu Letochovi, vedoucímu této organizace.

Studie byla spolufinancována Ministerstvem školství ČR, č. projektu 21620814.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Cinek O., Šumník Z. a Vavřinec J. „Dětský diabetes mellitus v České republice: stále více a čím dál dříve“

Cinek se spolupracovníky (1) ve svém přehledu o databázi dětského diabetu v ČR přináší jednoznačné svědectví o tom, že riziko každého jednotlivého českého dítěte onemocnět diabetem do 14 let věku se od roku 1989 zdvojnásobilo až ztrojnásobilo. Namísto 109 dětí, u kterých by se nově projevil cukrovka při incidenci roku 1989, jsme jich v roce 2003 diagnostikovali 288. Česká republika tak bohužel téměř přesně kopíruje trend, kterým prošly vyspělé země západní a severní Evropy o několik desetiletí dříve.

Toto smutné konstatování s sebou ale přináší také dvě dobré zprávy: Tou první je značná pravděpodobnost, že i u nás se nárůst incidence dětského diabetu v příštích desetiletích zpomalí nebo téměř zastaví – podobně jako o několik desítek let dříve v Dánsku, Norsku, Švédsku, Velké Británii a některých dalších zemích po předchozím strmém nárůstu četnosti (2).

Druhou dobrou zprávou je signál, že v tomto přesně měřitelném parametru se blížíme úrovni nejméně vyspělých zemí světa. Nemístný sarkazmus? Nikoliv. Pouhé konstatování, že během posledních 15 let u nás proběhly hlubší změny, než si každodenně dokážeme uvědomit.

Na vzniku diabetu 1. typu se podílejí přibližně stejnou měrou faktory genetické a faktory environmentální. Při stabilním genetickém pozadí naší populace se tedy jedná nepochybně o změnu faktorů zevního prostředí. Z těch dětí, které mají genetické riziko pro diabetes 1. typu, se nyní onemocní rozvine u vyššího procenta než dříve. Které ze zevních faktorů mají na svědomí tak významný vzestup incidence diabetu?

Při analýzách nárůstu četnosti diabetu v řadě zemí ve druhé polovině 20. století se úvahy o změnách zevních faktorech ubíraly několika směry (2, 3): Uvažovalo se o tom, že vyšší tělesná výška a hmotnost dětí (tzv. „sekulární trend“) vede k větší zátěži beta-buněk a u predisponovaných jedinců zvýší riziko jejich selhání. Jak ale ukazují výsledky dvou celostátních antropologických průzkumů českých dětí a mládeže z let 1991 a 2001 (4, 5), česká dětská populace není o deset let později ani významně vyšší, ani významně těžší. Svoji „sekulární akceleraci“ růstu měla česká dětská populace z větší části za sebou již v roce 1991, do epidemie obezity zatím našťestí nevstoupila ani v roce 2001.

Úvahy o nových nebo čtenějších virových infekcích, které by mohly zodpovídat za častější spuštní autoimunitní destrukce beta-buněk, nejsou doložené ani u nás, ani v jiných vyspělých zemích.

O „hygienické hypotéze“ se v souvislosti s nárůstem incidence dětského diabetu hovoří opatrně. První pozorování pocházejí – jako ostatně mnohé v teorii diabetu 1. typu – od kmene NOD myši. Kmen NOD (non-obese diabetic) myši se používá k experimentálním účelům jako model imunitně podmíněného diabetes mellitus. V jedné nejmenované výzkumné laboratoři jednou zapomněli těmto myškám týden čistit kotce. U generace malých myšek, narozených mezi výkaly jejich rodičů, poklesl několikanásobně výskyt diabetu.

Nevyrůstají naše současné děti v až příliš „čistých kotcích“? Nechybějí jejich imunitnímu systému antigenní podněty pro optimální selekci užitečných a potenciálně škodlivých klonů T-lymfocytů?

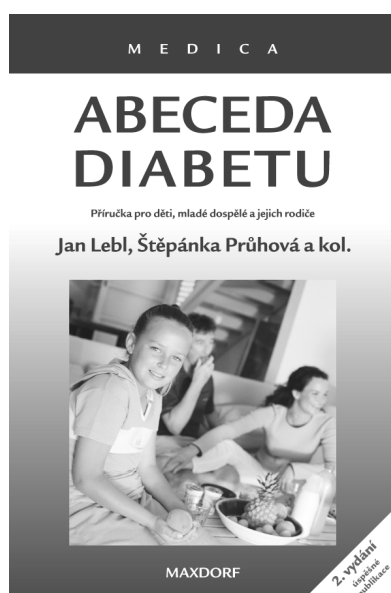
prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV
100 81 Praha 10, Vinohradská 159
e-mail: lebl@fnkv.cz

Před rokem 1990 maminky ředily kojenecká mléka vodou z komunálního vodovodu (měla být převařená) a jen výjimečně minerálkou z vratné skleněné lahve. Dnešní nadměrná nabídka balených sterilních vod mnoho mikrobiálních antigenů nepřináší ... V dalších měsících a letech života pily naše děti vodovodní vodu ze sifonové lahve s naředěným sirupem, jedly mléčné výrobky se zárodky bakterií a plísni, balený perník se mnohdy hýbal červy. O další antigeny jsme je připravili dokonalým sortimentem sterilních džusů, limonád, mléka, mléčných výrobků, pečiva. V kuchyních mateřských školek i škol se dnes používají jednorázové rukavice a jsou nainstalovány bezdotykové baterie; před inspektory EU neobstojí praktiky, které na osudu nespotebované vepřové kýty popsal Vladimír Páral v jednom ze svých románů ze 70. let minulého století: „... a čtrnáctý den se umele na zavářku do polévky, která se sní vždycky.“ Naše dnešní děti mnoho mikrobiálních antigenů ani nesnědí, ani nevypijí, a většina z nich se s nimi díky drogistické nabídce čistících prostředků neseťká ani jinde v domácím prostředí.

Je 180 diabetických dětí ročně navíc příliš vysokou cenou za naši prosperitu posledních patnácti let? I když na tuto otázku asi jinak odpoví rodiče diabetického dítěte a jinak my ostatní, je to zřejmě cena nevyhnutelná. Ostatně – kdo z nás by měl chuť s celou rodinou dobrovolně přesídlit do země, kde je četnost diabetu u dětí nízká a (zatím ještě) nestoupá?

LITERATURA

1. **Cínek, O., Šumník, Z., Vavřínek, J. et al.:** Dětský diabetes mellitus v České republice: stále více a čím dál dříve. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 266-271.
2. **Gale, E. A. M.:** The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. Diabetes, 2002, 51, s. 3353-3361.
3. **Devendra, D., Liu, E., Eisenbarth, G. S.:** Type 1 diabetes: recent developments. BMJ, 2004, 328, s. 750-754.
4. **Bláha, P., Lhotská L., Vignerová, J., Bošková, R.:** V. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže v roce 1991 (české země) – vybrané antropometrické charakteristiky. Čes-Slov. Pediat., 1993, 48, s. 621-630.
5. **Bláha, P., Vignerová, J., Riedlová, J., Kobzová, J., Krejčovský, L.:** VI. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. Čes-Slov. Pediat., 2003, 58, s. 766-770.



ABECEDA DIABETU (2. vydání)

Jan Lebl, Štěpánka Průhová a kolektiv

Aktualizovaná praktická příručka věnovaná léčení diabetu I. typu, tj. diabetu, jehož léčení je plně závislé na dávkách inzulínu. Seznamuje čtenáře se souvislostí dávek jídla a inzulínu při různých činnostech během dne i ve zvláštních situacích tak, aby byl pacient schopen řídit svou léčbu sám a mohl vést plnohodnotný život stejně jako zdravý člověk.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Medica, ISBN 80-7345-022-4, formát A5, brož., 183 str., cena 195 Kč.

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

PŮVODNÍ PRÁCE

Infračervená pupilometrie pomocí digitální fotografie

Slanař O., ¹Urban M., Perlík F.

Oddělení klinické farmakologie I. LF UK a VFN, Praha a Subkatedra klinické farmakologie IPVZ, Praha

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny I. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Velikost zornic je dána zejména působením parasymptiku a symptiku. Měření velikosti zornic a jejich reakce na osvit má význam pro klinickou i experimentální praxi.

Metody a výsledky. Zaměřili jsme se na zavedení infračervené pupilometrie prováděné pomocí digitální fotografie (Sony DSCF707) vyhodnocované běžným programovým vybavením (Adobe Photoshop 6,0 a MS Excel 2002). Měření probíhalo v zatemněné místnosti po pětiminutové adaptaci dobrovolníků na tmou. Průměr zornice jsme vypočítali z opakovaného měření podle vzorce $D(\text{mm})=30/S(\text{pix}) \cdot D(\text{pix})$, kde $D(\text{pix})$ a $D(\text{mm})$ představují průměry zornice v pixelech a milimetrech a $S(\text{pix})$ je délka standardu o skutečné velikosti 30 mm v pixelech. Při validaci metody jsme měřili průměry kružnic a zjistili jsme odchylku menší než $\pm 3\%$ od skutečné hodnoty. Při srovnání měření průměru zornic pomocí digitální fotografie nebo přístrojem Pupillscan II byla relativní odchylka měření menší než 5%. Použitelnost metody při hodnocení farmakodynamického účinku jsme ověřili u 7 dobrovolníků po perorální aplikaci 100 mg tramadolu.

Závěry. Popsaná metoda je dostatečně přesná a senzitivní pro použití v praxi. Další výhodou popsaného postupu je též jednoduchost měření.

Klíčová slova: zornice, mióza, farmakokinetika, farmakodynamika, tramadol.

ABSTRACT

Slanař O., Urban M., Perlík F.: *Infrared Pupilometry Measured by Digital Photography*

Background. Pupil size is mainly controlled by the action of parasympathetic and sympathetic nerves. Measurement of pupil size and reaction to light are important in both experimental and clinical settings.

Methods and Results. We have established infrared pupilometry using a commercially available digital camera and a calculation with standard computer software. Volunteers were habituated in a dark room for five minutes before pupil evaluation. Pupil measurement was repeated three times and the diameter was calculated according to the following formula: $D(\text{mm})=30/S(\text{pix}) \cdot D(\text{pix})$, where $D(\text{pix})$ and $D(\text{mm})$ represent the pupil size in pixels and millimetres, respectively, and $S(\text{pix})$ was the length in pixels of a 30 mm standard. Our method was validated by the measurement of the diameter of calibration circles printed on a white sheet of paper. Deviation from the actual size was less than 3%. We also compared the results of pupil size obtained by our method, with the results of the pupilometer Pupillscan II measurement. The relative difference between the two methods was always less than 5%. The applicability of the method was illustrated by measurement of the pharmacodynamic effect of the single dose of tramadol (100 mg p.o.) in seven volunteers, compared with control placebo-treated volunteers.

Conclusions. The proposed method is precise and sensitive enough to be used for pupil size determination.

Key words: pupil, miosis, pharmacokinetics, pharmacodynamics, tramadol.

Sl.

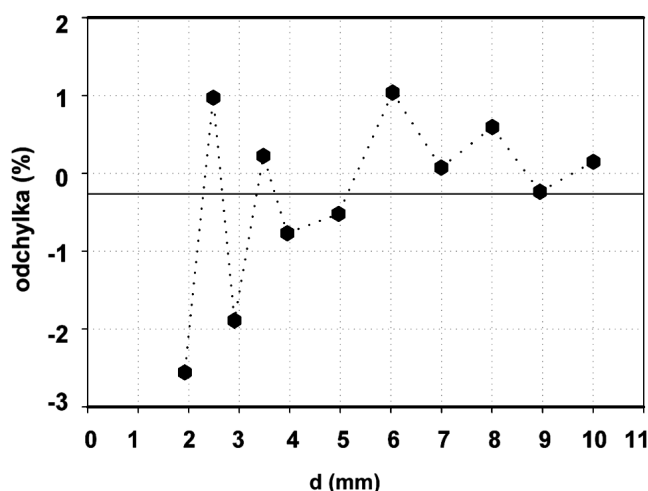
Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 273–276.

Velikost zornic je výsledkem dynamické rovnováhy aktivace dvou hladkých svalů m. dilatator pupillae a m. sphincter pupillae, které jsou inervovány vegetativním nervovým systémem (1, 2). Sfinkter, jehož vliv na výsledný průměr zornic je větší ve srovnání s dilatátorem, je aktivován zvýšenou stimulací Edinger-Westfalova jádra prostřednictvím drah parasymptiku a jeho antagonistu dilatátor je aktivován drahou symptiku začínající v hypothalamu. Regulace Edinger-Westfalova jádra podléhá ipsilaterálnímu i kontralaterálnímu stimulačním impulsům z pretektálních oblastí a z okcipitálního laloku. Jeho inhibiční inervace je součástí centrálního noradrenergického systému. Reflexní reakce zornic na osvětlení oka je primárně způsobena sníženou stimulací parasymptiku z pretektálních oblastí. Díky překřížení části vláken optického nervu v chiasmatu je vyjádřena reflexní reakce na osvit kontralaterálního oka, která by mohla interferovat s pupilometrickým výsledkem.

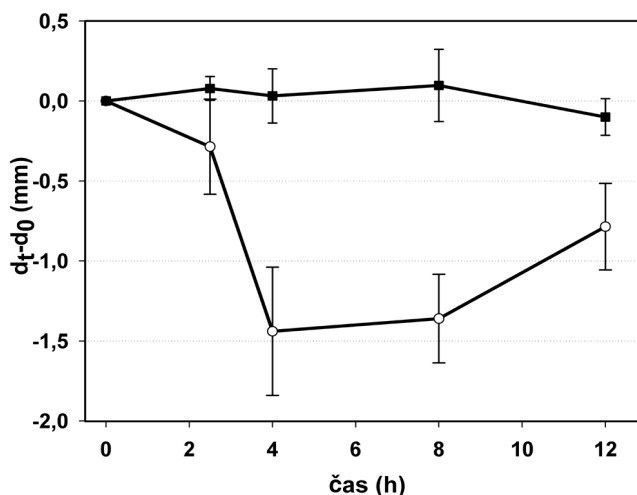
Dilatace pupil jako reflexní reakce na bolestivý stimulus nebo hluk je mediována nejen sympatickou inervací, ale také synergistickým působením inhibičních centrálních noradrenergických drah na Edinger-Westfalova jádra. V něm se integrují kortikální a subkortikální impulzy pro pupilární systém a jsou hlavním regulačním systémem pro změnu průměru zornic na jiné než světelné podněty.

Tonus hladkých svalů, které regulují průměr zornic, může být ovlivněn léčivými interferujícími s vedením cholinergních nebo noradrenergických impulsů na centrální i lokální úrovni a některé látky účinkují též přímým působením na buňky efektorových svalů oka (1–3). Přehled vybraných léčiv ovlivňujících průměr zornic je uveden na obrázku 1. Typickými léčivými, která výrazně působí na průměr zornic, jsou sympatomimetika a sympatolytika.

Adrenalin způsobuje mydriázu oka především centrálně prostřednictvím zvýšeného uvolňování noradrenalinu z nervových zakončení, ale vykazuje i přímé stimulační účinky na svalové buňky.



Graf 1. Odchylka měření kalibračních kružnic o velikosti 1,9–9,9 mm měřená pomocí fotoaparátu



Graf 2. Vliv jednorázově podaného tramadolu na změnu průměrné velikosti zornic od bazální hodnoty (\pm SD) ve skupině 7 zdravých dobrovolníků (prázdné symboly) ve srovnání se změnou velikosti zornic v kontrolní skupině (plné čtverce)

Tab. 1. Srovnání dvou pupilografických metod

Pupillscan II		digitální fotografie		odchylka	
pravé oko	levé oko	pravé oko	levé oko	pravé oko	levé oko
7,3	7,0	7,0	6,9	0,3	0,1

*Průměry zornic jednoho subjektu jsou uvedeny v mm.

chým kalibračním standardem o délce 30 mm umístěným pod okem na tváři. Obě oči jsme fotografovali vždy třikrát za sebou. Horizontální i vertikální průměry zornice jsme na každé digitální fotografii měřili v pixelech pomocí měřítka programu Adobe Photoshop 6,0, stejně jako délku standardu v pixelech. Průměr zornice v milimetrech jsme vypočítali v programu MS Excel 2002 podle vzorce $D(\text{mm})=30/S(\text{pix}) \cdot D(\text{pix})$, kde $D(\text{pix})$ a $D(\text{mm})$ představují průměry zornice v pixelech a milimetrech a $S(\text{pix})$ je délka standardu v pixelech. Ze všech hodnot měření jsme vypočítali aritmetický průměr zornice jednoho oka. Za stejných podmínek jsme metodu kalibrovali měřením kružnic o velikosti 1,9–9,9 mm černě vytištěných na bílém listu papíru. U jednoho subjektu jsme výsledky měření porovnali s hodnotami získanými s pupilometrem Pupillscan II (Fairville Medical Optics, Inc, v. 2,07).

V klinicko-farmakologickém výzkumu jsme naši metodu vyzkoušeli u 7 zdravých dobrovolníků (20–25 let). Studovali jsme farmakodynamický efekt jednorázové dávky 100 mg tramadolu (Tramal Retard 100 mg, Léčiva a.s., Praha). Průměr zornic jsme měřili před podáním léčiva a opakovaně 2,5; 4; 8 a 12 hodin poté. Ve stejných intervalech jsme měření prováděli i v kontrolní skupině zdravých dobrovolníků, kterým jsme podali placebo (n=7; 22–28 let). Klinické hodnocení bylo povoleno Etickou komisí 1. LF UK a VFN a Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Všichni dobrovolníci podepsali před účastí ve studii informovaný souhlas.

VÝSLEDKY

Kalibrace a validace

Validační křivka měření průměru zornic pomocí fotoaparátu je zobrazena v grafu 1. Průměry kružnic o skutečné velikosti 1,9 až 9,9 mm jsme změřili s odchylkou menší než $\pm 3\%$, což v absolutních hodnotách představuje rozdíly 0,07 mm a méně.

Srovnání měření obou očí jednoho subjektu pomocí fotoaparátu a přístroje Pupillscan II je uvedeno v tabulce 1. Rozdíly měření pravého a levého oka jsou 0,3 mm a menší, což představuje relativní odchylku měření menší než $\pm 5\%$.

Vliv tramadolu na velikost zornic

Graf 2 zachycuje tramadolem vyvolanou miózu za tmy ve skupině zdravých dobrovolníků ve srovnání s kontrolní skupinou. V obou skupinách jsme ve všech měřených intervalech pozorovali značnou interindividuální variabilitu velikosti zornic. Průměrná velikost zornic v kontrolní skupině nevykazovala v měřených intervalech 0; 2,5; 4; 8 a 12 hodin diurnální variabilitu větší než 0,2 mm. Průměrná hodnota velikosti zornic se po podání tramadolu zdravým dobrovolníkům zmenšila o 0,3 mm a více ve všech intervalech měření. Maximum efektu jsme pozorovali za 4 hodiny po podání léčiva, kdy byla průměrná hodnota velikosti zornic menší o 1,4 mm ve srovnání s výchozí hodnotou.

DISKUZE

Metoda infračervené pupilometrie pomocí komerčně prodávaného digitálního fotoaparátu prokázala dostatečnou přesnost měření na kalibračních kružnicích, kdy měření nevykazovalo žádnou systematickou odchylku. Relativní nepřesnost měření se snižovala se vzrůstající velikostí měřené kružnice, což je pravděpodobně způsobené definovanou citlivostí digitálního fotoaparátu a monitoru, na kterém jsme měření průměru kružnic prováděli a také formátem ukládaných souborů. Při analýze jsme používali fotografie s nejvyšším možným rozlišením a soubory jsme ukládali ve formátu tif.

Dostatečnou přesnost měření průměru zornic pomocí digitální fotografie jsme potvrdili srovnáním s výsledky získanými pomocí pupilometru Pupillscan II. Drobné rozdíly obou metod měření mohly být způsobeny jednak odchylkami obou měření, ale také fyziologickou oscilací průměru zornic, jež je známkou vigility subjektu měření (9, 10). Vliv těchto fyziologických oscilací s amplitudou $\pm 0,5$ mm a frekvencí 1 Hz jsme se snažili v naší metodě eliminovat analýzou tří fotografií jednoho oka. Zvětšení počtu analyzovaných fotografií při jednom měření by mohlo zvýšit přesnost měření a omezit vliv fyziologických oscilací zornic. Ve srovnání s pupilografickými přístroji, které kontinuálně snímají průměr zornic s frekvencí 50–250 Hz, je možnost snímání pouze několika fotografií metodickým omezením námi popsaného postupu. Další nevýhodou naší metody je nemožnost pozorovat dynamiku reakce na světelný impuls nebo jiný podnět a nedostatečná automatizace výpočtů a vyhodnocování fotografií. Výhodou infračervené pupilo-

metrie prováděné pomocí digitálního fotoaparátu je naopak její dostupnost i bez nutnosti speciálního vybavení a také jednoduchost samotného měření za tmy při zachování dostatečné přesnosti získaných výsledků. Popsaná metoda umožňuje věrohodně hodnotit farmakodynamický účinek léčiv návykových látek i jiných xenobiotik.

Zkratky

CCD – polovodičový prvek (charge coupled device)

SD – směrodatná odchylka

LITERATURA

1. **Loewenfeld, I. E.:** The pupil. Anatomy, physiology and clinical applications. Detroit, Wayne State University Press, 1993.
2. **Thompson, S. H.:** The Pupil. In: Hart, W. M., Jr.: Adler's physiology of the eye: clinical application. St. Louise, Mosby Year Book, 1992.
3. **Szabadi, E., Bradshaw, C. M.:** Pupillary measurements as markers of drug response. Eur. Neuropsychopharmacol., 1993, 3, s. 317-319.
4. **Tress, K. H., El-Sobky, A. A.:** Pupil responses to intravenous heroin (diamorphine) in dependent and non-dependent humans. Br. J. Clin. Pharmacol., 1979, 7, 213-217.
5. **Böttcher, M.:** Pupillography in Clinical Pharmacology. In: Kuhlmann, J., Böttcher, M.: Klinische Farmakologie. Vol. 18, Pupillography: Principles, Methods and Applications. München, W. Zuckschwerdt Verlag, 1999, s. 13-26.
6. **Wilhelm, H., Wilhelm, B., Lüdke H.:** Pupillography- principles and applications in basic and clinical research. In: Kuhlmann, J., Böttcher, M.: Klinische Farmakologie. Vol. 18, Pupillography: Principles, Methods and Applications. München, W. Zuckschwerdt Verlag, 1999, s. 1-12.
7. **Twa, M. D., Bailey, M. D., Hayes, J. et al.:** Estimation of pupil size by digital photography. J. Cataract. Refract. Surg., 2004, 30, s. 381-389.
8. **Fleischhauer, J. C., Haufschild, T., Schröder, B. et al.:** Pupillary examination with infrared consumer videocamera. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 2001, 218, s. 381-383.
9. **Wilhelm, B., Lüdke, H., Wilhelm, H.:** Spontaneous pupillary oscillations. In: Kuhlmann, J., Böttcher, M.: Klinische Farmakologie. Vol. 18, Pupillography: Principles, Methods and Applications. München, W. Zuckschwerdt Verlag, 1999, s. 27-36.
10. **Moldowsky, H.:** Evaluation of daytime sleepiness. Clin. Chest. Med., 1992, 3, s. 417-425.

Autoři děkují dr. M. F. Böttcherovi (Bayer AG Wuppertal, Německo) za zapůjčení přístroje Pupillscan II a za cenné připomínky při zavádění metody.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NL 7073-3.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Slanař O., Urban M., Perlík F. „Infračervená pupilometrie pomocí digitální fotografie“

Pupilární reakce je fylogeneticky jednou z nejstarších reakcí a širší zornice za konkrétních podmínek je odezvou na nejrůznější vnější i vnitřní vlivy. Využití širší zornice pro diagnózu a sledování průběhu některých chorob či pro monitorování účinku léků, u kterých je znám jejich vliv na šíři zornice, lákalo nejen oftalmology, ale i lékaře z dalších oborů. Problémem byla registrace širší zornice za standardních podmínek takovým zdrojem světla, který nevyvolává reflexní stah zornice. Této podmínce vyhovuje infračervené záření.

V naší oftalmologické literatuře nalézáme hojně prezentací, které se problematikou pupilometrie a pupilografie zabývají, jsou ale vázány na poměrně krátké období a omezený okruh pracovníků. V letech 1955–1960 se problematice věnovali Kadlecová a Peleška na II. oční klinice v Praze (10 článků) (1) a v letech 1958–1965 publikovali 9 článků pracovníci Oční kliniky v Olomouci Dolének a Křístek (2). Definitivní tečkou pak byla práce Preisové o použití infračervených paprsků v oftalmologii z roku 1970. I v zahraniční literatuře jsou publikace poměrně řídké a věnují se, kromě experimentálních prací, vlivu různých farmak na šíři zornice. Některé slibně vyhlížející předpoklady, jako byla korelace stavu nemoci a změn zornice u Alzheimerovy choroby, se nepotvrdily. Určitou renesancí zájmu oftalmologů o šíři zornice přinesla až komerční refrakční chirurgie rohovky. Vynikající výsledky za mezopických podmínek jsou devalvovány obtížemi s viděním za podmínek skotopických, tedy po rozšíření zornice. Vyšetření zornice před zákrokem je důležité pro odhad rizika těchto potíží a správné nastavení velikosti ablační zóny (3–5).

Cílem práce je posouzení přesnosti a senzitivity měření skotopické širší zornice pomocí digitální fotografie. Je třeba upozornit na některá úskalí, resp. potřebu dodržení přesných podmínek vyšetření. Autoři měří po 5 minutách preadaptace. V této době (5.–11. minuta dle Kadlecové), dochází k adaptaci tyčinek a jestliže v tomto období není dokonalé zatemnění, lze pozorovat přechodné kontrakce zornice, která se až poté vrací do definitivní mydriázy. Velikost zornice v různých meridiánech, a tím i tvar zornice se mění, v mydriáze se tyto nepravidelnosti většinou ještě zvýrazní. V některých situacích tedy může být při hodnocení aproximace na některou kružnici problematická. Obdobný problém může nastat i při nižším postavení horního víčka, jak to vídáme zejména u seniorů. Zornice je pak v mydriáze částečně překryta víčkem. Při širším užití metody je třeba vzít v úvahu další možné vlivy na šíři zornice. Vedle základního vlivu sympatiky a parasymphatiky hraje roli např. věk – s rostoucím věkem se průměrná širší zornice sice zmenšuje, ale zvětšuje se rozptýl naměřených hodnot. Neoftalmolog by mohl mít obtíže s posouzením eventuálních mechanických vlivů – stavy po zánětech (srůsty), po nitroočních operacích,

MUDr. Pavel Diblík
Oční klinika 1. LF UK a VFN
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
e-mail: pavel.diblik@email.cz

traumatické postkontuzní změny svalů (hl. sfinkteru) apod. Vyloučit je třeba neznámé ovlivnění farmakologické (drogově závislé aj.) či metabolické (diabetici).

Na závěr si lze jen přát, aby tento článek nezůstal osamocenou prací s touto problematikou. Cenová dostupnost vybavení dle popsané metodiky by tomu jistě mohla napomoci.

LITERATURA

1. **Otradovec, J., Zicha, J.:** Autorský a věcný rejstřík oftalmologického sborníku 1–7 (1926–1932) a Československé oftalmologie 1–14 (1933,1958). Čs. Oftal., 1960, 16, s. 77.
2. **Otradovec, J.:** Autorský a věcný rejstřík Československé oftalmologie 15–28 (1959–1972). Čs. Oftal., 1973, 29, s. 85.
3. **Freedman, K. A., Brown, S. M., Mathews, S. M. et al.:** Pupil size and the ablation zone in laser refractive surgery: Considerations based on geometric optics. J. Cataract. Refract. Surg., 2003, 29, s. 1924–1931.
4. **Kohnen, T., Terzi, E., Kasper, T. et al.:** Correlation of infrared pupillometers and CCD-camera imaging from aberrometry and videokeratography for determining scotopic pupil size. J. Cataract. Refract. Surg., 2004, 30, s. 2116–2123.
5. **Pop, M., Payette, Y., Santoriello, E.:** Comparison of the pupil card and pupillometer in measuring pupil size. J. Cataract. Refract. Surg., 2002, 28, s. 283–288.

Umírání a rozhodování – vývoj volby způsobu zakončení života

Autor uvažuje na osudu svého otce, kterého doprovázel na cestě k smrti pro těžkou demenci, o umírání a o paliativní péči. Hospice poskytují výbornou službu pacientům s infaustním onemocněním, ale tyto instituce musí vycházet vstříc požadavkům a kritériím Medicare. Pacienti musí mít očekávanou dobu přežití maximálně 6 měsíců a musí být ochotni podstoupit léčebné metody zaměřené na základní onemocnění. Řada pacientů, kteří by byli vhodní pro péči v hospicích, však uvedeným požadavkům nevyhovuje. Některé hospice proto rozšiřují svůj program zaměřený na pobyty pacientů s pokročilými kardiovaskulárními, neurologickými a dalšími chorobami. Řada hospiců poskytuje i formy parciální paliativní péče (hospice-like) osobám, které jsou zčásti soběstačné a aktivní.

Dalším problémem je filozofie paliativní péče. Podle autora článku existuje mýtus, že do všech důsledků prováděná paliativní péče není slučitelná s legálním postupem kolem asistovaného umírání. Tento mýtus byl prolomen v posledních 5 letech v Oregonu v USA. Asistované suicidium představuje malé procento úmrtí (méně než 0,1 % za rok) a více než tři čtvrtiny pacientů, kteří takto zemřeli, byly účastníky hospicových programů. Většinou šlo o osoby se ztrátou soběstačnosti, ztrátou kontroly nad základními fyziologickými funkcemi, únavou z dlouhého umírání. Nikdy nebyla hlavním důvodem neztišitelná bolest. Asistované suicidium je vhodné jen pro psychicky komponované osoby. V zásadě existuje 5 způsobů doprovázení ke smrti: 1) dostatečně intenzivní symptomatická léčba – rozhoduje o ní pacient či lékař, metoda je legální a eticky všestranně přijatelná; 2) zástava či nezahájení resuscitační péče – rozhoduje podle okolností lékař či pacient, postup je legální a eticky přijatelný; 3) sedace do bezvě-

domí k potlačení neztišitelných symptomů choroby (tzv. terminální sedace) – rozhoduje opět lékař či pacient, eticky jde o sporný, ale legální přístup; 4) dobrovolné odmítnutí příjmu stravy a tekutin – rozhoduje pacient, je to eticky sporný, ale legální přístup; 5) asistovaná sebevražda – rozhoduje výlučně sám pacient, eticky jde o spornou metodu. Z právního hlediska jde o ilegální postup, v rámci USA je výjimkou stát Oregon, který tento přístup legalizoval.

Znalost způsobu volby o konci života je důležitá pro ty, kteří se obávají, že budou delší dobu dožívat ve stavu bezmoci, naplnění utrpením bez vědomí jasného, blízkého konce.

Literatura:

Quill, E.: Dying and Decision Making – Evolution of End-of-Life Options. N. Engl. J. Med., 2004, 350, s. 2029-2032.

O. Louthan

PŮVODNÍ PRÁCE

Sérové koncentrace adiponektinu u patientek s restriktivním a purgativním podtypem mentální anorexie

Housová J., Křížová J., Anderlová K., ¹Papežová H., Haluzík M.*III. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha*
¹Psychiatrická klinika I. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem naší práce bylo porovnat sérové koncentrace adipocytárních hormonů adiponektinu, leptinu a dalších vybraných parametrů u patientek s restriktivním typem mentální anorexie (n=15), patientek s purgativním typem mentální anorexie (n=11) s hodnotami kontrolní skupiny zdravých žen (K, n=14).

Metody a výsledky. Body mass index i sérové koncentrace leptinu byly u restriktivního typu mentální anorexie (RMA) nejnižší ze všech tří sledovaných skupin. Tyto parametry byly oproti kontrolní skupině významně sníženy i u purgativního typu mentální anorexie (PMA) (BMI: RMA 14,61±0,49 kg/m², PMA 17,30±0,25 kg/m², K 23,21±0,96 kg/m²; leptin: RMA 1,39±0,31 ng/ml, PMA 3,72±0,77 ng/ml, K 9,17±1,53 ng/ml). Sérové koncentrace adiponektinu byly naopak významně zvýšené u patientek s RMA (57,28±4,86 µg/ml) ve srovnání s ostatními sledovanými skupinami (PMA 40,25±2,18 µg/ml, K 26,84±2,40 µg/ml). Hladiny leptinu pozitivně korelovaly s BMI u všech sledovaných skupin (r=0,56, p=0,002). Hladiny adiponektinu negativně korelovaly s BMI, (r= -0,72, p=0,000003). Sérové koncentrace uvedených hormonů byly měřeny s použitím komerčních ELISA a RIA kitů.

Závěry. Nejvýznamnější změny v sérových koncentracích sérových hladin adiponektinu a leptinu byly zjištěny u patientek s restriktivním podtypem mentální anorexie, které měly oproti ostatním sledovaným skupinám nejnižší BMI i obsah tuku v organizmu. Možný význam zvýšení sérových koncentrací adiponektinu v etiopatogenezi a/nebo metabolických změnách u patientek s mentální anorexií je předmětem našich současných studií.

Klíčová slova: adiponektin, leptin, solubilní leptinový receptor, body mass index, mentální anorexie.

ABSTRACT

Housová J., Křížová J., Anderlová K. et al.: Serum Concentrations of Adiponectin in Patients with Restrictive and Purgative Subtype of Mental Anorexia

Background. The aim of our study was to compare serum concentrations of adiponectin, leptin and other selected parameters in female patients with restrictive subtype of anorexia nervosa (n= 15), (RMA), binge/purge subtype of anorexia nervosa (n=11) (PMA) with age-matched healthy females, (C, n=14).

Methods and Results. RMA patients had the most severely decreased body mass index (BMI) and serum leptin levels of the three groups studied. These parameters were also significantly lower in PMA relative to C group. (BMI: RMA 14.61±0.49 kg/m², PMA 17.30±0.25 kg/m², C 23.21±0.96 kg/m²; leptin: RMA 1.39±0.31 ng/ml, PMA 3.72±0.77 ng/ml, C 9.17±1.53 ng/ml). In contrast, serum adiponectin levels were markedly increased in RMA patients (57.28±4.86 µg/ml) relative to other groups (PMA 40.25±2.18 µg/ml, K 26.84±2.40 µg/ml). Serum leptin levels positively correlated with BMI in all groups studied (r= 0.56, p=0.002), while the inverse relationship was found for adiponectin levels and BMI (r=-0.72, p=0.000003). The hormonal concentrations were measured by commercially available RIA and ELISA kits.

Conclusions. The most significant changes of serum adiponectin and leptin levels were found in the RMA group with most severely decreased BMI and body fat content relative to rest of the groups. Possible role of increased adiponectin levels in the etiopathogenesis and/or metabolic changes in patients with anorexia nervosa is under the scope of our current investigations.

Key words: adiponectin, leptin, soluble leptin receptor, body mass index, anorexia nervosa.

Ho.

Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 278–281.

Mentální anorexie je psychosomatické onemocnění postihující v naprosté převaze pacientky ženského pohlaví. Hlavními klinickými charakteristikami tohoto onemocnění je strach až fobie z tloušťky. U dospělých patientek je jedním z diagnostických kritérií body mass index (BMI) nižší než 17,5 kg/m², u dětských patientek je předpokladem diagnózy tělesná hmotnost trvale udržovaná 15 procent pod předpokládanou hmotností daného percentilu.

DSM-IV (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders) (2, 3) rozlišuje dva podtypy mentální anorexie. Restriktivní podtyp

(tzv. „dietářky“ (RMA)) se vyznačuje prostým hladověním, u patientek nedochází k přejídání a následně uměle vyvolanému zvracení, není přítomen abúzus laxativ či diuretik. Patientky s restriktivním podtypem mentální anorexie mají v porovnání s ostatními pacientkami s poruchami příjmu potravy nejnižší BMI (není výjimkou BMI nižší než 10 kg/m²) a také horší prognózu *quod sanationem* (4).

Druhým podtypem mentální anorexie je purgativní podtyp (PMA). Patientky s PMA mívají podle definice většinou BMI niž-

ší než 17,5 kg/m², ale prosté hladovění je přerušováno epizodami přejídání s následně uměle vyvolaným zvracením, tzv. „binge-eating”. U těchto pacientek může být přítomen abúzus laxativ či diuretik.

Tuková tkáň se v uplynulých deseti letech se stala předmětem intenzivního vědeckého výzkumu. Navzdory tomu, že se podílí více než desetinou na hmotnosti zdravého dospělého člověka, byla až do dob nedávno minulých považována za tkáň, jejíž jedinými funkcemi je ukládání energie, účast na termoregulaci a mechanická ochrana. Zlom přišel v roce 1994, kdy skupina vedená J. Friedmannem z Rockefellerovy univerzity identifikovala hormon leptin produkovaný prakticky výlučně adipocyty. Následovalo velké množství dalších poznatků o hormonální funkci tukové tkáně a k objevu leptinu se tak přidávaly a stále přidávají další nově popsané působky.

Leptin je proteohormon, který je produkován zejména buňkami bílé tukové tkáně. Poprvé byl identifikován pozičním klonováním myšičího *ob* genu (5). U myši působí leptin anorexigenně, dále byl po jeho podání popsán zvýšený bazální energetický výdej (6). Myši s úplným leptinovým deficitem v důsledku mutace *ob* genu trpí extrémní hyperfagií, obezitou a infertilitou. Podávání leptinu všechny uvedené odchylky upravuje.

Dalším relativně nově objeveným hormonem tukové tkáně je proteinový hormon adiponectin (7, 8). Hlavními místy jeho působení v lidském organismu jsou příčně pruhovaný sval a játra (9, 10). V jaterních buňkách zvyšuje citlivost k antiglukoneogennímu účinku inzulínu. Adiponectin svým působením celkově zvyšuje inzulínovou senzitivitu (9). V experimentu je také je prokázáno, že má výrazné antiaterogenní účinky svým působením na metabolismus lipidů a endotelové buňky cévní stěny (11, 12).

Plazmatické hladiny adiponectinu jsou 1000x vyšší, než je tomu u jiných adipocytárních hormonů či například inzulínu. Hladiny

adiponectinu jsou – podobně jako plazmatické hladiny leptinu vyšší u žen než u mužů (13). Zvýšené plazmatické hladiny tohoto hormonu byly nalezeny u štíhlé populace a ještě vyšší hladiny pak u pacientů v malnutrici (14). Naopak snížené hladiny adiponectinu byly popsány u obézních pacientů a dále u pacientů s DM 2. typu s převahou inzulínorezistence (5, 14–16). Weyer et al. (17) jako první popsal negativní korelaci mezi plazmatickou hladinou adiponectinu a BMI.

Dosud nebyla podle našich zjištění publikována studie, která by porovnávala hladiny adiponectinu u pacientek s restriktivním a purgativním podtypem mentální anorexie. Cílem naší práce bylo porovnat koncentrace adiponectinu, leptinu, solubilního leptinového receptoru a základních antropometrických parametrů u pacientek s restriktivním a purgativním typem mentální anorexie a posoudit jejich možný význam v etiopatogeneze tohoto onemocnění.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do studie bylo zahrnuto 15 pacientek s restriktivním podtypem mentální anorexie, 11 pacientek s purgativním podtypem mentální anorexie a 14 zdravých štíhlých žen. Odběry krve u pacientek s poruchami příjmu potravy byly provedeny před začátkem psychiatrické léčby a nutriční intervencí. Diagnóza byla stanovena na základě kritérií DSM IV. Pacientky byly hospitalizovány na specializované Jednotce pro poruchy příjmu potravy Psychiatrické kliniky nebo na Metabolické jednotce III. interní kliniky I. LF UK a VFN v Praze. Věk jednotlivých sledovaných skupin se významně nelišil. Všechny zúčastněné subjekty byly seznámeny s cíli a metodikou studie a podepsaly informovaný souhlas. Všem pacientkám byla změřena výška, tělesná hmotnost, byl vypočítán BMI, ze 4 kožních řas měřených kaliperem bylo stanoveno procento tělesného tuku metodou podle Allena et al. (18). Krev byla odebírána za standardních podmínek po celonočním lačnění. Hormonální koncentrace byly měřeny pomocí komerčních RIA a ELISA kitů (adiponectin – RIA kit-Linco Research, USA; inzulín, kortizol – RIA kit - Immunotech, ČR; leptin, solubilní leptinový receptor – ELISA – BioVendor, ČR).

Výsledky byly statisticky zpracovány programem SigmaStat (Jandel Scientific, USA). Parametry jednotlivých skupin byly porovnávány analýzou rozptylu a Dunnetovým testem. Vztahy mezi jednotlivými parametry byly zjišťovány pomocí Pearsonova korelačního testu.

VÝSLEDKY

Při porovnání sledovaných skupin měly pacientky s RMA signifikantně nejnižší BMI, procento tělesného tuku a sérové hladiny leptinu. Oproti kontrolní skupině měly pacientky s RMA naopak významně zvýšené sérové koncentrace solubilního leptinového receptoru i adiponectinu. Nemocné s PMA měly ve srovnání s kontrolní skupinou rovněž snížený BMI, procento tělesného tuku a sérové koncentrace leptinu. U pacientek s PMA byly rovněž zvýšeny plazmatické koncentrace adiponectinu a solubilního leptinového

Tab. 1. Antropometrické a hormonální parametry u kontrolní skupiny zdravých žen a pacientek s restriktivní a purgativní formou mentální anorexie

	Kontrolní skupina	restriktivní	purgativní
BMI (kg/m ²)	23,21±0,96	14,61±0,49*o	17,30±0,25+*
% tuku	27,48±1,21	13,45±1,16*o	19,71±0,77+*
leptin (ng/ml)	9,17±1,53	1,39±0,31*o	3,72±0,77+*
S-LEPR (mU/ml)	21,26±3,03	33,89±1,93*	30,73±4,15
adiponectin (µg/ml)	26,86±2,40	57,28±4,86*	40,25±2,18+*
kortizol (µmol/l)	570,44±78,85	603,93±61,58	494,45±41,90
glykémie (mmol/l)	6,10±0,58	5,39±0,34	5,70±0,47
inzulín (mU/l)	24,07±4,90	14,59±1,05*	17,96±1,98

Výsledky vyjádřeny jako ± směrodatná odchylka (SEM)

*p<0,05 vs. kontrolní skupina; + p<0,05 vs. restriktivní mentální anorexie

Tab. 2. Korelace sérových hladin leptinu, solubilního leptinového receptoru (LEPR) a adiponectinu s dalšími hormonálními a antropometrickými parametry

	BMI	leptin	LEPR	adiponectin	inzulín	% tuku	glykémie
leptin	r=0,56 p=0,002	XXX	NS	r=-0,46, p=0,01	NS	r=0,38 p=0,04	NS
LEPR	r=-0,48 p=0,006	NS	XXX	NS	r=-0,38 p=0,02	NS	NS
adiponectin	r=-0,72, p=0,000003	r=-0,46 p=0,01	NS	XXX	NS	r=0,42 p=0,02	NS

p – hladina významnosti, r – korelační koeficient

ho receptoru v porovnání s kontrolní skupinou. Uvedené změny však byly méně vyjádřeny než u nemocných s RMA.

Sérové koncentrace leptinu pozitivně korelovaly s BMI a procentem tuku v organismu a negativně korelovaly s koncentracemi adiponektinu. Hladiny solubilního leptinového receptoru korelovaly negativně s BMI a hladinami inzulinu. Negativní vztah byl nalezen i mezi sérovými koncentracemi adiponektinu a BMI, hladinami leptinu a procentem tuku v organismu.

DISKUZE

Tuková tkáň byla až do počátku 90. let minulého století považována za tkáň se statickou a pasivní funkcí v organismu. Uznávána byla její úloha jako energetické zásobárny, její účast na termoregulaci (především funkce termoizolační vrstvy) a v neposlední řadě mechanická ochrana organismu před zevními vlivy. Tento pohled se výrazně změnil na počátku a zejména pak v polovině 90. let dvacátého století, kdy byly objeveny první hormony tukové tkáně a vyslovena hypotéza o aktivní účasti této tkáně v metabolických dějích organismu prostřednictvím těchto endokrinních působků.

Mentální anorexie je velmi typickým příkladem onemocnění, v jehož průběhu dochází k významným změnám v obsahu tuku v organismu. Snížené množství tukové tkáně ovlivňuje metabolické děje nejen prostřednictvím změn ukládání triglyceridů, respektive uvolňování volných mastných kyselin, ale především rozdílnou produkcí adipocytárních hormonů.

Cílem první části naší práce bylo porovnat sérové hladiny leptinu a solubilního leptinového receptoru u pacientek s restriktivním a purgativním podtypem mentální anorexie. Zjistili jsme, v souladu s dosud publikovanými pracemi (19), že pacientky s restriktivní formou onemocnění měly oproti purgativní formě signifikantně nižší tělesnou hmotnost, BMI, procento tělesného tuku i sérové hladiny leptinu. Pacientky s restriktivním a purgativním typem mentální anorexie se naopak významně nelišily v sérových hladinách solubilního leptinového receptoru. Sérové hladiny solubilního leptinového receptoru negativně korelovaly s BMI a procentem tělesného tuku. Předpokládáme, že možným důvodem zvýšení hladin solubilního leptinového receptoru je podpora celkové adaptace organismu na hladovění snížením cirkulujících hladin volného leptinu, který by normálně mohl vést ke vzestupu energetického výdeje.

Ve druhé části této práce jsme se zaměřili na porovnání sérových hladin adiponektinu u jednotlivých podtypů mentální anorexie. V souladu s některými dosud publikovanými pracemi (20–22) jsme zjistili signifikantně zvýšené sérové hladiny adiponektinu u pacientek s mentální anorexií, a to jak s restriktivním, tak i purgativním podtypem tohoto onemocnění. U pacientek s RMA byly nalezena tendence k vyšším sérovým hladinám adiponektinu ve srovnání s PMA. Změny v hladinách adiponektinu velmi pravděpodobně odrážejí nutriční stav pacientek: tedy relativně vyšší stupeň malnutrice u skupiny s restriktivním podtypem mentální anorexie.

Dosud publikované výsledky týkající se hladin adiponektinu u pacientek s mentální anorexií jsou relativně rozporné. V kontrastu s našimi a výše zmiňovanými výsledky dalších prací (20–22) jiní autoři (23) nenalezli změny v sérových koncentracích adiponektinu u pacientek s mentální anorexií ve srovnání se zdravými kontrolami. Skupina japonských autorů (24) dokonce našla u pacientek s mentální anorexií sérové hladiny adiponektinu snížené. Není jasné, co je příčinou takto rozporných výsledků. Odlišnost dvou výše citovaných studií, které popisují nezměněné, respektive snížené hladiny adiponektinu spočívá jednak v tom, že byly provedeny na japonské populaci, jednak v relativně vyšším věku pacientek (průměrný věk 24, respektive 25 let ve srovnání s věkem 20 let v naší studii). Dalším možným vysvětlením takto rozdílných výsledků je to, že uvedené studie mohly být prováděny již v průběhu realimentace pacientek, tzn. v časně

anabolické fázi. V této fázi dochází k dramatickým změnám zejména leptinu, jak bylo opakovaně prokázáno (25). Je možné předpokládat, že i hladiny adiponektinu by v tomto případě mohly být ovlivněny.

Dosud nezodpovězenou otázkou zůstává, zda jsou změny hladin adiponektinu pouze důsledkem nutričního stavu pacientek s mentální anorexií nebo zda by zde mohly mít i etiopatogenetický význam. Pro druhou možnost svědčí experimentální práce prokazující, že podávání adiponektinu u myši vede ke snížení příjmu potravy (1, 26). Spíše proti platnosti této hypotézy však svědčí fenotyp transgenických myši s úplným chyběním adiponektinu, u kterých nebyly nalezeny změny v tělesné hmotnosti ani v příjmu potravy. Navíc není jasné, zda je anorexigenní účinek adiponektinu přítomen i u lidí.

Zkratky

Adp	– adiponectin
BMI	– body mass index
DM	– diabetes mellitus
DSM-IV	– Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
LEPR	– solubilní leptinový receptor
PMA	– purgativní podtyp mentální anorexie
RIA	– radioimmunoassay
RMA	– restriktivní podtyp mentální anorexie

LITERATURA

1. Mehler, P. S., Gray, M. C., Schulte, M.: Medical complications of anorexia nervosa. *J. Womens Health*, 1997, 6, s. 533-541.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Ed., American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
3. Smolík, P.: Duševní a behaviorální poruchy. 2. revidované vydání, Praha, Maxdorf, 2002.
4. Kopp, W., Blum, W. F., von Prittwitz, S. et al.: Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol. Psychiatry*, 1997, 2, s. 335-340.
5. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M. et al.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372, s. 425-432.
6. Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M. et al.: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995, 269, s. 543-546.
7. Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N. H. et al.: Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem. (Tokyo)*, 1996, 120, s. 803-812.
8. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M. et al.: A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, s. 26746-26749.
9. Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y. et al.: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003, 423, s. 762-769.
10. Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y. et al.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.*, 2002, 8, s. 1288-1295.
11. Ma, K., Cabrero, A., Saha, P. K. et al.: Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, s. 34658-34661.
12. Yamauchi, T., Hara, K., Kubota, N. et al.: Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, 2003, 3, s. 243-254.
13. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., et al.: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat. Med.*, 2001, 7, s. 941-946.
14. Stepan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S. et al.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409, s. 307-312.
15. Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N. et al.: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding pro-

- tein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*, 2002, 105, s. 2893-2898.
16. **Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., et al.:** Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, s. 2461-2468.
 17. **Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S. et al.:** Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, s. 1930-1935.
 18. **Allen, T. H., Peng, M. T., Chen, K. P. et al.:** Prediction of total adiposity from skinfolds and the curvilinear relationship between external and internal adiposity. *Metabolism*, 1956, 5, s. 346-352.
 19. **Parizkova, J., Krizova, J., Jiskra, J. et al.:** [Leptin levels in female patients with restrictive and purgative types of anorexia nervosa]. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 289-291.
 20. **Delporte, M. L., Brichard, S. M., Hermans, M. P. et al.:** Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2003, 58, s. 22-29.
 21. **Monteleone, P., Fabrazzo, M., Martiadis, V. et al.:** Opposite changes in circulating adiponectin in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 5387-5391.
 22. **Pannacciulli, N., Vettor, R., Milan, G. et al.:** Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, s. 1748-1752.
 23. **Iwahashi, H., Funahashi, T., Kurokawa, N. et al.:** Plasma adiponectin levels in women with anorexia nervosa. *Horm. Metab. Res.*, 2003, 35, s. 537-540.
 24. **Tagami, T., Satoh, N., Usui, T. et al.:** Adiponectin in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, s. 1833-1837.
 25. **Haluzik, M.:** Poruchy výživy a leptin. Praha, Grada – Avicenum, 2002.
 26. **Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, S. M. et al.:** Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.*, 2004, 10, s. 524-529.

Podporováno grantem IGA MZČR č. 7429-3.

Epidemie AIDS v roce 2004

V letošním roce vstupuje pandemie AIDS do svého 24. roku. Počet nakažených virem HIV neustále stoupá. Z toho dvě třetiny nakažených je v Africe, kde došlo k explozi epidemie v roce 1990, a pětina nakažených je v Asii, kde se epidemie v posledních letech nezadržitelně rozrůstá. Na konci roku 2003 bylo ve světě nakažených celkem 42 milionů lidí a více než 20 milionů lidí v té době na AIDS již zemřelo. V roce 2003 se objevilo téměř 5 milionů nově nakažených osob a téměř 3 miliony v tomto roce zemřely.

Znepokojující je fakt, že přes nárůst peněžních prostředků, politickou vůli a zainteresovanost mnoha odborníků neustále narůstají počty nakažených a zemřelých. V červenci tohoto roku se konala mezinárodní konference o AIDS v Bangkoku, která zvažovala všechny aspekty této pandemie. Ze závěrů vyplývá, že nejtěživější situace je v Africe, ačkoli tento kontinent má jen 11 % světové populace. Například v Botswaně,

kteřá má 2 miliony obyvatel, je prevalence 37,3 %. Z devíti zemí, nejvíce postižených AIDS, je 8 zemí v subsaharské Africe. V jižní Africe je 5,3 miliony nemocných, v Nigérii 3,6 milionu, v Zimbabwe 1,8 milionu. Z dalších zemí je téměř milion nakažených ve Spojených státech amerických, 860 000 v Ruské federaci, 680 000 v Brazílii atd. Způsoby šíření infekce zůstávají stejné: nechráněný sex, prostituce, toxikomanie s používáním jedné stříkačky mezi mnoha toxikomany, přenos z matky na dítě, kojení. AIDS je velmi rozšířený mezi prostitutkami. U neléčených osob v případě nakažení trvá 9–11 let, než propukne manifestní onemocnění. Význam efektivní léčby ukazují následující čísla: V Africe zemřely 2,2 miliony lidí v roce 2003, naproti tomu ve stejném období zemřelo v západní Evropě na AIDS pouze 6000 osob. V tomtéž roce došlo v Africe k nárůstu počtu sirotků, jimž rodiče zemřeli na AIDS, o 2,5 milionu.

V této situaci nejsou k dispozici jednoduchá řešení. Konference v Bangkoku proklamovala slogan: „Přístup pro všechny“. Existují v podsta-

tě dva přístupy k zvládnutí epidemie. Jednak prevence nových HIV infekcí a jednak antiretrovirová léčba u osob již nakažených. První přístup je zdoluhavý a náročný, ale nikoli bez výsledků. Jde o to, změnit sexuální návyky u rizikových skupin, toxikománům zajistit sterilní injekce, zajistit laboratorní vyšetření. Mnoho nakažených nemá možnost se dozvědět o své nákaze. O tom, že tato opatření nejsou pouhou neúčinnou proklamací, svědčí úspěchy z Thajska a Kambodži ve snižování infekce cestou propagace kondomů u komerčního sexu. Slibné jsou i výsledky v Brazílii. Pokud jde o antiretrovirovou léčbu, WHO slibuje zajištění léčby pro 3 miliony lidí v roce 2005. Je třeba však přiznat, že přes dílčí úspěchy zůstává globální zvládnutí epidemie AIDS stále ještě v nedohlednu.

Literatura:

Steinbrook R.: The AIDS Epidemic in 2004. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 115-117.

O. Louthan

Antigenprezentace v kůži a ve sliznici

Langerhansovy buňky ve sliznici a v kůži dostávají odlišné úkoly. V pokusu to bylo srovnáváno podle schopnosti poskytnout kostimulační signály T-buňkám v buněčných suspenzích pomocí konkavalinové A stimulace při alogenních

T-buňkách. Provedeno jak v kultuře, tak imunohistochemicky, což ukázalo až 6 % CD1a⁺ Langerhansových buněk, jak v kůži, tak ve sliznici. Produkce IL-8 byla vyšší ve sliznici ústní a ukazuje se, že Langerhansovy buňky v orálním epitelu jsou při stimulaci T buněk výkonnější nežli buňky kožní.

Literatura:

Haseús, B. et al.: Langerhans cell from human oral epithelium are more effective at stimulating allogeneic T cells *in vitro* than Langerhans cells from skin. *Clin. Experimental Immunology*, 2004, 136, s. 483-489.

P. Barták

KAZUISTIKA

Těžká otrava olovem po požití broků

Vlček K., Šenholdová Z., Pelclová D., Žák J., Surovcová H.

Klinika nemocí z povolání I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Autoři popisují otravu olovem u pacienta, který požil nešťastnou náhodou 20 diablek. Způsobil si těžkou otravu s hladinou olova v krvi dosahující až 2,4 násobku limitní hodnoty pro pracující s olovem (0,97 mg/l), 30 násobku limitní hodnoty koproporfyriinů v moči (1000 nmol/mmol kreatininu) a 2,7 násobku 5-aminolevulové kyseliny v moči (35,0 μ mol/mmol kreatininu). Po prvním podání antidota – etylendiaminotetraoctové kyseliny (EDTA) vyloučil moč 9,0 mg olova za 24 hodin. Klinické obtíže a výsledky vyšetření vedly nejprve k podezření na vředovou chorobu gastroduodenální, ke stanovení základní diagnózy došlo až při podrobnějším vyšetřování a doplnění anamnézy. U pacienta se rozvinuly typické příznaky intoxikace – normocytární normochromní anémie a saturninské koliky. Eliminace broků ze zažívacího traktu a podání osmi dávek EDTA vedly k zásadnímu obratu a pozvolné úpravě stavu během měsíce. Článek má být zejména návodem ke včasnému rozpoznání otravy olovem.

Klíčová slova: olovo, intoxikace, diabolky.

SUMMARY

Vlček K., Šenholdová Z., Pelclová D., Žák J.: Severe Lead Intoxication after Ingestion of Lead Shots

The authors describe severe lead intoxication in a male patient who swallowed about 20 lead shots by accident. It caused an acute lead intoxication with highest blood lead reaching about 2.4 fold value of biological exposure limit for blood lead concentration for occupational exposure (0.97 mg/l), coproporphyrines in urine reaching 30 fold increase of biological exposure limit (1000 nmol/mmol creatinine), and 5-aminolevulinic acid about 2.7 fold increase of biological limit (35.0 μ mol/mmol creatinine). After first dose of chelating antidote (calcium disodium edetate, EDTA) the patient excreted 9.0 mg of lead in urine during 24 hours. Clinical symptoms and results of examinations led to suspicion of gastroduodenal ulcer at first. Diagnosis was defined after detailed examination and completing of the patient's history. Typical symptoms of intoxication developed – normocytic normochromic anemia and saturnine colics. Elimination of shots from digestive tract and treatment with 8 doses of antidote led to crucial change and improvement in the course of one month. The article should serve as an instruction to early recognition of lead intoxication.

Key words: lead, intoxication, lead shots.

VI.

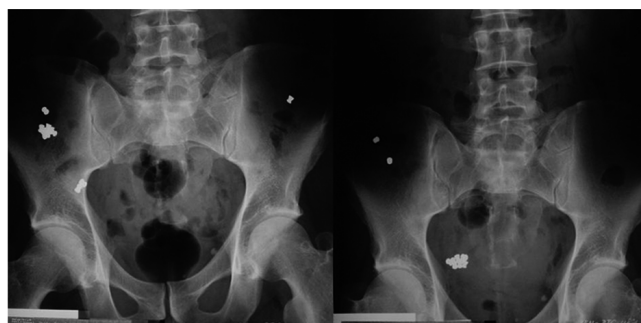
Čas. Lék. čes., 2005, 144, pp. 282–284.

Počet hlášených profesionálních intoxikací olovem v České republice je nízký, za posledních pět let dosahuje průměrně 7 za rok (1). Otrava olovem po požití diablek je vzácnější formou intoxikace. Přesto Toxikologické informační středisko a toxikologická laboratoř kliniky nemocí z povolání Všeobecné fakultní nemocnice v Praze zaznamenaly již v minulosti intoxikace způsobené neznalostí nebo nešťastnou náhodou (2, 3). K nim lze zařadit také případ našeho pacienta, u něhož otrava vznikla po požití 20 olověných diablek.

VLASTNÍ POZOROVÁNÍ

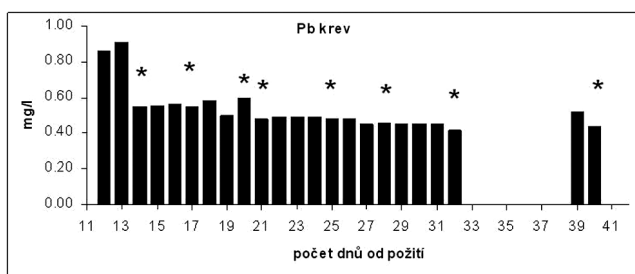
Třiačtyřicetiletý muž dle vlastní výpovědi spolkl nešťastnou náhodou při pádu během honu asi 20 olověných diablek. Již v následujícím týdnu po požití diablek se u něho objevily křečovitě bolesti v epigastriu. Navštívil pohotovostní službu v místě bydliště a od 8. do 10. dne po požití byl hospitalizován na chirurgickém oddělení nemocnice Vsetín. Při přijetí byl afebrilní, bledého koloritu kůže, stěžoval si na kolikovitě bolesti v epigastriu. Pro gastroduodenální vřed v anamnéze se pomýšlelo na exacerbaci vředové choroby. Byl proveden skiagram hrudníku, nativní snímek břicha

skiagram břicha
19. den po požití 22. den po požití

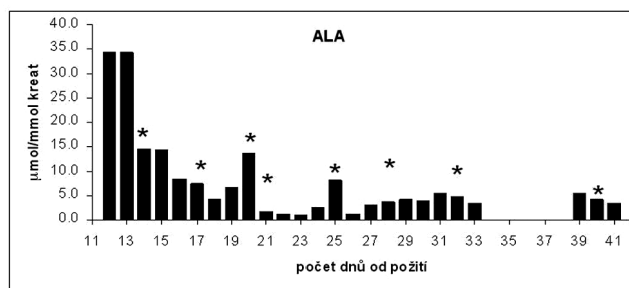


Obr. 1. Skiagram břicha 19. a 22. den po požití

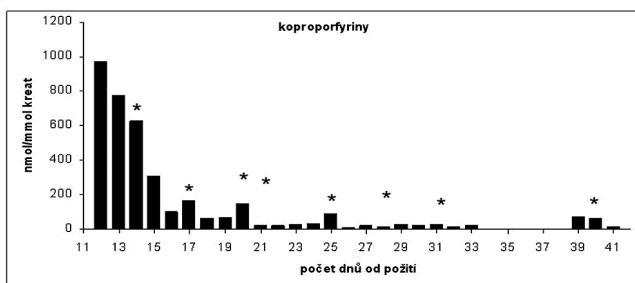
vstoje, ultrasonografické vyšetření břicha a ezofagogastroduodenoskopie. Na prvním skiagramu břicha 8. den po požití byl zjištěn shluk asi 15 drobných stínů kovové sytosti v oblasti malé pánve vpravo, další 3 v mezogastriu a 1 v zřejmém céku. Endoskopické



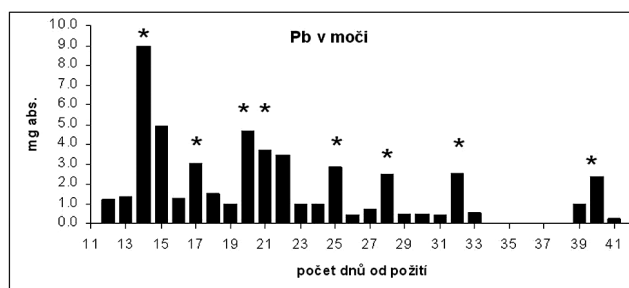
Graf 1. Olovo v krvi
*vzorky po EDTA za 24 hod.



Graf 2. Kyselina 5-aminolevulinová
*vzorky po EDTA za 24 hod.



Graf 3. Koproporfyriny v moči
*vzorky po EDTA za 24 hod.



Graf 4. Olovo v moči
*vzorky po EDTA za 24 hod.

vyšetření 9. den po požití odhalilo pouze difúzní gastritidu a bulbitidu s inkompetencí kardií. Pro normochromní anémii 98 g hemoglobinu/l byla indikována transfuze krve. Klinický stav ani laboratorní vyšetření nesvědčily pro zánětlivou příhodu břišní. Cizí tělesa kovové sytosti v trávicím traktu, jejichž spolknutí pacient při cíleném dotazu přiznal jako nešťastnou náhodu, kolikovitě bolesti břicha a anémie vedly k podezření na intoxikaci olovem.

Po konzultaci s Toxikologickým informačním střediskem byl přeložen 11. den po požití na kliniku nemocí z povolání k vyšetření a terapii. Při přijetí udával nechutenství, přetrvávala lehká bolestivost v epigastriu a pravém hypochondriu. Kolikovitě bolesti břicha, pro které byl původně vyšetřován ve Vsetíně, se již neopakovaly. Nauseu, zvracení, melénu, enterorrhagii ani obštipaci neměl.

Další skiagram břicha 19. den po požití (obr. 1) prokázal asi 22 sytě kontrastních zastínění pravděpodobně v oblasti céka a větší shluk v oblasti ilea. Na skiagramu 22. den po požití byly diaboly již v oblasti colon ascendens. Následující skiagram 26. den po požití zobrazil shluk 15 diabolek v oblasti céka a dvě v oblasti colon descendens. K urychlení pasáže byla od začátku hospitalizace podávána vícezbytková dieta, Lactulosa 2x denně, za celou dobu dostal celkem 3x Fortrans, osmotické laxativum s polyetylglykolem (4) a 8 klyzmat s vlažnou vodou. Až na posledním skiagramu břicha 38. den po požití se sytě kontrastní stíny již nezobrazily.

V krevním obrazu byla zjištěna těžká normocytární normochromní anémie. Nejnižší hodnoty byly nalezeny 23. den po požití: hemoglobin 98 g/l, erytrocyty $3,03 \cdot 10^{12}/l$, hematokrit 0,277, střední velikost erytrocytů 91,4 fl, barvivo erytrocytů 32,5 pg, retikulocyty 11 promile, při normální koncentraci železa v séru ($9 \mu\text{mol}/l$).

Jedenáctý den po požití činila plumbémie měřená atomovou absorpční spektrofotometrií (5) 0,970 mg/l. Od následujícího dne (graf 1) byly hladiny olova v krvi měřeny voltametrickou metodou (6) a jejich vysoké hodnoty potvrdily intoxikaci olovem (7). U 5 vzorků bylo provedeno srovnání výsledků analýz obou metod, průměrná relativní odchylka byla nižší než 10 %. Třináctý den po požití byla zahájena infúzní terapie antidotem, sodnovápenatou solí kyseliny etylendiamintetraoctové (EDTA, přípravek Chelintox),

v množství 1,9 g do 500 ml fyziologického roztoku po dobu 4 hodin (8). Bylo podáno celkem 8 dávek antidota (na grafech 1–4 značeno*). Den následující po první infúzi EDTA koncentrace olova v krvi klesla na 0,55 mg/l, ale nejspíše vzhledem k přítomnosti shluku diabolek v zažívacím traktu i během terapie EDTA zůstávala trvale vyšší než 0,45 mg/l.

Rovněž koncentrace 5-aminolevulinové kyseliny (5-ALA) a koproporfyrinů v moči (9) byly velmi vysoké, překračovaly několikanásobně povolený limit pro pracující v riziku olova (10). Jedenáctý den po požití dosahovala hladina 5-ALA 35 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatininu a koproporfyrinů 1000 nmol/mmol kreatininu v moči za 12 hodin. Grafy 2 a 3 ukazují koncentrace 5-ALA a koproporfyrinů ve 24 hodinových sběrech moči v době od 12. do 41. dne po požití diabolek.

Jedenáctý den po požití pacient vyloučil v moči 0,6 mg olova za 12 hodin. Celkové vylučování olova moči v následujících dnech ukazuje graf 4. Po prvním podání antidota 14. den po požití vyloučil moči celkem 9,0 mg olova během 24 hodin. Pokud vyloučené množství olova za 24 hodin převyšuje 2 mg, považuje se depo olova v těle za významné a podání antidota je nutno opakovat (2). Sledování množství olova v moči během hospitalizace (graf 4) bylo provedeno voltametrickou metodou (6) s použitím mikrovlnné mineralizace (11). Poslední měření množství olova v moči 41. den po požití bylo 0,2 mg za 24 hodin. Během hospitalizace od 11. do 44. dne po požití pacient vyloučil moči celkem 52,3 mg olova (nezahrnujeme dny od 33. do 38. dne po požití, kdy byl pacient na propustce).

Již po první aplikaci antidota se pacient cítil lépe a za týden od zahájení terapie bolestivost břicha zcela ustoupila. Ke zlepšování zdravotního stavu přispěl postupný odchod diabolek stolicí, což objektivně zachycuje klesající plumbémie, snížení množství vyloučeného olova, 5-ALA i porfyrinů v moči a krevní obraz zlepšující se k normálním hodnotám. Po výrazné inhibici syntézy hemu vysokými dávkami olova se krevní obraz zlepšoval velmi pomalu, což bylo patrné až za 28 dní od požití (erytrocyty $3,68 \cdot 10^{12}/l$, hemoglobin 113 g/l, hematokrit 0,337, retikulocyty 15 promile). Pacient byl propuštěn do domácího ošetřování 44. den po požití diabolek.

Po dimisi byl pacient sledován ambulantně, první kontrola byla provedena po 6 týdnech od propuštění. Koncentrace olova v krvi byla 0,43 mg/l, moči vyloučil 0,2 mg olova během 24 hodin, hodnota 5-ALA činila 4,1 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatininu, koncentrace koproporfyriinů 28,8 nmol/mmol kreatininu. Úplná normalizace krevního obrazu nastala až za 10 týdnů od nehody (erytrocyty 4,15.10¹²/l, hemoglobin 137 g/l, hematokrit 0,394, retikulocyty 7 promile).

DISKUZE A ZÁVĚR

Pacient si požitím diablek způsobil těžkou otravu olovem, ke které přispěla nešťastná náhoda a zlovyk pacienta – vkládání diablek do úst pro urychlení nabíjení zbraně. Při pádu diabolky nechtěně spolkl. Psychiatr vyloučil sebevražedný úmysl.

Rozlišení otravy olovem od náhlé příhody břišní (např. krvácení do trávicího traktu při vředové chorobě gastroduodenální) může být vzhledem k obdobným příznakům nesnadné, což dokumentuje případ intoxikace našeho pacienta. Přestože se u něho od počátku otravy projevovaly dva typické příznaky otravy olovem – saturninské koliky a normocytární normochromní anémie, byly jeho obtíže zpočátku považovány za exacerbaci vředové choroby. Teprve po zjištění kovové sytých zastínění na skiagramu břicha a pacientově příznání požití diablek se začalo uvažovat o intoxikaci olovem, která byla potvrzena laboratorními vyšetřeními (plumbémie, olovo, 5-ALA a koproporfyriiny v moči). Stav pacienta se výrazně zlepšil po terapii antidotem a také po vyloučení veškerých diablek po 38. dnu, jak dokumentují údaje v grafech (graf 1–4). K odchodu diablek přirozenou cestou však podle našeho názoru přispěla více domácí strava s vyšším obsahem tuků a obvyklý pohybový režim pacienta během propustky z nemocnice (33.–38. den po požití) než podaná vysoce účinná laxativa.

U těžkých intoxikací olovem není výjimečná alterace jaterních testů a snížení renálních funkcí vzhledem k ukládání olova do těchto parenchymatózních orgánů. V případě našeho pacienta došlo k mírnému přechodnému zvýšení hodnot aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy a přímého i nepřímého bilirubinu mezi 11. a 15. dnem po požití. Při kontrolách renálních funkcí měl opakovaně hraniční či sníženou tubulární resorpci, hodnoty dusíkatých metabolitů v séru však nebyly zvýšeny.

Diskutabilní je vliv olova na stupeň pacientovy anémie zjištěné 8. den po požití. Sedm dní po požití elementárního olova, zvláště pokud docházelo jen k postupnému pomalému vstřebávání ze zažívacího traktu, je poměrně krátká doba na to, aby vznikla anémie 98 g hemoglobinu/l. Kromě snížení syntézy hemu lze tedy předpokládat spoluúčast dalších mechanismů. Koincidence hemolýzy je nepravděpodobná, opakovaně vyšetřovaná hladina železa v séru byla vždy v mezích normy a výsledky vyšetření pro hemolýzu nespovídaly. Otazné a nepotvrzené je anamnestické datum požití tak, jak jej udal pacient. Je možné, že pacient měl chronickou normochromní anémii, která se intoxikací olovem zhoršila. Takto rychlý vývoj anémie je při otravě olovem tohoto typu neobvyklý a rozbořem bioche-

mických nálezů, klinického obrazu a osobní anamnézy jej nelze spolehlivě vysvětlit.

Náš pacient nebyl jediný takto postižený. V důsledku záměrného požití většího množství diablek (asi 700 kusů) pro snížení chuti k jídlu byla na klinice nemocí z povolání v roce 1998 léčena pacientka pro těžkou otravu olovem (3). Další závažnou intoxikaci způsobili přípravky doporučené astrologem (12). Ani u profesionálních intoxikací není vždy stanovení správné diagnózy jednoduché. Přesto, že průkaz otravy olovem pomocí laboratorních metod je velmi snadný, v praxi bývají tito pacienti nezřídka léčeni transfuzemi krve a hrozí jim dokonce zbytečný chirurgický zákrok, protože tato otrava může být zaměněna za náhlou příhodu břišní nebo za tumor v zažívacím traktu.

Zkratky

EDTA – kyselina etylenediamintetraoctová

5-ALA – 5-aminolevulinová kyselina

LITERATURA

1. Zdravotnická statistika. Nemoci z povolání a profesionální otravy. ÚZIS ČR, Praha 1998-2003.
2. **Pelclová, D.:** Olovo a jeho sloučeniny. In: Pelclová, D., Lebedová, J., Fenclová, Z., Lukáš, E.: Nemoci z povolání a intoxikace. Praha, Karolinum, 2002, s. 141-144.
3. **Dlasková, Z., Pelclová, D., Mádlová, P. et al.:** Optimalizace sledování obsahu olova v metabolismu při otravě. Chem. Listy, 1999, 93, s. 142-147.
4. **Kosnett, M. J.:** Lead. In: Olson KJ: Poisoning and drug overdose. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004, s. 238-242.
5. **Allain, P., Mauras, Y.:** Microdetermination of Pb and Cd in blood and urine by graphite furnace AAS. Clin. Chem. Acta, 1979, 91, s. 41-45.
6. Stanovení Cd, Pb a Cu. EKO-Tribo Polarograf, Metodiky, Polarosensors, Praha, 2001 s. 17-18.
7. **Pelclová, D., Filipová, J., Neuwirthová, H., Cikrt, M.:** Nejčastější otravy a jejich terapie. Praha, Galén, 2000, s. 96.
8. **Flanagan, R. J., Jones, A. L.:** Agents used to treat poisoning with lead and other toxic metals. In: Flanagan, R. J., Jones, A. L. Antidotes. London, Taylor and Francis, 2001, s. 40-66.
9. **Teisinger, J.:** Olovo. In: J., Bardoděj, Z., David, A., Šedivec, V., Škramovský, S., Teisinger, J.: Expoziční testy v průmyslové toxikologii. Praha, Avicenum, 1989, s. 203-244.
10. Vyhláška Ministerstva č. 432/2003 Sb., kterou se stanoví podmínky pro zařazování prací do kategorií, limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů a náležitosti hlášení prací s azbestem a biologickými činiteli.
11. **Navrátil, T., Dlasková, Z., Kopanica, M., Novotný, L.:** Mikrovlivná mineralizace tělních tekutin. Chem. Listy, 2001, 95, s. 127-129.
12. **Pelclová, D., Dlasková, Z., Mádlová, P.:** Těžká otrava olovem z přípravky předepsané astrologem. Prakt. Lék., 2002, 82, s. 399-401.

Děkujeme za doporučení pacienta chirurgickému oddělení nemocnice Vsetín a za provedené analýzy Ústavu klinické biochemie VFN a I. LF UK.

Práce na publikaci byla provedena s podporou MŠMT J13/98 111100002 a 111100005.

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Historicko-medicínská výročí v roce 2005

Černý K.

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK, Praha

OSOBNOSTI

25 let (1980)

Hněvkovský, Otakar (25. 7. 1901 – 9. 6. 1980) – profesor ortopedie a dětské chirurgie. Velkou část prací věnoval vadám pohybového ústrojí, zvláště kyčlí. Již v roce 1949 prosadil poradny pro vrozené vady, prohlídky kojenců a včasné léčení fyziologickými metodami. Vypracoval metodiku přípravy k rekonstrukčním operacím pohybového ústrojí a léčení poúrazových a traumatických stavů. Organizoval první kurzy pro rehabilitační pracovníky a organizováním rehabilitace výrazně přispěl ke snížení invalidity u nás.

Mikoláš, Vladimír (27. 10. 1901 – 22. 3. 1980) – profesor gynekologie a porodnictví. Od roku 1945 do roku 1971 pověřen vedením katedry a kliniky gynekologie a porodnictví LF UK v Plzni. Věnoval se především gynekologické histologii, z klinických oborů se zaměřil na poruchy kardiiovaskulárního systému, léčbu děložních myomů, plastické operace na vejcovodech, v rentgenologii zkoumal postižení plodu ozařováním RTG.

Polák, Emerich (27. 5. 1901 – 27. 8. 1980) – profesor chirurgie. Hlavním předmětem zájmu byla břišní chirurgie, neurochirurgie a urologie. Proslulostí si vydobyl pracemi v oboru chirurgie žláz s vnitřní sekrecí. Věnoval se ale i hrudní chirurgii.

Schwarz, Theodor (28. 8. 1892 – 14. 2. 1980) – profesor gynekologie a porodnictví. Asistent I. gynekologické kliniky v Praze, zde se také habilitoval. Později profesor LF v Košicích. Byl průkopník v zavádění moderních terapeutických metod léčby zhoubných nádorů rodidel na Slovensku. Propagoval nové vyšetřovací metody při léčbě ženské sterility. Zkoumal pozdní gestózy, krvácení při porodu, placentu praevia atd.

Šebek, Václav (24. 4. 1901 – 16. 2. 1980) – docent gynekologie a porodnictví. Průkopnické jsou jeho zásluhy o založení klinické ambulance pro patologické těhotenství (1932) a gynekologické poradny pro sportující ženy (1932 – světový primát). Proslul také svými úspěchy při léčbě sterility.

50 let (1955)

Apetaur (Apetauer), Josef (16. 3. 1898 – 26. 12. 1955) – docent psychiatrie. Založil dětské oddělení psychiatrické kliniky a byl jeho představitelem. V letech 1952–1955 byl zástupcem přednosty psychiatrické kliniky. Zasloužil se o vybudování dětské a dorostové psychiatrie.

Černý, Karel (8. 10. 1879 – 28. 10. 1955) – profesor zubního lékařství. Zabýval se především zubní protetikou a anestezií. Byl čestným členem International Comitee of Stomatologists.

Kafka, Viktor (12. 10. 1881 – 5. 5. 1955) – asistent psychiatrické kliniky NLF v Praze a profesor sérologie. Nejprve působil v Praze, ale habilitoval se a svoji další kariéru spojil s univerzitou v Hamburku. Na konci života pracoval ve Skandinávii. Zabýval se sérologií, spolu s E. Weilem vypracoval novou metodu vyšetření likvoru (Weil-Kafka reakce).

Nonnenbruch, Wilhelm (6. 11. 1887 – 3. 2. 1955) – profesor interní medicíny NLF v Praze. Kariéru zahájil ve Würzburgu a již jako profesor přešel na německou LF v Praze. Zabýval se chorobami metabolismu, vztahy mezi ledvinami a játry a chorobami souvisejícími s vysokým tlakem.

Polák, Bohuslav (6. 10. 1886 – 18. 12. 1955) – profesor farmakologie. Habilitoval se v Praze, působil na Komenského univerzitě v Bratislavě (rektor v letech 1935–1936). Později profesor a přednosta farmakologického ústavu UK. Věnoval se například problematice míšního šoku a křečových jedů, vlivu strychninu na gastrointestinální peristaltiku, lordotické albuminurii atd. Organizačně se podílel na založení farmakologického ústavu v Bratislavě a obnovení farmakologického ústavu v Praze v roce 1945.

Procházka, Ladislav (1872–1955) – vrchní fyzik hlavního města Prahy a v letech 1920–1921 ministr zdravotnictví a tělesné výchovy. Hudební skladatel, působil pod pseudonymem Ladislav Prokop.

Studnička, František Karel (25. 11. 1870 – 2. 8. 1955) – profesor histologie a embryologie. Světově uznávaný vědec, který se do evropské odborné literatury uvedl již svými prvními pracemi ze srovnávací anatomie, embryologie a neurologie. Publikoval řadu prací plazmatologických a cytologických. V oblasti mikroskopové techniky navrhl řadu zlepšení přístrojového vybavení i modifikace mikroskopických postupů. Věnoval se také dějinám biologických věd.

Šikl, Heřman (28. 5. 1888 – 16. 1. 1955) – profesor patologické anatomie. Založil sbírku patologicko-histologických preparátů při Hlavově ústavu. Jeho rozsáhlé vědecké dílo obsahuje řadu priorit. Podrobně studoval především vrozené srdeční vady, dále se zabýval hematologií a onkologií (publikoval světoznámou práci o rakovině jáchymovských horníků).

Völker, Otomar (1. 11. 1871 – 26. 10. 1955) – profesor anatomie. Spolu a Babákem a Studničkou má největší zásluhy o zřízení a vybudování LF MU a jejích teoretických ústavů. Působil i na vysoké škole zvěrolékařské.

75 let (1930)

Bayer, Carl (7. 6. 1854 – 24. 7. 1930) – profesor chirurgie na německé LF. Dlouhou dobu působil jako přednosta chirurgického oddělení německé dětské nemocnice v Praze. Napsal cca 100 prací z oboru dětské chirurgie a ortopedické chirurgie. Literárně činný v českém i německém jazyce.

Hamza, František (1868–1930) – organizátor zdravotnictví, spisovatel a beletrista. V roce 1898 založil v Luži Ústav pro léčbu skrofulózy dětí. Získal profesuru v Brně (1922).

Srdínko, Otakar (1. 1. 1875 – 21. 12. 1930) – profesor histologie a embryologie. Ve své vědecké práci se soustředil téměř výhradně na dvě oblasti – histologii a vývoj nadledviny a na histologii, histogenezi a funkcionální architekturu pojivových tkání. Vybuvoval Purkyňův ústav LF UK. Byl ministrem školství a národní osvěty.

Syllaba, Ladislav (16. 6. 1868 – 30. 12. 1930) – profesor vnitřního lékařství. Jako první začal vyšetřovat krev na bilirubin. Publikoval studie z hematologie, endokrinologie, kardiologie, o chorobách zažívacího traktu či plicních chorobách. Za klasické dílo je považována jeho „Nauka o lékařském poklepu a poslechu“ (1918, 1925). Na své klinice vybuvoval mnoho nových oddělení a zejména novou internistickou školu moderního ražení. Byl osobním lékařem T. G. Masaryka.

100 let (1905)

Felix, Jakub (1832–1905) – český hygienik, profesor v Bukurešti, spolupracoval na budování rumunského zdravotnictví.

Flemming, Walther (21. 4. 1813 – 4. 8. 1905) – profesor anatomie. Nejprve působil na univerzitách v Rostocku, Würzburgu a Amsterdamu. Habilitoval se a působil v Praze. Učinil objevy v oblasti histologie, embryologie a biologie. Významná je jeho monografie o mitotickém dělení buňky, byl mistr mikroskopické techniky. Jeho jméno nese Flemmingova tekutina k fixaci mikroskopických předmětů.

Graubner, Emil (24. 7. 1905 – 28. 10. 1974) – docent fyziologie. V letech 1949–1951 byl ministrem práce a sociální péče a zároveň expertem Ústavu pracovního lékařství v Plzni.

Herčík, Ferdinand (*1905) – biolog a biofyzik. Habilitoval se a profesuru získal v Brně. Publikoval např. „Úvod do kvantové biologie“ (1946).

Hořejší, Jaroslav (*4. 9. 1905) – profesor vnitřního lékařství. Patří k zakladatelům klinické biochemie a hepatologie u nás. Autor nové techniky izolace gama-globulinu a přípravy specifického imunoglobulinu pro prevenci hepatitidy B.

Klimo, Zoltán (23. 12. 1905 – 19. 1. 1974) – profesor psychiatrie. Studoval a byl asistentem v Praze, habilitoval se v Bratislavě. Později proděkanem LF ŠU v Košicích. Věnoval se problémům alkoholismu, vypracoval původní koncepci léčby delirií tremens nárázem kalcia a modifikaci terapie kardiosolovými šoky. Zabýval se jevy podráždění a útlumu v psychiatrii.

Knobloch, Rudolf (11. 5. 1905 – 19. 4. 1976) – profesor očního lékařství. Vybudoval kliniku očního lékařství LF UK v Plzni a byl až do smrti jejím přednostou. Vynikající oftalmolog s encyklopedickými znalostmi a velmi zručný operatér. Věnoval se zejména etiologii skleritid, diagnostice sítnicových ruptur, toxickému vlivu chininu na sítnici a operační léčbě odchlípení sítnice.

Konopík, Jan (9. 10. 1905 – 22. 12. 1985) – profesor dermatovenerologie. Děkan LFH. Věnoval se především kožním chorobám z povolání. Vyřešil problém patogenezise, léčby a prevence erysipelu a jeho recidiv. Dále se zabýval psoriázou a vypracoval metodu léčby sklerotizace kůže a podkožního vaziva.

Lukl, Pavel (21. 4. 1905 – 5. 12. 1995) – profesor vnitřního lékařství. Působil nejprve v Praze, později v Hradci Králové, kde se habilitoval a nakonec odešel do Olomouce. Zde byl přednostou I. interní kliniky. Byl jedním z našich předních internistů a kardiologů. Dále se věnoval i jaterním chorobám, endokrinologii, hematologii, biochemii a neurologii.

Maděra, Vladimír (23. 1. 1905 – 15. 2. 1997) – profesor chemie a technologie vody a hygieny sídlišť. Na LF působil jako asistent v letech 1927–1929, později učil na ČVUT a VŠCHT (rektorem v letech 1956–1962). Přední čs. odborník chemie a technologie vody, mezinárodně uznávaný, autor řady publikací. Expert OSN, WTO a RVHP.

Mathon, Karel (19. 4. 1905 – 15. 8. 1971) – docent neurologie. Největší podíl v jeho výzkumu mají neurochirurgické případy, v habilitační práci se věnoval problematice kompresí míšních a mozkových nádorů. Dále studoval vertebrální diskopatie, spondylolystózy, spondyloartrózy. Předsedal Purkyňově společnosti pro studium duše a nervstva.

Sovák, Miloš (15. 4. 1905 – 29. 9. 1989) – profesor speciální pedagogiky. Na LF UK pracoval jako asistent ORL kliniky, habilitoval se v oboru nápravná pedagogika. Položil myšlenkový a organizační základ československé logopedii. Jeho vědecké práce z logopedie a foniatrice zahrnují problémy fyziologie hlasu, rehabilitace sluchu a především problém laterality z hlediska fyziologie, patofyziologie i z hledisek společenských a výukových. Světové proslulosti dosáhly jeho knihy o výchově leváků a práce o oktavosti.

Špinka, Josef (17. 12. 1905 – 18. 3. 1983) – docent chirurgie. V roce 1955 byl jmenován docentem chirurgie LF UK v Plzni a později byl přednostou II. chirurgické kliniky tamtéž. Zabýval se chirurgickou léčbou tyreotoxikózy a operačními komplikacemi při léčbě strumy vůbec. Zavedl jako první u nás soustavou preventivní prohlídku novorozenců s vrozenou kyčelní dysplazií. Zabýval se také dětskou a experimentální chirurgií.

Varadi, Štěpán (*20. 12. 1905) – docent vnitřního lékařství. Za druhé světové války působil v čs. zahraniční armádě. Po roce 1948 zůstal v Anglii, u nás zbaven venia legendi. Publikoval vědecké práce se zaměřením na hematologii, gastroenterologii, problematiku avitaminózy a válečnou medicínu. První popsal diagnózu Hodgkinovy choroby ze sternálního punktu (1938) a hematologickou morfologii Reed-Stenbergových buněk v nádorech kostní dřevě (1953).

Willigk, Artur (20. 11. 1827 – 1905) – profesor anatomie. Byl profesorem deskriptivní anatomie na olomouckém chirurgickém učilišti. Zasloužil se o rozšíření zdejšího patologicko-anatomického muzea.

150 let (1855)

Deyl, Jan (24. 6. 1855 – 16. 2. 1924) – profesor očního lékařství. Byl přednostou oční kliniky a přednostou očního oddělení všeobecné nemocnice. Patří k zakladatelům české oftalmologie, již v době asistentury pomáhal budovat oční kliniku. Publikační činnost zaměřil především na embryologické a organogenetické problémy a také na srovnávací anatomii oka. Věnoval se také neurooftalmologickým tématům. Založil školu obecné a řemeslné práce pro slepce a také první ryze český ústav pro slepce v Praze na Maltézském náměstí (1910).

Hlava, Jaroslav (7. 5. 1855 – 31. 10. 1924) – profesor patologické anatomie. Vybudoval patologicko-anatomický ústav české LF původně v Kateřinské ulici, který navštěvovali i významní zahraniční badatelé (později tzv. Hlavův ústav na Alberově). Je považován za průkopníka české bakteriologie. Publikoval více než sto prací z patologické anat-

omie, bakteriologie, epidemiologie, histologie aj. Zvláště se zabýval problematikou etiologie infekčních nemocí a onkologií. Byl autorem prvních českých učebnic ve svém oboru.

Jaksch von Wartenhorst, Rudolf (16. 7. 1855 – 8. 1. 1947) – profesor interní medicíny. Habilitoval se ve Vídni a pak působil také jako profesor dětského lékařství ve Štýrském Hradci. Odtud přešel do Prahy jako přednost II. lékařské kliniky NLF. Dosáhl postavení děkana a rektora Německé univerzity v Praze. Byl autorem více jak 200 prací především z oboru lékařské chemie, pediatrie, interní medicíny a rentgenologie.

Pietrzikowski, Eduard (22. 5. 1855 – 6. 9. 1930) – profesor chirurgie. Habilitoval se z chirurgie na NLF a od roku 1904 byl mimořádným profesorem tamtéž. Věnoval se hlavně klinické chirurgii, ortopedii a nauce o obvazech a nástrojích, od roku 1890 redigoval Prager medizinische Wochenschrift.

250 let (1755)

Zarda (Czarda, Carda), **Vojtěch Vincenc** (16. 8. 1755 – 16. 7. 1811) – profesor zdravotnické policie a záchranných prostředků pro zdnlivě mrtvé a osoby, které upadly do náhlého ohrožení života. Zabýval se farmakologií, založil a řídil v Praze ústav pro zachraňování zdnlivě mrtvých a osob, které upadly do náhlého ohrožení života. Čestný člen Human Society v Londýně.

450 let (1555)

Zálužanský ze Zálužan, Adam (1555 ? – 8. 12. 1613) – lékař, rektor městské školy v Hradci Králové, profesor artistické fakulty UK a kolegiát koleje Karlovy. V roce 1594 rektor UK. Napsal práce o moru v roce 1582, o horečnatých onemocněních, zabýval se botanikou a anatomii. V roce 1598 byl povýšen do rytířského stavu.

UDÁLOSTI

25 let (1980)

Nobelova cena za fyziologii a medicínu byla udělena **G. N. Snellovi, J. Daussetovi** a **B. Benacerrafovi** za základní objevy v imunogenetice, zejména za rozvoj studia histokompatibilních antigenů (antigenů odpovědných za tkáňovou neslučivost).

Nobelova cena za chemii byla udělena **F. Sangerovi** za rozvoj metod stanovení sekvencí molekul DNK.

Státní cena Klementa Gottwalda byla udělena **J. Svobodovi** a **D. Šimnovičovi** za objev **virogenie** a ujasnění její podstaty. Dále **J. Veselému, A. Čihákovi, A. Pískalovi** za přípravu některých **fragmentů nukleových kyselin**, za zjištění jejich kancerostatických účinků a objasnění jejich inhibičních mechanismů. A konečně **J. Hejhalovi** (in memoriam), **P. Firtovi, A. Belánovi, a J. Fabiánovi** za přínos v oblasti **cévní a koronární chirurgie**.

V květnu 1980 mladý muž se řadou pozoruhodných příznaků vyhledal Mount Sinai Medical Center v New Yorku. Jednalo se, jak se později ukázalo, o **první klinicky dokumentovaný případ** onemocnění **AIDS**.

50 let (1955)

Nobelova cena za fyziologii a medicínu byla udělena **A. H. T. Theorellovi** za objevy o povaze a působení oxidačních enzymů.

V Paříži se konal **mezinárodní kongres anatomů**, který sjednotil a provedl revizi anatomických názvů vytvořených na anatomických kongresech v Basileji roku 1895 a v Jeně roku 1935. K dalšímu upřesnění anatomické terminologie došlo později na kongresech v New Yorku (1960), Wiesbadenu (1965) a v Leningradě (1970).

Americký neurobiolog **Julius Axelrod** přispěl svými výzkumy metabolismu efedrinu a amfetaminu k **objasnění přenosu nervových impulzů**.

Chemiku **Robertu Burnsovi Woodwardovi** se podařila úplná **syntéza reserpinu**, alkaloidu z rostliny Rauwolfia.

75 let (1930)

Ustavoval se **mezinárodní svaz nemocnic** (1929–1931).

R. A. Fischer vypracoval matematickou teorii o přirozeném výběru vycházející z mendelismu. Formuloval a geneticky vysvětlil tzv. **kvantitativní dědičnost**.

Nobelova cena za fyziologii a medicínu byla udělena za objev krevních skupin u člověka **K. Landsteinerovi**.

V. Laufferger formuloval hypotézu o tzv. **buněčné mřížce**.

Argentinský fyziolog **Bernardo Alberto Houssay** dokázal upravit **diabetes**, vzniklý funkční poruchou slinivky břišní, odstraněním hypofýzy. Spolu s americkým neurochirurgem Harvey Cushingem studoval funkci hypofýzy v metabolismu glycidů.

Nalezen způsob **očkování sérem proti žluté zimnici** (**Max Theiler**, Nobelova cena v roce 1951).

100 let (1905)

Nobelova cena za fyziologii a lékařství byla udělena **R. Kochovi** za práci o tuberkulóze.

F. Stolz a **H. D. Dakin** syntetizovali **adrenalin**.

J. S. Haldane vystoupil se svojí **teorií o dýchání člověka** v normě a patologii a o humorální regulaci dýchání. Vlastní metodou získávání alveolárního vzduchu a za pomoci přístroje na analýzu plynů určil složení alveolárního vzduchu u člověka a zároveň rozpracoval **teorii o roli parciálního tlaku kyslíčnicku uhlíčitého na regulaci dýchání**.

F. Schaudin za spolupráce s **E. Hoffmannem** objevil **původce syfilis**.

A. Castellani objevil původce tropické nemoci **frambesie**.

A. Einhorn získal patent na **syntézu prokainu**, který se rychle šířil jako prostředek používaný k místnímu znecitlivění.

Byl založen **Zemský spolek pro potírání alkoholismu v Království českém**.

Ve Vídni a v Lipsku vyšla práce **C. Priqueta** a **B. Schicka Die Serumkrankheit**, jeden ze základních spisů vznikající alergologie.

Na univerzitě v Lipsku byl založen **Ústav dějin lékařství**, jeho prvním přednostou byl **K. Sudhoff**.

V Ženevě se konal první **mezinárodní anatomický kongres**.

V Bruselu se konal první **mezinárodní chirurgický kongres**.

Pořádal se první **mezinárodní kongres věnovaný ochraně kojenců** (Paříž – Gouttes de lait).

Byl založen **Spolek pro zkoumání a potírání zhoubných nádorů v Čechách**.

150 let (1855)

R. Remak uveřejnil v Berlíně výsledky svých výzkumů o vývoji obratlovců. Zjistil, že zárodečná embryonální blána je složena ze tří vrstev, **tzv. zárodečných listů** (ektoderm, entoderm a mezoderm) a určil jejich význam pro vývoj živočišného a lidského těla.

C. Bernard publikoval své přednášky o experimentální fyziologii, ve kterých mj. seznámil studenty a vědeckou veřejnost s obsahem jím už dříve zavedeného pojmu „žláza s vnitřní sekrecí“. Položil tím **základy endokrinologie**. V témže roce dospěl k závěru, že cukr (glukóza) se uvolňuje z nějaké látky obsažené v játrech.

T. Addison popsal „**Addisonovu nemoc**“ a zjistil, že je způsobena nedostatečnou činností nadledvin.

200 let (1805)

G. Vieusseux popsal **meningitis cerebrosppinalis** (mozkomíšň meningitidu).

V Bayreuthu byl otevřen **první ústav pro choromyslné na německé půdě**. Francouz **Georges baron de Cuvier** zavedl v zubním lékařství pojem „**sklovina**“.

250 let (1755)

Z podnětu **M. V. Lomonosova** byla založena **univerzita v Moskvě**.

300 let (1705)

Francouzští lékaři **Pierre Brisseau** a **Antoine Maître-Jan** vysvětlili **šedý zákal** zakalením oční čočky. Královská akademie v Paříži však tuto teorii nepotvrdila a nechala tento objev bez povšimnutí.

400 let (1605)

Joannes Jessenius a **Magna Jessen** provedl v Praze pitvu těl ženy a dítěte.

450 let (1555)

V Řezně byl vydán již třetí **řád pro porodní báby**. Zaváděl zkoušku porodních bab (zkoušeným porodním bábám byl vydáván odznak, který musely nosit na krku).

500 let (1505)

Z rukou pařížského biskupa do správy města Paříže přešla nemocnice **Hôtel-Dieu**. Tento fakt je oprávněně považován za vyjádření obecnějšího laického zájmu o nemocnice a snahy o přetváření středověkých nemocnic z charitativních církevních institucí ve skutečná zdravotnická zařízení.

550 let (1455)

G. Tortelli napsal ve formě dopisů **první samostatné dějiny medicíny**.

750 let (1255)

V Paříži se chirurgové sjednotili do **Confrérie de Saint-Côme et Saint-Damien**, z níž později vznikla Collège de St. Côme. V roce 1258 se uskutečnily první přijímací zkoušky do chirurgického cechu.

1100 let (kolem roku 905)

V Tunisu zemřel zakladatel lékařské školy **Ishák ibn Imrán**, který studoval medicínu a filozofii v Bagdádu, kde také působil. Tento muslimský lékař byl znám především svým traktátem o melancholii. Po pojednání Rufa z Efesu je to nejdůležitější tehdejší dílo o melancholii.

1300 let (705)

Umajjovský chlífa Jazíd II. založil v Damašku, hlavním městě umajjovské dynastie (661–750), pravděpodobně **útulek pro duševně nemocné**. Islám zavazuje věřící k péči o všechny nemocné včetně duševně chorých. Podobná zařízení, často v bezprostřední blízkosti mešity, měla dlouho před založením podobných útulků v západním světě vysokou lékařskou úroveň.

Zkratky

ČVUT – České vysoké učení technické

LF – lékařská fakulta

LFH – lékařská fakulta hygienická

LF MU – Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

LF ŠU – Lékařská fakulta Univerzity P. J. Šafárika v Košicích

NLF – německá lékařská fakulta (resp. LF německé univerzity v Praze)

OSN – Organizace spojených národů

RVHP – Rada vzájemné hospodářské pomoci

UK – Univerzita Karlova

VŠCHT – Vysoká škola chemicko-technologická

WTO – World Trade Organization

LITERATURA

- Hlaváčková, L., Svobodný, P.:** Biografický slovník pražské lékařské fakulty 1348–1939, I.–II. Praha, Karolinum, 1988, 1993.
- Matoušek, M.:** Malý biografický slovník československých lékařů. Praha, SPN, 1964.
- Schott, H.:** Kronika medicíny. Praha, Fortuna Print, 1994.

Také byly použity interní databáze Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků.

Mgr. Karel Černý
121 08 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: karel.cerny@lf1.cuni.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

PROF. MUDr.
SEVERIN DAUM ZEMŘEL

(26. 3. 1923 – 11. 1. 2005)



Profesor Severin Daum¹ se ve druhé polovině minulého století významně podílel na rozvoji české medicíny a patřil k nejznámějším reprezentantům českého lékařského exilu po roce 1968, a to nejen v Německu, kde od časných sedmdesátých let působil. V oboru kardiopulmonální medicíny byl díky své publikační², přednáškové a organizační činnosti známý prakticky po celém světě. „Před převratem, roku 1988, přednášel dokonce i v Petrohradě a roku 1989 ve Varšavě,“ připomínají ve vzpomínce k Daumovým pětasedmdesátinám Zdeněk Susa a Karel Horký a dodávají: „Univerzita Karlova si na profesora Dauma vzpomněla až po převratu, roku 1991 byl jmenován profesorem na 1. lékařské fakultě. To již byl v Mnichově rok penzionován.“

Přechodný nezám domova skutečně nebránil jeho aktivitě – řekl bych dokonce dobročinnosti. Nejen, že zřídil v roce 1988 v Mnichově stipendium pro Českoslováky, Jugoslávce, Maďary a Poláky, ale od roku 1990 se zapojil mnohými způsoby do práce na lékařské fakultě v Praze; znovu a dále publikuje a vůbec se účastní kulturního života ve své vlasti. Snaží se pomoci a poradit, protože k Praze, ke Karlově univerzitě a její lékařské fakultě je stále citově nejvíc poután. Nikdy se nepokoušel své ČEŠSTVÍ jakýmkoli způsobem zapřít. Sám vyznává v soukromém dopise: „Nikdy jsem nezapochoval, kde je můj

domov, co je má mateřská řeč, co je i moje víra při toleranci a respektování všech věr ostatních.“ Jeho zásadní životní postoj – chceme-li „praktická filozofie“ – nevyplývá tedy jen z jeho národního uvědomění nebo povědomí, nýbrž z jeho západokřesťanského životního názoru s vědomou tolerancí, demokratickým smýšlením a sociálním cítěním; prostě a konkrétně: slušností, skromností, pravdivostí.

Myslím, že toto není pravé místo na zasvěcené shrnutí vědecké činnosti a zásluh profesora Dauma v celé šíři i hloubce. To jistě učiní lépe jeho bývalí a mladší spolupracovníci. Zájemce také najde dobrý přehled Daumova životního běhu a rozsahu jeho odborného působení v článcích publikovaných k jeho 75. narozeninám³ ve Vnitřním lékařství a v Cor et Vasa (1998). Snad jen několik „marginálních poznámek“ k oživení vzpomínek a lepší představě o osobnosti a osudu, které patří již k naší historii: První Daumova publikace v odborném lékařském tisku vychází roku 1943. To pracoval jako volontér v laboratoři II. oddělení vnitřních nemocí ve Všeobecné nemocnici (fakulta a kliniky nebyly). V roce 1945 se zapsal na lékařskou fakultu, ale roku 1948 byl z kádrových důvodů vyloučen. Zůstal dále v laboratoři, nyní už klinické, až do roku 1951 a pilně studoval elektrolytové a vodní metabolismus i stopové prvky. V této době publikoval 14 prací v českých odborných časopisech. Během období vojenské služby v Olomouci (1951–1953) docházel na kliniku prof. Rapanta a věnoval se otázkám elektrolytů zejména u nemocných po gastrektomii. Roku 1953 mu bylo povoleno dokončit studium s tím, že se vrátí do 5. semestru. Složil tedy příslušné zkoušky, pracoval dále u prof. Vančury a během tohoto času sestavil a dal do provozu extrakorporální hemodialýzu. A tak roku 1955 došlo k první úspěšné hemodialýze v ČSSR (a tzv. východního bloku vůbec). Následovaly četné návštěvy v Praze – i prof. N. Alwall; též četná pozvání ze zahraničí, z nichž žádné nebylo povoleno. Nicméně nemocným ze spřátelených států východního bloku bylo povoleno do Prahy jezdit. Severin Daum pracoval a publikoval a roku 1956 promoval. V následujícím roce prof. Vančura zemřel a přednostou kliniky se stal prof. Herles. Pověřil dr. Dauma vybudováním kardiorepiračního oddělení včetně srdečních katetrizací. I tento úkol Daum splnil: Pracoviště odpovídalo nejen současným požadavkům, ale Daumův mezinárodní odborný vzhlas „stále více kontrastoval s politickým útlakem“, jak shrnují ve shora zmíněném článku prof. Horký a doc. Susa tehdejší situaci na klinice. Profesor Herles nemohl čelit politickému nátlaku straníků a odborářů. Dr. Daum dostal nabídku od prof.

Laufbergera z pracoviště Akademie na Bulovce, ale rozhodl se pro Krč – prof. Šmahel se o Daumově odchodu dověděl a pozval ho k sobě na Ústav experimentální terapie. Tam vybudoval pak Daum ještě dokonalejší kardiorepirační pracoviště v úzké spolupráci s lékaři Ústavu (Petrle, Švorčík, Stiksa, Nikodýmová, Jedlička, Krofta a další), za podpory prof. Šmahela. Z Krče bylo možno pěstovat mezinárodní kontakty, a Daum tam odsloužil téměř 7 let až do příchodu spřátelených armád v srpnu 1968. Využil potom pozvání do Německa, kam odjel se skupinou 10 českých lékařů a rozhlédl se po pracovních možnostech v Německu, Francii a Švýcarsku, odkud dostal po srpnové invazi nabídky. Rozhodl se nakonec pro Basilej, protože Švýcarsko se jemu i rodině líbilo a profesora Herzoga z dřívějška znal. Dal se do budování dalšího kardiorepiračního pracoviště za vydatné podpory firmy SANDOZ a s porozuměním místních kardiologů. Nicméně neodhadl švýcarskou a zejména basilejskou mentalitu správně a včas: Jeho způsob práce, styky na mezinárodní úrovni a vědecký formát přerostly navyklé konzervativní lokální poměry velice rychle. I pojetí oboru samého bylo novum: Acidobázická rovnováha a hypoxie byly zde tabu – menicilová aféra byla právě odkryta a o plicní hypertenzi se smělo hovořit jen potichu. Takže v Basileji dalších sedm let nedosloužil. Již v roce 1971 přijal nabídku z Mnichova, aby vybudoval pneumologické oddělení na lékařské fakultě tamější Technické univerzity. A tak začal znovu – počtvrté. Pod jeho vedením vzniklo oddělení, které se stalo mezinárodně uznávaným školícím střediskem v pneumologii na nejširší vědecké a klinické bázi. V roce 1972 následovala habilitace a 1978 jmenování profesorem, což s sebou přineslo mnohé funkce, posléze četná mezinárodní vyznamenání, pocty, čestná členství, jež zdaleka nebyla jen formální. Prof. Daum byl činný v odborných společnostech, stáral se o mezinárodní výměnu studentů (DAAD – Deutscher Akademischer Austauschdienst) a byl hostujícím profesorem ve Francii (Nancy), v Petrohradě, ve Varšavě, v Maďarsku (Debrecen), v Jugoslávii (Novi Sad), v Číně (Wuhan a Harbin) i v Japonsku (Tokio). Pražských poct si prof. Daum velmi vážil; jeho snahou bylo, jako vždy, konkrétně pomoci, ať již jako zahraniční člen Vědecké rady I. LF UK, ve Spolku přátel a absolventů UK nebo přímo jako zakladatel stipendia a nadace. Množství jeho publikací v periodických a kapitoly v monografiích, přeložených do několika jazyků, svědčí o neobyčejné pili – kvantita vyjadřuje stupeň pracovního úsilí za podmínek, jež si dnes málokdo dovede představit. Za povšimnutí stojí, že

¹Prof. MUDr. Severin Karel Otakar Daum se narodil 26. března 1923 v Roztokách u Prahy. Jeho otec ing. Severin Daum, rodem ze Strážnice byl prezidentem Čsl. patentního úřadu, matka Anna, rozená Čáslavská pocházela z Roztok. Severin Daum maturoval v roce 1942 v Kralupech nad Vltavou.

²Profesor Daum je hlavním autorem 11 titulů, kapitol v 5 monografiích, přes 300 publikací. Editorem dalších 3 monografií. Habilitační práce: Sauerstofftransport in der Lunge bei chronischer Emphysebronchitis und Cor pulmonale chronicum.

³Susa Z., Horký K.: Vnitř. Lék., 1998, s. 305-306.
Boudík F., Horký K.: Cor Vasa 1998, 3, K 115.
Fejfar Z. et al.: Česká kardiologie. Praha, Galén, 2001, s. 262.

otázka významu respirační insuficience a hypoxie při plicních a srdečních onemocněních, ať akutních či chronických, stojí po celou dobu v centru jeho zájmu. A cíl jeho práce byl vždy ve prospěch pacienta, jak to sám opakovaně zdůrazňoval od momentu, kdy se podařilo zachránit mladou pacientku první extrakorporální dialýzou: „Umělá ledvina mi dala zvláštní pocit (důležitosti) pomoci bližnímu.“ K tomuto praktickému cíli vedl vědomě své mladé spolupracovníky u lůžka nemocného na svém oddělení.

Myslím, že tolik stačí k charakteristice jeho osobnosti i díla. Byl si vědom pomíjivosti světské slávy. V jednom dopisu, kdy jsme dávali dohromady „almanach české kardiologie“, mi napsal, co mu jednou řekl doc. Mirko Chytil,

jeho nejlepší přítel a „jako bratr“: „Víš Sevo, když jsi v těch nejlepších letech, úspěšný v práci, tak máš mnoho závistivých přátel, kteří o Tobě roznášejí všelijaké pověsti. Když půjdeš do penze, tak z tebe udělají famózního vědce a až tě budou pochovávat, tak z tebe udělají svatýho.“ *Kde se nyní nalézám já?* Končí ten odstavec dopisu.

Profesor Severin Daum zůstává v paměti svých přátel a spolupracovníků a přežívá ve svých dětech. Syn Severin a dcera Constanze jsou též lékaři. Juliana – nejstarší dcera je právnička, Daniel je ekonom.

Vážili jsme si přátelství Severina Dauma. Byl jedním z posledních, který udržoval vědomě v exilu kontinuitu s předválečnou republi-

kou a jejím kulturním dědictvím a převzal tradici pražské klinické medicíny; zasloužil se o velký kredit, který Čechoslováci ve světě v době po II. světové válce opravdu měli. A po dvaceti letech exilu udělal vše, co bylo v jeho silách, aby se rychle vyplnily mezery vzniklé čtyřicetiletou separací české medicíny. Jak dalece se splnily jeho snahy, lze dnes těžko posoudit. Ale jeho odchod nám připomíná znovu, že končí jedna éra – éra návratu a nezištné pomoci.

Pavel Jerie
Leymenstrasse 49, 4153 Reinach/BL
Švýcarsko

VZPOMÍNKY NA TŘICET PĚT LET S FRANTIŠKEM PATOČKOU

Profesor lékařské mikrobiologie na Univerzitě Karlově, prof. MUDr. František Patočka, DrSc., svého času nejmladší univerzitní docent, byl vzdělaný a nadaný. Působil jako dlouholetý přednosta v Ústavu pro lékařskou mikrobiologii a imunologii Fakulty všeobecného lékařství. Narodil se 22. října 1904 a zemřel v jednaosmdesátileté době svého života – 14. března 1985.

František Patočka měl vše, co ke svému povolání potřeboval – výbornou paměť, vynalézavou kombinační schopnost, vědecký instinkt, absolutní oddanost oboru a velkou píli. Měl vzácnou intuici pro vše nové, či už známé a opomíjené. Uvědomme-si, že před více než sedmdesátiletými lety se nezdálo, že se infekční nemoci budou léčit nějakými produkty mikrobů, nebo že bude *in vitro* možno izolovat a studovat viry – v té době ještě vcelku záhadné původce infekcí. Tehdy František Patočka ve své habilitační práci popsal povahu jím preparovaného antibiotického produktu mikrobi, jehož sám izoloval a nazval *Polycoccus honli*. Tehdy už Patočka předpokládal, že celkem málo známé tkáňové kultury bude možno využívat ve virologii. Vypracoval citlivou metodu izolace bakterií včetně anaerobů z krve ve speciálních skleněných, takzvaných Patočkových nádobkách. Metoda se u nás užívala téměř padesát let. Stejně i v dalších letech ho intuice a rozvaha vedla ke studiu anaerobních bakterií *Bacillus anthracis*, L-forem bakterií, korynebakterií, původců antropozoonos. Správné a praktické bylo jeho rozhodnutí pro studium prasečí obrny jako modelu poliomyelitidy. V určité době byl fascinován biochemií bakterií a trvale bakteriálními toxiny. Brilantní byl jeho světově uznávaný postup v odhalení tehdy málo známého mikrobi *Listeria monocytogenes* jako původce sepsí novorozenců. Ve své době byl v Československu v lékařské mikrobiologii vždy číslem jedna. Není však účelem této vzpomínky hodnotit a rozbírat Patočkovu dílo.

Profesor Patočka byl i úspěšným a nezapomenutelným učitelem, a to studentů i svých spolupracovníků. Jeho přednášky byly věhlasné, neboť byl výborný řečník s nezaměnitelným dramatickým projevem a dynamikou hlasu. Začínal potichu, sotva ho bylo slyšet. Po chvíli přidával na



důrazu a za nedlouho už burácel. Tak například naléhavě prohlašoval pyogenního streptokoka za veřejného nepřítele číslo jedna. Takové hlasové přílivy a odlivy několikrát opakoval a občas, jako by si nevšimaje auditoria, se napil vody z připravené skleničky. A protože se s právě pronášenou myšlenkou nemohl rozloučit, vhučel ještě několik slov do hloubi sklenky. Jeho dramaticky přednes nám mladším imponoval, zároveň jsme se nad ním usmívali. Proti extramurálnímu posměškům jsme ho bránili.

Typický byl jeho sloh písemných projevů. Málodky sám psal, skoro nikdy, vlastně jenom diktoval. K tomu využíval jako samozřejmost služeb mladších kolegů, a to většinou ve velmi pozdním odpolední a večer. Jeho sloh byl velmi košatý, dlouhá souvětí, v tehdejší době používal poněkud archaické slovní tvary a vazby. A opět potouchle jsme citovali ony vazby „*jak námi opakovaně intimováno*“, „*dle mého soudu*“, „*via facti*“. Květnaté také byly jeho posudky, mimochodem vždy nás vynášející do nebe. Těmito výroky přeháněl, ale přece jen v nás vypěstoval nezdravý pocit suverénů. Byli jsme „od Patočky“.

Byl pověstný svým oblečením. Nosil vždy perfektně padnoucí obleky, boty s perforovaným vzorem a elegantní patinou, bezvadně vyleštěné. Pochopitelně přicházel vždy hladce vyholen s následnou vůní kolínské vody 4711 a nikdy

jiné. Zvykli jsme si na paradox jeho klobouku – k elegantnímu raglánu nosil šedý klobouk s černou stuhou, více než méně omšelý, promáčklý formou *vpředu jako vzadu* a na ostrém předním přehybu s dírkou. Pro svou dobrou jakost, přestál i autoklávování, jehož původním zámyslem bylo dodání stálejší formy. Patočka byl zkrátka elegant, neboli fešák.

Čtyřicet let komunismu mu znemožnilo pronikat do světa. Od cizí vědecké komunity byl izolován. Kdo z ciziny nepřijel za ním, s tím se setkat nemohl. U mocných fakulty nebyl dobře zapsán, navštěvoval kostely, neskrýval svou víru ani přesvědčení a neopakoval známé povinné úlitby. Pro jeho odbornost ho však fakulta potřebovala a byl zvláštním způsobem respektován. Byl tolerován jako přednosta ústavu, měl odbornou autoritu v obci mikrobiologů. Disidentem nebyl. Jeho bratr Jan ho v ústavu občas navštěvoval, většinou aby mu pomohl s francouzskými texty. Byl to člověk velmi laskavý, pohovořil s námi, když na svého bratra čekal v kanceláři ústavu.

Uvnitř ústavu byl Patočka vládcem osvěcujícím, který si své pozice užíval, ale nezneužíval. Vzhledem k obtížné době se ústav podobal dvoru zchudlého šlechtice. Některým zaměstnancům náležely zvykovým právem jisté – nevy nucené – povinnosti. Paní sekretářka Čísařová, vzdělaná elegantní dáma, jež chodila do práce se svou veverkou Kokinkou, fungovala jako kancléř a Kerberos zároveň. Měla absolutní přehled o činnosti a povinnostech svého respektovaného a občas ironizovaného šéfa. Balila mu zavazadla na služební cesty. Také mu napouštěla vodu do vany v neúctlné koupelně v nejvyšším patře ústavu s výhledem na Smíchov. Pro nás byla tato místnost třináctou komnatou. Pan Jonák, zvěřinář, chodil s oděvy do čistírny a z čistírny. Pan Erhard, topič a údržbář, pečoval o červeného Spartaka; šoféroval ho a navíc s ním po noci tajně a na černě taxikařil. Pan profesor se totiž nenačil řídit automobil. Uklízečka paní Frejková, připomínající Zdenku Baldovou v Čapkově Loupežníkovi, nosila z menzy obědy v patrových kastrálcích a ukládala je na chodbě do staré skříně před dveřmi pracovny. Když vypršela doba odpoledního klidu, přihlívala je v horkovzdušném sterilizátoru. Na jídlo byl totiž pan profesor, alespoň v pracovních dnech, skutečně nenáročný. Všechny osobní služby přiměřeně ze svého honoroval.

Pracovnu měl celkem malou a skromnou: psací stůl, knihovna, v níž upoutávala monografie „Žena, věčná inspirace umění“, křeslo, na jehož opěradle bývala přetažena béžová pletená vestička, pokud si ji neoblékl. Na stěně visel velký obraz od Rabase. Patočka miloval výtvarné umění a architekturu, uměl o všem tom dobře vyprávět stejně jako o věcech víry a církve. Nechodil do divadla, do kina a neměl zvláštní zálibu v hudbě. Dominantní imobilii pracovny byl široký gauč. Byl pokrytý separátkami, spisy, dopisy, časopisy, rukopisy, vše leželo přehledně a ve vrstvách. Pan profesor v ústavu často nocoval. Neměli jsme představu, jak a kam ty spisy před spaním stěhuje.

Z domova do ústavu chodil po poledni (ne po obědě), a tak dopoledne řinčely z Hvězdoslavovy ulice na Vínohradech na Albertov telefony s dotazy, pokyny a vzkazy. Vzkazy byly většinou velmi rafinovaně dirigované jako „...kolego, řekněte panu Šimáčkovi, aby řekl paní Císařové, aby řekla doktorovi tomu či onomu, aby mi zavolal“. Sám vytáčil číslo ústavu zřídka. Do ústavu přicházel pln čerstvě načtených novinek, které sdílel s každým z nás, koho kde potkal. Bylo-li to třeba na albertovských schodech, pak cesta dolů trvala hodně dlouho, zastávky na každém asi tak pátém schodu s příslušným výkladem. Pokud došel do ústavu sám, sděloval novinky nám, kteří jsme se kolem něj shromáždili na chodbě v prvním patře před komorovým termostatem.

Zásadou profesora Patočky v řešení problému byl vědecký přístup. Vyžadoval vědeckou korek-

nost a exaktnost, dnešními očima sice úsměvnou, ale tehdy zásadní. V praxi identifikoval všechny bakterie, co vyrostly, sedával s panem Stárkou a slečnou Lyerovou, jeho dvorními laboranty, před hromadami Petriho misek a uvažoval. Dnes se sice taková praxe jeví jako zbytečná a nehospodárná, vyjadřuje však dosud platnou zásadu otevřených očí a otevřené mysli, která vede k objevům. Mikrobiologičtí praktici, i dobří, vnímali tento přístup s neporozuměním. Patočka psal v roce 1945 „*Technika (jejich) izolace zejména u druhů anaerobních bývá velmi obtížnou a zdlouhavou, takže se může zdát, že si tím přiděláváme velmi značnou a přitom na první pohled neužitečnou práci.*“ Ale: „... každý náš výsledek má být považován ... eventuálně za doprovod případné vědecké práce“. V Patočkových žácích zanechala zásada vědeckého, tedy hloubavého a exaktního přístupu, prospěšné hluboké stopy.

Vybíral si mladé spolupracovníky pro vědeckou práci na svém vlastním tématu. Když se mu však rebelantský žák z jeho tematiky vymkl a šel svou cestou, respektoval to a nezapomínal na něj.

Některým z okolí profesora Patočky jeho hraběcí způsoby vadily. Působil někdy egocentricky, ale na druhé straně byl demokrat, který uměl svou osobu překvapivě ironizovat. Nerozpakoval se před svými spolupracovníky pokorně přiznat prohru. Je nutno říci, že imponoval všem kolem, starším i mladším. Vzpomínám si, jak divně jsem pociťoval, když ho jeho neteř, také bakterioložka, oslovovala

přede mnou *Frantíku*. Když jsme jeho postoje či chování ironizovali, bylo to nejspíš proto, abychom si ho sami pro sebe přiblížili.

Také jsme se několikrát vzbouřili – my mladší jsme chtěli něco dělat jinak, nově a jednodušeji, jednou náplň a organizaci praktik, jindy skriptu. Pan profesor ustoupil velmi nerad a dokonce s námi nějaký čas nemluvil. S odstupem let vysvítá, že obě strany hrály svou generační roli potřebnou ke správnému běhu a vývoji věcí, že šlo spory, které jsou nám dány a jsou věčné.

Patočkovi vrstevníci se k němu příliš dobře nechovali. Ať už krytí režimem, či v nemilosti, přece jen žárili. Někdo mu velkomyslně nabídl drobnou zahraniční cestu pro mezinárodní organizaci, byť mohl pro své postavení udělat více a daleko dříve, jiný nic. Nedávno o něm byl z jeho bývalého okolí v memoárech pronesen nespravedlivý soud, asi vedený hojením vlastních ran.

Svou odbornou autoritou a uměním jednat udržoval na fakultě k oboru respekt. Vědecký vývoj jeho nestrannických žáků ale byl potlačen – tehdejší vedením fakulty počínaje a některými oportunisty ve stranické skupině konče. Po převratu, jehož se Patočka nedočkal, už mnoho času na revitalizaci jeho školy nezbývalo.

Měli jsme štěstí, hodně jsme se naučili. Za to Patočkovi díky. Přejme si, aby v české mikrobiologii vyrostla osobnost souměřitelná s profesorem Patočkou být už v hávu tohoto století.

prof. MUDr. Jiří Schindler, DrSc.
100 00 Praha 10, Šrobárova 50

ANALYTICKÁ CYTOMETRIE III

Česká společnost pro analytickou cytologii (ČSAC)

pořádá ve dnech 22.–26. června 2005

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

Konference „Analytická cytometrie III“

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

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

ZPRÁVY

PRVNÍ CENA ČASOPISU LÉKAŘŮ ČESKÝCH ZA NEJLEPŠÍ PRÁCI BYLA UDĚLENA

V úterý 22. března se v Akademickém klubu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve Faustově domě na Karlově náměstí udál historický okamžik ve sto čtyřiačtyřicetileté historii Časopisu lékařů českých, periodika, které je nejstarším a nepřetržitě od roku 1862 vycházejícím českým mezioborovým medicínským časopisem. Periodika, které se podílí po řadu generací na formování a kultivaci lékařského stavu ve snaze podpořit, rozšířit a stimulovat základnu v časopisu publikujících vědců a lékařů.

Poprvé v historii tohoto časopisu byla udělena Cena Časopisu lékařů českých za nejlepší publikaci, a to za rok 2004. Porota sestavená z předních odborníků, členů redakční rady časopisu, vybrala a udělila pod vedením vedoucího redaktora doc. MUDr. Petra Bartůňka, CSc. cenu dotovanou 50 000 Kč firmou Janssen-Cilag a.s. MUDr. Ondřeji Cinkovi, Ph.D., vedoucímu autorského kolektivu, za práci z oboru diabetologie „Asociace variant inzulínového genu s diabetes mellitus 1. typu v české dětské populaci“ (Čas. Léč. čes., 2004, 143, s. 318–322).

Dvaatřicetiletý MUDr. Ondřej Cinek po absolvování lékařské fakulty získal titul Ph.D. v oboru molekulární genetiky a virologie a nyní pracuje na Pediatrické klinice 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy ve Fakultní nemocnici v Motole. Věnuje se především problematice diabetes mellitus u dětí.

Slavnostní předání ceny zahájil Mgr. Jaroslav Hořejší, který po uvítání hostů předal slovo předsedovi České lékařské společnosti J. E. Purkyně prof. MUDr.



Ocenění MUDr. Ondřeji Cinkovi, Ph.D. (vpravo) předal vedoucí redaktor Časopisu lékařů českých doc. MUDr. Petr Bartůňka, DrSc.

Jaroslavu Blahošovi, DrSc. Ten zdůraznil význam Časopisu lékařů českých pro lékařskou veřejnost. Doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSs. z Ústavu dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK připomněla, že Časopis lékařů českých byl v roce 1923 prvním českým lékařským časopisem, který přinesl zmínku o objevu inzulínu z pera praktické lékařky. Na to bezprostředně navázala obšírná zpráva o inzulínu profesora Rudolfa Kimly. Podotkla, že ve stejném roce se v časopisu objevil referát o aplikaci inzulínu na obou pražských českých interních klinikách. Prvními autory byli Jan Červenka a Karel Klein ze Syllabovy kliniky. Ani

Pelnářova klinika nezůstala pozadu a o týden později publikovala v Časopisu lékařů českých referát Rudolfa Vanýska a Augustina Pirchana věnovaný stejnému tématu.

MUDr. Ondřej Cinek poděkoval za ocenění. Připomněl spoluautory práce, Pavla Dřevínka, Zdeňka Šumníka, Bělu Bendlovou a Jana Vavřince, a také kolektiv laboratoře. Poděkoval nejen jim, ale současně i pacientům, kteří byli ochotni odběry ke zpracování krevních vzorků poskytnout.

*H. Glezgová
redakce ČLČ*

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

**JIRÍ PROCHÁSKA
(GEORG PROCHASKA)**

(10. 4. 1749 Blížkovice – 17. 7. 1820 Vídeň)

Déle než sto let čekal Jiří Procháška na to, aby mu bylo v dějinách naší i světové vědy vymezeno místo, které mu po zásluze náleží. Největší zásluho o to má zesnulý profesor fyziologie V. Kruta, který o něm v roce 1956 publikoval krásnou monografii.

Pouhých devětadvacet let uplynulo od narození chlapce Jiřího v početné rodině kováře malého jihomoravského městečka Blížkovic do chvíle, kdy se jako vysokoškolský profesor přičinil k významným představitelům soudobé vědy. Již v pěti letech začal navštěvovat blízkovickou školu, k dalšímu studiu mu pomohlo nejen výjimečné nadání, ale i slabá tělesná konstrukce, která nebyla vhodná pro těžkou práci v kovárně a v hospodářství. V deseti letech byl vyslán na jezuitské gymnázium do Znojma, po jeho dokončení absolvoval dva roky filozofických studií v Olomouci. Poté se vydal na další studia do Vídně. Zpočátku váhal mezi teologií, právy a medicínou, pro kterou se nakonec rozhodl. V roce 1776 získal na vídeňské fakultě titul doktora medicíny, o dva roky později titul magistra očního lékařství. V té době už dokončoval několik anatomických a fyziologických studií. Již v době svých studií si vybudoval

Procháška ve vídeňských odborných kruzích takovou pozici, že když se na pražské fakultě uvolnila katedra anatomie, byl na ni v červnu roku 1778 povolán.

Pražské období patří k jeho nejpłodnějším a patrně i nejšťastnějším. Nalezl zde životní družku, vybudoval v Karolinu anatomický ústav a publikoval zde svá nejvýznamnější díla. Přesto v říjnu roku 1791 Prahu opustil, aby se vrátil na svou mateřskou vídeňskou fakultu, která jako součást privilegované univerzity sídelního města tradičně přitahovala a vědomě získávala nejlepší vědce a učitele z celé monarchie. Také zde významně zvelebil anatomický ústav – světoznámou se stala jeho sbírka anatomických a fyziologických preparátů – a pokračoval i ve zdokonalování své proslulé techniky cévních injekcí.

Jeho publikační činnost byla tematicky velmi rozmanitá. V asi 15 samostatných publikací a přibližně stejném počtu časopiseckých studií (ani prof. Krutovi se nepodařilo zrekonstruovat úplnou bibliografii jeho prací roztroušených v několika evropských periodikách) se věnoval vedle anatomie, fyziologie a očního lékařství i embryologii, patologii, chemii a toxikologii. Všechny tyto obory obohatil novými poznatky. Byl neobyčejně bystrým a přesným pozorovatelem se vzácným talentem spojovat fakta v systém. Proto mohl učinit řadu objevů, i když ještě nebyl experimentálním fyziologem v pravém slova smyslu.

V Praze vydal monografii o fyziologii krevního oběhu (1778), o skladbě svalu (1778), o skladbě nervstva (1779), studie o vzniku zrůd (1781) a své nejobjevnější pojednání o funkcích nervového systému (1784). Tuto práci označují současní odborníci za začátek moderní nauky o nervovém reflexu a za východisko nervové fyziologie 19. století. Další práci o jaterních cystách uveřejnil až ve Vídni (1795). Dva roky poté vydal svou učebnici fyziologie, která vyšla ještě ve dvou německých vydáních (1802 a 1810) a v latinském překladu (1805). V roce 1800 vydal dva svazky svých sebraných starších prací. V letech 1810–1815 uveřejnil tři další monografie (pozorování o organizmu lidského těla, anatomicko-fyziologická pozorování lidského těla a pokus empirického znázornění přírodních zákonů). Svou vědeckou literární činnost uzavřel zevrubným přepracováním učebnice fyziologie, která se stala jeho nejznámějším spísem. Byla používána na mnoha evropských univerzitách.

Procháškovy nejvýznamnější objevy se v jeho době setkaly s poměrně malým ohlasem. Mladší badatelé, kteří navazovali například na jeho pojetí nervové činnosti, ho často ani necitovali, nebo se snažili jeho význam zmenšit.

*doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků I. LF UK
121 08 Praha 2, Kateřinská 22
e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz*



*Poněvadž nám není dopřáno dlouhého žití,
zanechejme po sobě něco jako svědectví,
že jsme žili.*

GAIUS SECUNDUS PLINIUS