

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 145
2006, č. 3, s. 245–340
CLC EAL 145 (4)
245–340 (2006)

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

ROČNÍK 145 / 2006, č. 4

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

OBSAH

Úvodník			
<i>Oštdál B.</i> : Úvaha o pokroku kardiologie jako vědecké disciplíny	247	Komentář <i>Králíková E.</i>	319
		Komentář <i>Miovský M.</i>	320
Přehledové články		Kazuistika	
<i>Bultas J.</i> : Léčba chronického srdečního selhání – nedlužíme našim nemocným nic?	249	<i>Říha H., Říhová L., Pindák M., Březina A., Pirk J.</i> : Metylenová modř v léčbě	322
<i>Pšenička M., Kejřová E., Gandalovičová J.</i> : Trvalá kardiostimulace	259	vazoplegického syndromu po kardiochirurgické operaci	325
<i>Jansa P., Aschermann M., Lindner J., Paleček T., Ambrož D., Linhart A.</i> : Současné	264	<i>Nevoralová Z.</i> : Larva migrans cutanea	326
možnosti diagnostiky a léčby primární plicní hypertenze		Komentář <i>Štejskal F.</i>	326
<i>Poláček P., Bělohávek J., Škulc R., Dytřich V., Linhart A.</i> : Současný přístup	269	Speciální sdělení	
k diagnostice a léčbě pacientů s akutními koronárními syndromy		<i>Barbořáková H., Špunda M., Štětková P.</i> : Medicínské informační centrum	328
<i>Veselka J.</i> : Význam dopplerovské echokardiografie v diagnostice a léčbě	279	projektů EU	
hypertrofičké kardiomyopatie		<i>Barbořáková H., Štětková P.</i> : Charta pro výzkumné pracovníky a Kodex chování	328
<i>Spáčil J.</i> : Pokles mortality se v posledních letech u nás zastavil!	284	pro přijímání výzkumných pracovníků	
<i>Bartoš H., Savlík J.</i> : Aristoteles redivivus aneb Malé repertorium aristotelské	288	Dějiny lékařství	
metodologie s ohledem na problematiku psychosomatické medicíny	295	<i>Eliška O.</i> : Purkyňova vlákna převodního systému srdce – historie	329
Komentář <i>Šimek J.</i>	295	a současnost Purkyňových objevů	
<i>Kuželová M., Kubáčková K., Palágyi M., Šmíd M.</i> : Nádej pro pacientov so zriedkavo	296	Diskuzní příspěvky	
sa vyskytujícími ochoreniami – „orphan“ lieky		<i>Brdička R.</i> : Impakt faktor v pohledu Milana Špály	336
Původní práce		Sjezdy	
<i>Hubáček P., Cinek O., Kulich M., Zajac M., Keslová P., Formánková R., Starý J.,</i>		<i>Šimek J.</i> : Zpráva z konference Patients & Stem Cells. European	337
<i>Sedláček P.</i> : Kvantifikace EBV u dětí po allogenní transplantaci hematopoetických	301	Patient Conference	
kmenových buněk		Osobní zprávy	338
<i>Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Bláha J., Grus T., Mlejnský F., Heller S., Škvařilová M.,</i>		Knihy	268, 312, 339
<i>Ambrož D., Tošovský J., Aschermann M., Linhart A., Křivánek J., Vítková I.,</i>		Nejvýznamnější osobnosti pražské lékařské fakulty	
<i>Sřítěský M.</i> : Endarterektomie plicních tepen – chirurgická léčba chronické	307	<i>Svobodný P.</i> : Heřman Šikl	340
tromboembolické plicní hypertenze			
<i>Dostál M., Milcová A., Binková B., Nožička J., Kotěšovec F., Topinka J., Šrám R. J.</i> :	313		
Kouření rodičů a expozice předškolních dětí tabákovému kouří			

CONTENTS

(No. 4, 3rd April 2006) Journal of Czech Physicians

Editorial		<i>Dostál M., Milcová A., Binková B., Nožička J., Kotěšovec F., Topinka J., Šrám R. J.</i> :	
<i>Oštdál B.</i> : Reflection on the Progress in Cardiology as a Scientific Discipline	247	Paternal Smoking and Exposure of Pre-school Children to Tobacco Smoke	313
		Commentary <i>Králíková E.</i>	319
Review Articles		Commentary <i>Miovský M.</i>	320
<i>Bultas J.</i> : Therapy of Patients with Heart Failure – Do we Owe	249	Case Reports	
Anything to Our Patients?		<i>Říha H., Říhová L., Pindák M., Březina A., Pirk J.</i> : Methylene Blue in the Therapy	322
<i>Pšenička M., Kejřová E., Gandalovičová J.</i> : Long-lasting Cardiac Stimulation	259	of Vasoplegic Syndrome after Cardiac Surgery Procedure	325
in the Treatment of Heart Failure		<i>Nevoralová Z.</i> : Larva Migrans Cutanea	326
<i>Jansa P., Aschermann M., Lindner J., Paleček T., Ambrož D., Linhart A.</i> :		Commentary <i>Štejskal F.</i>	326
Contemporary Prospects for the Diagnostics and Treatment	264	Special Articles	
of the Chronic Pulmonary Hypertension		<i>Barbořáková H., Špunda M., Štětková P.</i> : Medical Information Centre	328
<i>Poláček P., Bělohávek J., Škulc R., Dytřich V., Linhart A.</i> : Current Approach	269	for European Projects	
to the Diagnostics and Therapy of Acute Coronary Syndromes		<i>Barbořáková H., Štětková P.</i> : The European Charter for Researchers and Code	328
<i>Veselka J.</i> : Role of Doppler Echocardiography in the Diagnostics and Therapy	279	of Conduct for the Recruitment of Researchers	
of Hypertrophic Cardiomyopathy		History of Medicine	
<i>Spáčil J.</i> : Mortality Downtrend Stopped During Previous Years	284	<i>Eliška O.</i> : Purkyne Fibers of the Heart Conduction System – History	329
<i>Bartoš H., Savlík J.</i> : Aristoteles Redivivus or Small Repertorium of Aristotelian	288	and the Present Time	
Methodology Regarding Problems of Psychosomatic Medicine	295	Discussions	
Commentary <i>Šimek J.</i>	295	<i>Brdička R.</i> : Impact Factor in the View of Milan Špála	336
<i>Kuželová M., Kubáčková K., Palágyi M., Šmíd M.</i> : Chance for Patients with Rare	296	Congress	
Diseases – „Orphan“ Medicinal Products		<i>Šimek J.</i> : News from the Conference Patients & Stem Cells.	337
Original Articles		European Patient Conference	
<i>Hubáček P., Cinek O., Kulich M., Zajac M., Keslová P., Formánková R., Starý J.,</i>		Personal News	338
<i>Sedláček P.</i> : EBV Quantification in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic	301	Books	268, 312, 339
Stem Cell Transplantation		The Most Eminent Personalities of the Prague Medical Faculty	
<i>Lindner J., Jansa P., Kunstýř J., Bláha J., Grus T., Mlejnský F., Heller S., Škvařilová M.,</i>		<i>Svobodný P.</i> : Heřman Šikl	340
<i>Ambrož D., Tošovský J., Aschermann M., Linhart A., Křivánek J., Vítková I.,</i>			
<i>Sřítěský M.</i> : Pulmonary Endarterectomy – The Surgical Treatment of Chronic	307		
Thromboembolic Pulmonary Hypertension			

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2006

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1152 Kč (1560 Sk), jednotlivé číslo 96 Kč (130 Sk).
Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.cz
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz
Registrační značka MK ČR E 77.

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

Rukopis předán do výroby dne 6. 2. 2005. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jejich užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu, Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

ÚVODNÍK

Úvaha o pokroku kardiologie jako vědecké disciplíny

Ošťádal B.

Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Fyziologický ústav AV ČR, Praha

Často se zapomíná, že věda měla a stále má tři funkce: První je poznání, druhou zvyšování vzdělání a třetí je využívání, aplikace nových vědeckých poznatků. Vzájemný vztah těchto tří charakteristických úkolů se v průběhu let významně změnil: Zatímco v 18. století vyzníval jednoznačně ve prospěch poznání – poměr bylo možno přibližně vyjádřit čísly 12:6:2, pak v minulém století byl již významně změněn ve prospěch druhých dvou (poměr 2:9:9) (1). V současnosti se tento trend zrychluje a poměr se výrazně mění ve prospěch vědy aplikované. Takovýto jednostranný vývoj by však rozhodně vědě jako takové nepomohl; vždyť poznání, tj. základní výzkum a jeho aplikace, tvoří nerozlučná dvojčata a jeden bez druhého nemůže existovat. Lékařské vědy jsou toho nejlepším důkazem.

Chtěl bych vás o tom přesvědčit na rozvoji disciplíny mně nejbližší, tj. kardiologie. Především je nutno konstatovat, že moderní kardiologie je vědní disciplínou, v níž spojení teorie s klinickou praxí není jen proklamovanou frází, ale nezpochybnitelným faktem: Představuje totiž téměř nepřetržitý řetězec poznatků od molekuly až k lůžku pacienta. Jakýkoliv pokus o přerušení této plynulé řady a dělení na teoretickou a klinickou kardiologii je z tohoto pohledu neúčelným artefaktem. Tím se kardiologie podstatně odlišuje od řady dalších medicínských disciplín, kde zmíněná kontinuita celosvětově dosud chybí. Tato integrace vznikala postupně a k jejímu plnému rozvoji dochází až v posledních desetiletích díky rychlému vývoji teoretických poznatků, metodických postupů, technického vybavení a klinických nároků.

Kardiologie dostala do vínku nelichotivou nálepku; vždýt více jak 50 % všech úmrtí v civilizovaných zemích padá na vrub onemocnění srdce a cév; celá jedna polovina z tohoto množství pak na vrub jediného onemocnění, ischemické choroby srdeční a její akutní formy, infarktu myokardu. Podle odhadů Světové zdravotnické organizace bude toto onemocnění hlavní příčinou smrti nejméně do roku 2020, tedy ještě 15 let. V České republice umírá na tuto chorobu neuvěřitelných 60 000 lidí ročně. Není proto pochyb, že společnou snahou kardiologů na celém světě je tento nepříznivý trend zvrátit. Daří se to?

Historie ischemické choroby srdeční je relativně krátká a je přesvědčivým důkazem rozvoje kardiologie jako vědecké disciplíny (2–4). Infarkt myokardu byl poprvé klinicky popsán v roce 1910, ale přesnější diagnózu umožnilo teprve zavedení EKG do klinické praxe ve 20. letech minulého století. Avšak jaká byla incidence tohoto onemocnění? Nestor české kardiologie, prof. F. Herles, publikoval v roce 1938 v ČLČ článek, ve kterém uvádí: ...“celkem jsme v uplynulém desetiletí vyšetřili 95 případů infarktu myokardu....do měsíce po vzniku infarktu zemřelo celkem 40 % a do roka 60 % pacientů.“ Ano, nepřehlédli jste se: za 10 let 95 případů, tj. průměrně 10 případů za rok. A jak vypadala léčba? Před rokem 1961 byli pacienti s infarktem myokardu, měli-li to štěstí

a dostali se do nemocnice, léčeni laskavou nevšímavostí: Po přijetí byli drženi na lůžku bez pohybu po dobu 5–6 týdnů. V roce 1962 přichází britský kardiolog D. G. Julian s koncepcí koronárních jednotek s léčbou arytmií, kardiopulmonální resuscitací a dobře trénovaným sesterským týmem; to překvapivě vedlo ke snížení časné nemocniční mortality o celou polovinu. Od roku 1963 se zavedením trombolýzy, kyseliny acetylosalicilové, invazivní kardiologie s angioplastikou věnčitých cév a kardiochirurgie s koronárními bypasy klesala nemocniční mortalita postupně až o 70 %. Moderní farmakologická léčba spolu s účinnou sekundární prevencí zvýšila dvouleté přežití pacientů po prodělaném infarktu za posledních 30 let téměř o 75 %.

Pokrok se netýká jen ischemické choroby srdeční. Zapomíná se na to, že do 50. let minulého století byl její významný rizikový faktor, hypertenze neboli vysoký krevní tlak, neléčitelnou chorobou, končící smrtí na mozkovou příhodu či srdeční nebo ledvinové selhání. Konkrétní příklad: Prezident Franklin Delano Roosevelt měl v průběhu Jaltské konference tlak 260/150, umírá před koncem druhé světové války, 12. 4. 1945, s tlakem 300/190 na mozkové krvácení. A nikdo z nás jistě nepochybuje, že prezident USA byl léčen všemi dostupnými metodami. O 15 let později, v 60. letech minulého století, přichází první účinná terapie a v současné době existuje velká baterie léků, takže se na tuto chorobu již neumírá (5).

Je zřejmé, že imponující pokrok v prognóze, diagnóze a terapii ischemické choroby srdeční a jejích rizikových faktorů by byl nemyšlitelný bez nejvýznamnějších úspěchů kardiologie 20. století. Patří k nim bezesporu EKG, lipidová teorie aterosklerózy, zavedení koronárních jednotek, echokardiografie, srdeční katetrizace a kardiochirurgie (6). Je přitom zapotřebí zdůraznit, že popsané úspěchy jsou výsledkem velmi úzké spolupráce teoretických a klinických kardiologů; to dokazuje, že tato kooperace má v kardiologii dlouholetou tradici a je hnacím motorem vědeckého pokroku.

S potěšením lze konstatovat, že na rozvoji kardiologie se svou troškou podílela i česká experimentální kardiologie. Její historie opisuje zcela neobvyklou křivku. Osobnost J. Ev. Purkyně způsobila, že tento obor již na samém začátku svých moderních dějin dosáhl dosud nepřekonaného vrcholu a Purkyně je bezkonkurenčně nejčastěji citovaným českým jménem ve světové kardiologii. Vývoj experimentální kardiologie po smrti velkého učenice rozhodně nebyl lineární. V době, kdy se zdálo, že zvedá hlavu, přišla 2. světová válka, její druhé nadějně probuzení nadlouho zabrzdlilo čtyřicet let izolace. I tak však česká experimentální kardiologie zanechala svou nezanedbatelnou stopu v kontextu světové kardiologie. Patří sem bezesporu především pražská škola vývojové a adaptační kardiologie a brněnská škola elektrofyziologická. Experimentální kardiologie se však nepěstovala jen v Praze a Brně; zapomenout nelze ani na hradecké kolegy a jejich práce o srdečních regulacích, plzeňské vývojové kardiologie a morfologickou školu olomouckou (7).

prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc.
142 20 Praha 4, Viděňská 1083
fax: +420 296 442 125, e-mail: ostadal@biomed.cas.cz

A jak se bude vyvíjet kardiologický výzkum v příštích deseti letech? Žijeme v éře molekulární medicíny a vliv základního výzkumu na klinickou praxi nebyl nikdy větší. Poslední úspěchy molekulární biologie a genetiky otevřely dveře podstatnému pokroku v mnoha lékařských oborech včetně kardiologie. To samozřejmě vyžaduje novou strategii budoucího kardiologického výzkumu. Velké množství dostupných genetických informací by mělo být využito pro integrativní kardiiovaskulární patofyziologii; deskriptivní přístup se bude postupně omezovat. Takový postup musí zahrnovat především vývojové a pohlavní rozdíly, které zvláště v oblasti ischemické choroby srdeční mají velký význam: Vždyť nezralý, vyvíjející se a ženský myokard jsou k nedostatku kyslíku podstatně odolnější. Je třeba si uvědomit, že klinicko-epidemiologické studie jednoznačně ukázaly, že ischemická choroba srdeční není již onemocněním páteho a vyšších decenií života, ale její vznik a důsledky mohou být zásadně ovlivněny rizikovými faktory, působícími v časných fázích vývoje; příkladem může být nezdravý způsob výživy, malá fyzická aktivita, vysoká hladina cholesterolu a samozřejmě i faktory genetické. Varovně jsou v tomto kontextu recentní údaje ze Spojených států amerických ukazující, že u dětí do 15 let se zvýšil počet kouřících o 36 %, významně klesla pohybová aktivita, příjem kalorií stoupl o 28 % a zvýšila se incidence diabetes mellitus II. stupně. Experimentální kardiiovaskulární výzkum nemůže být proto nadále omezen na samce nejistého věku, ale studie patogenetických mechanismů je třeba přesunout do časných stadií ontogenetického vývoje. Výzkum v oblasti ischemické choroby srdeční se soustředí na molekulární a buněčné mechanismy především ve čtyřech úzce navazujících oblastech: protekce (ochrana) myokardu, mechanismy srdeční smrti, tj. nekrózy a apoptózy, buněčné důsledky obnovení koronárního průtoku a konečně možnosti regenerace myokardu (8).

Závěrem musím, bohužel, konstatovat, že Hippokrates se mýlil, když tvrdil, že srdce nemůže onemocnět, protože by přestalo bít. Právě naopak: Srdce je velmi zranitelné a lze jen dou-

fat, že pacienti budou mít v příštím desetiletí z pokroku výzkumu chorob srdce a cév prospěch. Vždyť ideálem všech, kliniků i experimentátorů, kteří se na tomto výzkumu podílejí, je srdce zdravé a veselé.

Na příkladu kardiologie jsem se pokusil dokumentovat, že lékařská věda udělala v posledních letech neuvěřitelný pokrok, který významně změnil diagnostiku, terapii i prognózu závažných onemocnění. Nezbyvá než pográtulovat těm, kteří se na rozvoji vědy podílejí, a současně poděkovat těm, kteří si uvědomují, že kromě intelektuálních schopností potřebuje věda pro svůj rozvoj i dostatek hmotných prostředků.

LITERATURA

1. **Hulín, I., Růfus, M., Žucha I., Ďuriš, I.:** Kam kráča veda a kam kráča ľudstvo. *Revue ČLS J. E. Purkyně*, 2004, 1, s. 101-108.
2. **Braunwald, E.:** Cardiology: The past, the present and the future. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 42, s. 2031-2041.
3. **Staněk, V.:** Úspěchy a milníky v léčbě ischemické choroby srdeční. *Kapitoly z kardiologie*, 2002, 4, s. 3-11.
4. **Staněk, V.:** Globální pohled na historii a současnost výskytu kardiiovaskulárních chorob. *Kapitoly z kardiologie*, 2003, 5, s. 3-8.
5. **Widimský, J.:** 50 let historie léčby hypertenze. Praha, Triton, 2001, 159 s.
6. **Mehta, N. J., Khan, I. A.:** Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Tex. Heart Inst. J.*, 2002, 4, s. 164-171.
7. **Ošťádal, B., Bravený, P.:** Experimentální a vývojová kardiologie. In: Fejfar, Z. et al.: *Česká kardiologie a kardiologové*. Praha, Galén, 2001, 330 s.
8. **Ošťádal, B.:** Ischemické poškození a protekce myokardu – experimentální výzkum v příštích deseti letech. *Cor Vasa*, 2004, 46, s. 567-571.

Předneseno při příležitosti předání cen Nadačního fondu Paula Janssena za nejlepší vědecké práce ve Velké aule Karolina v listopadu 2005.

Neurokardiogenní synkopa

Neurokardiogenní (vazovagální) synkopa je nejběžnější, neurogeně podmíněnou skupinou synkop, charakterizovanou náhlým selháním funkce autonomního nervstva v podobě neschopnosti udržet potřebnou hodnotu systémoveho krevního tlaku a někdy i srdeční frekvence, což rezultuje v poruchu mozkové perfuze a bezvědomí. Podle uvedených patofyziologických mechanismů dělíme neurokardiogenní synkopy na typ vazodilatorický, respektive kardiioinhibiční. Konečně existuje třetí typ, typ smíšený. Synkopy obecně mohou být benigní anebo mohou být varovným momentem signalizující riziko náhlé smrti. I když příčina je benigní, pacient je ohrožen úrazem, navíc jsou opakované synkopy zdrojem úzkostných stavů a obav, čímž zhoršují kvalitu pacientova života. Směrnice evropských a amerických kardiologických společností jsou v oblasti vyšetřovacích postupů kolem synkop poměrně konzistentní. Základem vyšetření je anamnéza včetně detailní rodinné anamnézy a podrobného fyzikálního vyšetření s cílem vyloučit kardiiovaskulární nebo neurolo-

gické onemocnění. Je třeba zjistit frekvenci záchvatů, charakter prodromů a okolnosti, které záchvaty vyvolávají či které okolnosti jej provázejí. Je třeba vzít v úvahu situační synkopy (tussigenní, mikční, deglutinační či defekační). Doporučuje se provést 12 svodové EKG a pátrat po blokádách, poruchách srdečního rytmu, posoudit QT interval, přítomnost hypertrofie či ischemie myokardu. V případě nejistoty je třeba doplnit echokardiografické vyšetření a test na nakloněné rovině (head-up tilt test, HUT). HUT je jediná metoda zaměřená přímo na diagnostiku neurokardiogenní synkopy. Specificita vyšetření je 90%, senzitivita není známa, neboť chybí „zlatý standard“. Z dalších vyšetření přicházejí v úvahu smyčkové Holterovské systémy nebo implantabilní záznamové EKG systémy.

K léčebným opatřením: Je třeba edukovat pacienty a jejich blízké. Izometrický stah svalstva nohou a paží může potlačit synkopy vlivem aktivace muskuloskeletální pumpy, posilující žilní návrat. V rámci prevence lze doporučit vyšší příjem tekutin a solí. Doporučuje se například u dospělých osob vypít dopoledne 2 litry a další tekutinu v takovém množství, aby moč

zůstala světlá. Doporučuje se denní přísun 120 mmol Natria, což odpovídá 7 gramům kuchyňské soli. Z farmakoterapie nutno zmínit beta-blokátory, které se užívají již řadu let v této indikaci s cílem snížit aktivaci mechanoreceptorů levé komory, o nichž se soudí, že jsou odpovědné za supresi tonu sympatiku. Léčebné výsledky jsou však dle některých studií nepřesvědčivé. Dále se doporučuje fludrocortison, mineralokortikoid vyvolávající retenci natria a z vazokonstriktorů midodrin. Lze uvést i selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), neboť serotonin hraje roli v regulaci aktivity sympatického nervového systému, a existují i další možnosti medikace (transdermální skopolamin, ephedrin aj.)

Z nefarmakologických přístupů lze u refrakterních případů uvažovat o implantaci dvoukomorového kardiostimulátoru.

Literatura:

Grubb, B. P.: Neurocardiogenic Syncope. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 1004-1010.

O. Louthan

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Léčba chronického srdečního selhání – nedlužíme našim nemocným nic?

Bultas J.

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

SOUHRN

V málokteré oblasti léčby chronických onemocnění je možno pozorovat větší pokrok než u srdečního selhání. Až do konce osmdesátých let minulého století jsme nedovedli ovlivnit nepříznivý průběh choroby. Přitom chronické srdeční selhání je chorobou s prognózou závažnější než většina onkologických nemocných. Zatím jediným přístupem vedoucím ke snížení úmrtnosti je ovlivnění maladaptivně aktivovaných regulačních mechanismů – osy renin, angiotenzin, aldosteron a sympatoadrenálního systému. V posledním desetiletí jsme svědky velkého rozvoje nových farmakologických postupů cílených na srdeční selhání: Byla zavedena nová inotropika (např. levosimendan či pimobendan), je ověřován efekt antiarytmik (amiodaronu, dronedaronu a dalších), je testován účinek metabolicky aktivních léků (trimetazidinu, ranolazinu aj.), či se zkouší se nové postupy snižující retenci tekutin (aquaretika). Zdaleka však nelze říci, že tento etiopatogenetický přístup vedl ke snížení mortality či morbidity. Souběžně s vývojem nových možností zásahu přímo do patogeneze samotného srdečního selhání se rozvíjejí přístupy zaměřené na zhoršující momenty: protrombotický stav, vlastní aterogenezi či například na komplikující anémii.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, farmakoterapie, inotropika, β -blokátory, inhibitory ACE, blokátory aldosteronových receptorů.

SUMMARY

Bultas J.: Therapy of Patients with Heart Failure – Do we Owe Anything to Our Patients?

In hardly any other field of treatment of a chronic disease more evident progress can be seen than in the therapy of heart failure. Till the end of eighties of the previous century we were not able to influence the adverse development of the disease. With the critical prognosis, chronic heart disease represents more serious case than majority of tumours. In the meantime the only approach to decrease mortality has been modulation of the maladaptively activated regulatory mechanisms – the rennin, angiotensin, aldosteron axis and the sympatoadrenal system. During the previous decades we became witnesses of the development of new pharmacologic approaches aimed at the heart failure: New inotropics (e.g. levosimendan and pimobendan) have been introduced, effects of anti-arrhythmics (amiodaron, dronedaron and others) and metabolically active drugs (trimetazidine, ranolazine and others) has been tested as well as methods decreasing fluid retention (aquarretics) has been used. It is too early to conclude that such ethiopathogenetical approach can decrease mortality or morbidity. Along with the advance of new possibilities to interfere directly with the pathogenesis of the heart failure, approaches aimed at the treatment of deteriorating processes have been developing: prothrombotic state, atherogenesis or complications of anaemia.

Key words: chronic heart failure, pharmacotherapy, inotropics, beta-blockers, ACE inhibitors, aldosteron receptor blockers.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 249–258.

Jen málokteré oblasti kardiologie je věnována větší pozornost než chronickému srdečnímu selhání (CHSS). Příčinou vysoké a neustále stoupající prevalence CHSS v populaci je i velmi špatná prognóza nemocných. Při analýze výsledků megastudií u nemocných se středně pokročilým selháním se více než 50 % nedožilo pěti let. Bez nadsázky je tak možno říci, že prognóza nemocného se srdečním selháním je srovnatelná či dokonce těžší než prognóza nemocných s různými typy rakoviny.

V poslední době se objevilo mnoho léčebných postupů, nejen medikamentózních, ale i postupů postavených na elektroimpulzoterapii (biventrikulární stimulace s resynchronizací komor a implantace kardioverteru-defibrilátoru) či postupů instrumentálních a operačních (kardiomyoplastiky, nové přístupy k revaskularizaci či implantace podpůrných pump). Nadějně je i využití kmenových buněk k regenerační léčbě. Je však nad možnosti tohoto článku shr-

nout vše nové, proto je cílem probrat současný stav a zejména novinky ve farmakoterapeutickém přístupu a podívat se na oblasti, kde naše snahy zatím selhávají.

Cílem léčby chronického srdečního selhání je zlepšení kvality života i zlepšení prognózy. *Subjektivní potíže* je možné rozčlenit podle příčin do několika podskupin. Příмым důsledkem selhávání levé komory je vzestup plicního žilního tlaku s *plicní kongescí* a *hyposaturací* krve kyslíkem. Snížení poddajnosti plic při kongesci se projeví dušností. Hypoxémie spolu se sníženým minutovým výdejem vede k poruše prokrvení periferních orgánů a zapojení celé řady regulačních mechanismů (aktivaci sympatoadrenální, osy renin-angiotenzin-aldosteron, vyplavení protrombogenních a zánětlivých cytokinů či aktivaci kaspázové kaskády vedoucí k apoptóze).

Léčebná opatření ke zlepšení kvality života proto cílíme na *úpravu tkáňové perfuze* a na *snížení retence tekutin*. Zvýšení průtoků

jednotlivými orgány můžeme docílit zlepšením kontraktility pomocí inotropik, optimalizací srdeční frekvence, zlepšením energetického hospodářství myokardu pomocí metabolicky aktivních léků či snížením periferní rezistence navozením vazodilatace. Při *zamezení retence tekutin* a snížení plicního městnání se desítky let osvědčují diuretika, nově jsou vyvíjeny blokátory vazopresinových receptorů, tzv. „aquaretika“.

Zhoršení prognózy je dáno především maligními arytmiemi, další deteriorací srdce jako pumpy a tromboembolickými a aterosklerotickými komplikacemi. Etiopatogeneze vlastního srdečního selhání je nepříznivě ovlivňována zejména dlouhodobou *aktivací regulačních mechanismů* – sympatoadrenálního systému, osy RAA, cytokinů a regulačních či transkripčních faktorů. Komplexním mechanismem (sympatickou aktivací, ischemií, iontovou dysbalancí, dysfunkcí iontových kanálů či apoptotickým procesem) jsou navozeny *arytmie*, které jsou nejčastější příčinou úmrtí u CHSS.

Rozhodující zásahy ke zlepšení prognózy jsou cíleny k potlačení nežádoucí hyperaktivity regulačních mechanismů, k úpravě elektrické stability myokardu, k zamezení úbytku kontraktilních elementů nekrotickým či apoptotickým procesem a k ovlivnění aktivované hemostázy. Vzhledem k postupné hyperprodukcii fibrózních vláken v myokardu se osvědčilo podávání blokátorů aldosteronových receptorů, či se testují inhibitory metaloproteáz degradujících myokardiální matrix a přispívajících k nežádoucí přestavbě srdečních komor.

Řada léčebných postupů cílených na etiopatogenezi srdečního selhání se osvědčila, větší počet však selhal (obr. 1). Budeme-li léčit nemocného s CHSS, pak bychom se měli držet ověřených léčebných postupů. Vzhledem ke špatné prognóze nedostatečně léčených nemocných není mnoho prostoru na „terapeutické experimentování“.

HYPERAKTIVOVANÉ REGULAČNÍ MECHANIZMY – PERSPEKTIVNÍ CÍL LÉČBY

Chronická ischemie s deprivací makroergních fosfátů a hyperaktivity regulačních systémů vede k poruše poddajnosti levé komory, neboli k *diastolické dysfunkci*. Ta je výsledkem energetické deprivace i intersticiální fibrózy. Fibrotizující efekt je dán přímou stimulací myokardiálních aldosteronových receptorů. Souběžně s diastolickou dysfunkcí se rozvíjí *kontraktilní dysfunkce*. Ta je dána zánikem a degenerací myocytů, energetickou deprivací, působením cytokinů a dalšími vlivy. Věřící se, že progresivní *úbytek kontraktilních elementů* tak, jak jej vidíme u CHSS, je dán jejich nekrotizací a apoptózou myocytů. Tyto pochody jsou aktivovány hypoxií, tlakovým přetížením, oxidačním stresem, neúměrnou koncentrací kalcia v sarkoplazmě či nadměrnou stimulací sympatikem, angiotenzinem II či řadou cytokinů. *Energetická deprivace* vyplývá z případné ischemie, eventuálně může být prohloubena převedením metabolismu na energeticky méně výhodnou β -oxidaci mastných kyselin. Faktory, které zprvu mohou kompenzovat úbytek kontraktilních elementů, jsou *hypertrofie* a *hyperplazie myocytů*. Jsou navozeny volumovým a tlakovým přetížením, působením angiotenzinu II (AII) a řadou cytokinů (např. kardiostrofinem-1). Bohužel hypertrofie a zejména hyperplazie vede ke zvýšení nároků na prokrvení, což u ischemické choroby srdeční (ICHS) nebývá vždy splnitelné a následné prohloubení ischemie může vést k další progresi selhání.

Stejně vlivy, jsou-li vystupňovány, mohou navodit *apoptózu* a *nekrotizaci myocytů* s progresivní dilatací komor. Vedle ischemie se na aktivaci apoptózy podílí též stimulace adrenergických receptorů (α i β_1), receptorů pro AII (typ 1), oxidační stres, endotelin-1 a řada cytokinů, zejména Tumor Necrosis α (TNF α). Právě apoptóza bývá označována za hlavní příčinu *remodelace* srdečních komor. Remodelaci označujeme ztrátou optimálního uspořádání syntieci myocytů vedoucí k postupné dilataci komor.

Jak je patrné na vývoji a další progresi, CHSS má zcela zásadní úlohu *neurohumorální hyperaktivity*: sympatoadrenální aktivace, aktivace osy RAA, vyplavení endotelinu 1, vyplavení mitogenních a zánětlivých cytokinů či aktivace řady regulačních genů a transkripčních faktorů. Dlouhodobá hyperaktivace těchto systémů vede k progresi vlastního selhání, k navození arytmií a v konečném důsledku ke zhoršení prognózy nemocného.

Sympato-adrenální systém a význam jeho inhibice

Akutní sympatoadrenální aktivace přispívá k udržení cirkulace. Zvýšení srdeční frekvence a zvýšení kontraktility udržuje srdeční výdej, periferní vazokonstrikce udržuje dostatečný perifuzní tlak za podmínek náhlého ohrožení, například při zranění. Naopak chronická sympatoadrenální hyperaktivace má maladaptivní vliv – vede dříve či později ke zhroucení oběhu. Prohlubuje se ischemie (zvýšením kontraktility a srdeční frekvence), je navozena apoptóza a nekrotizace myocytů (vzestupem kalciových iontů v sarkoplazmě na toxické hodnoty), ze stejných příčin se objevuje proarytmický efekt, postupně se zhoršuje kontraktilita (ischemií a zánikem myocytů), dochází k retenci sodíku a vody (zhoršením perfuze ledvin), navodí se hyperkoagulační stav (aktivací trombocytů).

Nadměrnou aktivaci sympatiku můžeme inhibovat na různých úrovních: na úrovni kůry, mozkového kmene, přenosu na neuronu či na úrovni periferního receptoru. Prakticky jediným postupem, který je v léčbě CHSS využíván, je blokáda α či β receptorů: blokáda α i β receptorů *karvedilem* (Dilatrend, Atram aj.) či specifická blokáda receptorů β_1 , tzv. kardi selektivními β -blokátory.

Zavedení β -blokátorů do léčby srdečního selhání bylo překvapením: β -blokátory snižují kontraktilitu, a proto k jejich podání panovala zprvu nedůvěra. Při chronické léčbě však bylo doloženo, že β -blokátory naopak upravují funkci levé srdeční komory a zlepšují kvalitu života i prognózu nemocných. Riziko uplatnění kardiodepresivního efektu snížíme tím, že léčbu zahajujeme velmi malými dávkami léku, zpravidla desetinou dávky cílové.

Přesný mechanismus účinku β -blokátorů není do detailu jasný, jisté je však komplexní působení. U ICHS se uplatní *antiischemický efekt* vedoucí ke zlepšení myokardiální perfuze a snížení metabolických nároků. Význam má určitě *antiarytmické působení*, kdy β -blokátory zvyšují fibrilační práh a potlačují zejména komorové arytmie. Třetí a možná nejdůležitější efekt je *inhibice nežádoucích regulačních mechanismů*: nadměrné stimulace katecholaminy, angiotenzinem II i aldosteronem. Výsledkem je zlepšení kontraktility, zabránění remodelace levé komory a úprava elektronestability myokardu.

Podávání β -blokátorů u srdečního selhání je jedním z největších úspěchů ve farmakologii kardiovaskulárních onemocnění. V klinických studiích bylo sledováno více než 15 tisíc nemocných léčených lege artis inhibitory ACE, diuretiky a digoxinem, kterým byl randomizovanou formou podáván buď β -blokátor nebo placebo. Na těchto studiích lze dokumentovat nejen zlepšení kvality života, zvýšení tolerance zátěže a zlepšení funkce levé komory (měřeno vzestupem ejekční frakce či poklesem tlaků v zaklíněné plicnici), ale též snížení mortality. Při užití kardi selektivních β -blokátorů byl pozorován pokles úmrtnosti nemocných s mírným až pokročilým selháním (NYHA II-III) o 30–35 %. Je-li indikován karvedilol, je zlepšení prognózy v této skupině ještě větší.

Prvá mortalitní studie CIBIS II prověřovala efekt kardi selektivního *bisoprololu* (Concor aj.) u téměř třech tisíc nemocných se středně závažným srdečním selháním (limitujícím kritériem byla ejekční frakce maximálně 35 %). Během 15 měsíců léčby byl dokumentován pokles mortality o 34 %! Druhá byla studie MERIT-HF s *metoprololem* v retardované podobě (Betaloc Zok). Již po roce bylo pozorováno snížení celkové úmrtnosti, stejně jako ve studii CIBIS II, tj. 34 %. Ve studii BEST byl podáván ve stejném uspořádání nese-

lektivní *bucindolol*. Do této studie bylo zařazeno velké procento Afroameričanů. U nich β -blokátor nevedl ke snížení mortality, u nemocných indoevropské populace došlo ke snížení mortality o 18 %. Poslední studií, která byla provedena u nemocných po 70. roce věku, byla studie SENIORS. Testován byl efekt vazodilatačně působícího β -blokátoru *nebivololu* (Nebilet). Také v této podskupině nemocných byl pozorován přínos léčby, mortalita poklesla o 14 %.

Nejvýraznějšího snížení mortality u CHSS ze všech zatím testovaných léků bylo dosaženo s blokátorem receptorů $\alpha+\beta$, s *karvedilolem*. Karvedilol působí jako mírně selektivní β -blokátor (afinita k receptorům β_1 je asi 20x vyšší) s významnou vazodilatační složkou danou α -sympatolytickým účinkem. U nemocných se středně pokročilým srdečním selháním je nejvýznamnější US Carvedilol Trial (obr.2). V této studii poklesla celková mortalita o 65 % (náhlé úmrtí se snížilo o 55 % a úmrtí na progresi srdečního selhání kleslo o 79 %). Oproti předchozím studiím však tato nebyla zdaleka tak rozsáhlá a netrvala dostatečně dlouho. Porovnání účinku karvedilolu a retardovaného metoprololu přinesla studie COMET. Bohužel cílová dávka metoprololu byla jen 100 mg, tedy nikoli dávka optimální (ve studii MERIT-HF byla cílová dávka 200 mg). Pozorované zlepšení prognózy v karvedilolové větvi proti metoprololové o 17 % je proto nutno interpretovat i z tohoto pohledu. Karvedilol byl jako jediný testován u nemocných s nejpokročilejším srdečním selháním s ejection frakcí pod 25 % (studie COPERNICUS). Po roce léčby karvedilolem byl pozorován pokles celkové mortality o 35 %. Naopak studie CAPRICORN testovala převážně asymptomatické nemocné se sníženou funkcí levé komory v subakutní fázi infarktu myokardu. I v této studii byl pozorován pokles celkové úmrtnosti o 23 %.

Léčba β -blokátory i při svých přesvědčivých přednostech není zdaleka dostatečně využívána. Léčbu by měl zahajovat nejen kardiolog či internista, ale jistě i zkušenější praktický lékař. Jen je nutno zdůraznit, že při navedení nemocného na léčbu β -blokátory je nutno dodržet tyto zásady: Léčba by měla být započata pouze u stabilizovaného nemocného. Prvá dávka musí být nízká, tj. 1/8 dávky cílové, a při uspokojivé toleranci pozvolna po 2–3 týdnech dávku zvyšujeme. Vzhledem k tomu, že byl dokumentován vztah mezi dávkou a účinkem, tj. snížením mortality, měli bychom se snažit dosáhnout cílové dávky. Ta je u karvedilolu 2x25 mg, u metoprololu 200 mg, u bisoprololu 10 mg a u nebivololu 10 mg.

Kdy podat karvedilol a kdy selektivní β -blokátory? V případě, že má pacient dostatečný krevní tlak, je vhodné zvolit karvedilol, pokles zejména diastolického tlaku při blokádě receptorů α bývá významný. Naopak u nemocných se sklonem k hypotenzii či při hypotenzii v průběhu podávání karvedilolu je vhodnější léčba bisoprololem či metoprololem.

Proč je u nás léčba CHSS β -blokátory nedoceněna? Snad je to obava z β -blokátorů u srdečního selhání. Ve výše uvedených studiích naprostá většina nemocných dosáhla cílových dávek β -blokátoru. Počet pacientů, u kterých bylo nutno léčbu přerušit pro nežádoucí účinky, byl zpravidla vyšší v placebových větvích. Špatné snášenlivosti se tedy při lege artis vedené léčbě nemusíme obávat. Z řady studií je navíc zřejmé, že kardioselektivní β -blokátory jsou vhodné i u nemocných s bronchiální obstrukcí. Zdá se, že padá jedna z hlavních kontraindikací. Druhým mýtem, který padl, je pocit, že β -blokátory jsou méně vhodné u diabetiků. Naopak je ověřeno, že právě u diabetiků je přínos betalytické léčby největší!

Mluvíme-li o blokádě β -adrenergických receptorů, je nutno uvést, že ne vždy je tento přístup úspěšný. V indikaci léčby CHSS byl zkoušen též *moxonidin* (Cynt), centrálně působící vasodilatans s významným sympatikolytickým účinkem. Prudké zvýšení mortality vedlo k předčasněmu ukončení studie (MOXCON). Moxonidin či analogicky působící rilmenidin (Tenaxum) by proto neměly být u nemocných se srdečním podávány ani z jiné indikace!

Osa renin – angiotenzin – aldosteron a význam její inhibice

Podobně jako u sympatiku, má též akutní aktivace osy RAA příznivý efekt, zvýšení objemu cirkulující tekutiny a periferní vazokonstrikce udržuje srdeční výdej a perfuzní tlak (obr. 3). Stejně jako u sympatiku vede chronická hyperaktivace osy RAA k nadměrné retenci sodíku a vody, navozená apoptóza a nekróza myocytů, spolu s proliferací vaziva potencuje remodelaci komory se ztrátou kontraktility i poddajnosti.

K zajištění fyziologické rovnováhy u tak výkonného systému, jakým systém RAA bezesporu je, jsou souběžně aktivovány dva úzce spolupracující systémy. Oba mají velký význam též u srdečního selhání, neboť kompenzují vazokonstrikci a retenci sodíku a vody. Prvým je *kininový systém* (bradykinin) s vazodilatačním efektem a druhým je *systém vazodilatačních natriuretických peptidů* (ANP, BNP, CNP). Společnou vlastností těchto peptidů je vazodilatační a natriuretický efekt.

Výdej reninu je kontrolován sympatikem, proto β -blokátory systém výrazně tlumí. Na další etáži můžeme působit inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin I na aktivní angiotenzin II a degradujícího bradykinin, neboli *ACE-inhibitory*. Na téže úrovni zasahují i *inhibitory vazopeptidáz*. Ty však inhibují nejen ACE, ale blokují též méně specifické neutrální peptidázy, a tak zpomalují také degradaci vazodilatačních natriuretických peptidů. V periférii, přímo na receptorech pro angiotenzin II, působí *antagonisté receptorů AT₁*, neboli *sartany*. Tyto receptory zprostředkují většinu účinku angiotenzinu II (zprostředkují zejména zvýšení příjmu vody a snížení ztráty vody a sodíku, navození vazokonstrikce a inhibici fibrinolýzy). Obdobně *blokátory aldosteronových receptorů* působí v periférii a snižují negativní dopad hyperaktivace mineralokortikoidů.

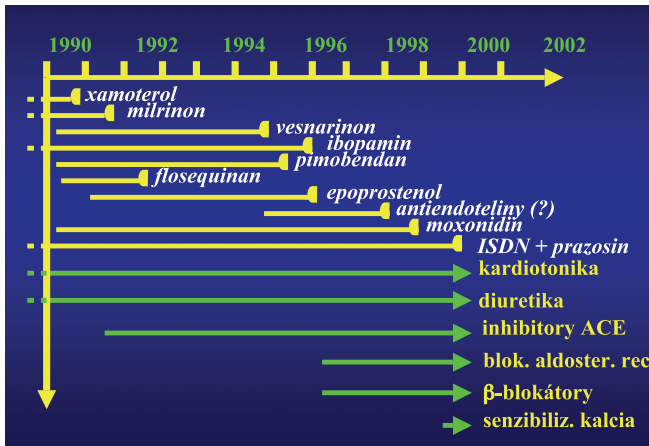
Inhibitory ACE

Tato skupina léků se v léčbě CHSS prosadila nejdříve. Na základě klinických studií na více než 7 tisících pacientů bylo dokumentováno zlepšení kvality života, zvýšení tolerance zátěže, zlepšení funkce levé komory a snížení úmrtnosti o 20–30 %. Výsledky jednotlivých studií (např. VHEFT-2, SOLVD, AIRE) jsou konzistentní a jsou obecně známy.

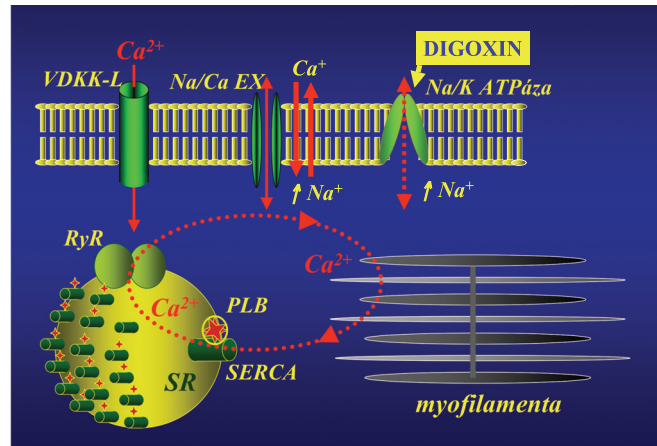
Mechanismus účinku inhibitorů ACE je komplexní: Klesá periferní cévní rezistence, dochází ke specifické dilataci vas efferens (klesá tak intraglomerulární tlak), snižuje se uvolňování aldosteronu a antidiuretického hormonu, což spolu s potlačením pocitu žízně snižuje retenci sodíku a vody, dále dochází ke stimulaci fibrinolýzy (zvýšením aktivity aktivátoru tkáňového plazminogenu) a v neposlední řadě klesá antimitogenní aktivita a je inhibována apoptóza.

Inhibitory ACE jsou indikovány u latentního i manifestního srdečního selhání, optimálně působí v kombinaci s β -blokátory. Zavádíme-li léčbu, pak je možno zahájit buď inhibitory ACE, či β -blokátory, není-li sklon k hypotenzii, pak je možno iniciovat léčbu oběma léky současně. V léčbě CHSS jsou inhibitory ACE účinné již od nízkých dávek, nicméně vyšší dávky jsou pravděpodobně mírně účinnější. Ve studii ATLAS byl zaznamenán pouze 8% rozdíl mortality při srovnání nízkých a vysokých dávek *lisinoprilu* (Dapril, Diroton aj.). U nemocných s latentní či manifestní insuficiencí levé komory by se měly podat co nejdříve, optimálně časně po překonaném infarktu. Přednost dáváme inhibitorům ACE s delší dobou účinku. Tolerance inhibitorů ACE bývá dobrá. Bohužel se však u asi 20 % nemocných setkáváme s dráždivým kašlem, který nás nutí u částí nemocných léčbu přerušit. Alternativou léčby jsou pak u těchto nemocných blokátory angiotenzinových receptorů, *sartany*.

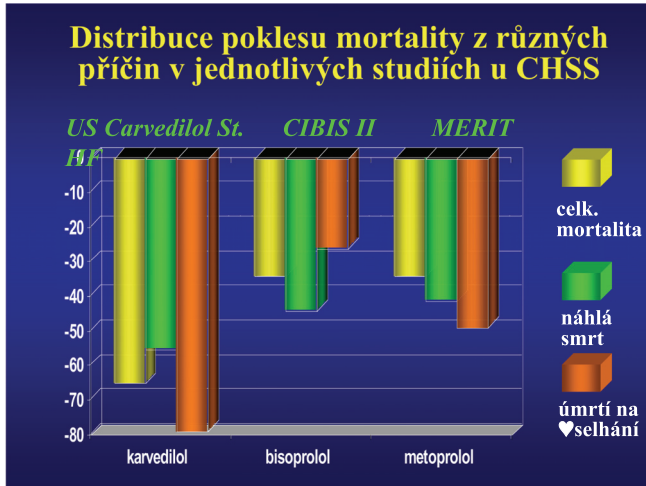
Zajímavá je otázka, zda jsou si v léčbě všechny inhibitory ACE rovny, neboli zda jsou všechny stejně účinné. Částečnou odpověď nám dává zajímavá retrospektivní analýza kohorty 7500 kanadských nemocných po infarktu myokardu, kteří byli dlouhodobě



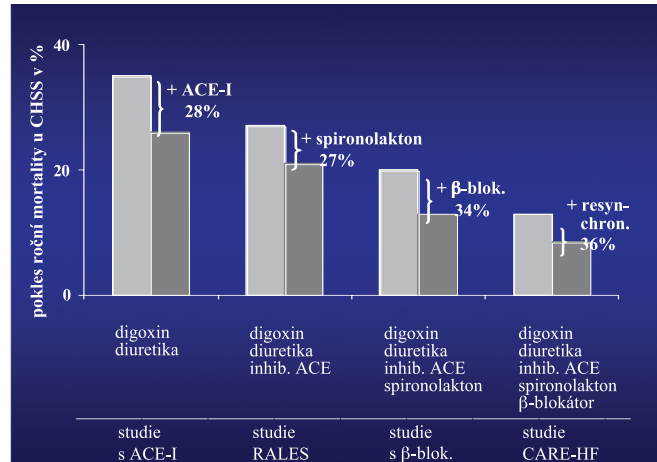
Obr. 1. Historie moderní farmakoterapie srdečního selhání. Je patrné, že velká řada navržených léčebných postupů se neosvědčila, byla-li jejich účinnost sledována v kontrolovaných studiích.



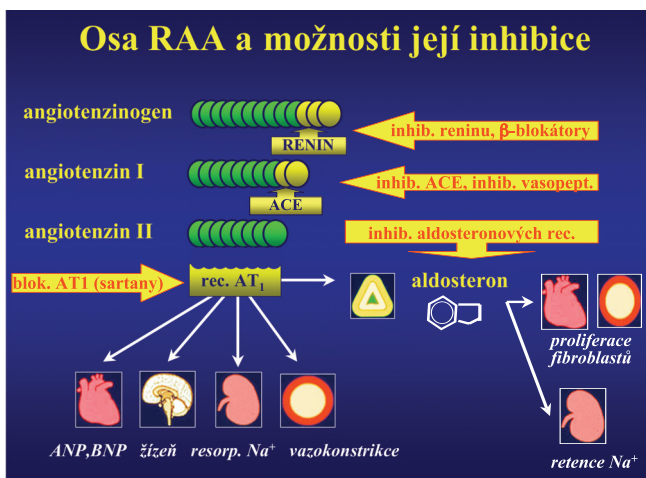
Obr. 4. Schéma sružení excite/kontrakce a efekt digoxinu. Primárním podnětem je uvolnění malého množství kalciových iontů do cytoplazmy aktivací voltáž-dependenčního kalciového kanálu typu L (VDKK-L). Druhotně je aktivován ryonidanový receptor (RyR) a ze zásobárny v sarkoplazmatickém retikulu (SR) je uvolněno větší množství kalcia, které v oblasti myofilamentu iniciuje kontrakci. Zpětné vychytání iontů kalcia je závislá na dobré souhře sarkoplazmatické ATPázy (SERCA) pumpující na konci systoly kalcium do zásobáren retikula a jejího regulačního proteinu fosfolambanu (PLB). Souběžně s tímto periodickým dějem je hladina sarkoplazmatického kalcia regulována Na/Ca pumpou (Na/Ca EX) směřující kalcium a natrium. Digoxin blokuje funkci Na/K ATPázy a zvýšením nabídky sodíkových iontů v sarkoplazmě dochází k intenzivnější výměně natria za kalcium v oblasti Na/Ca EX. Vyšší sarkoplazmatická koncentrace kalcia potence kontakti.



Obr. 2. Srovnání účinku karvedilolu, bisoprololu a metoprololu na pokles celkové úmrtnosti, úmrtí na náhlou smrt (arytmie) a na úmrtí pro terminální srdeční selhání



Obr. 5. Snížení mortality nemocných s CHSS kombinací různých léčebných postupů



Obr. 3. Schéma aktivace angiotenzinu, místa působení a možnosti léčebného zásahu

léčení různými inhibitory ACE (studie QUEBEC). Léčba ramiprilem (Tritace, Ramil aj.) a perindoprilem (Prestarium) byla spojena s významně nižší mortalitou než ostatními inhibitory ACE: lisinaprilem (Dapril aj.), enalaprilem (Enap aj.), quinaprilem (Accupro aj.), fosinoprilem (Monopril) či kaptoprilem (Tensiomin aj.). Mor-

talita při podávání kaptoprilu ve srovnání s ramiprilem byla o více než 70 % vyšší. Určitým omezením výsledků je skutečnost, že se nejednalo o randomizovanou studii, na druhé straně studie odrážá skutečné poměry v klinické praxi.

Antagonisté receptorů AT1 pro angiotenzin II (sartany)

Angiotenzin II (AII) stimuluje receptory AT₁ a AT₂. Receptory jsou AT₁ zodpovědný za téměř veškerý efekt AII (sekreci aldosteronu, vazokonstrikci a retenci sodíku). Receptory AT₂ mají snad jen mitogenní efekt. Z těchto důvodů mají antagonisté receptorů AT₁ v klinice rozhodující význam. Důvody k jejich podávání jsou dva. Prvým je výše zmíněná nesnášenlivost inhibitorů ACE. Druhým je skutečnost, že konverze AI na AII je zprostředkována vedle ACE též nespecifickými tkáňovými proteázami. Za patologických stavů význam tkáňových proteáz roste, např. při srdečním selhání až 30 %

AI je konvertováno touto cestou. Blokáda osy RAA pomocí blokátorů AT₁ je tedy z tohoto pohledu účinnější. Nevýhodou však je, že antagonisté AT₁ nezvyšují hladinu bradykininu, o což je výsledný klinický efekt ochuzen.

Léčba srdečního selhání antagonisty receptorů AT₁ skýtá mnoho nevyjasněných otázek. Neškodí proto stručně zmínit studie, na základě kterých byla tato léčba schválena. Prvou mortalitní studií byla studie VAL-HEFT. Do té bylo zařazeno 5000 nemocných léčených klasickou léčbou, naprostá většina (92 %) byla léčena též inhibitory ACE, asi třetina též β-blokátory. V aktivní větvi byl k zavedené léčbě přidán valsartan (Diovan), kontrolní skupina byla placebová. Při vyhodnocení studie bylo zjištěno, že mortalita byla v obou větvích stejná (19,7 % vs. 19,4 %), nutnost hospitalizace však výrazně klesla o 27,5 % u valsartanu. Zajímavější však byla analýza podskupin. Nemocní, kteří nebyli léčeni inhibitory ACE, profitovali z valsartanu významně, mortalita klesla o třetinu. Bohužel tato skupina byla malá, takže závěr nelze zevšeobecňovat. Na druhé straně v podskupině léčené valsartanem a β-blokátory stoupla mortalita o 63 %, počty nemocných však nebyly dostatečné, takže tyto nálezy nejsou obecně platné.

Rehabilitaci účinku sartanů přinesla studie CHARM s kandesartanem (Atacand). Ta probíhala ve třech paralelních větvích. Do první – „alternative“ větve byli zařazeni nemocní s nízkou ejekční frakcí (do 30 %) a s intolerancí inhibitorů ACE. Do druhé – „added“ větve zase nemocní s nízkou ejekční frakcí, ale jim byl přidán kandesartan ke stávající léčbě inhibitory ACE. Konečně třetí – „preserved“ větve testovala populaci se srdečním selháním a se zachovanou dobrou funkcí levé komory. Studie sledovala více než 7000 nemocných po dobu 2–3 let. Větev „alternative“ dokumentovala, že u nemocných netolerujících inhibitory ACE vede přidání kandesartanu k poklesu kardiovaskulární úmrtnosti o 17 %, výskyt kardiovaskulárních onemocnění poklesl ještě významněji. Byl-li přidán kandesartan ke stávající léčbě inhibitory ACE, u větve „added“ byl pokles kardiovaskulární mortality srovnatelný, tj. 15%. Podskupina pacientů léčených β-blokátory měla lepší prognózu při kombinaci s kandesartanem nežli při kombinaci β-blokátoru s placebem. Ve skupině „preserved“ nebyla ovlivněna mortalita, avšak klesl počet nemocných hospitalizovaných pro srdeční selhání. Snížení úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin se objevilo v této větvi teprve po adjustaci na přítomnost rizikových faktorů. Studie byla tedy jednoznačně neúspěšnější studií se sartany u srdečního selhání. Potvrdila oprávněnost léčby zejména jako alternativy za intolerované inhibitory ACE a ukázala, že kombinace s β-blokátory nemusí být nebezpečná. Zda jsou závěry studie specifické pro kandesartan, či je lze zevšeobecnit, nelze rozhodnout.

Shrme-li dosavadní zkušenosti, pak antagonisté receptorů AT₁ jsou alternativou léčby CHSS zejména v případech, kdy nejsou tolerovány inhibitory ACE. Minimálně kandesartan je bezpečný i při kombinaci s β-blokátory.

Blokátory aldosteronových receptorů

Aldosteron byl v poslední době mimo střed zájmu. Teprve objev, že vedle mineralokortikoidního efektu na resorpci natria a kalia je přítomen efekt stimulující proliferaci vaziva v myokardu, jej vynechal opět na výsluní. Vzhledem k tomu, že u selhávajícího myokardu dochází k progresivnímu nahrazování kontraktilních elementů vazivem, byla vznesena otázka, zda by zabránění vlivu aldosteronu nevedlo ke zlepšení stavu nemocných.

Ve studii RALES byl testován efekt blokátoru aldosteronových receptorů, spironolaktonu (Verospiron) na prognózu nemocných s velmi pokročilým CHSS. K zavedené léčbě byl přidán spironolakton či placebo. Zvolena byla dávka 25 mg, která nemá ještě diuretický efekt. Po roce a půl byl pozorován významný pokles mortality o 27 %. Obavy z hyperkalémie při

kombinaci spironolaktonu s inhibitorem ACE se ukázaly jako neopodstatněné, významnější hyperkalémie se objevila pouze u 0,5 % léčených. Z této studie vyplývá, že u nemocných s pokročilým CHSS má být „klasická“ léčba doplněna o nízkou dávku spironolaktonu. Bohužel spironolakton má v určitém procentu androgenní či estrogenní efekt, takže není vždy optimálně tolerován.

Proto byl vyvinut blokátor aldosteronových receptorů bez androgenního i estrogenního účinku eplerenon, který je daleko lépe snášen. Studie EPHEsus, provedená u téměř 7000 nemocných v subakutní fázi srdečního infarktu se selhávající levou komorou (ejekční frakce pod 40 %), ukázala, že přidání malé dávky eplerenonu již za 16 měsíců snížilo celkovou úmrtnost o 15 %. U nemocných s ejekční frakcí pod 30 % byl pozorován větší pokles mortality, srovnatelný se studií RALES. U stejně rizikových nemocných se ukázala být účinnost eplerenonu i spironolaktonu srovnatelná, eplerenon však byl lépe tolerován, jediným nežádoucím účinkem, který se objevil častěji než u placeba, byla hyperkalémie (5,5 % vs. 3,5 %). Eplerenon je v současné době registrován a jeho zavedení se očekává v roce 2006.

Blokátory aldosteronových receptorů se tak zařadily do základní skupiny léčby CHSS po bok β-blokátorů i inhibitorů ACE či sartanů. Rozhodně nejsou konkurenty obou skupin, naopak v kombinaci například s β-blokátory se účinek vzájemně potencuje (subanalýza studií). Též kombinace s léčbou inhibující tvorbu či efekt angiotenzinu je racionální. Bylo doloženo, že ani inhibitory, ani sartany neinhibují dostatečně sekreci aldosteronu. Brzy po zavedení léčby se krátkodobý efekt na aldosteron vymaní a objevuje se escape fenomén s plným obnovením sekrece mineralokortikoidů. Jediným dostupným způsobem léčby tak zůstává podání receptorových antagonistů.

Inhibitory vazopeptidáz

Novou skupinou farmak jsou inhibitory vazopeptidáz. Vedle vysoce účinné inhibice konverze AI na AII a blokády degradace BK, inhibují též degradaci natriuretických vazodilatačních peptidů (ANF, BNP, CNP a adrenomedulinu). V jedné molekule tak kombinují účinek inhibitoru ACE a diuretika. Tato skupina se zatím k léčbě CHSS neporosadila, omapatrilat byl ve studii OVERTURE hůře tolerován. Nicméně vývoj v této skupině pokračuje (např. klinickým zkoušením sampatrilatu a gemopatrilatu).

Natriuretické peptidy v léčbě srdečního selhání

Natriuretické peptidy (ANP, BNP, CNP či adrenomedulin) jsou, spolu s kininovým systémem, fyziologickým protipólem osy renin, angiotenzin a aldosteron. Jsou uvolňovány zejména při dilataci srdečních předsíní a komor (tlakové či volumové přetížení) a svým diuretickým a vazodilatačním působením mitigují dopad srdečního selhání na celkovou hemodynamiku. U srdečního selhání je využíván natriuretický peptid typu B jak k diagnostice, tak k léčbě. Humánní BNP (Nesiritid) získaný rekombinantní technikou je v řadě zemí podáván u akutní levostrané dekompenzace, k léčbě chronického selhání však užíván není.

Hledání nových možností ovlivnění regulačních mechanismů

Již řadu let můžeme pozorovat zatím neúspěšnou snahu zavést do léčby CHSS antagonisty endotelinu. Z čistě fyziologického hlediska by tento zásah měl být přínosný. Stimulace endotelinových receptorů typu A (ET_A) vede k výrazné vazokonstrikci a ke zvýšení aktivity sympatiku i systému renin-angiotenzin-aldosteron. Naopak stimulace receptorů typu B (ET_B) má, díky uvolnění oxidu dusnatého a prostacyklinu, efekt vazodilatační. Blokáda obou typů receptoru neselektivním bosentanem se neosvědčila.

Tab. 1. Léky s pozitivně inotropním účinkem

<p><i>a) zvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – kardiotonika digitalizového typu (digoxin) – β-sympatomimetika (dopamin, dobutamin, denopramin) – inhibitory fosfodiesterázy III (amrinon, milrinon, enoximon) <p><i>b) nezvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – senzibilizátory kalcia (levosimendan, pomobendan)
--

Selektivní antagonist receptorů ET_A měl sice lepší výsledky, ale ve studii EARTH nevedlo podávání k prevenci remodelace levé komory a významnému zlepšení klinického stavu. V současnosti jsou zprávy o testování selektivních antagonistů u akutního srdečního selhání.

Druhou oblastí, kde se výrazně pátrá o účinku v léčbě srdečního selhání, jsou blokátory proinflamačních a mitogenních působků – *anticytokiny*. Nejvíce pozornosti budil cytokin – TNFα, u kterého bylo prokázáno, že jeho hladina dobře koreluje s nepříznivou prognózou. Bohužel, ani zde nebylo dosaženo příznivých výsledků. Podávání ani jednoho z blokátorů TNFα (etanerceptu či infliximabu) nevedlo ke zlepšení funkce levé komory.

Konečně poslední nadějí jsou *inhibitory kaspázové kaskády*. Víme, že aktivace apoptózy působením kaspázových enzymů se u CHSS uplatňuje. Řada experimentálních prací ukazuje, že inhibice kaspáz v modelu post-ischemického poškození myokardu vedla k prevenci zániku kardiomyocytů. O přechodu do fáze klinického testování zatím není zpráv.

PROBLEMATIKA LÉČBY CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ INOTROPIKY

Je-li jednou z nejčastějších příčin srdečního selhání pokles kontraktility myokardu, pak se nabízí jednoduché řešení problému: kontraktilitu zvýšit. Skutečnost je však daleko složitější a nenabízí tak přímočaré řešení. Lákavá představa, že zvýšení srdeční kontraktility vyřeší problém, logicky selhala, obdobně jako problém starého koně, který neutáhne náklad, nevyřešíme bičem, ale kvalitní píčí a odlehčením nákladu.

Tradiční postupy dosahovaly pozitivně inotropního efektu zvýšením sarkoplazmatické koncentrace kalcia. Bohužel, každé zvýšení koncentrace kalcia vede k elektrické nestabilitě myokardu s rizikem arytmií a k negativnímu působení kalcia na úrovni buňky (riziko nekrózy a apoptózy buněk). Nová inotropika zvyšují kontraktilitu jiným mechanismem. Nezvyšují koncentraci sarkoplazmatického kalcia a jejich užití proto není spojeno s proarytmickým působením. Rozdělení této skupiny léků je logicky postaveno na vztahu ke kalcii (tab. 1).

Inotropika zvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia

Kardiotonika digitalizového typu

Primárním účinkem *digoxinu* (Digoxin) je inhibice sodíko-draslíkovy adenosinové trifosfatázy (Na⁺K⁺ ATPázy), membránového enzymu katalyzujícího hydrolyzu makroergního ATP a umožňujícího přechod sodíkových iontů vně sarkoplazmy a draslíkových iontů dovnitř. Inhibice této „sodíkové pumpy“ vede k nitrobuňčně

akumulaci natria. V myokardu je tak druhotně inhibována sodíko-vápníková pumpa, která za fyziologického stavu směřuje natrium (putuje dovnitř) za kalcium (putující ven). Zpomalení odčerpávání iontů vápníku vede k jejich akumulaci v sarkoplazmě a ke zvýšení kontraktility (obr. 4). Blokáda Na⁺K⁺ ATPázy v aferentních vagových vláknech potencuje vagovou aktivitu a naopak tlumí aktivitu sympatiku. V ledvinách pak snižuje tubulární reabsorpci sodíku (diuretický efekt), a tak tlumí též sekreci reninu (neurohumorální efekt).

Digoxin má velké interindividuální rozdíly ve farmakokinetice. Je totiž vylučován v játrech a ve střevě pomocí glykoproteinu P (P-gp), obecného transportního systému k eliminaci léků a jiných xenobiotik. U tohoto glykoproteinu je známa řada polymorfizmů. Fenotyp TT, který je přítomen u čtvrtiny populace, je provázen výrazně sníženou aktivitou této efluxní pumpy a je tak spojen s dvoj- až trojnásobným zvýšením hladiny digoxinu proti genotypům CC a CT, které jsou u zbytku populace. Tyto hodnoty mohou být toxické a vést k závažným arytmiím.

Klinický účinek na zlepšení tolerance zátěže a na zlepšení kvality života byl ověřen v řadě studií. Za zmínku stojí studie RADIANCE a PROVED, které jasně dokumentovaly zhoršení hemodynamických parametrů i nárůst hospitalizací pro srdeční selhání po vysazení kardiotonika.

Dlouho nebylo zřejmé, zda proarytmický efekt digoxinu není spojen se zvýšením mortality. Ve studii DIG, kdy byla sledována prognóza nemocných léčených 0,25 mg digoxinu, byl pozorován asi 15% pokles úmrtí na srdeční selhání, který však byl kompenzován stejným vzestupem úmrtí na náhlou, arytmiickou smrt. Tedy změnil se mechanismus smrti a ubylo hospitalizací pro srdeční selhání. Méně známé jsou závěry podskupinové analýzy této studie, které ukazují, že riziko úmrtí se výrazně zvýšilo s vzestupem plazmatické koncentrace digoxinu nad 1 ng/ml. Naopak, byla-li hladina u sledovaných mužů mezi 0,5 až 0,8 ng/ml, mortalita významně, tj. asi o 20 %, poklesla. Je pravděpodobné, že ono zvýšení plazmatických koncentrací bylo v souvislosti s inaktivitou transportního systému P-gp.

Podle současných doporučení má digoxin v léčbě srdečního selhání místo u symptomatických nemocných se srdečním selháním a u nemocných s fibrilací síní ke kontrole frekvence komorové odpovědi. Vzhledem k polymorfizmu vylučování digoxinu a úzkému terapeutickému oknu je nutné s odstupem několika týdnů po zavedení léčby zkontrolovat plazmatickou hladinu digoxinu. Tu je potřeba nastavit v rozmezí 0,5–0,8 ng/ml. K této hladině zpravidla dostačuje dávka 0,125–0,25 mg denně, při inaktivitě glykoproteinu P pak dávka poloviční. Další kontroly hladiny v průběhu léčby nejsou zpravidla nutné, pouze při komedikaci inhibitory P-gp, jakými jsou *verapamil* (Isoptin, Verogalid aj.), *diltiazem* (Blokalcin aj.) nebo *amiodaron* (Cordarone, Amikordin aj.) buď dávku digoxinu rovnou redukuje, nebo hladinu přeměříme.

β-sympatomimetika

Podkladem účinku β-sympatomimetik je stimulace a synchronizace uvolnění ionizovaného kalcia z mobilních zásob v sarkoplazmatickém retikulu. Zvýšením koncentrace kalcia je potencována kontrakce. Daní je však zvýšení dráždivosti.

Perorálně účinná sympatomimetika sice vedla k mírnému zlepšení hemodynamických parametrů, nicméně za cenu významného zhoršení prognózy. Příkladem je *xamoterol*, selektivní adrenergní β₁ agonista. Pro vzestup mortality ve studii Severe Heart Failure Study bylo jeho užívání zastaveno. Obdobně se neosvědčil *ibopamin*. Jediným perorálním β-mimetikem, které je v současné době klinicky testováno, je *denopamin*. V preklinických testech snížil mortalitu na zvířecích modelech.

V současné době jsou krátkodobě užívána pouze parenterálně

podávaná β -sympatomimetika: *dopamin* (Tensamin aj.), *dobutamin* (Dobuject, Dobutrex aj.) a *noradrenalin*, která však za sebou nemá žádná data stran ovlivnění mortality. Zlepšení hemodynamiky je však jednoznačné, takže u akutního selhání levé komory patří ke zlatému standardu. V posledních letech mají sympatomimetika velkou konkurenci v kalciových senzibilizátorech, které se ukazují být v některých ohledech, zejména při souběžné léčbě β -blokátory, účinnější.

Inhibitory fosfodiesterázy III

Skupina inhibitorů fosfodiesterázy III, zavedená k léčbě srdečního selhání před lety, nesplnila očekávání. Proto se tato skupina užívá dnes jen v kriticky nemocných k překlenutí doby do transplantace srdce.

Princip účinku tkví ve zvýšení nabídky cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) inhibicí jeho hydrolýzy fosfodiesterázou III. Vzestup nabídky cAMP zvýší (cestou aktivace fosfokinázy A) sarkoplazmatickou koncentraci kalcia a zvýší kontraktilitu myokardu. V periférii pak navodí vazodilataci. Výsledkem je zvýšení srdečního výdeje. Vedle zvýšení kontraktility se bohužel objevil též arytmogenní efekt vedoucí ke zvýšení mortality. Dlouhodobá perorální léčba *vesnarinonem* (studie VeST), *milrinonem* (studie PROMISE), *enoximonu* (studie EMT) vede k nárůstu mortality díky častému výskytu závažných arytmií. U nás zřídka užívaný *amrinon* (Wincoram) nemá k dispozici žádná prognostická data. Poslední zpráva hovoří o prověřování efektu kombinace inhibitorů fosfodiesterázy III s β -blokátory, které snižují arytmogenní potenciál.

Inotropika nezvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia

Kalciové senzibilizátory

Positivně inotropní účinek mají též léky ze skupiny *kalciových senzibilizátorů* (calcium sensitizers). Jedná se o velmi perspektivní skupinu, neboť nedochází ke zvýšení nabídky kalcia, ale zvyšuje se citlivost regulačních proteinů vazby aktinu a myosinu ke kalcium. Primárním dějem v procesu vlastní kontrakce je vytvoření komplexu iontu vápníku s troponinem C (TnC).

Jediným kalciovým senzibilizátorem užívaným v Evropě i u nás k léčbě akutního srdečního selhání či chronického, akutně dekompenzovaného selhání je *levosimendan* (Simdax). Vazbou na TnC významně stabilizuje komplex Ca^{2+} :TnC a patří tak do skupiny senzibilizátorů I. třídy. Tímto mechanismem je vysvětlován inotropní efekt. Mírný účinek inhibitoru fosfodiesterázy III vede k tomu, že díky zvýšené nabídce cAMP má *levosimendan* též pozitivní lusitropní efekt (zlepšuje poddajnost a diastolickou funkci levé komory). Konečně vazodilatační účinek je zprostředkován aktivací kaliového kanálu (K_{ATP}) v hladké svalovině cévních stěn.

Klinický efekt je u *levosimendanu* dobře dokumentován. Tradičně byl *levosimendan* porovnáván s placebem (samozřejmě na pozadí lege artis léčby). Metaanalýza studií RUSSLAN, CASINO a REVIVE u nemocných s akutním selháním či s dekompenzací chronického selhání ukázala trend ke snížení mortality, zkrácení doby léčby akutního stavu a ke zvýšení počtu komorových i síňových arytmií v *levosimendanové* větvi. V obdobně navržených studiích LIDO, CASINO a SURVIVE byl porovnáván efekt *levosimendanu* s klasickou léčbou *dobutaminem*. Metaanalýza efektu u 1730 nemocných ukázala významné snížení mortality v *levosimendanové* větvi po měsíci od akutního stavu. Druhým kalciovým senzibilizátorem uvolněným pro klinické užití (tentokrát v Japonsku) je *pimobendan*. Vzhledem k perspektivnosti celé skupiny není divu, že vývoj v této oblasti se rychle vyvíjí. Vyvíjejí se specifičtější senzibilizátory či molekuly s vícečetným účinkem.

Perspektivy ve vývoji inotropik

Kontrakce a relaxace je závislá na periodickém kolísání nabídky kalcia v sarkoplazmě. Uvolnění kalcia ze zásob sarkoplazmatického retikula kontrolováno aktivací kalciového receptoru typu L v buněčné membráně a ryanidanového receptoru v retikulu. Zpětné vychytání iontů kalcia je závislá na dobré souhře sarkoplazmatické ATPázy (SERCA) pumpující na konci systoly kalcium do zásobáren retikula a jejího regulačního proteinu fosfolambanu (obr. 4). U CHSS má SERCA jen cca 40 % fyziologické aktivity. Tak dochází k zahlcení buňky kardiomyocytu kalcium během diastoly (se zhoršením poddajnosti) a nízkému vzestupu kalcia na začátku systoly (s poklesem kontraktility). Látky schopné upravit fyziologické kolísání kalcia během srdeční revoluce budou pravděpodobně velmi perspektivní skupinou inotropik. Pozornost se soustředí jak na fosfolamban, tak na vlastní pumpu, kalciovou sarkoplazmatickou ATPázu. Velmi zajímavá je skutečnost, že inhibitor ACE *perindopril* brání útlumu aktivity SERCA u srdečního selhání v klasickém modelu kardiomyopatie u křečka. Zda se jedná o efekt třídy inhibitorů ACE, není známo.

OSVĚDČÍ SE V LÉČBĚ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ METABOLICKY AKTIVNÍ LÉKY?

U srdečního selhání na podkladě ICHS je jedním z důležitých etiopatogenetických momentů deprivace energie, konkrétně makroergních fosfátů (ATP a kreatinfosfátu). Za fyziologických podmínek je hlavním zdrojem ATP řízená oxidace dvouhlíkového řetězce v Krebsově cyklu v mitochondriích. Hlavním zdrojem tohoto meziprojektu vstupujícího do cyklu jako acetyl-koenzym A je β -oxidace mastných kyselin. Pouze necelá třetina energie je hrazena energeticky výhodnější glykolýzou. Výhodnější proto, že ve fázi anaerobní glykolýzy vzniká část (asi 15 %) makroergních fosfátů bez potřeby vstupu kyslíku. Je-li dostatečná nabídka acetyl-CoA z β -oxidace mastných kyselin, je glykolýza utlumena. Tak je tomu právě u srdečního selhání. Větší energetický zisk na jednotku kyslíku je výhodný zejména u myokardiální ischémie. Útlum utlizec mastných kyselin a stimulace glykolýzy je jednou z perspektivních cest zlepšení energetického metabolismu selhávajícího myokardu. Inhibice β -oxidace mastných kyselin je klinicky dostupná. *Trimetazidin* (Preductal) zablokuje klíčový enzym této spirály 3-ketoacyl-CoA thiolázu. Výsledky několika klinických studií zatím bohužel nebyly konkluzivní, užití zatím nelze doporučit. S *ranolazinem*, inhibujícím β -oxidaci na jiném stupni, probíhá rozsáhlejší klinická studie u nemocných s chronickým selháním. Výsledky se očekávají za několik let.

SNÍŽENÍ RETENCE VODY A IONTŮ – EFEKT DIURETIK A AQUARETIK

Diuretika

Léčbu dušného nemocného nebo nemocného s anasarkou při srdečním selháním si nedovedeme představit bez *diuretik*. Také srdeční glykosidy vděčí svému zavedení do léčebného arzenálu před více než dvěma stoletími svým mírným diuretickým a natriuretickým účinkům.

Největší diuretický a natriuretický potenciál mají diuretika působící v ascendentním raménku Henleho kličky, tedy *diuretika kličková*: *furosemid* (Furon, Furorese aj.), *torasemid* (Diuver, Trifas), *kyselina etakrynová* či *bumetanid*. Diuretika působící v distálním tubulu ledvin, neboli *diuretika distálního tubulu*, reprezentují *thiazidy*, např. *hydrochlorothiazid* (Hydrochlorothiazid), *chlorthalidon* (Urandil), diuretika s vazodilatačním efektem: *indapamid* (Indap,

Tertensif), *metipamid a kalium-šetřící diuretika: amilorid* (Amiclaran), *spironolakton* (Verospiron), *eplerenon a triamteren*.

Mechanismus účinku diuretik (s výjimkou blokátorů aldosteronových receptorů) tkví v inhibici specifických proteinů transportujících ionty v tubulárním systému ledvin. Primárním účinkem je tedy útlum zpětné resorpce sodíku sledovaný druhotně snížením zpětné resorpce vody. *Klíčková diuretika* inhibují specifický $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransport v Henleho klíče. Diuretika distálního tubulu inhibují Na^+/Cl^- kotransport. Triamteren a amilorid blokují natriový kanál ve sběrném kanálku.

V řadě krátkodobých studií byl dokumentován význam diuretik na úpravu plicního měštnání a periferních otoků s odpovídajícím zlepšením kvality života. Bohužel, podávání diuretik vede k aktivaci jak systému renin, angiotenzin, aldosteron a sympatiku, tak k inhibici aktivity natriuretických vazodilatačních hormonů. Proto je tak žádoucí kombinace diuretik s β -blokátory a inhibitory ACE. Klinicky významný je vznik relativní rezistence na diuretika. V pozadí za ní může stát špatná biologická dostupnost furosemidu při měštnání ve splachnické oblasti, nadměrná aktivace reninu a angiotenzinu, podávání nesteroidních antirevmatik či renální selhání. Obnovení funkce můžeme dosáhnout parenterální aplikací diuretika, současným podáváním inhibitorů ACE, vysazením analgetik či kombinací klíčkových diuretik s thiazidy. Právě tato kombinace je u rezistentních otoků neprávem opomíjena. V klinické studii vedlo přidání 50 mg hydrochlorothiazidu ke stávající léčbě 250 mg furosemidu k téměř zdvojnásobení diurézy.

Jak je to s dopadem na prognózu nemocných? Pro celou skupinu diuretik, s výjimkou blokátorů aldosteronových receptorů spironolaktonu a eplerenonu, nejsou k dispozici žádné studie sledující ovlivnění prognózy. Spironolakton a eplerenon sice zlepšily prognózu, ale v dávkách nižších, než jsou potřebné k navození diuretického efektu. Nemáme-li k dispozici mortalitní studii cílenou speciálně na diuretika, jak vypadá podskupinová analýza velkých studií u nemocných s CHSS? Takové údaje jsou k dispozici. Retrospektivní analýza studie SOLVD ukazuje, že podávání klíčkových či thiazidových diuretik bylo spojeno s významným, o třetinu vyšším výskytem náhlé smrti (arytmická smrt). Byla-li však podávána tato diuretika v kombinaci s kalium-šetřícími diuretiky, toto riziko bylo eliminováno. U studie TORIC s moderním klíčkovým diuretikem torasemidem byl pozorován o polovinu nižší výskyt úmrtí proti léčbě furosemidem (2,2 % vs. 4,5 %), při spekulacích o vysvětlení se uvažuje o významu nižšího výskytu hypokalémie při léčbě torasemidem. Analýza studie TORIC však je zatížena chybou malých čísel, takže závěry nutno dále ověřit.

Aquaretika

Označujeme-li klasická diuretika působící primárně na reabsorpci iontů termínem *saluretika*, pak novou skupinu látek inhibujících přímo reabsorpci vody ve sběrném kanálku ledvin nazýváme *aquaretika*. Tato skupina léků působí blokadou účinku adiuretického hormonu *arginin vazopresinu*. Vazopresin stimuluje receptorů V_2 kontroluje permeabilitu sběrného kanálku pro vodu a navíc stimuluje $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransport v Henleho klíče. Stimulace receptorů V_1 navodí v cévách vazokonstrikci a v srdci hypertrofii myofibril. U srdečního selhání je hladina vazopresinu vysoká díky nízkému efektivnímu objemu cirkulující krve a nízkému krevnímu tlaku.

Aquaretika navodí vodní diurézu a ponechávají v těle elektrolyty, osmolarita tak zvolna stoupá. Tato vlastnost je velmi vítána u nemocných s hyponatrémií a s retencí tekutin. Úprava homeostázy je za těchto podmínek důležitá, neboť hyponatrémie významně zhoršuje prognózu nemocných se srdečním selháním. Nejdále v klinických studiích je perorálně účinný selektivní inhi-

bitor V_2 receptorů – *tolvaptan*. U nemocných s CHSS byl srovnáván s furosemidem či byl k tomuto diuretiku přidáván. Efekt byl výhodný zejména u nemocných s hyponatrémií. U dlouhodobé léčby tolvaptanem však byl pozorován vzestup hladiny vazopresinu a uvažuje se o potenciálním nebezpečí potenciace hypertrofie myokardu a vazokonstrikce stimulací receptorů V_1 . Z těchto důvodů byly vyvinuty duální blokátory receptorů V_1 i V_2 , které vedle navození vodní diurézy mají další vlastnost: pokles systémové a plicní rezistence. Příkladem této podskupiny je parenterálně účinný *conivaptan*, který je v časně fázi klinického zkoušení.

ANTIARYTMIKA NEBO ELEKTROIMPULZOTERAPIE?

Nemocní se srdečním selháním umírají především na poruchy srdečního rytmu. Proto prevence arytmií hraje klíčovou roli v péči o nemocné. Z antiarytmik mají pouze β -blokátory dokumentován příznivý vliv na prognózu, nedá se však rozlišit, do jaké míry se podílí vlastní vliv na zvýšení fibrilačního prahu. Druhým antiarytmikem, jehož užití je možno vážít, je *amiodaron* (Cordaron, Amiokordin aj.). V současné době je považováno za výhodné indikovat amiodaron u nemocných resuscitovaných po epizodě fibrilace komor, při závažných arytmiích provázejících jednostrannou insuficienci či s paroxysmy fibrilace síní, optimální dávka je 200 mg denně.

Role amiodaronu byla opakovaně prověřována v prevenci náhlé smrti u nemocných s CHSS. V nezaslepené studii GESICA u vysokorizikové populace se srdečním selháním bylo pozorováno snížení mortality téměř o 30 %. U populace s nižším rizikem však jiné studie (HF-STAT, EMIAT) efekt nepotvrzují. Zajímavé je, že při metaanalýze klinických studií (EMIAT, CAMIAT) se ukázala výhodnost kombinace amiodaronu s β -blokátory. Dopad na zlepšení prognózy při kombinaci byl ve srovnání jednotlivých léků podávaných odděleně více než dvojnásobný. Byl-li ve výše zmíněných studiích sledován dopad léčby amiodaronem na výskyt náhlé arytmiické smrti, pak pokles tohoto ukazatele byl dramatický (asi o 35 %).

Tyto nálezy však zcela popírá recentní studie SCD-HeFT, která vyhovuje náročným kritériím na klinické hodnocení a její závěry je nutno brát vážněji. Do studie bylo zařazeno více než dva a půl tisíce nemocných s pokročilým srdečním selháním (medián ejekční frakce byl 25 %) léčených lege artis léčbou. Probandi byli randomizováni do tří větví: placebové, amiodaronové a větve, kde byl implantován kardioverter-defibrilátor (ICD). Během téměř čtyř let sledování nebyl pozorován rozdíl v mortalitě při podávání amiodaronu či placebo, pouze u nemocných s implantovaným ICD klesla mortalita o relativních 23 %.

Výsledky studie ukazují, kudy spěje současný trend prevence maligních arytmií. Z přehledu uvedených studií je patrné, že až na β -blokátory je efekt antiarytmik v profylaxi život ohrožujících arytmií dubiózní. Antiarytmika I. třídy jsou dokonce pro negativní zkušenosti kontraindikována. Hledala se výhodnější alternativní cesta, tou je elektro-impulzoterapie, konkrétně užití *implantabilních kardioverterů-defibrilátorů* či kombinace ICD a *biventrikulární stimulací komor* (resynchronizací). Řada starších studií dokumentovala výhodnost ICD. Tento postup je vysoce farmakoekonomicky efektivní u nemocných s anamnézou překonané komorové tachyarytmie (tzv. kritéria MADIT I), ale již málo efektivní u nemocných s nízkou ejekční frakcí (pod 30 %) a s poruchou nitrokomorového vedení, tj. s rozšířeným komplexem QRS nad 120 ms (kritéria MADIT II).

Mluvíme-li o možnostech zlepšení prognózy nemocných s CHSS, nelze opominout *resynchronizační léčbu* funkce komor.

Jejím principem je synchronizovat kontrakci levé a pravé komory, a tak zlepšit hemodynamiku selhávajícího srdce. U nemocných s poruchou nitrokomorového vedení, například při blokáde levého raménka, což je u CHSS komplikace častá, se kontrakce jedné komory opožďuje a klesá minutový výdej srdeční. Současná stimulace obou komor (biventrikulární stimulace) pak může nepříznivý stav napravit. Že je tento předpoklad správný, potvrdily recentní výsledky studie CARE-HF, které ukázaly, že implantace biventrikulárního kardiostimulátoru vedla ke snížení mortality o více než třetinu. Problematika implantabilních kardioverterů a resynchronizace přesahuje náplň tohoto článku a je jí věnováno jiné sdělení v tomto čísle.

Alespoň malou zmínku je nutno věnovat novým perspektivám *bradykardizující* léčby v léčbě CHSS. Zpomalení srdeční frekvence totiž sníží metabolické nároky myokardu a prodloužení diastoly zlepši prokrvení. Tohoto principu užíváme v léčbě ischemie myokardu. Nicméně je možné, že zpomalení rytmu se může příznivě uplatnit i u srdečního selhání. Efekt specifického inhibitoru sinusového rytmu – *ivabradinu* je testován ve studii BEAUTIFULL.

MAJÍ VÝZNAM V PREVENCI TROMBOTICKÝCH KOMPLIKACÍ CHSS ANTITROMBOTIKA?

Vedle arytmií a terminálního srdečního selhání je třetím nejčastějším mechanismem úmrtí při CHSS trombembolizace. Příčinou je vedle velmi časté fibrilace síní i městnání v systémovém oběhu s aktivací koagulace. Proto se nabízí užití *antikoagulantů*. O účinku antikoagulační léčby u fibrilace síní máme dostatek informací, zde je jistě antikoagulační léčba na místě. Méně však víme o jejím účinku u nemocných se sinusovým rytmem. Jedinou orientací je studie WASH, ve které byl testován warfarin, acetylsalicylová kyselina a placebo u nemocných CHSS. I když ve větvi s warfarinem byl pozorován trend k poklesu kardiovaskulárních příhod a mortality, rozdíl 31 % vs. 25 % nebyl významný. Protidestičková léčba efekt neměla. Očekávají se výsledky studie HELAS, srovnávající u nemocných s CHSS *warfarin* s *acetylsalicylovou kyselinou* či studie WATCH srovnávající *warfarin* s *klopidogrelem* a s *acetylsalicylovou kyselinou*. Dosavadní schválené léčebné postupy doporučují perorální antikoagulaci warfarinem pouze u nemocných s fibrilací síní, s průkazem trombu v selhávající komoře či s aneurysmatem levé komory s trombembolickou anamnézou.

Přímý trombinový inhibitor *ximelagatran*, který byl úspěšně testován v prevenci trombembolických komplikací u fibrilace síní i u akutních koronárních příhod, byl bohužel recentně stažen z trhu a jeho vývoj ukončen.

NEZAPOMEŇME NA ÚPRAVU FAKTORŮ ZHORŠUJÍCÍCH FUNKCI LEVÉ KOMORY A PROGRESI ZÁKLADNÍHO ONEMOCNĚNÍ

Nedílnou součástí léčby nemocného s chronickým srdečním selháním na podkladě ICHS je prevence progresu základního onemocnění, tj. aterosklerózy. Samozřejmostí je léčba hypertenze, léčba dyslipidémie, abstinence kouření, prevence vzniku diabetes mellitus a optimalizace váhy. Dále všude tam, kde je možno zlepšit prokrvení ischemického myokardu, indikujeme revaskularizaci koronární angioplastikou či implantaci bypassu.

Zvláštní zmínku je nutno věnovat léčbě dyslipidémie *statiny*. V podskupinové analýze některých studií se *statiny* byl evidentní efekt na snížení mortality též u nemocných se zhoršenou funkcí levé srdeční komory. Logické tedy bylo otestovat dopad intervence

statiny na prognózu nemocných se srdečním selháním, v běhu je studie CORONA s *rosuvastatinem* (Crestor).

Samostatný odstavec si zaslouží *anémie* a podávání *erythropoetinu* u nemocných s CHSS. Anémie je totiž velmi častou komplikací srdečního selhání a v řadě studií se ukázalo, že je nepříznivým prognostickým faktorem. Vedle nutričních faktorů se na jejím etiologii uplatňuje cytokin TNF α , který má depresivní účinek na kostní dřeň. V několika pilotních studiích byl ověřován efekt erythropoetinu na funkční stav nemocných, výsledky byly přesvědčivé. Dopad léčby na prognózu se ověřuje.

ZÁVĚR

Ze stručného přehledu současných léčebných možností i perspektiv léčby chronického srdečního selhání je vidět pestrou paletu terapeutických přístupů. Jejich rozličnost odráží složité fyziologické pochody provázející srdeční selhání. Tento přehled měl ukázat na léčebné možnosti plynoucí z inhibice nevhodně aktivovaných regulačních mechanismů. Proč se tato hyperaktivace objevuje odpoví filozofie celého vývoje: „*příroda chrání akutně ohrožené, ale nepřeje chronicky nemocným*“.

Shrňme, co podat nemocnému se srdečním selháním: Každý nemocný s manifestní či němou dysfunkcí levé komory by měl být léčen β -blokátory. V případě, že pacient má uspokojivý krevní tlak, je výhodné podat karvedilol, při sklonu k hypotenzii jsou výhodnější bisoprolol či metoprolol v retardované podobě. Každý nemocný by měl být dále léčen inhibitorem ACE. Zdá se, že výhodnější jsou ramipril či perindopril. V případě, že pacient netoleruje inhibitor ACE, je vhodné přidat sartan, optimálně kandesartan. Doklady o prospěšnosti antagonisty aldosteronových receptorů spironolaktonu jsou u těžších nemocných (NYHA III a IV), nicméně analogicky s efektem eplerenonu je velmi pravděpodobný efekt i u nemocných s méně pokročilým selháním. U všech symptomatických nemocných se známkami plicní kongesce či s otoky, ascitem nebo hydrothoraxem je nutno indikovat diuretika, zpravidla volíme furosemid. Při nedostatečné diuretické odpovědi je výhodná jeho kombinace s thiazidy – hydrochlorothiazidem nebo chlorthalidonem. Pro indikaci digoxinu v jiné situaci než při fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor není mnoho důvodů, nicméně jeho podání u symptomatických nemocných jistě není chybou. Ostatní léčebné postupy jsou pak výběrové, resynchronizace komor a implantace ICD sice příznivě ovlivní prognózu, nicméně jejich indikace patří do rukou specialisty (obr. 5). Konečně selžou-li všechny naše snahy či je zřejmá špatná prognóza nemocného, zbývá zvážit srdeční transplantaci.

Závěrem nutno připomenout, že hlavním problémem nejsou nedostatečně účinné či nedostupné léčebné postupy. Hlavní výtka do našich řad směřuje v nedostatečném využívání osvědčených léčebných postupů. Jejich přehled a výhledy do budoucna měl podat tento článek.

Zkratky

ACE	– arteria carotis externa
ANF	– natriuretický peptid A
ANP	– atrální natriuretický peptid
AT ₁	– angiotenzinový receptor typu 1
BK	– bradykinin
BNF	– natriuretický peptid B
BNP	– mozkový natriuretický peptid
cAMP	– cyklický adenosin monofosfát
CNP	– natriuretický peptid C
CHSS	– chronické srdeční selhání
ICD	– implantovaný kardioverter-defibrilátor
ICHS	– ischemická choroba srdeční

NYHA – New York Heart Assotiation
 RAA – renin-angiotensin-aldosteron
 TNF α – tumor necrosis alfa
 TnC – komplex iontu vápníku s troponinem C

LITERATURA

1. **Ziesche, S., Cobb, F. R., Cohn, J. N. et al.:** Hydralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure. Results from V-HeFT I and V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*, 1993, 87 (Suppl. 6), s. VI56-VI64.
2. **Pitt, B.:** ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur. Heart J.*, 1995, 16 (Suppl.), N:107-110.
3. **Pitt, B.:** The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2001, 15, s. 79-87.
4. **Opie, L. H.:** *The Heart.* Philadelphia USA, Lippincot-Raven, 1998.
5. **Morgan, T.:** Renin, angiotensin, sodium and organ damage. *Hypertens. Res.*, 2003, 26, s. 349-354.
6. **Rupp, H., Maisch, B.:** The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz*, 2002, 27, s. 621-636.
7. **Lee, L., Horowitz, J.:** Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, s. 634-641.
8. **Chavey, W. E. II, Bleske, B. E., Nicklas, J. M.:** Controversies in the use of beta-blockers in heart failure. *Congest Heart Failure*, 2003, 9, s. 255-262.
9. **Sharpe, N.:** *Heart failure management.* London, M. Dunitz, LTD, 2000.
10. **Costello-Boerrigter, G., Burnett, J. C. Jr.:** Revisiting salt and water retention: new diuretics, aquaretics, and natriuretics. *Med. Clin. North Am.*, 2003, 87, s. 475-491.
11. **Abbott, K. C., Bakris, G. L.:** What have we learned from the current trials? *Med. Clin. North Am.*, 2004, 88, s. 189-207.
12. **Sackner-Bernstein, J. D., Hart, D.:** Neurohormonal antagonism in heart failure: what is the optimal strategy? *Mt. Sinai J. Med.*, 2004, 71, s. 115-126.
13. **The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II):** a randomized trial. *Lancet*, 1999, 353, s. 9-13.
14. **Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)** *Lancet*, 1999, 353, s. 2001-2007.
15. **Eichhorn, E. J. et al.:** Myocardial contractile reserve by dobutamine stress echocardiography predicts improvement in ejection fraction with beta-blockade in patients with heart failure: the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Circulation*, 2003, 108, s. 2336-2341.
16. **Gilbert, E. M.:** Landmark studies: the Australia/New Zealand Heart Failure Collaborative Group (ANZ) Trial and the US Carvedilol Trials Program. *Am. J. Cardiol.*, 2004, 93, s. 30B-34B.
17. **Bristow, M. R.:** The COMET trial. *Congest. Heart Fail*, 2005, 11, s. 39-47.
18. **Packer, M. et al.:** Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, 2002, 106, s. 2194-2199.
19. **Dargie, H. J.:** Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001, 357, s. 1385-1390.
20. **Stanton, A.:** Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*, 2003, 3, s. 389-394.
21. **Maibaum, J., Feldman, D. L.:** Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2003, 13, s. 589-603.
22. **Annual Update 2003: Cardiovascular Drugs.** *Drugs of the future*, 2003, 28, s. 565-625.
23. **Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions.** The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, s. 685-691.
24. **Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure.** The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*, 1993, 342, s. 821-828.
25. **Pitt, B.:** Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000, 355, s. 1582-1587.
26. **Cohn, J. N.:** Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. *Valsartan in Heart Failure Trial. Cardiology*, 1999, 91 (Suppl. 1), s. 19-22.
27. **Pfeffer, M. A. et al.:** Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003, 362, s. 759-766.
28. **Burger, A. J., Burger, M. R., Aronson, D.:** New therapies for the treatment of congestive heart failure. *Drugs Today (Barc)*, 2002, 38, s. 31-48.
29. **Dawson, A., Davies, J. I., Struthers, A. D.:** The role of aldosterone in heart failure and the clinical benefits of aldosterone blockade. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2004, 2, s. 29-36.
30. **Roleau, J. L.:** Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*, 2000, 356, s. 615-620.
31. **Ruschitzka, F. T.:** Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Curr. Hypertens. Rep.*, 2003, 5, s. 57.
32. **Dawson, A., Struthers, A. D.:** Vasopeptidase inhibitors in heart failure. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2002, 3, s. 15.
33. **Worthley, M. I., Corti, R., Worthley, S. G.:** Vasopeptidase inhibitors: will they have a role in clinical practice? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 57, s. 27-36.
34. **Hobbs, R. E., Mills, R. M., Young, J. B.:** An update on nesiritide for treatment of decompensated heart failure. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2001, 10, s. 935-942.
35. **Maisel, A. S.:** Nesiritide: a new therapy for the treatment of heart failure. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2003, 3, s. 37-42.
36. **O'Connor, C. M. et al.:** Tezosentan in patients with acute heart failure and acute coronary syndromes: results of the Randomized Intravenous TeZosentan Study (RITZ-4). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, s. 1452-1457.
37. **Mylena, P. et al.:** Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Cardio.net Editorial Team. Eur. J. Heart Fail.*, 1999, 1, s. 197-200.
38. **Kalra, P. R. et al.:** Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int. J. Cardiol.*, 2002, 85, s. 195-197.
39. **Luscher, T. F. et al.:** Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation*, 2002, 106, s. 2666-2672.
40. **Anand, I. et al.:** Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364, s. 347-354.
41. **Feldman, A. M., McTierman, C.:** Is there any future for tumor necrosis factor antagonists. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*, 2004, 4, s. 11-19.
42. **Horwich, T. B., Mac Lellan, W. R., Fonarow, G. C.:** Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 18, s. 642-648.
43. **Flather, M. D. et al.:** Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.*, 2005, 26, s. 215-225.
44. **Bardy, G. H. et al.:** Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 225-237.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Trvalá kardiostimulace v léčbě srdečního selhání

Pšenička M., Kejřová E., Gandalovičová J.

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

SOUHRN

Srdeční selhání zůstává stále velkým zdravotním problémem. I přes pokroky v medikamentózní léčbě je prognóza nemocných poměrně nepříznivá. Jedním z nových léčebných postupů je srdeční resynchronizační terapie (SRT). Cílem je úprava poruchy srdeční synchronie, která je přítomna u velkého počtu pacientů s chronickým srdečním selháním, na podkladě porušeného mezi a nitrokomorového vedení vzruchu. Srdeční resynchronizace dosahujeme tzv. biventrikulární stimulací. Spočívá v zavedení speciální elektrody do některé z větví koronárního sinu na levou komoru, druhé elektrody do dutiny pravé komory a třetí elektrody do pravé síně. Klinické studie prokázaly, že SRT přináší zlepšení funkční zdatnosti a kvality života u většiny nemocných a má příznivý vliv na prognózu.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, srdeční resynchronizační terapie, biventrikulární stimulace.

SUMMARY

Pšenička M., Kejřová E., Gandalovičová J.: Long-lasting Cardiac Stimulation in the Treatment of Heart Failure
Congestive heart failure is a major health problem reaching epidemic proportions in the industrialized world. Despite significant advances in medical therapy, prognosis still remains dim. Cardiac resynchronization therapy is a novel therapeutic approach in management of heart failure patients. Its goal is the restoration of an impaired cardiac synchrony, which can be found in high number of heart failure patients. Cardiac dyssynchrony is characterized by presence of intra and interventricular conduction delays. Cardiac synchrony can be regained by biventricular stimulation. The procedure consists of a special lead being inserted via coronary sinus to a suitable branch of cardiac veins of the left ventricle in addition to a lead in the right ventricle cavity and right atrium. Several clinical trials have demonstrated that cardiac resynchronization therapy improves functional status and quality of life in majority of patients, as well as renders a favourable impact on prognosis.

Key words: congestive heart failure, cardiac resynchronization therapy, biventricular stimulation.

Pš.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 259–263.

Chronické srdeční selhání (CHSS) představuje hlavní zdravotní problém v ekonomicky vyspělých zemích. Na celém světě postihuje více než 22 milionů lidí, z toho v USA 5 milionů, v Evropě dokonce 6,5 milionu. Ročně je diagnostikováno přibližně 2 miliony nových případů (1). Přes pokroky v medikamentózní léčbě CHSS zůstává prognóza nemocných poměrně nepříznivá a v řadě případů tato léčba neumožňuje ani kontrolu symptomů. Roční mortalita je ve funkční klasifikaci NYHA II 5–15 %, NYHA III 20–50 % a ve třídě NYHA IV dokonce až 70 %. Srdeční transplantace je řešením pouze pro malou část nemocných. Proto se rozvíjejí moderní nefarmakologické metody léčby CHSS. Jednou z nich je tzv. srdeční resynchronizační terapie (SRT). Je totiž známo, že dysfunkce srdečních oddílů je obvykle spojena s jejich dilatací a poruchami síňového či komorového vedení vzruchu. Ty vedou k poruše synchronizace srdečních kontrakcí a k dalšímu zhoršení srdeční funkce. Úprava poruch vedení pomocí trvalé kardiostimulace je podstatou SRT a představuje nový nadějný způsob nefarmakologické léčby CHSS.

PORUCHY VEDENÍ A JEJICH VLIV NA SRDEČNÍ FUNKCI

Srdeční převodní systém má, kromě regulace srdeční frekvence, velký význam ve správném načasování síňové systoly a ve správné koordinaci kontrakce srdečních komor. Porucha kterékoliv z jeho funkcí může negativně ovlivnit srdeční výkon (tab. 1).

Porucha funkce sinusového uzlu může vést k bradykardii s dopadem na minutový srdeční výdej a k nedostatečnému vzestupu srdeční frekvence při zátěži. Síňové tachyarytmie snižují srdeční výdej ztrátou síňového příspěvku na diastolickém plnění komor, který je důležitý hlavně u selhávajícího srdce.

Blokády síňokomorového vedení vyššího stupně vedou ke ztrátě synchronní kontrakce síní a komor. U pacientů s CHSS často pozorujeme prodloužení síňokomorového vedení, které vede ke zpoždění síňové kontrakce. Ta se posouvá do období časného plnění komor, a tím zmenšuje síňový příspěvek na diastolickém plnění komor. Optimální sekvence aktivace síní a komor je také důležitá pro funkci mitrální chlopně. Při prodloužení síňokomorového vedení může zůstat mitrální chlopně na začátku systoly otevřená a její

uzavření plně závisí na dostatečném tlaku v levé komoře v průběhu systoly. Opožděná komorová kontrakce tak může zhoršit presystolickou mitrální regurgitaci. Do třetice prodloužení síňokomorového převodu zkracuje diastolické plnění komor (2).

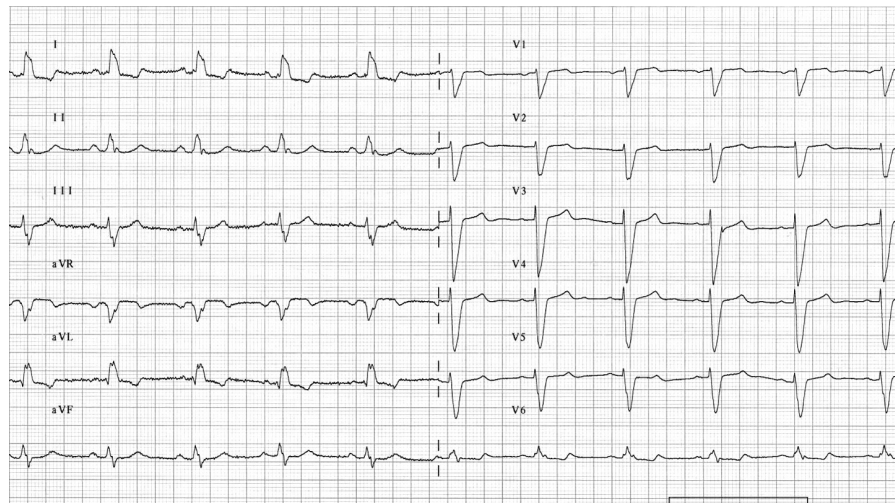
Poruchy vedení na úrovni komor mají také, a to dokonce zásadní vliv na srdeční funkci. Prodloužení aktivace komor se na EKG projeví rozšířením QRS komplexu. Může k ní dojít ze dvou základních důvodů. Prvním z nich je poškození subendokardiálně uložené sítě buněk převodního systému, které vede ke zpomalení vedení uvnitř vlastní srdeční dutiny (nitrokomorová porucha vedení), druhým důvodem je porušená synchronie aktivace obou komor (mezikomorová porucha vedení) (3). Při poruchách nitrokomorového vedení dochází k rozdělení levé komory na časně a pozdně aktivované segmenty. V okamžiku kontrakce časně aktivovaných segmentů je v komoře minimální napětí a rychlé systolické zkrácení v dané oblasti není následováno vzestupem tlaku, protože ostatní oblasti komory jsou inaktivní. Pozdně aktivované okrsky jsou vystaveny pasivní dispenzi a při následné kontrakci pracují s větším předtížením. V pozdní systolické fázi dochází naopak kontrakcí těchto oblastí k dispenzi časně aktivovaných segmentů. Ty pak slouží jako nitrokomorový zásobník krve, která by jinak byla vypuzena z levé komory do oběhu. Výsledkem je neefektivní energeticky náročná kontrakce komory. Dochází ke snížení ejekční frakce, zvýšení enddiastolického objemu a zvýraznění mitrální regurgitace (4). Při mezikomorové dysynchronii, například při blokádě levého Tatarova raménka, aktivace pravé komory předchází aktivaci levé komory. To vede k předčasnému vzestupu tlaku v pravostranných oddílech

Tab. 1. Vliv poruch převodního systému na srdeční funkci

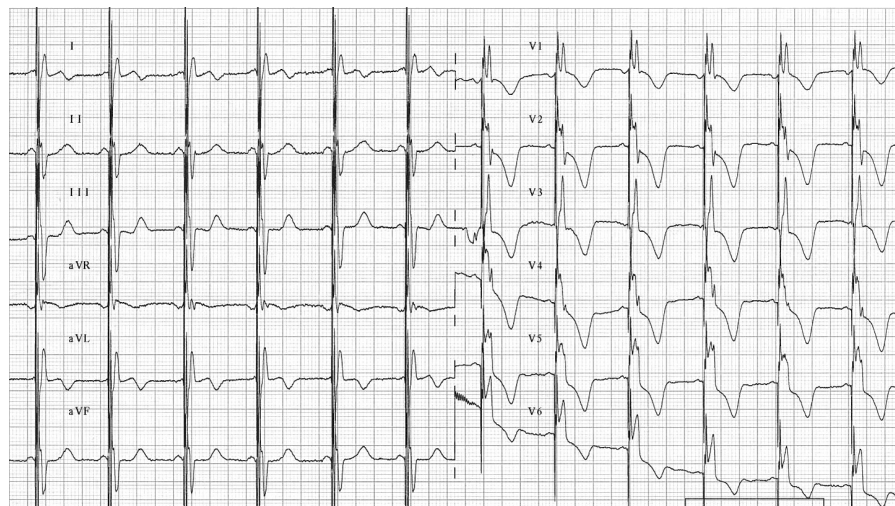
poškození sinusového uzlu:
 chronotropní inkompetence
 síňové arytmie, fibrilace síní

poškození AV sekvenční kontrakce:
 omezený síňový příspěvek plnění komor
 presystolická mitrální regurgitace

porucha na úrovni komorového vedení:
 redukce ejekčního objemu
 zvýšení enddiastolického objemu
 inefektivní kontrakce při zvýšených energetických požadavcích
 dysfunkce papilárních svalů – zhoršení mitrální regurgitace



Obr. 1a. Ukázka 12svodového EKG záznamu u nemocného s pokročilou formou CHSS před implantací (QRS 180 ms, blokáda levého raménka Tawarova)



Obr. 1b. Ukázka 12svodového EKG záznamu u nemocného s pokročilou formou CHSS po implantaci BiV systému (stimulovaný rytmus s QRS 130 ms)

a k následnému přesunu mezikomorového septa směrem do levé komory, což zhoršuje její plnění. Časná kontrakce septa je poté následována opožděnou kontrakcí laterální stěny, která způsobuje zpětné vyklenutí mezikomorového septa – tzv. paradoxní pohyb septa (5).

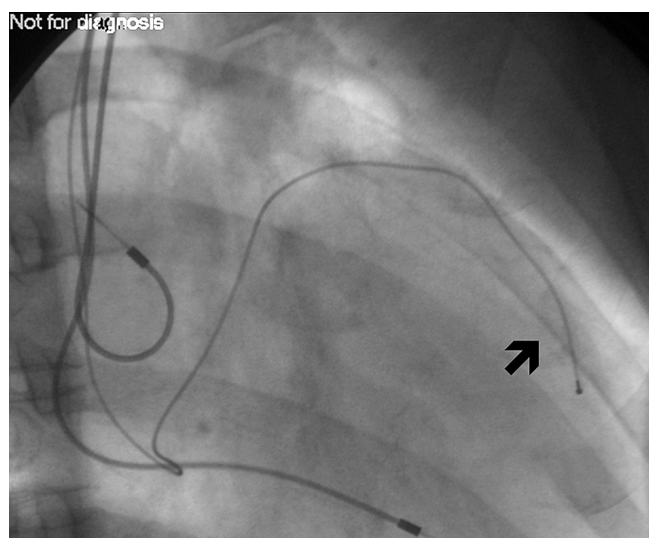
MECHANIZMUS RESYNCHRONIZAČNÍ TERAPIE

Podstatou srdeční resynchronizační terapie je obnova elektrické i mechanické synchronie správným načasováním síňového příspěvku k plnění komor a preexcitaci opožděně aktivovaných segmentů srdečních komor pomocí kardiostimulace. Hovoříme tedy o synchronizaci síňokomorové (atrioventrikulární), mezikomorové (interventrikulární) a nitrokomorové (intraventrikulární).

Historicky první snahy o doplňkovou léčbu nemocných s CHSS pomocí kardiostimulace byly pokusy o resynchronizaci atrioventrikulární, a to úpravou načasování kontrakce síní a komor pomocí běžné dvoudutinové (síňokomorové) stimulace. Spočívala v nastavení krátkého intervalu mezi stimulací síní a komor (krátký AV interval). Přestože první výsledky byly povzbudivé (6), kontrolované studie účinnost této formy trvalé stimulace nepotvrdily. Krátký AV interval dovoluje obnovu fyziologického plnění komory, současně však přináší hemodynamické zhoršení v důsledku stimulace hrotu pravé komory. Ta vede u řady nemocných k zvýraznění poruchy mechanické komorové synchronie (7). Zkušenosti získané v období klinického testování dvoudutinové kardiostimulace u nemocných s CHSS vedly k poznání o nutnosti upravit také porušenou komorovou synchronií, a to preexcitací pozdně aktivovaného srdečního segmentu, tedy vytvořením jakéhosi elektrického bypasu do pozdně aktivované oblasti. Dosahujeme toho zavedením další stimulační elektrody do oblasti levé komory. Ta je potom aktivována ze dvou samostatných vln: Jedna vychází z převodního systému nebo z místa stimulace pravé komory, druhá z místa stimulace levé komory. Obě vlny poté fúzí uvnitř levé komory (intraventrikulární resynchronizace). Na základě této úpravy srdeční synchronie dochází také k současné kontrakci obou komor (interventrikulární resynchronizace). Díky tomu se prodlužuje plnicí fáze levé komory. Homogennější a koordinovanější aktivace komor vede zároveň ke koordinovanější práci papilárních svalů, což zmírňuje mitrální regurgitaci. Simultánní stimulace komor tzv. biventrikulární (BiV) stimulace (obr. 1a, 1b), tedy ve svém důsledku vede k poklesu plnicího tlaku levé komory, k vzestupu kontraktility vyjádřené pomocí dP/dt a ke zmírnění mitrální regurgitace. Důsledkem je vzestup systolického tlaku a zvýšení srdečního indexu. Prokazuje to řada akutních hemodynamických studií z poloviny 90. let minulého století (8, 9). Důležité je, že tyto hemodynamické změny nejsou provázeny zvýšením spotřeby kyslíku v myokardu (10).

TECHNICKÉ ŘEŠENÍ SRT

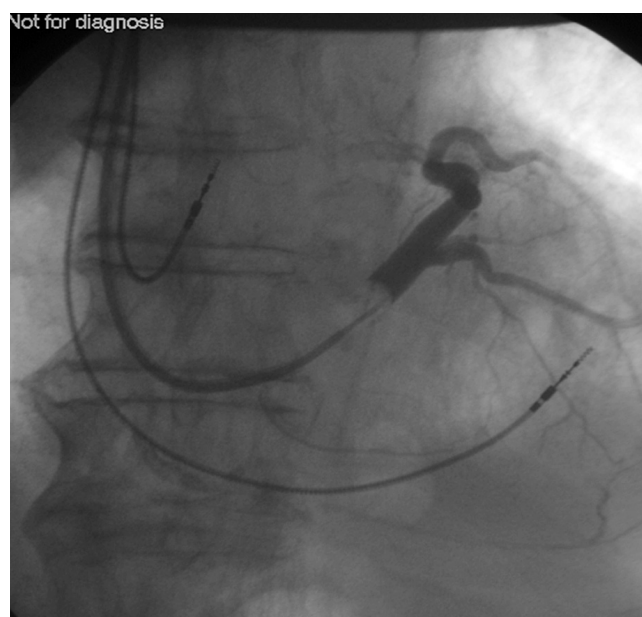
Stimulace pravé síně a pravé komory je již několik desetiletí rutinně používána v klinické praxi. Hlavní problém SRT spočívá v přístupu ke stimulaci komory levé. Tak jako u klasické kardiostimulace byla prvním přístupem ke stimulaci levé komory chirurgická implantace epimyokardiálních elektrod. I přes nadějně výsledky dokumentující klinické zlepšení nemocných bránily širšímu rozšíření rizika celkové anestezie u nemocných v pokročilých stádiích CHSS a perioperační morbidita (11). V současné době je nejrozšířenějším přístupem ke stimulaci levé komory transvenózní zavedení speciální stimulační elektrody do některé z větví koronárního sinu (obr. 2) (12). Tento způsob stimulace podstatně eliminuje nevýhody epimyokardiálního přístupu: Není nutná celková anestezie, je



Obr. 2. Nativní snímek hrudníku u nemocného po implantaci BiV stimulačního systému
Šipka označuje distální část elektrody zavedené na laterální stěnu levé komory.

nižší riziko výkonu a periprocedurální morbidita. Na druhé straně individuální anatomie srdečního žilního systému nedovoluje u části pacientů dosáhnout optimálního umístění stimulační elektrody nebo dokonce brání její implantaci.

Samotný výkon zahrnuje následující kroky: získání žilního přístupu do podklíčkové žíly, kanylaci koronárního sinu, nástřik žilního řečiště kontrastní látkou a výběr vhodné žíly, zavedení elektrody do příslušné žíly, odstranění zaváděcího pouzdra a implantaci elektrody do pravé komory a pravé síně. Koronární sinus kanylujeme obvykle pomocí běžného elektrofyziologického kvadripolárního diagnostického katetru. Po dosažení ostia a zavedení do koronárního sinu je přes katetr přetaženo dovnitř i speciální zaváděcí pouzdro. Elektrofyziologický katetr vyměníme za katetr balónkový a s nafouknutým balónkem je provedena angiografie žilního řečiště v několika projekcích, která nám dovoluje najít vhodnou žílu k zavedení elektrody (obr. 3). Optimálním místem je obvykle některá z laterálních větví koronárního sinu. Stimulace v této oblasti je



Obr. 3. Angiogram venózního řečiště, provedený balónkovým katetrem

spojena s největším hemodynamickým efektem, protože se jedná o nejpozději aktivovanou část levé komory při poruše nitrokomorového vedení vzruchu. Výběr speciální elektrody je prováděn s ohledem na anatomii vybrané žíly. V současné době máme k dispozici širokou paletu speciálních elektrod dovolujících průnik a fixaci i ve vinutých žilách. Některé jsou zaváděny pomocí styletu, jiné pomocí tenkého vodiče, podobným principem jako při balónkové koronární angioplastice. Závěrečným aktem při implantaci levokomorové elektrody je odstranění zaváděcího pouzdra rozříznutím, roztržením nebo svléknutím po elektrodě. Popsaným způsobem je možno úspěšně zavést levokomorovou elektrodu v 90–95 % případů. Průměrná doba výkonu se pohybuje okolo 2–3 hodin. Hlavním důvodem neúspěchu tohoto typu stimulace je nevhodná anatomie žilního řečiště, vysoký stimulační práh nebo stimulace bráničního nervu. Ze specifických komplikací této procedury je nutno zmínit možnost disekce koronárního sinu nebo perforace jeho stěny s rozvojem srdeční tamponády. V různých studiích je uváděn výskyt těchto komplikací okolo 2 %.

Alternativními metodami zavedení levokomorové elektrody jsou chirurgické techniky využívající minitorakotomie nebo přímá implantace elektrody do dutiny levé komory transseptální punkcí. Rozšíření této metody brání komplexnost výkonu a hlavně nedostatky dat o dlouhodobé bezpečnosti endokardiální stimulace levé komory.

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI SE SRT

V polovině 90. let minulého století byly publikovány první studie, které se zabývaly hemodynamickou odezvou biventrikulární stimulace. Prokázaly pokles plnicího tlaku levé komory, prodloužení doby diastolického plnění komor, zmenšení mitrální regurgitace a vzestup středního tlaku v aortě (8, 13).

Ve druhé polovině 90. let byly známy výsledky studií hodnotící dlouhodobý klinický účinek SRT. Byly to jednak studie nekontrolované, později pak studie randomizované. Výsledky nekontrolovaných studií prokázaly poprvé klinické zlepšení u vybraných skupin nemocných s CHSS pomocí SRT (14, 15). InSync, studie firmy Medtronic (nazvaná podle jména kardiostimulátoru InSync) byla první studií s transvenózním zavedením elektrody na levou komoru. Studie sledovala 103 pacientů s CHSS (III.–IV. třída funkční klasifikace) s trváním QRS komplexu 150 ms a významnou dilatací levé komory srdeční. Během 3 a 6 měsíců léčby bylo dosaženo významného zlepšení sledovaných klinických parametrů: třída funkční klasifikace, vzdálenost ujitá během 6minutového testu chůze a kvalita života (QOL – skóre kvality života podle tzv. Minnesotského dotazníku pro nemocné s CHSS).

Biventrikulární stimulace vedla ke zkrácení trvání QRS komplexu a k vzestupu ejekční frakce levé komory (15, 16)

Ve druhé polovině 90. let byla také odstartována řada randomizovaných klinických studií, které byly zaměřeny na objektivizaci účinnosti biventrikulární stimulace. Studie MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) zahrnovala 48 pacientů s CHSS (NYHA III) a trváním QRS 150 ms a více. Nemocní byli randomizováni k 3měsíčnímu období biventrikulární stimulace nebo vypnuté stimulace s následnou reciproční výměnou obou režimů. Studie prokázala signifikantní prodloužení vzdálenosti při 6minutovém testu chůze (o 23 %), zlepšení skóre kvality života (o 32 %) a vzestup maximální spotřeby kyslíku při spirogeometrickém vyšetření (o 8 %). U stimulovaných pacientů došlo k významnému snížení počtu hospitalizací pro kardiální dekompenzaci (o 2/3). Biventrikulární stimulace byla subjektivně preferována 85 % nemocných (17). Velká studie MIRACLE (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) posuzovala vliv biventrikulární stimulace na kvalitu života a funkční kapacitu u 524 nemocných s pokročilým CHSS

(NYHA III–IV, ejekční frakcí levé komory 22 %, QRS nad 150 msec). Pacienti byli randomizováni k síňní spouštěné biventrikulární stimulaci nebo k žádné stimulaci. Po 6měsíčním sledování bylo prokázáno významné prodloužení vzdálenosti při 6minutovém testu chůze, zvýšení maximální spotřeby kyslíku, zlepšení třídy funkční klasifikace a kvality života u nemocných s funkční biventrikulární stimulací (18). Podobný design měla studie MIRACLE ICD, zahrnovala 369 pacientů, kteří kromě indikace k SRT byli indikováni k implantaci kardioverteru-defibrilátoru. Po 6 měsících bylo opět ve skupině se spuštěnou biventrikulární stimulací zaznamenáno zlepšení kvality života, zlepšení funkční třídy a zvýšení maximální spotřeby kyslíku. Byl zaznamenán nesignifikantní pokles hospitalizací a mortality. Důležitým poznatkem této studie byl fakt, že SRT nemá proarytmogenní efekt (19). Obdobné závěry přinesla studie CONTAK CD (20).

Randomizované studie se SRT přesvědčivě prokázaly zlepšení klinického stavu nemocných s CHSS: zlepšení funkční klasifikace, prodloužení vzdálenosti při 6minutovém testu chůze o 20–40 %, zvýšení vrcholové spotřeby kyslíku o 10–40 % a příznivé ovlivnění kvality života. Dlouho chyběla data o ovlivnění mortality těchto nemocných. V roce 2003 byla zveřejněna metaanalýza klinických studií hodnotících SRT. Prokázala signifikantní snížení hospitalizací nemocných s CHSS léčených pomocí SRT a trend snížení mortality těchto pacientů, který však nedosáhl statistické významnosti (20). Povzbudivé výsledky přinesla studie COMPANION (The Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure), která porovnávala účinnost biventrikulární kardiostimulace s účinností ICD s možností biventrikulární stimulace oproti optimalizované medikamentózní léčbě. Do studie bylo zařazeno 1520 pacientů s CHSS ischemické i neischemické etiologie ve funkční třídě NYHA III–IV, se šířkou QRS komplexu minimálně 120 ms a ejekční frakcí levé komory 35 % a méně. Studie prokázala, že nemocní se SRT (bez nebo s ICD) mají 20% redukcii počtu hospitalizací a mortality oproti nemocným, kteří byli léčeni konzervativně. Signifikantní snížení mortality bylo prokázáno pouze ve skupině léčené SRT v kombinaci s ICD (36 %, p=0,03) (21). Studie CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) zahrnovala 813 pacientů s CHSS, kteří kromě ejekční frakce levé komory pod 35 % a prodloužení QRS nad 120 ms museli také splňovat jedno ze 3 echokardiografických kritérií srdeční desynchronizace: opožděná aktivace posterobazálního segmentu levé komory, interventrikulární zpoždění mechanické aktivace o více než 40 ms a opoždění pre-ejekční periody měřené na úrovni aortálního ústí nad 140 ms. Studie prokázala signifikantní snížení počtu hospitalizací i úmrtí (22). Zdá se tedy, že SRT kromě zlepšení kvality života nemocných s CHSS a známkami srdeční desynchronizace může příznivě ovlivnit i jejich prognózu.

VÝBĚR KANDIDÁTŮ K SRT

Hlavním stimulem k úvaze o zavedení SRT u nemocného s CHSS je širší QRS komplexu na 12svodovém EKG. Většina těchto nemocných má blokádu levého raménka Tatarova nebo nespecifické poruchy vedení. Pokud je za kritérium dysynchronie zvoleno trvání QRS nad 150 ms, je mechanická dysynchronie detekována s větší specificitou. Při kratším trvání QRS (120–150 ms) je vhodné ověřit přítomnost významné dysynchronie pomocí echokardiografického vyšetření. Totéž platí o pacientech s bifascikulární blokádou ve smyslu levé přední hemiblokády a blokády pravého raménka Tatarova. Při detekci srdeční dyssynchronie používáme všech současných metodik: jednorozměrnou, dvourozměrnou a dopplerovskou echokardiografii včetně tkáňového dopplerovského vyšetření. Specializované tkáňové dopplerovské vyšetření přispívá k detailnější charakterizaci komorové dyssynchronie a doká-

že odlišit aktivní kontrakci od pasivního pohybu sledovaného segmentu. Přispívá tak k lepšímu odhadu potenciálních respondérů na SRT. Zdá se, že na základě echokardiografie budeme moci uvažovat o zavedení SRT i u nemocných s nepřilíží vyjádřenou poruchou vedení na EKG.

Kromě průkazu srdeční dyssynchronie je k indikaci k SRT nutná maximální tolerovaná medikamentózní léčba srdečního selhání. Důležité je také objasnit etiologii CHSS. U potencionálních kandidátů je vhodné provést selektivní koronarografii, která dovolí odlišit nemocné s dilatovanou kardiomyopatií a ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Pokud je u nemocných s ICHS koronarografický nález vhodný k revaskularizaci, měla by mít prioritu před zavedením SRT. Naprostá většina publikovaných studií se zabývá léčbou nemocných se stabilní formou CHSS. Devadesát procent nemocných indikovaných k SRT je ve funkční třídě NYHA III.

Indikace k SRT dle doporučení České kardiologické společnosti shrnuje tabulka 2 (23).

ZÁVĚR

SRT je dnes uznávanou nefarmakologickou léčebnou metodou u nemocných s chronickým srdečním selháním. Podle dostupných údajů přináší skutečné zlepšení stavu nemocných: zlepšení funkční klasifikace, prodloužení vzdálenosti při 6minutovém testu chůze o 20–40 %, zvýšení vrcholové spotřeby kyslíku o 10–40 % a zlepšení kvality života. V současné době jsou k dispozici i údaje o příznivém ovlivnění prognózy nemocných léčených SRT, zejména ve spojení s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem.

Tab. 2. Indikace k SRT podle guidelines České kardiologické společnosti

<p>pokročilé srdeční selhání (NYHA II–III po dobu minimálně 6 měsíců, resp. NYHA IV klasifikace) u nemocných s ischemickou, resp. neischemickou kardiomyopatií</p> <p>systolická dysfunkce levé komory s ejekční frakcí levé komory pod 35 %</p> <p>QRS \geq 150 ms, QRS 120–150 ms s echokardiograficky dokumentovanou komorovou dyssynchronií</p>
--

Zkratky

BiV – biventrikulární
 EKG – elektrokardiograf
 CHSS – chronické srdeční selhání
 ICHS – ischemická choroba srdeční
 SRT – srdeční resynchronizační terapie

LITERATURA

1. **Saxon, L. A. et al.:** Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation*, 2003, 108, s. 1044-1048.

2. **Brecker, S. J. et al.:** Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 1992, 340, s. 1308-1312.

3. **Mehdirad, A. A. et al.:** QRS duration widening, s. reduced synchronization of endocardial activation or transeptal conduction time. *Pace*, 1998, 21, s. 1589-1594.

4. **Xiao, H. B. et al.:** Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br. Heart J.*, 1992, 68, s. 403-407.

5. **Little, W. C. et al.:** Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circulation*, 1982, 65, s. 1486-1491.

6. **Mosterd, A. et al.:** Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in general population. *Eur. Heart J.*, 1989, 20, s. 447-455.

7. **Leclercq, C. et al.:** Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am. Heart J.*, 1995, 29, s. 1133-1141.

8. **Auricchio, A. et al.:** Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. *Circulation*, 1999, 99, s. 2993-3001.

9. **Cleland, J. G. et al.:** Outcome studies with device therapy in patients with heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002, 13 (Suppl.), s. 91.

10. **Nelson, G. S. et al.:** Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function et diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. /erratum appears in *Circulation* 2001 Jan 23; 476/. *Circulation*, 2000, 102, s. 3053-3059.

11. **Ritter, P. et al.:** Why did we leave the epicardial approach. *Arch. Mal. Coeur.*, 1998, 91, s. 153.

12. **Daubert, C. J. et al.:** Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into coronary sinus. *Pace*, 1998, 21, s. 231-245.

13. **Cazeau, S. et al.:** Multisite pacing for end-stage heart failure, s. early experience. *Pace*, 1996, 19, s. 1748-1757.

14. **Leclercq, G. et al.:** A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am. Heart J.*, 2000, 140, s. 862-870.

15. **Gras, D. et al.:** Multisite pacing as supplemental treatment of congestive heart failure, s. preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *PACE*, 1998, 21/Pt.II/, s. 2249-2255.

16. **Gras, D. et al.:** Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. The Multicentric InSDync Study. *Eur. J. Heart Fail.*, 2002, 4, s. 311-320.

17. **Cazeau, S. et al.:** Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, s. 873-880.

18. **Abraham, W. T. et al.:** for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, s. 1845-1853.

19. **Yong, I. B. et al.:** Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. The MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, 2003, 289, s. 2685-2694.

20. **Bradley, D. J. et al.:** Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure, s. a meta analysis of randomised controlled trials. *JAMA*, 2003, 289, s. 730-740.

21. **Salukhe, T. V. et al.:** Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. *Int. J. Cardiol.*, 2003, 87, s. 119-120.

22. **Cleland, J. G. F. et al.:** The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), s. rationale, design and endpoints. *Eur. Heart J. Fail.*, 2001, 3, s. 481-485.

23. **Táborský, M.:** Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantačních kardioverterů-defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčbu. *Cor et Vasa*, 2005, 47 (Suppl.), s. 59-70.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Současné možnosti diagnostiky a léčby chronické plicní hypertenze

¹Jansa P., ¹Aschermann M., ²Lindner J., ¹Paleček T., ¹Ambrož D., ¹Linhart A.

¹Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN, Praha

²II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie angiologie I. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Hemodynamicky je plicní hypertenze nově definována jako zvýšení středního tlaku v plicnici nad 25 mmHg v klidu nebo nad 30 mmHg při zátěži a současně zvýšení plicní cévní rezistence nad 3 WU (Woodovy jednotky). Podle poslední klasifikace WHO z roku 2003 je plicní hypertenze dělena na plicní arteriální hypertenzi, plicní žilní hypertenzi, hypoxickou plicní hypertenzi, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi a plicní hypertenzi z jiných příčin. Symptomy plicní hypertenze jsou nespecifické, proto také stanovení diagnózy je často pozdní. Nemocné se zvýšeným rizikem vzniku plicní hypertenze je nutno preventivně echokardiograficky vyšetřovat. Léčba plicní hypertenze je značně komplikovaná a ekonomicky mimořádně náročná. Proto je soustředěna do specializovaných center. O způsobu farmakoterapie plicní arteriální hypertenze rozhoduje test akutní plicní vazodilatace. Pouze nemocní s pozitivním testem (10 % pacientů) jsou indikováni k léčbě blokátory kalciových kanálů. V případě negativního testu je lékem volby ve stadiu NYHA III perorální bosentan, ve stadiu NYHA IV intravenózní epoprostenol. Všichni nemocní s plicní hypertenzí mají být chronicky antikoagulačně léčeni. U nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí je metodou volby chirurgické odstranění organizovaného trombotického materiálu s vrstvou stěny plicnice (endarterektomie plicnice) po předchozí nejméně tříměsíční antikoagulační léčbě. Centrum pro plicní hypertenzi v Kardiocentru Všeobecné fakultní nemocnice je jediným pracovištěm v ČR, které se kromě komplexní léčby plicní arteriální hypertenze věnuje rovněž chirurgické léčbě chronické tromboembolické plicní hypertenze.

Klíčová slova: plicní hypertenze, plicní arteriální hypertenze, chronická tromboembolická plicní hypertenze, blokátory kalciových kanálů, bosentan, epoprostenol, antikoagulační léčba, endarterektomie plicnice.

SUMMARY

Jansa P., Aschermann M., Lindner J. et al.: Contemporary Prospects for the Diagnostics and Treatment of the Chronic Pulmonary Hypertension

Pulmonary hypertension is defined as the rise of mean pressure in the pulmonary artery over 25 mmHg at rest or over 30 mmHg during activity with accompanying increase of pulmonary vascular resistance over 3 WU (Wood's unit). According to the recent WHO classification from 2003 pulmonary hypertension can be categorized as pulmonary arterial hypertension, pulmonary venous hypertension, hypoxic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary hypertension from other causes. Because symptoms of the pulmonary hypertension are non-specific, the diagnosis is frequently late. Patients with higher risk of pulmonary hypertension require frequent echocardiographic examination. Treatment of the pulmonary hypertension is rather complex and economically demanding. It should be therefore centralized in specialized units. Decision on the pharmacotherapy is based on the acute pulmonary vasodilatation test. Only patients with the positive test (10% of patients) are indicated to the treatment with calcium channel blockers. In case of negative test, the treatment of choice in NYHA III stadium is bosentan per orally, in the NYHA IV stadium it is epoprostenol intravenously. In patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, organized thrombotic material should be surgically removed together with the layer of the pulmonary artery (pulmonary endarterectomy) after preceding anticoagulation treatment lasting at least three months.

Pulmonary hypertension center of the Cardiocenter of the General teaching hospital is the only unit in the Czech Republic which beside the complex therapy of the pulmonary arterial hypertension can employ also the surgical treatment of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, calcium channel blockers, bosentan, epoprostenol, anticoagulation treatment, pulmonary endarterectomy. *Po.*

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 264–268.

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mmHg v klidu nebo nad 30 mmHg při zátěži a zvýšením plicní cévní rezistence nad 3 WU (Woodovy jednotky). Příčinou může být řada stavů od prostého přenosu elevovaných tlaků v levém srdci až po komplikovaná pri-

mární onemocnění plicních cév, která rychle progredují a mnohdy končí fatálně během několika let od manifestace prvních symptomů.

Právě zvýšený zájem o problematiku primárních onemocnění plicních cév vedl ke vzniku tzv. nové klinické klasifikace plicní

Tab. 1. Benátská klasifikace chronické plicní hypertenze

Plicní arteriální hypertenze

1. idiopatická
2. familiární
3. v souvislosti se systémovými onemocněními, vrozenými levo-pravými zkraty (velké, malé, korigovatelné, nekorigovatelné), portální hypertenzí, HIV infekcí, abúzem drog a toxických látek (anorektika, amfetamin, metamfetamin, L-tryptofan, kokain, některá chemoterapeutika), glykogenózou I. typu, Gaucherovou chorobou, hemoglobinopatiemi, myeloproliferativními onemocněními, onemocněními štítné žlázy, hereditární hemoragickou teleangiektazií (Rendu-Osler-Weber)
4. při postižení plicních venul a/nebo plicních kapilár (plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza)
5. perzistující plicní hypertenze novorozenců

Plicní hypertenze při postižení levého srdce

1. onemocnění myokardu levého srdce
2. onemocnění chlopní levého srdce

Plicní hypertenze při plicních onemocněních a/nebo při hypoxémii

1. chronická obstrukční plicní nemoc
2. intersticiální plicní procesy
3. obstrukční spánková apnoe
4. chronická alveolární hypoventilace u zdravých plic (poruchy regulace dýchání, poruchy neuromuskulární)
5. chronická výšková hypoxie
6. vývojové abnormality (alveolokapilární dysplazie)

Plicní hypertenze při chronické trombotické a/nebo embolické nemoci

1. trombotická obstrukce proximálních plicních tepen
2. trombotická obstrukce distálních plicních tepen
3. netrombotická plicní embolie (tumor, tuk, paraziti, cizí těleso)

Plicní hypertenze z jiných příčin

1. sarkoidóza
2. histiocytóza X
3. fibrotizující mediastinitida
4. lymfadenopatie a tumory
5. lymfangioleiomyomatóza

hypertenze (Benátská klasifikace) (1). Klasifikace rozeznává pět kategorií plicní hypertenze (tab. 1). Klinické jednotky v každé kategorii mají do určité míry podobnou patogenezi, histologický obraz, kliniku a léčbu. Klasifikace sice pomíjí hledisko funkční a genetické, dovoluje však jednoznačnou komunikaci v oblasti plicní hypertenze, standardizaci diagnostiky a léčby, koncipování klinických studií a studium patofyziologických mechanismů v jasně definovaných populacích pacientů.

Nebývalý pokrok ve farmakoterapii plicní arteriální hypertenze (PAH), jehož jsme svědky v posledních několika letech, a možnost kurativní chirurgické intervence u chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH), zásadně mění situaci nemocných s těmito donedávna prakticky neléčitelnými chorobami.

ETIOLOGIE, PATOGENEZE, EPIDEMIOLOGIE

Hlavní změny v oblasti plicních cév u pacientů s chronickou plicní hypertenzí zahrnují vazokonstrikci, cévní remodelaci a trombózu. Příčinou je pravděpodobně endoteliální dysfunkce provázená nadprodukcí faktorů s účinky vazokonstrikčními, růstovými a trombogenními (endotelin-1, tromboxan) nad faktory s účinky vazodilatačními, antiproliferačními a antitrombotickými (prostacyklin, NO) (2).

PAH představuje skupinu chorob, pro něž je společná přítomnost většinou těžké prekapilární plicní hypertenze při primárním onemocnění plicních arteriol. V histologickém obrazu bývá nález plexiformní arteriopatie. Do skupiny PAH je řazena především idiopatická PAH, u níž dosud neznáme vyvolávající faktor, který vede k poruše endoteliální funkce a následně k cévní remodelaci. U familiární formy rovněž vyvolávající faktor není znám. Onemocnění se však dává do souvislosti s heterozygotní mutací genu pro receptor BMPR II (bone morphogenetic protein) (3). Dále patří do skupiny PAH řada stavů podobných idiopatické PAH, za vyvolávající faktor se však považuje například systémové onemocnění pojiva, vrozená zkratová srdeční vada, portální hypertenze, abúzus některých anorektik nebo HIV infekce. Prevalence PAH se odhaduje na 60–80 případů na 1 milion obyvatel. Zvláštní zmínku zasluhuje vysoký výskyt PAH u systémové sklerodermie (4).

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je nejčastější příčinou hypoxické plicní hypertenze. Asi u 8–10 % nemocných s CHOPN je přítomna plicní hypertenze. U nemocných s intersticiálním plicním procesem je v terminálním stadiu přítomna plicní hypertenze v 60–70 % případů. Plicní hypertenzi má rovněž zhruba 20–40 % pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe.

CTEPH je důsledkem buď tzv. makroformy, nebo mikroformy opakované plicní embolie. Makroforma probíhá jako opakované záchvaty akutní plicní embolie, zatímco mikroforma probíhá zprvu

němě a manifestuje se progredující námahovou dušností, většinou již při těžké plicní hypertenzi. Pro CTEPH je charakteristický nález intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice. K plicní hypertenzi však vede nejen chronická mechanická obstrukce plicních tepen, ale rovněž cévní remodelace v perfundovaných oblastech. Odhaduje se, že k rozvoji CTEPH dojde během dvou let až u 4 % pacientů, kteří přežijí akutní plicní embolii (5). Příčina není zcela zřetelná. Hyperkoagulační stav lze identifikovat pouze v menšině případů.

KLINICKÝ OBRAZ

Většina příznaků u nemocných s chronickou plicní hypertenzí souvisí se zvýšením tlaku v plicnici. Nejsou specifické pro jednotlivé typy plicní hypertenze a vyskytují se nezářídka až při zvýšení tlaku v plicnici na dvojnásobek normálních hodnot (6). Právě nespecifické projevy onemocnění jsou příčinou tak časté pozdní diagnózy.

Nejčastějším symptomem je postupně progredující námahová dušnost a únavnost. Závažnost dušnosti významně koreluje s prognózou. Anginózní bolesti na hrudi jsou důsledkem ischemie pravé komory, synkopy a presynkopy projevem nízkého srdečního výdeje. Mezi vzácnější projevy onemocnění patří chrapot způsobený útlakem levého vratného nervu dilatovaným kmenem plicnice, kašel a hemoptýza.

Ve fyzikálním nálezu souvisí manifestace jednotlivých nálezů s tíží plicní hypertenze. Často bývá akcentace druhé srdeční ozvy nad plicnicí, přítomnost čtvrté ozvy a cvalového rytmu. Třetí ozva bývá přítomna v pokročilých stádiích onemocnění. Může být slyšitelný šelest trikuspidální a pulmonální regurgitace. U většiny nemocných je zvýšená náplň krčních žil a hmatná systolická pulzace v prekordiu a v epigastriu při hypertrofii pravé komory. Známkou pokročilého onemocnění je přítomnost periferních otoků a cyanóza.

DIAGNOSTIKA

Cílem prováděných vyšetření je průkaz nebo vyloučení plicní hypertenze, stanovení její etiologie a závažnosti.

Echokardiografie je klíčovou neinvazivní vyšetřovací metodou (7). Slouží k posouzení velikosti, tvaru, hypertrofie, funkce pravé komory a k odhadu tlaku v plicnici. Dále je echokardiografické vyšetření nezbytné k vyloučení zkratové vady a postižení chlopninového aparátu a myokardu levého srdce jako příčiny plicní hypertenze. Pro odhad stupně plicní hypertenze je rozhodující dopplerovské echokardiografické vyšetření. K prognosticky nepříznivým echokardiografickým známkám u plicní hypertenze patří dilatace pravé síně a přítomnost perikardiálního výpotku. Nemocné se zvýšeným rizikem rozvoje PAH (zejména pacienti se sklerodermií) je nutno pravidelně preventivně echokardiograficky vyšetřovat.

Přítomnost EKG známek hypertrofie pravé síně a pravé komory, stejně jako vyšší klidová frekvence, se považuje za nezávislý negativní prognostický faktor. Známky hypertrofie pravé komory jsou pro plicní hypertenzi specifické, ale málo senzitivní (8).

Na RTG snímku hrudníku bývá většinou přítomna dilatace kmene plicnice. Z dalších nálezů lze usuzovat na typ plicní hypertenze.

Ventilační a perfuzní scintigrafie plic je zásadní v diagnostice plicní embolie a CTEPH.

Spirálním CT lze odhalit např. tromboembolickou nemoc (po podání kontrastní látky) nebo intersticiální plicní proces.

Magnetická rezonance dovoluje posuzovat nejen morfologické, ale i funkční parametry plicního oběhu. Lze hodnotit plochy a objemy jednotlivých srdečních oddílů a tlak v plicnici. Pro rutinní péči

o nemocné s plicní hypertenzí však není magnetická rezonance nezbytná. Všechny relevantní informace lze získat i jinými vyšetřeními.

Polysomnografie by měla být provedena u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe (oběžní nemocní s excesivní denní spavostí a nočním chrápáním).

Angiografie plicnice je nezbytná zejména k přesné diagnóze CTEPH před uvažovanou endarterektomií plicnice. Angiografický průkaz broncho-pulmonálních kolaterál pomáhá k odlišení CTEPH od PAH.

Pravostranná katetrizace s hemodynamickým vyšetřením slouží k definitivnímu stanovení plicní hypertenze, k její přesné kvantifikaci, k určení srdečního výdeje, plicního cévního odporu a k měření vazodilatační odpovědi při testu akutní plicní vazodilatace (9).

Nejjednodušším, levným a snadno opakovatelným zátěžovým testem je test 6minutové chůze. Výsledky testu dobře korelují s tíží plicní hypertenze a s prognózou onemocnění (10).

Plicní biopsie je indikována pouze při diagnostických rozpacích k vyloučení vaskulitidy nebo intersticiálního plicního procesu jako příčiny plicní hypertenze.

LÉČBA

Prognóza neléčené symptomatické chronické plicní hypertenze je mimořádně závažná. Zatímco ve stadiu NYHA I a II je průměrné přežití asi 5 let, ve stadiu NYHA III je to jen 2,5 roku a ve stadiu NYHA IV pouze 6 měsíců (11, 12). Zásadní zvrát v nepříznivém osudu nemocných s plicní hypertenzí přinesla zejména v posledním desetiletí možnost účinné léčby. U PAH vede farmakoterapie mnohdy k dramatickému zlepšení životní prognózy, u CTEPH je chirurgická intervence často dokonce kurativní. Možnosti farmakoterapie se rovněž studují u hypoxické plicní hypertenze.

Cílem farmakoterapie PAH je zasáhnout do 3 základních patofyziologických mechanismů uplatňujících se při vzniku a rozvoji choroby (vazokonstrikce, proliferace, prokoagulační stav) a ovlivnit symptomy a prognózu nemocných. Vedle konvenční léčby, která zahrnuje antikoagulaci, vazodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů a léčbu srdečního selhání, je dnes k dispozici řada specifických léků ze skupiny prostanoidů, antagonistů receptorů pro endotelin-1 a inhibitorů fosfodiesterázy.

Blokátory kalciových kanálů jsou indikovány pouze u 10 % nemocných s PAH se zachovalou vazoreaktivitou (13). Antikoagulační léčba by měla být všichni nemocní s PAH, pokud nemají kontraindikaci (14). Cílové INR při léčbě antagonisty vitamínu K se má pohybovat kolem 2.

Léčba prostanoidy je indikována u nemocných s PAH ve III. a IV. stadiu funkční klasifikace podle NYHA, kteří nejsou respondéry na základě testu akutní plicní vazodilatace (15). Epoprostenol je syntetický analog prostacyklinu, který je nutno pro krátký biologický poločas podávat formou dlouhodobé kontinuální infuze do centrálního žilního katetru. Vazodilatační účinky epoprostenolu na plicní cirkulaci u pacientů v pokročilém stadiu PAH nejsou podstatné. Důležité je především působení antiproliferační, antiagregační a pozitivně inotropní. Epoprostenol zlepšuje funkční zdatnost, hemodynamické parametry, kvalitu života a zejména prognózu nemocných. Dnes jde o terapii první volby a o neúčinnější alternativu transplantace u pacientů s PAH ve stadiu NYHA IV. Treprostinil je stabilní analog prostacyklinu. Lze jej podávat subkutánně a intravenózně, zkouší se podání inhalační. Subkutánní infuze je ve srovnání s intravenózní infuzí méně náročná na vybavení pumpou a zejména je prostá komplikací spojených s implantovaným centrálním žilním katetrem. Beraprost je perorální stabilní analog prostacyklinu účinný u málo pokročilých forem PAH. Iloprost je sta-

bilní analog prostacyklinu, který je v léčbě PAH používán v inhalační a intravenózní podobě. Limitem inhalačního podání je nutnost klasické nebulizace ultrazvukem 6–9x denně. Při inhalační léčbě iloprostem jsou sice minimalizovány systémové účinky farmaka, dlouhodobá léčba však vede ke stabilizaci onemocnění jen u malého procenta nemocných.

V léčbě PAH se využívá duálních nebo selektivních antagonistů receptorů pro endotelin-1. Podstatnou výhodou antagonistů endotelinových receptorů je možnost podání per os, nevýhodou pak na dávkové závislá hepatotoxicita (16). Bosentan je duální antagonist receptorů pro endothelin-1 s výraznější afinitou k receptoru ET_A. Efekt léčby bosentanem u PAH je spolehlivě doložen jak u pacientů s idiopatickou PAH, tak u nemocných s PAH při sklerodermii, HIV infekci a u PAH v důsledku vrozených zkratových srdečních vad. Vedle signifikantního zlepšení funkční zdatnosti a hemodynamických parametrů vede bosentan rovněž ke zlepšení prognózy léčených pacientů. Bosentan je lékem volby u PAH ve stadiu NYHA III. Selektivní antagonisté sitaxsentan a ambrisentan dosud nejsou k dispozici pro klinickou praxi.

Sildenafil je perorální selektivní inhibitor fosfodiesterázy 5. U PAH je při léčbě sildenafilem prokázáno zlepšení funkční zdatnosti, hemodynamiky a prognózy (17). Lze očekávat, že sildenafil se pro část nemocných stane lékem volby.

K nefarmakologickým postupům v léčbě PAH patří balónková atriální septostomie a transplantace plic (18). Atriální septostomie je paliativní intervenční metoda spočívající ve vytvoření umělé komunikace na úrovni síní se vznikem pravo-levého zkratu. Cílem intervence je zvýšení srdečního výdeje. Transplantace plic je účinnou léčbou u nemocných v terminálním stadiu PAH po vyčerpání všech ostatních dostupných terapeutických možností.

Endarterektomie plicnice představuje potenciálně kurativní metodu pro pacienty s CTEPH, především při postižení centrálních větví plicnice (19). Principem operace není embolektomie, ale endarterektomie, tedy odstranění organizovaného fibrotizovaného trombu s částí cévní stěny plicnice. Výkon se provádí ze sternotomie v mimotělním oběhu a v hluboké hypotermii. Pro úspěch operace je nezbytná vizualizace distálních větví plicnice. Ta je v případě CTEPH komplikována výrazným kolaterálním přítokem z bronchiálních tepen. Proto se vlastní endarterektomie, která trvá 20–30 minut vpravo a 20–30 minut vlevo, provádí v kompletní cirkulační zástavě. Jako ochrana mozku slouží především hypotermie. Klíčová kritéria pro výběr pacientů k operaci představuje funkční zdatnost, tíže plicní hypertenze a chirurgická dostupnost trombotické obstrukce. Indikováni jsou symptomatictí nemocní, kteří mají plicní cévní rezistenci vyšší jak 800 dyn.s.cm⁻⁵ (10 WU). Před operací je nezbytná nejméně tříměsíční účinná antikoagulační léčba. U pacientů s CTEPH, kteří nejsou kandidáty chirurgické léčby, může alternativu představovat specifická farmakoterapie, perkutánní balónková atriální septostomie nebo transplantace plic. Rozsáhlejší zkušenosti však scházejí.

SITUACE V ČESKÉ REPUBLICE

Problematice plicní cirkulace se historicky věnovalo v České republice několik pracovišť. Recentně se k problematice nejintenzivněji vrátila II. interní klinika I. LF UK a VFN v Praze. Vedle farmakoterapie plicní hypertenze se Centrum pro plicní hypertenzi ve VFN věnuje jako jediné v České republice také chirurgické léčbě CTEPH (20).

Od roku 1998 do listopadu 2005 byla diagnóza PAH stanovena u 92 nemocných. V léčbě je používáno vedle konvenčních postupů všech známých klíčových specifických přípravků (epoprostenol, treprostnil, iloprost, bosentan, sildenafil). V jednom případě byla úspěšně provedena balónková atriální septostomie. Od roku 2004 je

v Kardiocentru VFN ve spolupráci s prof. Eckhardem Mayerem z Mainzu rozvíjen program endarterektomie plicnice. Dosud bylo úspěšně provedeno 17 operací. V České republice očekáváme 20–30 nemocných indikovaných ročně k endarterektomii plicnice. Racionální v podmínkách České republiky je existence 1 centra.

ZÁVĚR

I přes veškerý medicínský pokrok zůstává PAH nadále nevyléčitelným onemocněním. Současná farmakoterapie dokáže zmírnit symptomy onemocnění, ovlivnit hemodynamické parametry a také zlepšit kvalitu života a prognózu nemocných. Je však mimořádně ekonomicky nákladná a neřídka, zejména při parenterálním podání, komplikovaná řadou nežádoucích účinků. Velkou nadějí je proto existence perorální terapie. Ta je však ve svém účinku dávkou limitovaná a při progresi onemocnění se může stát u některých pacientů neúčinnou. Jako velmi perspektivní se proto jeví kombinánní léčba.

CTEPH představuje jeden z mála typů chronické plicní hypertenze, který lze úspěšně vyléčit chirurgicky. Předpokladem úspěchu je však správná diagnostika a lokalizace trombotické obstrukce. Samozřejmostí je úzká interdisciplinární spolupráce kardiochirurga, intenzivisty, kardiologa a radiologa.

Závažná prognóza nemocných s plicní hypertenzí, složitá diferenciální diagnostika a komplikovaná a vysoce ekonomicky náročná léčba vede k nutnosti péči o tyto pacienty soustředit do specializovaných center. Jedině tak lze dosáhnout získání maxima zkušeností a nabídnout našim nemocným optimální a komplexní léčbu.

Zkratky

CT	– počítačová tomografie
CTEPH	– chronická tromboembolická plicní hypertenze
CHOPN	– chronická obstrukční plicní nemoc
INR	– International Normalized Ratio
PAH	– plicní arteriální hypertenze
NO	– kyslíčnický dusný
WU	– Woodova jednotka

LITERATURA

1. **Simonneau, G., Galie, N., Rubin, L. J. et al.:** Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, s. 5S-12S.
2. **Farber, H. W., Loscalzo, J.:** Pulmonary arterial hypertension – mechanism of disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 1655-1665.
3. **Deng, Z., Morse, J. H., Slager, S. L. et al.:** Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 67, s. 737-744.
4. **Galie, N., Torbicki, A.:** Pulmonary arterial hypertension: New ideas and perspectives. *Heart*, 2001, 85, s. 475-480.
5. **Pengo, V., Lensing, A. W. A., Prins, M. H. et al.:** Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 2257-2264.
6. **Rubin, L. J.:** Primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1993, 104, s. 236-250.
7. **Daniels, L. B., Krummen, D. E., Blanchard, D. J. G.:** Echocardiography in pulmonary vascular disease. *Cardiol. Clin.*, 2004, 22, s. 383-399.
8. **Bossone, E., Paciocco, G., Iarussi, D. et al.:** The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2002, 121, s. 513-518.
9. **McGoon, M., Guterman, D., Steen, V. et al.:** Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2004, 126, s. 14S-34S.

10. **Miyamoto, S., Nagaya, N., Satoh, T. et al.:** Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161, s. 487-492.
11. **D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayers, S. M. et al.:** Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 115, s. 343-349.
12. **Riedel, M., Staněk, V., Widimský, J. et al.:** Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*, 1982, 81, s. 151-158.
13. **Sitbon, O., Humbert, M., Jais, X. et al.:** Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005, 111, s. 3105-3111.
14. **Fuster, V., Steele, P. M., Edwards, W. D. et al.:** Primary pulmonary hypertension and the importance of thrombosis. *Circulation*, 1984, 70, s. 580-587.
15. **Badesch, D. B., McLaughlin, V. V., Delcroix, M. et al.:** Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, s. 56S-61S.
16. **Channick, R. N., Sitbon, O., Barst, R. J. et al.:** Endothelin receptors antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, s. 62S-67S.
17. **Galie, N., Ghofrani, H. A., Torbicki, A. et al.:** Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, s. 2148-2157.
18. **Doyle, R. L., McCrory, D., Channick, R. N. et al.:** Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2004, 126, s. 63S-71S.
19. **Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P., Sakakibara, N. et al.:** Pulmonary thromboendarterectomy. Experience and results in 1,500 cases. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, 76, s. 1457-1464.
20. **Jansa, P., Lindner, J., Aschermann, M. et al.:** Zkušenosti s centralizací nemocných s plicní hypertenzí v České republice. *Lek. Obz.*, 2005, 54, s. 316-322.

KNIHY

Louthan, O.: **NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY** **KLINICKÉ POHLEDY**

Praha, Grada Avicenum, 2005, první vydání, formát 170x240 mm, černobílé, cena 394 Kč. ISBN 80-247-1162-1.

Neuroendokrinní nádory jistě nepatří mezi nejfrekventnější tumory. S některými se praktický (ale i specializovaný) lékař setká třeba jen 1–2x za celý profesní život. I proto jeho znalosti o nich nebývají vždy nejmodernější ani úplné. Už proto je nutné přivítat vydání tohoto knižního titulu. Monografie MUDr. Oldřicha Louthana přináší totiž (v naší literatuře poprvé) ucelený přehled současných poznatků o všech dnes (snad) známých neuroendokrinních nádorech. Ty jsou zde prezentovány skutečně v komplexním pohledu (embryologie, biochemie, histochémie, molekulární biologie, genetika, biochemie, zobrazovací metody, farmakoterapie, chirurgická léčba, aktinoterapie a další). Je obdivuhodné, že tento multidisciplinární pohled zvládl sám jediný autor.

Kniha o rozsahu 341 stran je rozdělena do 16 kapitol. A i když to není výslovně uvedeno,

tvorí kapitoly 1–8 část obecnou a 9–16 část speciální.

V obecné části jsou zařazeny tyto kapitoly: Neuroendokrinní nádory (úvod – vymezení pojmu, 19 s.), Patologie neuroendokrinních nádorů (11 s.), Molekulární genetika neuroendokrinních nádorů (14 s.), Regulační peptidy a hormony mající vztah k neuroendokrinním nádorům (13 s.), Diagnostika neuroendokrinních nádorů – lokalizační metody (21 s.), Diagnostika neuroendokrinních nádorů – funkční vyšetření (33 s.), Terapie neuroendokrinních nádorů – invazivní postupy aktinoterapie (12 s.) a Terapie neuroendokrinních nádorů – farmakoterapie (47 s.).

Druhá (speciální část) se zabývá jednotlivými typy nádorů. A i když jsou probrány dnes všechny (snad) známé, přece jen největší pozornost i prostor věnoval autor nádorům zažívacího ústrojí (a z nich pak jmenovitě karcinoidu). Zřejmě se zde odráží odbornostní profil pracoviště autora (IV. interní klinika – klinika gastroenterologie a hepatologie 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze). Klinický obraz, diagnostika i terapie jsou probrány u karcinoidu (35 s.), gastrinomu (19 s.), glukagonomu (10 s.), inzulinomu (18 s.), somatostatinom (4 s.) a VIPomu

(18 s.). V šestnácté – poslední – kapitole jsou shrnuty další endokrinní nádory a syndromy (medulární karcinom štítné žlázy, neuroblastom, syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie MEN 1, MEA 1, karcinom prostaty, nádory produkující ACTH, nádory produkující pankreatický polypeptid a feochromocytom).

Knihu uzavírají rozsáhlý seznam literatury uvádějící přes 200 citací (většinou z posledních 5 nebo 10 let) a rejstřík (až příliš stručný). Postupoval jsem seznam zkratkami a také obrazovou dokumentací (určitě aspoň nálezy zobrazovacích metod), která by vlastní text nejen oživila, ale i informačně obohatila.

Vlastní odborný text je plně srozumitelný, lehce se čte a je psán dobrou češtinou, jeho přehlednost napomáhá zvýšit téměř 90 tabulek.

Komu knihu doporučit? Především endokrinologům a gastroenterologům, protože ty asi nemocní s neuroendokrinními nádory nejčastěji navštíví, a chirurgům a onkologům, protože oni budou tyto nemocné nejčastěji léčit. K „osvěžení paměti“ však kniha poslouží i praktickým lékařům.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Současný přístup k diagnostice a léčbě pacientů s akutními koronárními syndromy

Poláček P., Bělohlávek J., Škulec R., Dytrych V., Linhart A.
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Cílem sdělení je poskytnout čtenáři současnou představu o příčinách vzniku, průběhu, léčbě a sekundární prevenci akutních koronárních syndromů. Důraz klademe na včasnou diagnózu, stratifikaci rizika, indikaci a načasování intervenční léčby. Sdělení si naopak neklade za cíl přinést vyčerpávající a detailní přehled klinických studií, které v poslední době na poli akutních koronárních syndromů proběhly.

Klíčová slova: akutní koronární syndromy, nestabilní angina pectoris, infarkt myokardu, intervenční léčba.

SUMMARY

Poláček P., Bělohlávek J., Škulec R. et al.: Current Approach to the Diagnostics and Therapy of Acute Coronary Syndromes

The aim of this review is to provide a comprehensive actual overview of the current approach to acute coronary syndromes diagnostics, therapeutics and secondary prevention. Authors stress early diagnosis, risk stratification, indication and timing of interventional therapy. It is not an intention to provide detailed description of all clinical studies implemented recently in the field of acute coronary syndromes.

Key words: acute coronary syndromes, unstable angina pectoris, myocardial infarction, interventional therapy.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 269–278.

DEFINICE

Ischemická choroba srdeční (ICHS) se může projevovat stabilní anginou pectoris (AP), němou ischémií, nestabilní anginou pectoris (NAP), akutním infarktem myokardu (AIM), srdečním selháním a náhlou smrtí. Mezi akutní koronární syndromy (AKS) řadíme nestabilní anginu pectoris, akutní infarkt myokardu a náhlou smrt (1).

AKS se obvykle projevují protrahovanou bolestí na hrudi (nebo anginózními ekvivalenty- bolestí v jiné lokalizaci, např. v zádech nebo pažích nebo dušností) a změnami EKG. Podle změn EKG rozdělujeme podle doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2002 (2) akutní koronární syndromy na 1. AKS s elevacemi ST nebo novým blokem levého Tawarova raménka (LBBB) a 2. AKS bez elevací ST (nestabilní angina pectoris nebo IM bez elevací ST). Toto dělení je velmi důležité pro správné načasování reperfuční léčby (fibrinolyza nebo angioplastika). Pacienti s AKS a s EKG obrazem elevací ST jsou indikováni k neodkladné reperfuční léčbě, zatímco u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST je vhodné provedení stratifikace rizika a podle toho pak načasování intervenční léčby. Přítomnost elevací ST na vstupním EKG je většinou známkou úplného uzávěru věnčité tepny, ale neznamená automaticky nekrózu myokardu a pochopitelně ani další vývoj EKG ve smyslu vývoje kmitů Q. Přesto o pacientech, kteří se prezentují s bolestí na prsou a EKG obrazem elevací ST v praxi běžně – ač nepřesně – hovoříme jako o pacientech s akutním IM s elevacemi ST. Díky včasné reperfuzi u nich však k vývo-

ji nekrózy a vyplavení kardiocytospecifických enzymů dojít nemusí, a proto je v akutní fázi, dokud nejsou k dispozici vyšetření kardiocytospecifických enzymů, správnější hovořit o AKS s elevacemi ST a nikoliv o akutním IM s elevacemi ST. Dříve používaná klasifikace totiž brala v úvahu přirozený průběh koronární příhody, tj. v podstatě konzervativně léčený akutní infarkt (tedy bez reperfuze) a konečná diagnóza byla provedena na základě výsledného EKG obrazu nebo patologicko-anatomického nálezu. V současné době je výsledný obraz zásadním způsobem ovlivněn terapeutickým zásahem a „přirozený“ průběh infarktu je tak reperfuční léčbou přerušen.

Správná závěrečná diagnóza proto může znít například: „Rozvíjející se akutní infarkt myokardu s elevacemi ST, finálně non-Q forma“. Akutní koronární syndrom, který proběhne bez vyplavení markerů nekrózy, nazýváme nestabilní anginou pectoris (v praxi jde prakticky vždy o AKS bez elevací ST). Určitým přechodem mezi nestabilní anginou pectoris a akutním IM je takzvaná „minimální léze myokardu“ nebo „mikroinfarkt“, pro které je typická pozitivita troponinu, avšak ještě normální hodnoty CK a CK/MB. Léčba při minimální lézi myokardu je obdobná jako při nestabilní angině nebo IM bez elevací ST, pozitivita troponinu však takové pacienty řadí do skupiny s vyšším rizikem vzniku úplného uzávěru věnčité tepny, a proto by nemocní s minimální lézí myokardu, stejně jako nemocní s dalšími rizikovými faktory průběhu koronární příhody měli být katetrizováni časně, což v praxi obvykle znamená do 24–48 hodin od přijetí do nemocnice.

MUDr. Pavel Poláček
 128 00 Praha 2, U Nemocnice 2
 fax: +420 224 910 605, e-mail: pavelpolacek@seznam.cz

PATOFYZIOLOGIE

Patofyziologický mechanismus vzniku akutních koronárních syndromů je společný pro AKS s elevacemi ST i bez elevací ST, ale zásadně se liší od patofyziologického mechanismu vzniku stabilní anginy pectoris. Ta vzniká na podkladě hemodynamicky významného zúžení věnčité tepny (angiograficky hodnoceného jako snížení průměru tepny pod 50 % průměru sousedního – zdravého – úseku tepny), které se vyvíjí pomalu, během měsíců a let. Pro aterosklerotické pláty nemocných se stabilní anginou pectoris je typická silná fibrózní slupka – kryt plátu a jádro plátu relativně chudé na lipidy. V těchto stabilních plátech je rovněž relativně nízká aktivita monocytů/makrofágů a enzymů, které přispívají k narušení fibrózního krytu, tzv. metaloproteináz. Naproti tomu aterosklerotické pláty působící AKS samy o sobě nemusí být hemodynamicky významné a nemocnému až do vzniku AKS často nepůsobí žádné potíže. Jejich složení se liší od plátů stabilních: Fibrózní slupka je tenká a jádro je bohaté na lipidy, v plátu je vysoká koncentrace monocytů/makrofágů a aktivita metaloproteináz. Klíčovou událostí ve vývoji aterosklerotického plátu, která rozhoduje o vzniku kliniky manifestního akutního koronárního syndromu, je ruptura fibrózního krytu (nejčastěji k ní dochází v místech přechodu krytu plátu do zdravé části cévní stěny). Ruptura vede k obnažení lipidového jádra plátu, které je silně trombogenní. V místě ruptury se tvoří destičkový trombus (3). Rozsah trombózy, resp. míra zúžení věnčité tepny vyvolané trombózou pak rozhodují o konkrétní klinické manifestaci. Kompletní uzávěr věnčité tepny vede většinou k akutnímu koronárnímu syndromu s elevacemi ST. Výjimkou jsou například nemocní s tzv. zadními infarkty, kdy morfologickým podkladem nejčastěji bývají uzávěry marginálních větví ramus circumflexus a přitom na standardním 12svodovém EKG elevace ST přítomny nejsou. Inkompletní uzávěr (obvykle větší než 90 % zúžení tepny) vede k obrazu akutního koronárního syndromu bez ST elevací. Nutno připomenout, že proces nestability aterosklerotického plátu je obvykle doprovázen i nestabilitou hemokoagulace jako takové. Vývoj trombu je tak dynamický proces, který může zahrnovat jak narůstání trombu, tak jeho spontánní rozpouštění (někdy dokonce dochází k opakovanému uzávěru tepny následovanému spontánní lýzou trombu). V desítkách minut, které následují po ruptuře plátu, se proto rozhoduje o tom, zda dojde k rozvoji akutního infarktu myokardu, nebo zda AKS proběhne jako ataka nestabilní anginy pectoris. Dojde-li k lýze trombu zhruba do 20 minut od vzniku potíží, nemusí vůbec dojít k nekróze myokardu. Při déletrvajícím úplném okluzi věnčité tepny vzniká klasický infarkt myokardu charakterizovaný jednak biochemickým obrazem, jednak EKG změnami. O vzniku a rozsahu nekrózy však nerozhoduje pouze stupeň omezení dodávky kyslíku, ale také stupeň spotřeby kyslíku v myokardu (proto jsou při AKS podávány například betablokátory) a případné kolaterální zásobené postižené oblasti. Po uplynutí 24 hodin od vzniku potíží můžeme již prakticky ve všech případech klasifikovat infarkt podle EKG jako Q popřípadě non-Q IM, což do jisté míry odráží transmuralitu nekrózy (Q IM je obvykle transmuralní).

DIAGNOSTIKA

Anamnéza

Anamnéza má i přes dosažené pokroky v biochemické a angiografické diagnostice AKS své nezastupitelné místo. Prvním důvodem je to, že vstupní EKG může být normální a biochemická vyšetření mohou být buď negativní, anebo nejsou vůbec dostupná. Chybění objektivního průkazu ischemie při anamnéze typických stenokardií nesmí být důvodem k oddalování léčby včetně indikace koronární angiografie (týká se zejména vysoce rizikových pacientů

s naléhavými symptomy, např. recidivujícími klidovými bolestmi). Druhým důvodem, proč je anamnéza důležitá, je, že umožňuje odlišit jiná onemocnění, která mají podobné příznaky (především plicní embolie, disekce aorty, perikarditida apod.), ale zcela odlišně se léčí a dále to, že případně podaná fibrinolyza by mohla pacienta poškodit (při disekci nebo perikarditidě – riziko vzniku hemoperikardu a tamponády srdeční).

EKG

Jak bylo naznačeno výše, je vyšetřením umožňujícím často okamžitou diagnózu, má rozhodující roli při indikaci reperfuze léčby a pomáhá při stratifikaci rizika u pacientů s AKS bez elevací ST. V případě AKS s elevacemi ST nebo blokádu levého Tawarova raménka, které není prokazatelně starého data, je situace relativně jednoduchá. Trvajících elevací ST znamenají rozvíjející se AIM, přechodné elevace ST nacházíme při variantní (spastické) angině pectoris nebo se s nimi setkáváme v situaci, kdy se úplný trombotický uzávěr věnčité tepny rekanalizuje (rekanalizace může nastat i po podání kyseliny acetylsalicylové a heparinu ještě před zahájením reperfuze léčby nebo může nastat spontánně – viz dynamický charakter trombózy). Pacientům s perzistentními elevacemi ST by se mělo co nejdříve dostat reperfuze léčby (fibrinolyza nebo PCI). Zdánlivě jednoduchou situaci tak mohou zkomplikovat například pacienti po již proběhlém infarktu s trvalými elevacemi ST při aneuryzmatu levé komory. Pacienti s přechodnými elevacemi ST by měli být rovněž časně katetrizováni. Týká se to především pacientů, jejichž celkový rizikový profil nasvědčuje možnosti intermitentního uzávěru tepny trombózou. Spazmy věnčité tepny však mohou nasedat i na organickou, hemodynamicky významnou stenózu. Konečně je třeba si uvědomit, že protražovaný spasmus jinak zdravé věnčité tepny může vést ke vzniku AIM i se všemi možnými komplikacemi. (Příkladem budiž případ pacientky přijaté s obrazem rozvíjejícího se akutního infarktu přední stěny s elevacemi ST, u které byly při prvních nástřících do věnčitých tepen zjištěny hemodynamicky významné stenózy všech tří tepen, na jedné tepně dokonce preobliterace, které zcela vymizely po intrakoronárním podání nitroglycerinu. U pacientky byla zjištěna jasná pozitivita kardiospecifických enzymů s typickou dynamikou – pacientka tedy prodělala AIM přesto, že na věnčitých tepnách nebyly významné organické stenózy.)

Poněkud složitější je EKG diagnostika AKS bez elevací ST: na EKG mohou být deprese ST, negativity T nebo může být křivka zcela normální. V ideálním případě hodnotíme EKG pořízené v době trvání potíží, případně ho porovnáваме s křivkou pořízenou v klidu. Nejspolehlivějšími ukazateli koronární nestability jsou výchylky segmentu ST a změny vlny T. Velmi specifické jsou především deprese ST o minimálně 0,1 mV ve dvou sousedících svodech (4). Koronární angiografii pak načasujeme podle individuálního rizika. Například pacienti s hlubokými depresiemi ST neustupujícími po konzervativní léčbě, trvajících stenokardiemi a známkami srdečního selhání jsou indikováni ke koronografii stejně naléhavě jako pacienti s elevacemi ST. Naprosto normální elektrokardiogram sice nevylučuje akutní koronární syndrom, nicméně normální křivka získaná v době trvání potíží by měla vést k pátrání i po jiné příčině než jen AKS.

Biochemická diagnostika

Úvodem je nutno zdůraznit, že žádný ze současných běžně užívaných biochemických markerů není ukazatelem akutní trombózy věnčité tepny, respektive ischemie myokardu, nýbrž ukazatelem až jejího následku – nekrózy myokardu. Nejspecifičtější a nejsenzitivnější markerem je srdeční troponin (5). Troponin je součástí kontraktálního aparátu kardiomyocytu. Srdeční izoformy I a T jsou přítomny výlučně v myokardu. Zvýšení hladiny troponinu nastává již tehdy, propadne-li nekróze několik málo gramů myokardu. Lehká elevace troponinu například při „minimální lézi myokardu“ je

projevem mikroembolizací trombotických hmot do mikrocirkulace. Vysoká specificita troponinů pro postižení myokardu však neznamená, že se vyplavují pouze při AKS. S pozitivitou troponinu se můžeme setkat i u řady jiných stavů, kardiálních i nekardiálních, například při plicní embolii, perikarditidě, myokarditidě a těžkých akutních formách srdečního selhání. Se skutečnou falešnou pozitivitou (ve smyslu diagnostiky AKS) se setkáváme v případech elevace troponinů u pacientů s chronickou renální insuficiencí, nicméně i u nich může přetrvávající elevace mít prognostický význam.

Nová definice akutního infarktu myokardu z roku 2000 je založena na pozitivitě troponinu (zvýšení nad 99 % normálního rozmezí pro zdravou populaci) s typickým vzestupem a poklesem (6). Současně s pozitivitou troponinu musí být splněna minimálně jedna z následujících podmínek: typická anamnéza bolesti na prsu nebo vývoj patologických kmitů Q (známka nekrózy) nebo záchyt EKG známek ischemie (elevace nebo deprese úseku ST), nebo musí zvýšení troponinu nastat v souvislosti s koronární intervencí. Nadále tedy platí, že infarkt myokardu je diagnózou klinickou a ne každý stav provázený zvýšením troponinu je infarktem. Nesprávně chápaná nová definice by totiž vedla k enormnímu nárůstu počtu diagnostikovaných infarktů myokardu. To by mělo důsledky epidemiologické (ztížené srovnávání výskytu IM před a po zavedení nové definice), ale např. i posudkové (dříve byl pacient po infarktu závažně invalidizován, nyní je v ideálním případě po týdnu „zdráv“ a schopen plného pracovního procesu – což je mimochodem jisté i hlavním cílem všech moderních a finančně náročných léčebných metod – vracet nemocné do plně aktivního života). Striktně chápaná definice IM by rovněž vedla k vzestupu počtu periprocedurálních komplikací koronárních intervencí (řada obtížných, ale nakonec úspěšných angioplastik bývá provázena mírnou elevací troponinu). Proto v praxi obvykle ke stanovení diagnózy akutního IM vyžadujeme i pozitivitu dalších markerů nekrózy, jako je CK a CK/MB. Akutní koronární syndrom, který probíhá bez vyplavení troponinu a dalších kardioprotektivních enzymů, označujeme nadále jako nestabilní anginu pectoris.

Při AIM je možno vzestup troponinů detekovat již po 3–4 hodinách od vzniku potíží a jejich pozitivita přetrvává až 2 týdny (7–10 dnů u troponinu I, 10–14 dnů u troponinu T). Pokud od vzniku potíží uplynulo 12 hodin a troponin zůstává negativní, je možno nekrozu myokardu (ale nikoliv akutní koronární syndrom) s vysokou pravděpodobností vyloučit. Není zásadní rozdíl v senzitivitě a specificitě mezi izoformou T a I. Praktický rozdíl spočívá v tom, že způsob stanovení troponinu T je standardizován, a proto je možné výsledky jednotlivých laboratorí bez potíží srovnávat a platí pro něj jednotná norma. Pro troponin I existuje řada metod vyšetření od různých firem a každá jednotlivá metoda („assay“) musí mít definovanou cut-off hodnotu pro pozitivitu a pro diagnózu infarktu myokardu. Na pracovišti autorů je cut-off hodnota pro pozitivitu TnI 0,03 ng/ml, cut-off hodnota pro akutní infarkt je 0,4 ng/ml. Opět ale zdůrazňujeme, že hodnoty troponinu i ostatních markerů je nutné posuzovat v klinickém kontextu, nikoliv izolovaně!

Positivita myoglobinu při akutním infarktu myokardu nastává asi po 3 hodinách od začátku potíží. Myoglobin je tedy marker velmi časný, bohužel, není specifický – jeho zvýšenou hladinu způsobuje i poškození kosterních svalů. Jeho hladina se po vzniku IM rychle normalizuje, a tak je použitelný k diagnostice časného reinfarktu, eventuálně i extenze infarktu.

Klasické markery jako kreatinkináza a její srdeční izoforma jsou dnes používány především k orientačnímu odhadu rozsahu nekrózy. K tomu, abychom je označili za pozitivní, vyžadujeme obvykle vzestup nad dvojnásobek horní hranice normy.

V poslední době jsou vkládány značné naděje do vyšetření vazebné kapacity albuminu pro kobalt. Tímto vyšetřením je možné detekovat již ischemii a nikoliv až nekrozu myokardu (7).

Zátěžové testy

Zátěžové testy do diagnostiky AKS nepatří. Nicméně po stabilizaci stavu mohou být přínosné. Jejich postavení je vysvětleno v kapitole Stratifikace rizika. Zátěžová scintigrafie myokardu pomáhá v případech, kdy se jedná o chorobu více tepen a není zřejmé, která stenóza je odpovědná za potíže nemocného, nebo zda je stenóza zodpovědná za rozvoj ischemie.

Echokardiografie

V diagnosticky nejasných případech pomáhá při stanovení diagnózy (obvykle průkazem poruchy kinetiky myokardu levé komory), umožňuje detekci mechanických komplikací AIM a diferenciální diagnostiku šokových stavů. Echokardiografické vyšetření se stanovením především systolické a diastolické funkce levé komory před dimisí po prodělané koronární příhodě zásadně přispívá k rizikové stratifikaci nemocného a dále ovlivňuje sekundárně preventivní postupy (výběr medikace, stanovení tréninkového plánu, podíl při rozhodování o další revaskularizaci atd.)

Koronární angiografie

Je naprosto zásadní diagnostickou metodou, na kterou prakticky vždy navazuje ihned koronární intervence. Její načasování je široce diskutováno v kapitolách Stratifikace rizika a Léčba akutních koronárních syndromů.

Pro úplnost je třeba zdůraznit, že koronární angiografie zobrazuje pouze lumen cévy (je vlastně „luminogramem“) a jen velmi omezeně vypovídá o složení stěny věnčité tepny a o její absolutní šířce. Angiografie nedokáže odhalit tzv. pozitivní remodelaci věnčité tepny. Aterosklerotický proces totiž může vést jak k negativní remodelaci – klasickému zužování tepny dobře patrnému při angiografii, tak k pozitivní remodelaci, kdy aterosklerotický plát narůstá v cévní stěně, aniž by zužoval lumen. I na takto pozitivně remodelujícím plátu mohou probíhat procesy vedoucí ke vzniku akutního koronárního syndromu – ruptura plátu a následná trombóza. Detekci pozitivní remodelace umožňují až podrobnější morfologická vyšetření – jako například intravaskulární ultrazvuk. Ten využíváme i k přesnějšímu posouzení angiograficky hraničně významných stenóz, především na kmeni levé věnčité tepny nebo na proximálních úsecích ostatních tepen. Další metody, jako jsou optická koherenční tomografie či angioskopie, takového rozšíření nedoznaly.

Jedinou absolutní kontraindikací diagnostické koronární angiografie je disekce aorty.

STRATIFIKACE RIZIKA

Je-li stanovena diagnóza AKS, je vhodné provést stratifikaci rizika konkrétního pacienta. Týká se to výhradně AKS bez elevací ST, u pacientů s AKS s elevacemi ST je indikována neodkladná reperfuční léčba. Stratifikace slouží k odhadu rizika úmrtí pacienta, resp. přechodu AKS do AIM a pomáhá především v rozhodování o tom, kdy by měl pacient podstoupit koronární angiografii.

Mezi pacienty s AKS bez elevací ST rozlišujeme skupinu s vysokým a nízkým rizikem (tab. 1). Za nejužitečnější považujeme dobrý klinický odhad opřený o přítomnost těchto rizikových faktorů: A) markery akutního rizika koronární trombózy – recidivující stenokardie, deprese úseku ST, dynamické změny úseku ST, zvýšená hladina troponinu, trombus ve věnčité tepně zjištěný angiograficky; B) markery spojené s dlouhodobým rizikem – věk, předchozí anamnéza ICHS, diabetes mellitus, dysfunkce LK, chronické selhání ledvin, hypertenze, zvýšení CRP, rozsah koronárního postižení (2). Klinickými známkami vysokého rizika jsou pak především: hemodynamická nestabilita, přetrvávající stenokardie a deprese úseku ST i přes plnou konzervativní léčbu (tito pacienti vyžadují neodkladnou katetrizaci), a pozitivita troponinu (tito pacienti by měli být

Tab. 1. Markery akutního a dlouhodobého rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s akutními koronárními syndromy

markery akutního rizika		recidivující stenokardie deprese úseku ST dynamické změny úseku ST zvýšená hladina troponinu nález trombu při angiografii
markery dlouhodobého rizika	klinické markery	věk anamnéza IM, CABG, DM, srdečního selhání, hypertenze
	biologické markery	renální insuficience elevace zánětlivých markerů (CRP, IL-6)
	angiografické markery	dysfunkce levé komory rozsah koronárního postižení

CABG – aortokoronární bypass, DM – diabetes mellitus, IM – infarkt myokardu, CRP – C-reaktivní protein, IL-6 – interleukin 6

katetrizování časně, zhruba do 24–48 hodin od přijetí do nemocnice, v každém případě však ještě před propuštěním). Skupinu pacientů s nízkým rizikem tvoří ti, kteří nemají recidivující stenokardie, neměli deprese ST ani pozitivní troponin. Takoví pacienti by měli (ideálně před dimisí) podstoupit zátěžový test a je-li pozitivní, pak i katetrizaci (8). O tom, zda budeme před indikací katetrizace vyžadovat potvrzení ischemie myokardu zátěžovým testem, rozhoduje celkový rizikový profil nemocného. Má-li nemocný více rizikových faktorů ICHS, není podle našeho názoru třeba čekat na výsledek zátěžového testu (např. 65 letý muž, obézní diabetik a kuřák, který má prokázanou ischemickou chorobu dolních končetin a byl přijat do nemocnice pro typické anginózní potíže). Naopak u pacientů bez rizikových faktorů ICHS je možné při negativním zátěžovém testu vyšetřování ukončit. V současné době, kdy je katetrizace velmi dobře dostupná, lze říci, že jsme-li na pochybách, je lepší katetrizaci provést.

Existují i různé skórovací systémy, např. TIMI skóre. Zahrnuje předchozí anamnézu ICHS, přítomnost depresí ST, pozitivitu troponinu, výskyt minimálně 2 atak AP v posledních 24 hodinách, užívání ASA v předchozích 7 dnech, přítomnost minimálně 3 rizikových faktorů ICHS a věk nad 65 let. Známkou vysokého rizika je splnění alespoň 3 z těchto kritérií.

LÉČBA AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ

Pro snazší pochopení bude léčba uvedena v pořadí, v jakém je obvykle v klinické praxi podávána, tedy nejdříve léčba antitrombotická a antiischemická a až poté léčba intervenční.

Antitrombotická léčba

Představuje základní léčbu akutních koronárních syndromů. Její konkrétní podoba se liší podle formy AKS a plánu intervenčního řešení.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Ireverzibilní blokádu enzymů cyklooxygenáza-1 a -2 (COX-1 a COX-2) zabraňuje tvorbě tromboxanu A2 v destičkách, a tak snižuje jejich agregaci. Představuje základ léčby všech forem AKS. Měla by být podávána i při pouhém podezření na akutní koronární syndrom. Pokud pacient dosud ASA nežíval, doporučuje se v úvodu podat vyšší dávku, např. 500 mg intravenózně. Obvykle tuto dávku podáváme i pacientům, kteří dosud ASA užívali a přicházejí s recidivou akutního koronárního syndromu. Nejčastěji doporučovaná udržovací dávka je 100 mg denně. I po definitivním vyřešení akutního koronárního syndromu by se v léčbě ASA mělo pokračovat dlouhodobě (9). U řady pacientů brání dlouhodobému užívání

vedlejší účinky – intolerance ze strany GIT nebo dokonce peptické vředové léze. Často diskutovaná rezistence na ASA je definována jako suboptimální inhibice funkce destiček *in vitro* nebo nedostačná blokáda produkce tromboxanu A2 (posuzovaná podle množství tromboxanu A2 v moči, větší množství znamená méně účinnou inhibici jeho tvorby) při konvenčních dávkách ASA (10). Možnými mechanismy rezistence jsou interakce s ostatními léky (především s neselektivními nesteroidními antirevmatiky, jakým je např. ibuprofen) nebo mimodestičkový zdroj produkce tromboxanu A2 nebo polymorfismus cyklooxygenázy. Klinický význam těchto laboratorních parametrů ovlivnění funkce destiček zatím přesvědčivě prokázán nebyl, nicméně existuje práce, která dokumentovala vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů se zvýšeným množstvím tromboxanu A2 v moči. O délce užívání – viz kapitola Sekundární prevence.

Clopidogrel a ticlopidin

Tyto látky zásadně urychlily rozvoj intervenční kardiologie tím, že pronikavě snížily riziko trombózy po implantaci stentů a umožnily tak jejich široké použití. Označujeme je někdy souhrnným názvem thienopyridiny. Zabraňují agregaci destiček navozené adenosindifosfátem. Jejich účinek je aditivní s účinkem ASA.

Novější látkou je clopidogrel. Akutní formy ICHS jsou dnes prakticky výlučně léčeny PCI spojenou s implantací stentu, proto následující údaje týkající se délky podávání clopidogrelu předpokládají, že pacientovi byl implantován koronární stent. Úvodní dávka je nejčastěji 300 mg p.o., kterou obvykle podáváme až na katetrizačním sále bezprostředně po implantaci stentu. Nicméně účinnost clopidogrelu je nejvyšší, je-li podán minimálně 6 hodin před implantací stentu (viz studie CREDO). V případě akutního IM s elevacemi ST to samozřejmě není možné. Vysvětlení, proč některá pracoviště podávají clopidogrel až na katetrizačním sále, je na konci tohoto odstavce a dále v kapitole Chirurgická léčba AKS. V brzké době lze očekávat doporučení zvýšit úvodní dávku na 600 mg. Udržovací dávka je 75 mg denně. Po implantaci prostého metalického stentu je podávání clopidogrelu v kombinaci s ASA nezbytné po dobu alespoň 1 měsíce. Po implantaci potahovaných stentů (viz kapitola o intervenční léčbě AKS) je doporučovaná doba podávání 6 měsíců. Účinnost clopidogrelu v léčbě pacientů s akutními koronárními syndromy bez elevací úseku ST zkoumala studie CURE (11). Clopidogrel, resp. placebo zde byly přidávány k léčbě ASA. Příznivý vliv přidání clopidogrelu byl prokázán jak u pacientů léčených invazivně, tak i konzervativně. Celkově bylo zaznamenáno snížení výsledného složeného ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního IM a cévní mozkové příhody z 11,4 % v placebové skupině na 9,3 % ve skupině léčené i clopidogrelem, což představuje snížení relativního rizika o 21 %. V podstudii

pacientů léčených invazivně bylo zaznamenáno snížení relativního rizika dokonce o 30 %. Průměrná doba sledování ve studii činila 8 měsíců. Na základě této studie se doporučuje podávání clopidogrelu v kombinaci s ASA po dobu až 9–12 měsíců po vzniku akutního koronárního syndromu bez elevací ST (bez ohledu na to, zda byl léčen konzervativně nebo invazivně). V současné době brání dlouhodobějšímu užívání clopidogrelu v naší zemi ještě stále relativně vysoká cena, která se však postupně snižuje. Lze předpokládat, že s klesající cenou preparátu bude narůstat podíl nemocných, kteří budou léčeni clopidogrelem (a ASA) delší dobu než pouze 1 měsíc od implantace stentu. Autoři sdělení v současné době doporučují kombinovanou antiagregační léčbu individuálně nejčastěji na 3–6 měsíců, a to především v případech, kdy šlo o recidivu akutního koronárního syndromu, kdy byla intervence komplikovaná nebo revaskularizace nebyla kompletní. Stejná doporučení jako při AKS bez elevací ST platí pro AKS s elevacemi ST.

Pokud byl koronární stent implantován pro chronickou formu ICHS, stačí podávat clopidogrel obvykle 1 měsíc. Účinnost clopidogrelu u pacientů s chronickými formami ICHS byla prokázána ve studii CAPRIE (byla stejná ve srovnání s ASA) (12). Kontroverzní zůstává podávání clopidogrelu u pacientů s akutním koronárním syndromem ještě před provedením koronarografie. Pacienti, kteří mají prognosticky závažný nález vyžadující neodkladnou chirurgickou revaskularizaci, mají totiž peroperačně vyšší riziko krvácení. Takovým pacientům je obvykle nutné během chirurgického výkonu podávat náplavy trombocytů. Proto většina center podává clopidogrel až v průběhu katetrizace. Před katetrizací je možné ho podávat tehdy, je-li malá pravděpodobnost, že si nález na věnčitých tepnách vynutí urgentní bypass (mladší pacienti s AKS s elevacemi ST, nediabetici).

Ticlopidin je starším preparátem ze skupiny thienopyridinů. Indikací jeho podávání je implantace koronárního stentu. Obvyklou dávkou je 2x250 mg denně. Ve srovnání s clopidogrelem má pomalejší nástup účinku, a proto je lepší podávat ho 3 dny před implantací stentu, což v léčbě akutního IM není možné. Jinak je jeho účinnost na snížení rizika trombózy ve stentu obdobná. Největší nevýhodou ticlopidinu jsou relativně časté vedlejší účinky, především kožní vyrážka a intolerance ze strany GIT. Vzácnou, ale obávanou komplikací je rozvoj neutropenie.

Inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa

Tyto látky zabraňují tomu, aby se aktivované receptory glykoproteinu IIb/IIIa na povrchu trombocytů spojily s fibrinogenem a vytvořily tak můstky mezi trombocyty a napomohly vytváření destičkového trombu. Širšího použití se dočkaly dvě látky podávané intravenózně: abciximab (monoklonální protilátka, nespecifický blokátor receptorů IIb/IIIa se silnou vazbou na receptor a pomalým odezníváním účinku, na trhu pod názvem ReoPro) a eptifibatid (peptid, specifický inhibitor receptoru IIb/IIIa s krátkým poločasem, na trhu pod názvem Integrilin). Byly vyvinuty i perorální inhibitory receptoru IIa/IIIa. Metaanalýza studií léčby akutního koronárního syndromu bez elevací ST perorálně podávanými inhibitory IIb/IIIa však prokázala vyšší riziko úmrtí osob léčených těmito preparáty. Proto bylo od jejich podávání zcela upuštěno. Intravenózně podávané IIb/IIIa inhibitory byly zkoušeny ve dvou indikacích. V prvním případě šlo o podání IIb/IIIa inhibitorů během a po PCI prováděné pacientům s akutním koronárním syndromem. Výsledky těchto studií jsou protichůdné (např. výsledky studií ISAR-REACT (13) a ESPRIT (14) u pacientů s implantací koronárního stentu, obě prováděny v době rutinního podávání clopidogrelu, ISAR-REACT neprokázala prospěch z přidání abciximabu ke clopidogrelu, studie ESPRIT prokázala v případě eptifibatidu opak). Metaanalýza provedených studií prokázala statisticky nevýznamný pokles úmrtí/reinfarktu, který byl vyvážen nárůstem počtu krvácivých komplikací. Jedinou skupinou pacientů, kteří měli z podání inhibi-

torů IIb/IIIa prospěch, byli diabetici. Protože jde o velmi nákladnou léčbu, je v naší zemi zatím vyhrazena především pacientům s komplikovanou PCI (zejména s rizikem embolizací trombotických hmot do periferie povodí věnčité tepny). Většina studií s IIb/IIIa inhibitory byla navíc prováděna před širším používáním clopidogrelu (viz výše). Dnes se zdá, že v průběhu nekomplikované intervence s implantací stentu stačí jako doprovodná antitrombotická léčba kombinace ASA a clopidogrelu (a periprocedurálně jednorázově podaný heparin k dosažení ACT 200–300 s).

Druhou indikací, ve které byly intravenózně podávané inhibitory IIb/IIIa podávány, byla konzervativní léčba akutního koronárního syndromu. Tuto léčbu posuzovala m.j. studie GUSTO IV (15), která neprokázala prospěch z podávání inhibitorů IIb/IIIa pacientům, u kterých nebyla prováděna časná koronární intervence.

Souhrnem lze říci, že v současné době jsou v naší zemi inhibitory IIb/IIIa podávány téměř výhradně jako doplněk antitrombotické léčby při komplikované PCI (16). V případech, kdy jde o nekomplikovanou PCI, se zdá postačující kombinace ASA a clopidogrelu.

Nepřímé antitrombiny

Heparin

Heparin je tvořen mukopolysacharidy s různě dlouhým řetězcem. Za jeho účinek je odpovědná specifická sekvence 5 sacharidů. Heparin potencuje účinek přirozeného inhibitoru koagulace antitrombinu (dříve antitrombin III). Kromě toho snižuje i agregaci destiček. Po intravenózním podání nastupuje jeho účinek okamžitě. To je jeho výhodou proti nízkomolekulárním heparinům (viz níže). Podává se formou bolusu (100 j/kg) i.v. následovaného kontinuální i.v. infuzí, obvyklá dávka je 15–18 j/kg/den. Hlavní nevýhodou heparinu je jeho interindividuálně rozdílná účinnost spojená s nutností monitorace léčby prostřednictvím aPTT. Měl by být prodloužen na 1,5–2násobek normální hodnoty. Vyšetření aPTT se provádí za 6 hodin po zahájení léčby a dále v minimálně 12hodinových intervalech. Pokud ani dávka 40 000 jednotek heparinu za den nevede k žádoucímu prodloužení aPTT, může jít o rezistenci na heparin, často způsobenou nízkou hladinou antitrombinu.

Dalšími nevýhodami heparinu jsou možnost vzniku heparinem indukované trombocytopenie a možný rebound-fenomén po náhlém ukončení infuze heparinu (dávku heparinu bychom proto měli před úplným vysazením postupně snižovat). Výhodou je naopak možnost ukončit jeho působení během krátké doby podáním protaminu. Nízkomolekulární hepariny takto účinné antidotum nemají.

Konzervativní léčba AKS bez elevací ST heparinem by měla trvat 2–5 dnů (někdy se uvádí jako minimum 48 hodin od poslední stenokardie). Dnes už většina pacientů během této doby podstoupí koronarografii. V léčbě AKS bez elevací je dnes heparin vytlačován nízkomolekulárními hepariny. V léčbě AKS s elevacemi ST se heparin používá jednak jako doplněk fibrinolytické léčby (nutný při použití tkáňového aktivátoru plazminogenu, možný při použití streptokinázy), jednak jako příprava k dPCI (bolus 5000–10 000 j. i.v.).

Nízkomolekulární hepariny (low molecular weight heparins – LMWH)

LMWH jsou směsí mukopolysacharidů s řetězci jednak podobně dlouhými, jednak kratšími, než má klasický heparin. V porovnání s klasickým heparinem mají obecně vyšší aktivitu proti faktoru Xa než proti trombinu (IIa), proto způsobují méně krvácivých komplikací (jednotlivé LMWH se mezi sebou liší poměrem aktivity anti Xa: anti IIa, čím vyšší je poměr, tím je LMWH bezpečnější, nejpriznivější poměr má zatím enoxaparin, zhruba 4:1). Proběhla řada studií u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST, které porovnávaly jednak LMWH proti placebu, jednak LMWH proti klasickému heparinu. Na základě jejich výsledků lze říci, že LMWH obecně jsou minimálně stejně účinné jako heparin (pro

enoxaparin dokonce existují důkazy o jeho větší účinnosti ve srovnání s heparinem) a že LMWH i heparin jsou lepší než placebo. Je několik důvodů, pro které dnes dáváme přednost LMWH před heparinem. Zaprvé a především je to dobrá předpověditelnost jejich účinku, pro kterou odpadá nutnost monitorování léčby. LMWH se dávkuje podle hmotnosti pacienta, určitá opatrnost a monitorování léčby (prostřednictvím měření aktivity anti-Xa) jsou nutné u pacientů s hmotností pod 50 kg, nad 80 kg a u pacientů s renální insuficiencí. Druhou výhodou je subkutánní podávání obvykle 2x denně – pro pacienta to představuje pohodlí a menší riziko flebitid. Určitou nevýhodou může být opoždění nástupu plného účinku při s.c. podání (obvykle několik hodin). Proto bychom měli léčbu AKS bez elevací ST zahajovat bolusem 5000 j. heparinu i.v. tehdy, má-li pacient při přijetí trvalý stenokardie nebo trvalý EKG známky ischemie (deprese ST).

Fibrinolytická léčba

Úvodem tohoto odstavce je nutno zdůraznit, že fibrinolytická léčba je indikována výhradně u akutních koronárních syndromů s elevací ST. Podání fibrinolyzy při akutním koronárním syndromu bez elevací ST zvyšuje riziko úmrtí, a proto se nedoporučuje. Indikací reperfuční léčby (fibrinolyzy i přímé PCI) je bolest na hrudi nebo jiné potíže odpovídající akutnímu IM a obraz elevací ST minimálně o 0,1 mV ve dvou sousedních svodech (o 0,2 mV ve svodech V1-3) nebo LBBB, který není prokazatelně staršího data (v obraze RBBB by měly být elevace ST indikující reperfuční léčbu patrné) (17). Protože obraz elevací ST se může vyskytovat i bez souvislosti s akutním infarktem (například při perikarditidě nebo při subarachnoidálním krvácení!), vystává znovu nutnost kvalitně odebrané anamnézy. Otázka, kdy podat pacientovi fibrinolytikum a kdy ho směřovat k primární PCI, je diskutována v odstavci o intervenční léčbě AKS s elevací ST. Reperfuční léčba (fibrinolyza i primární PCI) je indikována do 12 hodin od vzniku příznaků. Je nutno si uvědomit, že s prodlužujícím se časovým odstupem od vzniku potíží klesá účinnost fibrinolyzy, ale riziko krvácivých komplikací se nemění. Toto je třeba mít na paměti zejména tehdy, je-li přítomna některá relativní kontraindikace fibrinolyzy. Nelze tedy například doporučit podání streptokinázy pacientovi s nekomplikovaným spodním infarktem, pokud od vzniku bolesti uplynulo 10 hodin a pacient před 2 týdny prodělal větší břišní operaci. Absolutní kontraindikací fibrinolyzy je intrakraniální tumor, anamnéza hemoragické cévní mozkové příhody (při anamnéze ischemické cévní mozkové příhody odstup minimálně 12 měsíců), aktivní vnitřní krvácení a disekce aorty. Velmi důležitý je i výběr fibrinolytika. Před rozvojem programu primární PCI byla v naší zemi jednoznačně nejpoužívanějším fibrinolytikem streptokináza, především pro svou nízkou cenu. V rozvinutých zemích je v současné době již podání streptokinázy výjimečné, používají se moderní fibrinolytika, nejčastěji rekombinantní formy tkáňového aktivátoru plazminogenu r-tPA (např. altepláza, firemní název Actilyse), které jsou prokazatelně účinnější, ale bohužel mnohokrát dražší. V dnešní době je jednoznačně preferovanou metodou reperfuční léčby akutního IM přímá PCI, nicméně v případě nemožnosti PCI zůstává fibrinolyza přijatelnou variantou. Otázka přednemocniční fibrinolyzy byla řešena v řadě studií a v současnosti se kloníme spíše k názoru, že by měla být podána jen ve zcela výjimečných a dobře odůvodněných případech. A to zvláště v podmínkách České republiky, kdy je dostupnost katetizačních laboratoří výborná. Je nutno si totiž uvědomit, že podání fibrinolytika vyžaduje jednak důkladnou znalost indikací, kontraindikací a možných komplikací podání fibrinolyzy, jednak velkou zkušenost v hodnocení EKG. Za ideální považujeme proto stav, kdy jsou všechny vozy záchranné služby vybaveny 12svodovým EKG s možností telefonického přenosu do kardiocentra tak, aby bylo co nejdříve rozhodnuto o převozu pacienta k primární PCI a byl tak maximálně zkrácen čas od rekanalizace infarktové tepny.

Dávkování: Streptokináza (Streptase): 1,5 mil. j. v 100 ml 5% glukózy nebo fyziologického roztoku na 30–45 min Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA, Actilyse): bolus 15 mg, dále 50 mg během 30 min a 35 mg během následujících 60 minut. S tPA musí být současně podáván heparin v redukované dávce.

Antiischemická léčba

Jejím cílem je snížit spotřebu kyslíku v myokardu a posunout příznivým směrem nerovnováhu mezi spotřebou a dodávkou kyslíku, která obecně při akutních koronárních syndromech nastává.

Betablokátory

Betablokátory snižují spotřebu kyslíku v myokardu snížením krevního tlaku a tepové frekvence (navíc prodlužují diastolu a vytvářejí tak lepší podmínky pro perfuzi myokardu) a stabilizují myokard elektricky zvýšením fibrilačního prahu. Metaanalýza 28 studií s i.v. podáním betablokátorů pacientům s akutním infarktem s elevací ST prokázala po 7 dnech snížení absolutního rizika úmrtí z 4,3 % na 3,7 %, tedy záchranu 6 životů na 1000 léčených (18). Tyto studie byly provedeny před érou reperfuční léčby. V době používání fibrinolyzy byly provedeny dvě studie s i.v. podáním betablokátorů, ale počet výsledných příhod byl příliš malý na formulování jednoznačných závěrů. Metaanalýza 3 malých studií podání betablokátorů pacientům s nestabilní AP prokázala 13 % snížení rizika progresu nestabilní AP do infarktu myokardu. Snížení rizika úmrtí pacientů s nestabilní AP podáním betablokátorů prokázáno v těchto malých studiích nebylo (19). Doporučení podávat betablokátory pacientům s nestabilní AP se tak opírá o extrapolaci ze studií prováděných u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací ST. V sekundární prevenci IM bylo podáváním betablokátorů dosaženo 25% snížení mortality. Léčba betablokátory po IM by měla být dlouhodobá, pravděpodobně trvalá. Známkou dostatečné betablokady je dosažení klidové tepové frekvence 50–60/min. Největší prospěch z podání betablokátorů u IM mají nemocní s tachykardií a hypertenzí a pacienti, kteří mají bolesti i přes podání nitrátů. Paušální i.v. podávání betablokátorů jednoznačně doporučováno není. Kontraindikací podání betablokátorů je významné astma bronchiale, resp. chronická obstrukční plicní nemoc vyžadující léčbu inhalačními bronchodilatancií a kortikoidy. Naopak lehčí formy chronické obstrukční plicní nemoci obvykle kontraindikaci nepředstavují. Absolutními kontraindikacemi jsou kardiogenní šok, akutní srdeční selhání, hypotenze, bradykardie a AV blokáda II. a III. st. Ischemická choroba dolních končetin není kontraindikací. Diabetes mellitus rovněž není kontraindikací podávání betablokátorů.

Nitráty

Použití nitrátů u akutních koronárních syndromů se opírá především o klinickou zkušenost a patofyziologické koncepty. Nitráty způsobují vazodilataci systémových cév i koronárních arterií. U pacientů s akutními koronárními syndromy při i.v. podání nitrátů převažuje příznivý účinek hemodynamický – systémová venodilatace, tedy snížení preloadu a z toho plynoucí snížení spotřeby kyslíku v myokardu. Nitráty také dilatují zdravé i stenotické koronární tepny. Snížení mortality u pacientů s akutními koronárními syndromy však prokázáno nebylo. Nitráty tedy zůstávají symptomatickými léky podávanými ke zmírnění stenokardií, žádoucí může být i snížení TK dosažené jejich podáním. V akutní situaci obvykle dáváme přednost intravenózně podávaným nitrátům, jejichž dávku zvyšujeme do vymizení stenokardií nebo objevení se nežádoucích účinků (hypotenze, bolesti hlavy). I.v. nitroglycerin nebo izosorbidmononitrát podáváme v dávce 1–10 mg/hod. Nutno pamatovat na vznik tolerance na nitráty, která se v závislosti na podané dávce dostavuje po 24–48 hodinách.

Blokátory kalciových kanálů

Rozlišujeme 3 skupiny blokátorů kalciových kanálů, které se liší svým účinkem vazodilatačním a stupněm ovlivnění AV převodu: fenylalkylaminy (verapamil) – má ze všech BKK nejvyšší afinitu k AV převodu a může způsobovat AV blokády; dihydropyridiny (např. amlodipin a felodipin) – mají nejvíce vyjádřený vazodilatační účinek a konečně benzothiazepiny (diltiazem). Koronární vazodilatace je u všech skupin vyjádřena zhruba stejně. Metaanalýza studií provedených u pacientů s nestabilní anginou pectoris naznačuje, že tyto látky nesnižují ani riziko progresu do IM, ani mortalitu (20). Účinek na potlačení anginózních symptomů je podobný jako u nitrátů a betablokátorů. Pacient s nestabilní anginou pectoris, u kterého nevedlo podání betablokátorů a nitrátů k ústupu stenokardií, je však především kandidátem neodkladné katetrizace, nikoliv podání blokátorů kalciových kanálů. Jedinou obecně uznávanou indikací blokátorů kalciových kanálů u pacientů s ischemickou chorobou srdeční je vazospastická angina pectoris. U pacientů s těžkou bronchiální obstrukcí můžeme při normální systolické funkci LK využít bradykardizujícího účinku verapamilu.

Intervenční léčba akutních koronárních syndromů

Intervenční léčba AKS bez elevací úseku ST

Důkazy o vyšší účinnosti intervenční léčby ve srovnání s léčbou konzervativní přinesly především studie FRISC-II a TACTICS.

Do studie FRISC-II (21) bylo zařazeno 2457 pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří měli bolesti na hrudi v 48 hodinách před přijetím do nemocnice a současně měli známky zvýšeného rizika, definovaného jako: přítomnost depresí úseku ST nebo inverze vln T nebo pozitivita biomarkerů nekrozy myokardu. Pacienti byli randomizováni do skupiny s časnou intervenční léčbou nebo do skupiny léčené konzervativně (pacienti v této skupině byli revaskularizováni pouze v případě recidivy stenokardií). Po 10 dnech od zařazení do studie byla revaskularizace provedena u 71 % pacientů ve skupině s časnou intervenční léčbou, ale jen u 9 % pacientů ve skupině léčené konzervativně. Po 1 roce činilo zastoupení revaskularizovaných pacientů 78 %, resp. 43 %. Složený výsledný ukazatel mortality a reinfarktu byl po 1 roce statisticky významně snížen: 10,4 % v invazivně léčené skupině proti 14,1 % v konzervativně léčené skupině (RR=0,74, 95% CI 0,60–0,92). Statisticky významné snížení platilo rovněž pro mortalitu a reinfarkt, pokud byly hodnoceny zvlášť.

Studie TACTICS (22) zahrnuje 2220 pacientů s AKS bez trvalých elevací ST, kteří byli randomizováni k časné invazivní léčbě (koronární angiografie rutinně do 2 až 48 hodin) nebo ke konzervativní léčbě (koronární angiografie jen při objektivním průkazu recidivy ischemie myokardu nebo pozitivním zátěžovém testu). Po 6 měsících sledování byl primární složený výsledný ukazatel (úmrť, nefatální IM, rehospitalizace pro AKS) signifikantně snížen: 15,4 % ve skupině léčené časně invazivně proti 19,4 % ve skupině s časnou konzervativní léčbou (RR 0,78, 95% CI 0,62–0,97, P=0,025). Prospěch z časné invazivní léčby měli pouze pacienti s vstupní hodnotou troponinu T nad 0,01 ng/ml.

Výsledky uvedených studií lze shrnout tak, že u vysoce rizikových pacientů s AKS bez elevací úseku ST vede časná invazivní léčba ke snížení četnosti úmrtí, reinfarktů a rehospitalizací pro AKS.

Intervenční léčba akutních koronárních syndromů s elevacemi ST

Primární PCI je definována jako PCI bez předchozí nebo současné fibrinolytické léčby. Indikace jsou stejné jako při podání fibrinolytika (akutní IM s elevacemi ST nebo novým LBBB do 12 hodin od vzniku příznaků, podrobně viz kapitola Fibrinolytická léčba). Kontraindikací *jakékoliv srdeční katetrizace* je disekce aorty, kontraindikací *intervence* je buď krvácivá porucha, nebo vysoké riziko krvácení, protože při intervenci je podáván

minimálně heparin (v případě prosté angioplastiky) a protože dnes je většina angioplastik doplněna implantací stentu i clopidogrel (v případě implantace stentu, která dnes doprovází 80–90 % angioplastik).

Při komplikované intervenci je nutné i podávání inhibitorů IIb/IIIa. Výhodnost primární PCI v porovnání s fibrinolýzou (bez ohledu na typ fibrinolytika) byla potvrzena řadou studií, z nichž uvádíme metaanalýzu PCAT (Percutaneous Coronary Angioplasty Trialists). Tato metaanalýza zahrnuje 10 studií, které proběhly v letech 1989–1996 (23). Třicetidenní mortalita ve skupině léčené PCI byla 4,4 %, ve skupině léčené fibrinolýzou 6,5 % (snížení relativního rizika o 34 %). Složený výsledný ukazatel mortality a reinfarktu byl 7,2 %, resp. 11,9 % (snížení relativního rizika o 40 %). U intervenčně léčených pacientů byl dokumentován i menší výskyt cévních mozkových příhod a krvácivých komplikací a lepší výsledná ejekční frakce levé komory. Všechny uvedené rozdíly byly statisticky významné. Primární PCI je na pracovištích disponujících katetrizační laboratoří léčbou volby pro všechny pacienty s akutním IM s elevacemi ST (STEMI) bez ohledu na dobu od vzniku příznaků (mezi 1. a 12. hodinou). Většina nemocnic katetrizační laboratoř nemá, a proto musí lékaři v těchto nemocnicích u každého pacienta s akutním STEMI porovnat předpokládaný prospěch z primární PCI s rizikem zpoždění, které vzniká převozem do kardiocentra. Podle doporučení České kardiologické společnosti je převoz k primární PCI oprávněn tehdy, pokud dojde ke zprůchodnění infarktové tepny do 90 minut od stanovení diagnózy akutního STEMI. Ta by měla být stanovena v ideálním případě již lékařem záchranné služby. U pacientů, kteří přichází mezi 3. a 12. hodinou od vzniku potíží, je převoz k primární PCI jasně preferovaným postupem. PCI má dále absolutní přednost u pacientů s rozvíjejícím se nebo rozvinutým kardiogenním šokem a u pacientů s kontraindikacemi fibrinolýzy. Do 3. hodiny od vzniku potíží je primární PCI rovnocenná fibrinolytické léčbě. Výše uvedené časové intervaly vycházejí především z výsledků českých studií PRAGUE 1 a 2 (24). Výhodnost primární PCI v porovnání s fibrinolýzou i za cenu časového zdržení potvrdila i dánská studie DANAMI 2 (25) (nedošlo sice ke snížení mortality, ale složený primární výsledný ukazatel úmrtí, cévní mozkové příhody a reinfarktu byl statisticky významně snížen (14,2 % proti 8,5 %, p pod 0,002). Obě studie jasně prokázaly bezpečnost převozu pacientů s akutním STEMI. Nutno dodat, že obě studie probíhaly v zemích s hustou sítí kardiocenter a krátkými dojezdovými vzdálenostmi. Jejich výsledky tedy nelze paušálně aplikovat na podmínky ostatních zemí. Role primární PCI po 12. hodině od vzniku IM není jednoznačně stanovena, jistě je PCI nutná u pacientů s rozvíjejícím se nebo rozvinutým kardiogenním šokem a u pacientů s trvající intenzivní bolestí na hrudi, zejména tehdy, nejsou-li plně vyvinuty EKG známky nekrozy myokardu. Pokud byl pacient léčen primárně fibrinolýzou a po jejím skončení trvají bolesti na prsou a EKG obraz elevací ST, je možné odeslat ho k takzvané záchranné (rescue) PCI. I ta by měla být provedena do 12 hodin od vzniku příznaků. Její výsledky nejsou tak příznivé jako u primární PCI. V poslední době je intenzivně zkoumána účinnost takzvané facilitované PCI, tedy PCI jako primární léčby, avšak „usnadněné“ předchozím předléčením některými antitrombotiky, resp. fibrinolytiky (kyselina acetylsalicylová, heparin a fibrinolytikum v redukováné dávce nebo inhibitor IIb/IIIa receptorů). Myšlenka facilitované PCI vychází z předpokladu, že je výhodné, aby při příjezdu pacienta do kardiocentra byla infarktová tepna zprůchodněna – to znamená jednak záchranu části myokardu, jednak usnadňuje intervenci. Facilitovaná PCI by se samozřejmě týkala pouze pacientů odesílaných k primární PCI ze spádových nemocnic. Randomizovaná studie ASSENT 4 neprokázala lepší účinnost facilitované PCI ve srovnání s „prostou“ primární PCI (výsledky ve skupině pacientů léčených facilitovanou PCI byly dokonce horší). Zdá se tedy, že pro

zlepšení péče o pacienty s akutním IM s elevacemi ST je důležité hlavně vybudování dostatečně husté sítě center provádějících primární PCI (Ize říci, že to se v České republice již podařilo) a dále co nejčasnější stanovení diagnózy STEMI (lékařem záchranné služby – v řadě regionů ČR je to již možné). Rozhodující zdržení však nastává „u pacientů“, kteří se na lékaře obracují v průměru až po 4 hodinách trvání bolesti na prsou.

Chirurgická léčba akutních koronárních syndromů

V naší zemi je v současné době chirurgicky léčena malá část pacientů s akutními koronárními syndromy. Pacienti s akutním infarktem s elevacemi ST bývají často k chirurgické léčbě indikováni pro mechanické komplikace, jako jsou akutní mitrální regurgitace (při ruptuře závěsného aparátu mitrální chlopně) nebo defekt komorového septa. Angiografickou indikací k chirurgické léčbě akutních koronárních syndromů představuje obvykle postižení kmene nebo všech tří tepen, kdy PCI je technicky zcela nemožná nebo spojená s neakceptovatelným rizikem komplikací. Rozhodování mezi rizikovou PCI a odesláním k chirurgické léčbě je vždy přísně individuální. V nedávno provedených studiích s akutními koronárními syndromy bez elevací ST (TACTICS, FRISC-II) (21–22) byla celková mortalita chirurgicky léčených pacientů 2,1 %, ačkoliv většina těchto pacientů měla závažný angiografický nález nebo byla operována do 7 dnů od vzniku infarktu. Je nutno si ale uvědomit, že rizikový profil pacientů zařazených do klinických studií je obvykle příznivější než rizikový profil populace pacientů v klinické praxi. Při načasování chirurgické léčby hraje důležitou roli i předchozí anti-trombotická léčba. Z hlediska chirurga je žádoucí, aby protideštičková léčba (clopidogrel a ASA) byla vysazena minimálně 5 dnů před operací. Účinek eptifibatidu odeznívá již po 3–6 hodinách od zastavení infuze, zatímco účinek abciximabu přetrvává 20–40 hodin, avšak, na rozdíl od eptifibatidu, je možné ho antagonistovat podáním náplavu trombocytů. Z hlediska peroperačního krvácení je vhodnější klasický heparin podávaný v kontinuální infuzi, kterou podáváme i během převozu na operační sál, kde může být podán protamin. Nízkomolekulární heparin, je-li to možné, vysazujeme 12 hodin před operací. Je třeba zdůraznit, že nepřerušované podávání antitrombotické léčby je pouze relativní kontraindikací chirurgického zákroku a v praxi znamená obvykle jen nutnost zajistit před operací dostatečné množství destičkových náplavů.

SEKUNDÁRNÍ PREVENCE AKUTNÍCH KORONÁRNÍCH SYNDROMŮ

Tím, že pacientovi byl katetrizačním či chirurgickým způsobem (např. implantací potahovaného stentu provedenou do 1 hodiny od vzniku potíží, nebo plnou arteriální chirurgickou revaskularizací) ošetřen akutní koronární syndrom, se z pacienta nestává opět zcela zdravý člověk, a to ani tehdy, šlo-li o izolovanou lézi a ošetření bylo tak časně, že nedošlo ani k vyplavení troponinu. Je nutné si uvědomit, že i u takového „ideálního“ pacienta byl již nastartován aterosklerotický proces na věnčitých tepnách a bez důsledné sekundární prevence může být jen otázkou času, kdy se ateroskleróza věnčitých tepen projeví v jiné lokalizaci. Proto je nutné jednak co nejvíce zbrzdít pokračování aterosklerózy, dále předcházet trombotických komplikacím na již přítomných plátech, byt jsou zatím angiograficky nevýznamné a konečně předcházet dlouhodobým důsledkům nekrózy myokardu, která eventuálně již nastala v důsledku relativně pozdního ošetření akutní koronární příhody (tím je míněna především prevence remodelace LK a prevence arytmiických příhod u pacientů s Q formou IM a systolickou dysfunkcí LK).

Statiny

Jsou naprosto zásadní pro zpomalení progresu aterosklerózy a v některých případech mohou dokonce navodit její regresí. Existuje celá řada důkazů jejich účinnosti z primárně (WOSCOPS) (27) a sekundárně (studie 4S) (28) preventivních studií u pacientů s ICHS. Léčba statiny by měla být trvalá a cílem by mělo být dosažení co nejnižších hodnot celkového a LDL cholesterolu. Pro teorii „čím níže, tím lépe“ (míněna hladina LDL cholesterolu) mluví výsledky studií TNT (29) a PROVE IT (30), které porovnávaly účinnost léčby 40 mg pravastatinu a 80 mg atorvastatinu denně. Výraznější snížení LDL cholesterolu dosažené 80 mg atorvastatinu bylo provázeno nižším výskytem kardiovaskulárních příhod (studie PROVE IT byla provedena u pacientů s akutním koronárním syndromem, naopak studie TNT u pacientů s chronickou ICHS). V praxi se držíme takzvaných cílových hodnot LDL cholesterolu, které u pacientů v sekundární prevenci jsou 2,6 mmol/l pro nediatetiky a 1,8 mmol/l pro diabetiky (nebo osoby s dalšími rizikovými faktory, které dosud nebyly důsledně eliminovány, např. trvající nikotinismus nebo nedostatečně korigovaná hypertenze). K dosažení takových hodnot je mnohdy nutné použít vysokých dávek statinů (např. až 80 mg atorvastatinu), které se přesto ukázaly jako bezpečné.

Předpokládaný účinek ACEI na progresi aterosklerózy, který vyplynul ze studií HOPE (31) a EUROPA (32), nebyl potvrzen sekundárně preventivní studií PEACE (33). Jedno z možných vysvětlení spočívá v tom, že pacienti zařazení do studie PEACE (která byla provedena jako poslední z jmenovaných) byli léčeni tak dobře (implantace stentů, clopidogrel, statiny s nižšími výslednými hodnotami LDL cholesterolu), že aditivní efekt ACEI byl již klinicky nevýznamný.

Antiagregační léčba

Podávání ASA v dávce 75–165 mg denně bývá u pacientů s ICHS doporučováno obvykle dlouhodobě, resp. doživotně. Toto doporučení vychází především z metaanalýzy studií s ASA, která prokázala, že užívání ASA 2 roky po IM má příznivý efekt ve srovnání s kratším užíváním (menší incidence reinfarktů a v případě reinfarktu jeho menší rozsah). V praxi jsme někdy postaveni před rozhodnutím, zda pokračovat v podávání ASA pacientům, u kterých se po několika letech užívání objevily gastrointestinální komplikace a jsou současně z hlediska ICHS stabilní (např. několik let po úspěšné revaskularizaci, s dobrou funkcí LK). Ukončení podávání ASA u těchto pacientů nelze pravděpodobně považovat za chybu, pokud mají výborně ovlivněny rizikové faktory ICHS (hyperlipidémii, hypertenzi, kouření). Podávání indobufenu v těchto případech nedoporučujeme, neboť jeho účinnou nebyla přesvědčivě prokázána.

Prevence srdečního selhání a náhlé smrti

ACEI se podávají všem pacientům, kteří po proděláním akutního IM mají systolickou dysfunkci levé komory s ejekční frakcí 40 % a méně. Některá pracoviště doporučují paušální podání ACEI všem pacientům po IM (s odvoláním na výsledky studie EUROPA, které však nebyly potvrzeny výsledky studie PEACE). Betablokátory bývají doporučovány dlouhodobě u všech pacientů po akutním IM. Doporučení vychází z výsledků studií s betablokátory v sekundární prevenci po IM, které však proběhly nejpozději v éře fibrinolytik. Nevíme tedy, jaká je celková účinnost betablokátorů v éře primární PCI a implantace stentů. Určitě je podáváme pacientům se systolickou dysfunkcí LK a těm, kteří prodělali Q-formu IM (obojí signalizuje přítomnost jizvy – možného arytmogenního substrátu). Na druhou stranu se domníváme, že účinnost betablokátorů v prevenci náhlé smrti může být otazná u pacienta, který prodělal ataku nestabilní AP nebo non Q IM, má normální systolickou funkci LK bez

patrných poruch kinetiky myokardu LK (tedy pravděpodobně nemá arytmogenní substrát) a u kterého byla provedena kompletní revaskularizace.

Ovlivnění životního stylu

Zanechání kouření, dosažení ideální hmotnosti a antisklerotická dieta jsou považovány za samozřejmost. Je třeba si však uvědomit, že pacient například kromě doporučení zanechat kouření a redukovat hmotnost by měl dostat i srozumitelné informace o tom, jak toho dosáhnout, případně by měl být odeslán k odborníkovi, který se zabývá léčením závislosti na nikotinu respektive léčbou obezity. Závislost na nikotinu a obezitu nelze chápat jen jako společenskou nebo estetickou vadu, ale jako nemoc, která naše pacienty zcela reálně ohrožuje. Rovněž podmiňovat některá sekundárně preventivní opatření dodržováním zásad zdravé životosprávy („dokud nepřestanete kouřit, nepředepíší vám statiny“) považujeme za minimálně problematické. V doporučení přiměřené pohybové aktivity hraje velmi důležitou roli ergometrie. U mladších pacientů, kteří dosud vedli aktivní život, pomáhá k ujištění o tom, že prodělaná srdeční příhoda neovlivňuje jejich fyzickou výkonnost. U pacientů s dysfunkcí LK naopak slouží ke stanovení přiměřené intenzity tréninku. (Pacient by měl vykonávat aerobní činnost 3–4x týdně po dobu 30–40 minut tak, aby dosáhl 60–70 % svého maxima charakterizovaného TF – maximální TF se stanoví právě při ergometrii.)

ZÁVĚR

Akutními koronárními syndromy rozumíme nestabilní anginu pectoris a akutní infarkt myokardu. Jejich podkladem je akutní trombóza věnčité tepny nasedající na rupturu aterosklerotického plátu. Při akutním infarktu myokardu dochází (na rozdíl od nestabilní anginy pectoris) k nekroze myokardu. Klinicky je důležité dělení na AKS s elevacemi ST a bez elevací ST. Elevace ST jsou známkou úplného uzavření věnčité tepny trombem. Pacienti s AKS s elevacemi ST jsou indikováni k neodkladné reperfuční léčbě. Na pracovištích vybavených katetrizačními laboratorii má za všech okolností přednost přímá koronární angioplastika. Pracoviště, která katetrizační laboratoř nemají, mohou podat buď fibrinolýzu (pokud není anamnéza bolestí delší než 3 hodiny nebo pokud by si logistické důvody vynutily provedení PCI se zpožděním větším než 90 minut od stanovení diagnózy) nebo pacienta odeslat k PCI (všichni pacienti s anamnézou bolestí 3–12 hodin, všichni pacienti v kardiogenním šoku nebo s kontraindikací fibrinolýzy). U pacientů s anamnézou kratší než 3 hodiny je fibrinolýza rovnocenná PCI (za předpokladu, že PCI proběhne do 90 minut od stanovení diagnózy) a rozhodnutí je individuální. Akutní koronární syndromy bez elevací ST je vhodné rovněž léčit intervenčně, avšak ve většině případů není intervence nutná ihned (výjimkou jsou pacienti s trvajícími stenokardiemi a depresemi ST i přes plnou konzervativní léčbu). Základem konzervativní léčby AKS bez elevací ST je podání antikoagulancia typu heparinu. Všichni pacienti s akutním koronárním syndromem mají být léčeni kyselinou acetylsalicylovou a podle podmínek i betablokatory nebo nitráty. Pacienti, kterým byl při intervenci pro AKS implantován koronární stent, by měli užívat clopidogrel v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou (až 12 měsíců, v praxi obvykle 3–6 měsíců). Antitrombotickou léčbu je možné doplnit podáním inhibitorů IIb/IIIa, v našich podmínkách je nejčastější indikací komplikovaná koronární intervence s přítomností intrakoronárních trombů. V sekundární prevenci je kromě úpravy životního stylu zásadní podávání statinů v dávce, která vede k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu.

Zkratky

AIM	– akutní infarkt myokardu
ACEI	– inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
ACT	– activated clotting time
AKS	– akutní koronární syndrom
AP	– nestabilní angina pectoris
ASA	– kyselina acetylsalicylová
CAPRIE	– Clopidogrel and Aspirin in Patients in Risk of Ischemic Events
CK	– kreatinináza
CK/MB	– kreatinináza, srdeční izoenzym
COX	– cyklooxygenáza
CREDO	– Clopidogrel for the Reduction of Events Dutiny Observation
CURE	– Clopidogrel in Unstable angina to prevent Reccurent Events
DANAMI	– DANisch Acute Myocardial Infarction
ESPRIT	– Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy
EUROPA	– EUocean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease
FRISC	– Fragmin and fast Revascularization dutiny InStability in Coronary artery disease
GUSTO	– Global Utilization of Strategie to Open occluded coronary arteries
HOPE	– Heart Outcomes Prevention Evaluation study
ICHS	– ischemická choroba srdeční
ISAR- REACT	– Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen
IM	– infarkt myokardu
LBBB	– blok levého raménka Tawarova
LDL	– lipoproteiny o nízké hustotě
LMWH	– nízkomolekulární heparin (low molecular-weight heparin)
NAP	– nestabilní angina pectoris
RBBB	– blok pravého raménka Tawarova
PCAT	– Percutaneous Coronary Angioplasty Trialists
PCI	– perkutánní koronární intervence
PEACE	– Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition
PRAGUE	– Primary Angioplasty after transport of patients from General community hospital to catheterization Units with/without Emergency thrombolytic infusion
PROVE-IT	– Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
ST	– úsek ST na ekg
STEMI	– infarkt myokardu s elevacemi ST
TACTICS	– Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy
TIMI	– Thrombolysis In Myocardial Infarction
TNT	– Treating to New Targets
WOSCOPS	– West Of SCOTland Preventive Study
4S	– Scandinavian Simvastatin Survival Study

LITERATURA

1. Myerburg, R. J., Castellanos, A.: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald, E., Zipes, D. P., Libby, P., Bonow, R. O. Braunwald's Heart Disease, 7th edition, Elsevier Saunders, 2005, s. 885-908.
2. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J., 2002, 23, s. 1809-1840.
3. Davies, M.: Acute coronary thrombosis, s. the role of plaque disruption and its initiation and prevention. Eur. Heart J., 1995, 336L, s. 1312-1313.
4. Savonitto, S., Ardissino, D., Granger, C. B. et al.: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA, 1999, 281, s. 707-713.
5. Jaffe, A. S., Ravkilde, J., Roberts, R. et al.: It's time for a change to a troponin standard. Circulation, 2000, 102, s. 1216-1220.

6. Myocardial infarction redefined- a consensus dokument of The Point European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, s. 959-969.
7. **Hlinomaz, O., Hrdínek, P., Hložková, P. et al.:** Význam určení vazebné kapacity albuminu pro kobalt v diagnostice ischemie myokardu. *Cor Vasa*, 2005, 47 (Suppl.), s. 29.
8. **Launbjerg, J., Fruergaard, P., Jacobsen, H. L., Madsen, J. K.:** Long-term risk factors from non-invasive evaluation of patients with acute chest pain, but without myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1995, 16, s. 30-37.
9. Antithrombotic, Trialist, Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324, s. 71-86.
10. **Patrono, C.:** Aspirin resistance, s. definition, mechanisms and clinical read-outs. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, 1, s. 1710.
11. **Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, S. R. et al.:** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, s. 494-502.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events. *Lancet*, 1996, 348, s. 1329-1339.
13. **Kastrati, A., Mehili, J., Schühlen, H. et al.:** A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 232-238.
14. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2000, 356, s. 2037-2044.
15. GUSTO-IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome of patients with acute coronary syndromes without early revascularization: The GUSTO-IV ACS randomized trial. *Lancet*, 2001, 357, s. 1915-1924.
16. **Widimský, P.:** Současnost a perspektivy protideštičkové léčby inhibitory GP IIb/IIIa receptorů. *Cor Vasa*, 2005, 47, s. 379-383.
17. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, s. 28-66.
18. **Yusuf, S., Lessem, J., Jha, P. et al.:** Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes, s. an update of randomly allocated controlled trials. *J. Hypertens.*, 1993, 11 (Suppl. 4), s. S61-S73.
19. **Yusuf, S., Wittes, J., Friedman, L.:** Overview of results of randomised trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA*, 1988, 260, s. 2259-2263.
20. **Held, P. Y. S., Furberg, C. D.:** Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina, s. an overview. *Br. Med. J.*, 1989, 299, s. 1187-1192.
21. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease, s. FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet*, 1999, 354, s. 708-715.
22. **Canon, C. P., Weintraub, W. S., Demopoulos, L. A. et al.:** Comparison of early invasive and conservative strategie in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, s. 1879-1887.
23. **Weaver, W. D., Simes, R. J., Betriu, A. et al.:** Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. *JAMA*, 1997, 278, s. 2093.
24. **Widimský, P., Budešínský, T., Voráč, D. et al.:** Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, s. 823.
25. **Moon, J. C., Kalra, P. R., Coats, A. J.:** DANAMI-2. Is primary angioplasty superior to thrombolysis in acute MI when the patient has to be transferred to an invasive centre? *Int. J. Cardiol.*, 2002, 85, s. 199.
26. ASSENT 4 – ústní prezentace na kongresu Evropské kardiologické společnosti ve Stockholmu v září 2005.
27. **Shepherd, J., Coble, S. M., Ford, I. et al.:** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, s. 1301-1307.
28. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344, s. 1383-1389.
29. **LaRosa, J. C., Grundy, S. M., Waters, D. D. et al.:** Intensive lipid lowering therapy with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 252, s. 1425-1435.
30. **Canon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H. et al.:** Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, s. 1495-1504.
31. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, s. 145-153.
32. EUROpaen trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease, s. randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362, s. 782-788.
33. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 2058-2068.

Primární infekce herpetickým virem 6 u novorozenců a kojenců

Sérologické studie ukazují, že lidský herpetický virus 6 (HHV-6) infikuje 90 % dětí do 2 let věku. Prezentovaná studie vyšetřovala kohortu 277 dětí od narození do 2 let věku s cílem popsat způsob šíření a infekce tímto virem. Jednou týdně byly vyšetřovány sliny dětí metodou polymerázové řetězové reakce. Dále byly vyšetřovány protilátky IgM a IgG pomocí metody Western blotting s použitím modifikace podle Blacka a Yamamota. Primární HHV-6 infekce se vyskytla u 130 dětí s kumulativním 40% výskytem do 12 měsíců věku a 77% do 48 měsíců. Věk, ve

kterém docházelo ke kulminaci četnosti případů infekce, bylo věkové rozmezí 9–21 měsíců. Rizikovým faktorem pro infekci virem bylo ženské pohlaví (adjustovaný poměr rizik HR=2,1 na 95% intervalu spolehlivosti, 1,2–2,4) a přítomnost staršího sourozence (HR=2,1; 95% CI, 1,4–2,9). Z 81 dětí, u kterých byla dobře zjištěna doba infekce virem, mělo 93 % klinické symptomy. Nejčastějšími příznaky jsou teplota, mrzutost, rhinorrhoe, méně často se dostávají kašel, průjem a vyrážka. Žádné z dětí nemělo křeče. Infekce virem HHV-6 je většinou symptomatická, asi polovina těchto dětí je pro tuto infekci vyšetřena lékařem. Roseola se objevuje jen u malého procenta infikovaných dětí a febrilní křeče jsou u primární HHV-6 infekce rovněž

vzácné. Starší sourozenci působí většinou jako zdroj infekce. Hladiny DNA HHV-6 ve slinách jsou během primární infekce relativně nízké, během následujících týdnů stoupají a udržují se během následujícím měsíců na vysoké hladině.

Lepší diagnostické metody a efektivní, bezpečná léčba zlepšuje péči o mnoho dětí, které onemocní během prvních dvou let jejich života.

Literatura:

Zerr, D. M., Meier, A. S. et al.: A Population-Based Study of Primary Human Herpesvirus 6 Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 768-776.

O. Louthan

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Význam dopplerovské echokardiografie v diagnostice a léčbě hypertrofické kardiomyopatie

Veselka J.

Kardiologická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Hypertrofická kardiomyopatie je relativně časté, dědičné onemocnění srdce způsobené mutacemi genů kódujících sarkomerické kontraktilní proteiny. Onemocnění je charakterizováno především poruchou diastolické funkce a hypertrofií myokardu. Pomocí dopplerovské echokardiografie můžeme posoudit diastolickou funkci levé komory a měřit velikost nitrokomorového tlakového gradientu. Pulzní tkáňové vyšetření pohybu mitrálního anulu dokáže odlišit individua s pozitivním genotypem při ještě negativním fenotypu onemocnění, což zvyšuje senzitivitu echokardiografie v diagnostice HCM. Tei index vyjadřující globálně systolickou i diastolickou funkci levé komory se zlepšuje po alkoholové septální ablacii při HCM s obstrukcí. Z výše uvedených důvodů je dopplerovská echokardiografická vyšetření nepostradatelnou součástí diagnostiky a léčby HCM.

Klíčová slova: hypertrofická kardiomyopatie, obstrukce, dopplerovská echokardiografie, diastolická funkce.

SUMMARY

Veselka J.: Role of Doppler Echocardiography in the Diagnostics and Therapy of Hypertrophic Cardiomyopathy
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a complex and relatively common genetic heart disease. HCM is caused by mutations of genes encoding sarcomeric contractile proteins and it is characterized by heterogeneous pattern of left ventricular hypertrophy with dynamic obstruction of left ventricular outflow tract. HCM is associated with both impaired left ventricular contractility and diastolic function. Using Doppler echocardiography, we are able to assess left ventricular diastolic function and measure left ventricular outflow gradient. Tissue Doppler imaging of mitral annulus is able to discriminate genotype-positive patients which allows us to improve diagnostic sensitivity of echocardiography. The Tei index is a new Doppler index, combining systolic and diastolic time intervals as an expression of global myocardial performance ("index of myocardial performance"). Non-pharmacologic treatment of obstructive HCM (alcohol septal ablation) is associated with improvement of Tei index. Doppler echocardiography is an indispensable tool in the management of HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, obstruction, Doppler echocardiography, diastolic function.

Ve.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 279–283.

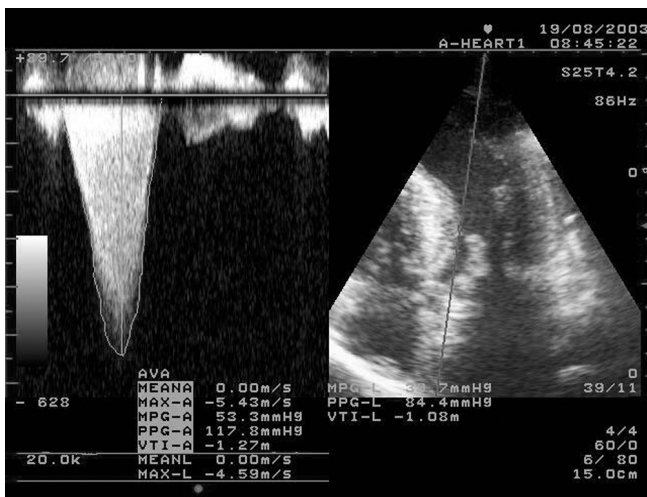
Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je pravděpodobně nejčastější dědičné onemocnění srdce s prevalencí odhadovanou na 0,2 promile (1, 2). Základem diagnostiky je anamnéza, elektrokardiografické vyšetření a především zobrazení srdeční morfologie, pro které se v současné době používá nejčastěji echokardiografie. Kromě nálezu srdeční hypertrofie se přibližně u čtvrtiny pacientů vyskytuje nitrokomorová obstrukce, a to nejčastěji ve výtokovém traktu levé komory (LVOT) nebo sporadicky také midventrikulárně. Tuto obstrukci diagnostikujeme i kvantifikujeme pomocí dopplerovského echokardiografického vyšetření. Jak se ukázalo v posledních letech, dokáže dopplerovské vyšetření pohybu mitrálního anulu během srdečního cyklu odhalit individua s pozitivním genotypem a dosud negativním fenotypem HCM (tzv. „pouhé nositele pozitivního genotypu“). Aktuální stav hemodynamiky pacientů s HCM dokážeme s vědomím určité nepřesnosti odhadovat na základě kombinace dopplerovského vyšetření transmitrálního průtoku, průtoku v plicních žilách a dopplerovského vyšetření pohybu mitrálního anulu. O srdeční výkonnosti nás dále informuje dopplerovské vyšetření časových intervalů během srdečního cyklu. Rovněž i další parametry popisující srdeční deformaci („strain a strain rate“) ukazují

na ještě v nedávné minulosti neznámé patologie srdeční funkce při HCM. V klinické praxi je nepostradatelné pulzní dopplerovské vyšetření při implantaci kardiostimulátoru a pokusu o snížení nitrokomorové obstrukce pomocí sekvenční atrioventrikulární stimulace. V důsledku alkoholové septální ablace se snižuje nejen nitrokomorový gradient u pacientů s obstrukční formou HCM, ale zkracuje se i Tei index vyjadřující globálně systolickou a diastolickou funkci levé komory (LK).

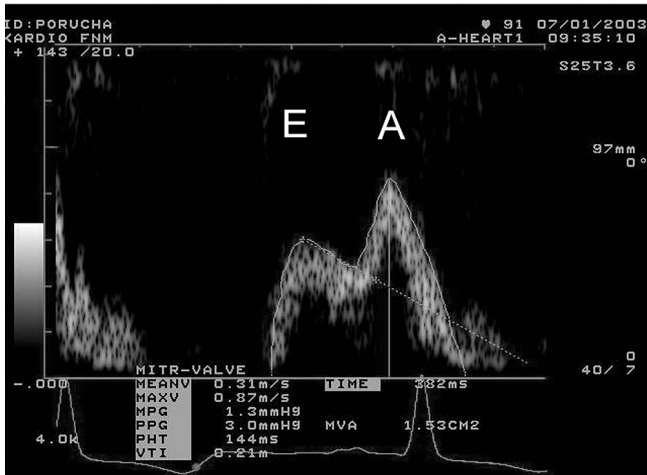
DIAGNOSTIKA A KVANTIFIKACE OBSTRUKCE

Diagnostika a kvantifikace nitrokomorové obstrukce se provádí neinvazivním způsobem pomocí kontinuálního dopplerovského vyšetření. Nejčastějším přístupem je apikální, pětitudinová projekce, která ve většině případů dovolí změřit rychlost průtoku krve v LVOT a posléze vypočítat tlakový gradient na základě zjednodušené Bernoulliho rovnice:

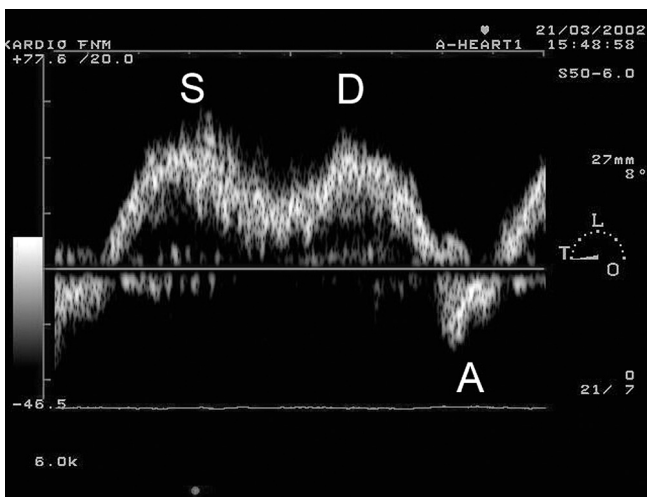
$$P = 4 \cdot V^2$$



Obr. 1. Vyšetření subaortálního gradientu při HCM pomocí kontinuální dopplerovské echokardiografie
Průtoková křivka dosahuje vrcholu typicky až ve druhé polovině systoly.



Obr. 2. Vyšetření transmitrálního průtoku pomocí pulzního dopplerovského vyšetření
Typická relaxační abnormalita je vyjádřena snížením vlny E, její zpomalenou decelerací a vysokou vlnou A.



Obr. 3. Vyšetření průtoku plicní žílou pomocí pulzního dopplerovského vyšetření
Vlna S lehce převyšuje vlnu D, což je vyjádřením poruchy relaxace LK.

Tento způsob kvantifikace nitrokomorové obstrukce se pro svou přesnost, neinvazivnost a opakovatelnost stal v klinické praxi zlatým standardem (obr. 1). Dnes již historická srovnání mezi dopplerovskými odvozenými gradienty a jejich přímým katetrizačním měřením ukázala těsné korelace obou metod (3). Z klinického hlediska je navíc velmi důležité, že nitrokomorové obstrukce je nesmírně dynamickým jevem závislejícím na řadě faktorů, především pak na předtížení a dotížení („loading conditions“). Opakovaná, i když přesná, katetrizační měření by tak byla velmi nepraktická. Kizilbash et al. (4) prokázali, že spontánní variabilita nitrokomorového gradientu měřeného v pěti po sobě jdoucích dnech dosahuje koeficientu $0,52 \pm 0,33$ pro klidové měření a $0,46 \pm 0,16$ pro měření po provokačních manévrech. V reálných číslech byl 95% konfidenční interval pro klidový gradient ± 32 mmHg a ± 50 mmHg pro provokovaný gradient. Tato velmi zajímavá práce tak relativizuje všechny studie týkající se kvantifikace nitrokomorového gradientu a jeho vztahu ke klinice a prognóze nemocných, pokud jsou založeny na jediném měření iničiální nitrokomorové obstrukce. Autoři doporučují alespoň trojnásobné měření gradientu v různých dnech a jeho následné zprůměrování, přičemž určitou paralelu nacházejí v měření tlaku při stanovení diagnózy hypertenze.

Vzhledem k tomu, že u části pacientů je obstrukce pouze latentní, měli bychom přinejmenším při prvním vyšetření provést některý z provokačních manévřů. V klinické praxi se nám osvědčila sublinguální aplikace izosorbiddinitrátu, v některých případech ještě v kombinaci s Valsalvovým manévrem. Klasickou a standardně doporučenou látkou k vyvolání obstrukce je však inhalace amylnitritu (2). Někteří autoři používají fyzickou zátěž nebo měření gradientu v postextrasystolickém stahu. Podávání pozitivně inotropních látek je kontroverzní a je mnohými kritizováno pro nízkou pozitivní prediktivní hodnotu.

Kvantifikace midventrikulárního gradientu pomocí dopplerovské echokardiografie může být v některých případech obtížná. Přibližně v polovině případů je přítomna midventrikulární obstrukce bez dalšího gradientu v LVOT. V takovém případě lze úspěšně použít kontinuálního dopplerovského vyšetření, a to ve čtyřřutinové apikální projekci. Polovina případů midventrikulární obstrukce je však doprovázena další obstrukcí v subaortální oblasti (v LVOT). V takovém případě je vhodné provést kvantifikaci midventrikulární obstrukce, jejíž gradient není zpravidla příliš vysoký, pomocí pulzního dopplerovského vyšetření.

U pacientů s apikálně lokalizovanou hypertrofií byl popsán velice zajímavý nález časně diastolického proudu směřujícího od srdečního hrotu bazálně (5). Tento nález není vysvětlitelný přítomností intraventrikulární obstrukce, ale je pravděpodobně vyjádřením opožděné relaxace v oblasti hrotu LK. V časně diastole dobře relaxující srdeční báze vyvolává časně diastolické sání, které vede ke vzniku jak rychlého transmitrálního plnění, tak i krevního proudu z oblasti hrotu LK. Toto proudění však dosahuje nízkých rychlostí a zaniká ještě v období časně diastoly. U většiny pacientů s HCM dochází během izovolumické relaxace naopak k proudění apikálním směrem, a to v důsledku rychlejší relaxace v oblasti srdečního hrotu („intracavitary IVRT flow“) (3).

Při měření a kvantifikaci tlakového gradientu pomocí dopplerovského vyšetření existují určitá úskalí, která je vhodné připomenout. Na prvním místě se jedná o nemožnost získání kvalitní spektrální křivky vzhledem k omezené vyšetřitelnosti pacienta. Ačkoliv těchto případů díky rozvoji echokardiografické techniky výrazně ubývá, je výhodné mít v echokardiografické laboratoři k dispozici echokardiografickou kontrastní látku pro intravenózní podání následný transpulmonální průchod. Tímto způsobem lze docílit nejen zlepšeného zobrazení ve dvourozměrném obraze, ale i podstatného zkvalitnění získaných dopplerovských křivek.

Další praktický problém představuje možnost záměny spektrální křivky tvořené nitrokomorovou obstrukcí za křivku tvořenou mit-

rální regurgitací. Ve většině případů nedochází k úplné záměně diagnóz, ale k nesprávné kvantifikaci nitrokomorové obstrukce, kdy je dopplerovské záznam mitrální regurgitace nesprávně považován za průtokovou křivku z LVOT, a tím je nadhodnocen nitrokomorový tlakový gradient. K této záměně nejčastěji dochází při proložení paprsku kontinuálního dopplerovského vyšetření nejen výtokovým traktem, ale částečně i levou síní (LS). Turbulentní regurgitační proud jdoucí excentricky k přední a septální stěně LS (méně častá varianta!) je tak zachycen kontinuálním dopplerem a může být nesprávně interpretován jako průtoková křivka z LVOT. Hlavním rozdílem mezi oběma křivkami je především symetrický, zvonovitý a holosystolický charakter regurgitační křivky, což je v kontrastu s asymetrickou průtokovou křivkou z LVOT, která dosahuje maximální rychlosti ve druhé polovině systoly. Zcela obvyklým echokardiografickým nálezem je i překrývání obou křivek. Tento nález však již nedělá větší potíže při své interpretaci. Pro klinickou praxi platí, že pokud změříme pomocí kontinuální dopplerovské echokardiografie nitrokomorový gradient přesahující 100 mmHg, pak bychom se vždy měli pečlivě přesvědčit o tom, že se nejedná o nesprávně změřený systolický gradient mezi LK a LS při přítomnosti mitrální regurgitace (MR).

Poměrně častou chybou v klinické praxi je i záměna mezi aortální stenózou a HCM. K této chybě dochází spíše u mladších pacientů, u nichž není přítomna senilní kalcifikovaná aortální stenóza, takže v echokardiografickém obrazu nedominují masivní kalcifikace v aortální chlopni. Při pozorném echokardiografickém vyšetření je však většinou patrné, že turbulence vzniká až na aortální chlopni, která je různým způsobem patologicky postižena. Rovněž dopplerovská křivka má v případě obou patologií jinou morfologii – v případě HCM má pozdně systolický vrchol, naopak v případě aortální stenózy se obvykle jedná o symetrickou křivku s vrcholem uprostřed systoly.

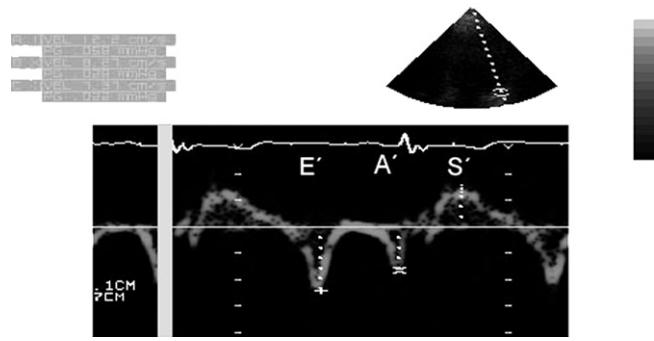
Ještě obtížnější diferenciace nastává u subaortální stenózy aorty tvořené fibromuskulární tkání. V takovém případě je vhodné použít k diferenciaci obou diagnóz transezofageální vyšetření, pomocí kterého lze zpravidla dobře dokumentovat nadbytečnou subaortální tkáň včetně obvyklé membránózní přepážky v samotném LVOT. V diferencování obou diagnóz nám mohou pomoci i provokační manévry, po nichž dochází ke zvýšení nitrokomorové obstrukce pouze u pacientů s HCM.

HODNOCENÍ DIASTOLICKÉ FUNKCE A HEMODYNAMIKY

Diaastolická dysfunkce LK je u většiny pacientů s HCM vedoucí patologií determinující zásadním způsobem klinické známky onemocnění, jeho prognózu a v neposlední řadě také echokardiografické a především dopplerovské vyšetření.

Pro transmitrální průtok nemocných s HCM je typická relaxační abnormalita (obr. 2), kterou charakterizuje snížení časné diastolické rychlosti plnění LK (snížená vlna E), zpomalení decelerace časného plnění (prodloužení deceleračního času vlny E) a zvýšení rychlosti pozdního plnění LK (zvýšená vlna A). Poměr maximálních rychlostí časné diastolické a pozdně diastolické komponenty je <1 ($E/A <1$). V klinické praxi se však můžeme setkat se všemi základními typy transmitrálního průtoku: normálním, pseudonormálním i restriktivním. Otázku, zda tento jednoduchý dopplerovský parametr odráží spolehlivě plnicí tlaky LK, řešila práce Nishimury et al. (6), kteří došli k negativním závěrům. Zdá se, že tento jednoduchý parametr můžeme v klinické praxi používat v odhadu plnicích tlaků LK pouze u pacientů se sníženou ejekční frakcí (7).

Porucha diastolické funkce ve smyslu prodloužení relaxace se manifestuje rovněž prodloužením izovolumického relaxačního času. Při dopplerovském vyšetření průtoku v plicních žilách je nej-



Obr. 4. Vyšetření pohybu laterální části mitrálního anulu pomocí pulsní dopplerovské echokardiografie (TDI) Nízké dosahované rychlosti pohybu jsou typické pro funkční poruchu při HCM.

častějším projevem zhoršené relaxace snížení diastolické vlny D a zvýšení systolické vlny S a vlny A vznikající systolou LS (8) (obr. 3). Jestliže dojde k mírnému zvýšení plnicích tlaků, pak by poměr vln S/D větší než 1 mohl být mylně interpretován jako výraz normálního tlaku v LS.

TKÁŇOVÁ DOPPLEROVSKÁ ECHOKARDIOGRAFIE

Tkáňová dopplerovská echokardiografie („tissue Doppler imaging“ – TDI) je dopplerovská technika umožňující měřit rychlosti pohybu myokardu během srdečního cyklu. Vzhledem k tomu, že její používání není v klinické praxi ještě zcela zavedené, je vhodné připomenout její základní parametry. Nejčastěji měříme rychlosti a směr pohybu mitrálního prstence během srdečního cyklu. Dopředná systolická vlna (S') je výrazem rychlosti pohybu mitrálního prstence během systoly a do určité míry vyjadřuje schopnost LK kontrahovat se ve své dlouhé ose. Pacienti s HCM mající porušenou diastolickou funkci LK, a to především ve smyslu „diastolické dysfunkce v dlouhé ose LK“, vykazují nižší rychlosti pohybu mitrálního anulu během diastoly. Tyto rychlosti i časově-rychlostní integrály dopplerovských křivek jsou oproti zdravým dobrovolníkům sníženy přibližně o 30 % (9) (obr. 4). Časně diastolická (E') a pozdně diastolická (A') vlna jsou obdobou odpovídajících parametrů transmitrálního průtoku. Zásadní je, že parametry pohybu mitrálního prstence jsou na rozdíl od parametrů transmitrálního průtoku méně závislé na aktuální hemodynamické situaci ve smyslu změn předtížení a dotížení LK. Především rychlost časné diastolické vlny E' odpovídá relaxaci LK, a proto se do měření takto získaných parametrů vkládaly značné naděje z hlediska posouzení diastolické funkce LK a následných klinických konsekvencí. Tyto naděje se naplnily pouze částečně. I v tomto případě se totiž ukázala určitá závislost rychlosti pohybu mitrálního prstence na řadě dalších faktorů aktuální hemodynamiky (např. předtížení), avšak jistě zajímavé údaje se z takto zaměřených studií získat podařilo.

Nejvýznamnějším zjištěním je fakt, že TDI dokáže detekovat nositele patologického genotypu, a to ještě dříve, než dojde k rozvoji hypertrofie LK nebo následných klinických příznaků. Ačkoliv je zřejmé, že spolehlivost jakéhokoliv echokardiografického vyšetření pro stanovení natolik důležitého závěru musí být nutně omezená, přesto několik studií prokázalo poměrně konzistentní závěry. Nejvýznamnější studii tohoto typu publikovali Nagueh et al. (10), kteří prokázali 100% senzitivitu a 93% specificitu při detekci pacientů s HCM s pozitivním genotypem a ještě nerozvinutým fenotypem onemocnění. Ve své studii stanovili následující patologická kritéria TDI vyšetření laterální části mitrálního prstence pro

pacienty s genotypem HCM: $S' < 13$ cm/s a $E' < 14$ cm/s. Podobnou studii s téměř identickými výsledky provedli Ho et al., kteří jako kritickou hodnotu pro stanovení patologického genotypu našli rychlost 13,5 cm/s (11). Je nutno zdůraznit, že kromě lehce zvýšené hmotnosti LK nebyla pomocí echokardiografického a dopplerovského vyšetření nalezena u nositelů patologického genotypu žádná další abnormalita ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Tato kritéria mohou být velmi užitečná při vyšetřování rodinných příslušníků pacientů s HCM, u kterých zatím nenalzáme hypertrofii LK přesahující diagnostická kritéria (tloušťka stěny > 12 mm) a dále u pacientů – sportovců se suspekci na HCM. Z praktického hlediska je nutné mít na paměti, že existuje určité překrývání naměřených nálezů u zdravých jedinců a pacientů s HCM nebo jen nositelů HCM genotypu, a to především v rozmezí hodnot 11–15 cm/s. Navíc nepochybná je i určitá interindividuální i intraindividuální variabilita měření a především zmenšení naměřených hodnot pohybu mitrálního prstence při sníženém předtížení (11–13).

TDI mitrálního anulu může rovněž pomoci při rozlišení hypertrofie LK z důvodu hypertenze či HCM. Vinereanu et al. (14) ukázali, že systolické rychlosti jsou sníženy jak při HCM, tak i hypertenzi. Rozdílné jsou především rychlosti diastolické, přičemž časné diastolické rychlosti je signifikantně nižší u pacientů s HCM.

Ještě lepší diskriminační funkce TDI byla nalezena u pacientů se „sportovním“ srdcem, jejichž systolická i diastolická funkce není snížena, a tudíž pomocí TDI lze dobře odlišit pacienty s hypertrofií způsobenou HCM od pacientů – sportovců. Kromě výše uvedených parametrů je dobrou diskriminační hodnotou hranice střední systolické rychlosti < 9 cm/s, která odlišuje jedince s patologicky postiženou systolickou funkcí LK (14).

U pacientů s HCM nacházíme i poruchu systolické funkce LK, a to především ve smyslu poruchy funkce v dlouhé ose LK („long-axis systolic function“). Projevem této dysfunkce jsou snížené systolické rychlosti při vyšetření TDI mitrálního anulu. Cardim et al. vyšetřili 47 pacientů s HCM, u kterých našli o 12 % nižší systolické rychlosti než v kontrolní skupině; současně bylo prodlouženo období izovolumické kontrakce, delší čas k dosažení maximální systolické rychlosti, delší ejekce a delší celkové trvání systoly (16). Dalším zajímavým nálezem týkajícím se systolické funkce LK je fakt, že snížení systolických rychlostí pohybu myokardu je přítomno především při měření v dlouhé ose LK, kdežto radiální rychlosti (pohyb v krátké ose) postiženy nejsou. Tento fakt potvrdila i práce Tabaty et al., která u kontrolních pacientů našla poměr systolických rychlostí zadní stěny LK v dlouhé a krátké ose 8,8 vs. 8,2 cm/s ($p < 0,05$), kdežto u pacientů s HCM byl tento poměr 6,1 vs. 7,5 cm/s ($p < 0,001$). Vysvětlením může být postižení subendokardiálních vrstev myokardu, které jsou orientovány především longitudinálně.

Jak vyplývá z heterogenního postižení LK, můžeme při TDI v jednotlivých částech srdeční báze nalézt výrazně odlišné záznamy rychlosti pohybu mitrálního anulu nebo stěny LK. Nejvíce bývá postižena oblast interventrikulárního septa, avšak vzhledem k variabilitě postižení LK nelze tento nález zobecňovat. Vyjádřením odlišností v jednotlivých měřeních v různých částech srdeční báze je index heterogenity, který představuje průměrný rozdíl mezi jednotlivými měřeními.

V klinické praxi můžeme využít i kombinaci pulzního dopplerovského vyšetření transmitrálního průtoku (E) a DTI mitrálního prstence (E_e) k odhadu středního tlaku v LS, a to dle rovnice (17):

$$Tlak\ v\ LS = E/E_e \cdot 1,25 + 1,9.$$

Jak již však bylo konstatováno, žádná z metod odhadu plnicích tlaků u pacientů s HCM není příliš spolehlivá, a to především kvůli výrazné poruše diastolické funkce, která překrývá další případné známky zvýšených diastolických tlaků.

Oproti prostému měření regionálních rychlostí pohybu myokardu může mít měření lokální deformace stěny LK pomocí paramet-

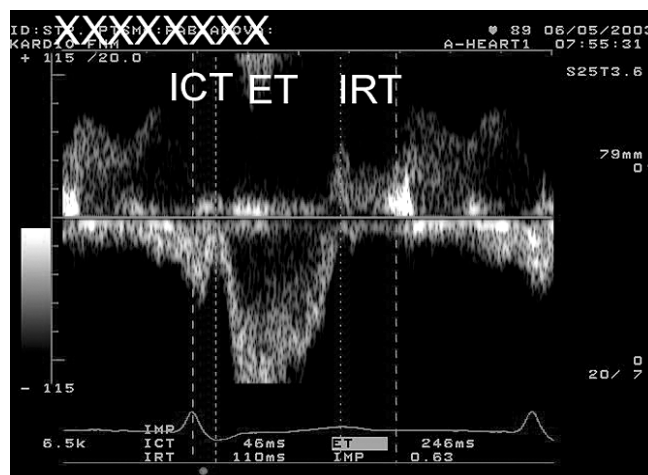
rů „strain“ a „strain rate“ určité teoretické výhody. V problematice HCM však jsou s těmito parametry zatím jen malé zkušenosti a ukazuje se, že obě veličiny jsou celkem očekávatelně u pacientů s HCM sníženy (18). Recentně Kato et al. prokázali, že pomocí parametru střední hodnoty systolického strainu lze odlišit pacienty s HCM od pacientů s hypertenzí (hodnota systolického strainu – 10,6 % měla senzitivitu 85 %, specifickou 100 % pro diskriminaci obou chorob) (19).

DOPPLEROVSKÁ ECHOKARDIOGRAFIE A KARDIOSTIMULAČNÍ TERAPIE

Atrioventrikulární sekvenční kardiostimulace patří mezi nefarmakologické způsoby léčby symptomatických pacientů s vysokým nitrokomorovým gradientem, u kterých se jiným způsobem léčby nepodařilo snížit symptomatologii ani gradient. Přestože se dosud nepodařilo pomocí nezpochybnitelné, randomizované studie prokázat pozitivní efekt této léčby, přesto ji někteří autoři doporučují zvláště u starších a polymorbidních pacientů (2). Na zvířecím modelu se totiž ukázalo, že sekvenční stimulace s proměnlivým atrioventrikulárním intervalem významně ovlivňuje nitrokomorový gradient a intraventrikulární synchronii. Se zkracujícím se atrioventrikulárním intervalem docházelo k poklesu gradientu, avšak současně signifikantně klesal tlak v aortě a stoupal tlak v plicnici a plicním zaklínění (20). Pomocí dopplerovského vyšetření průtoku v aortě lze tedy optimalizovat atrioventrikulární interval tak, aby došlo k co největšímu poklesu nitrokomorového gradientu se zachováním tepového objemu. Mickelsen et al. recentně zjistili, že největší pozitivní odezvu na sekvenční kardiostimulaci mají pacienti s HCM, u nichž se při vyšetření průtoku v descendentní aortě objevuje již časně systolický zářez v průtokové křivce značící vznik obstrukce již v časně fázi systoly (21).

VÝKONNOST LEVÉ KOMORY

Pomocí pulzního dopplerovského vyšetření lze velice přesně měřit délku jednotlivých úseků srdečního cyklu. Na základě této metodiky byl stanoven index výkonnosti levé komory (Tei index), který se vypočítává jako podíl součtu izovolumického relaxačního a kontrakčního času a ejekční periody ($ICT + IRT/ET$) (obr. 5). Poruchu systolické i diastolické funkce LK vyjádřenou tímto popsaly u pacientů s HCM zcela recentně dvě práce (22, 23). Zajímavé je



Obr. 5. Vyšetření vtoku i výtoku z LK pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie sloužící k měření časových intervalů vhodných k výpočtu indexu výkonnosti LK

především zlepšení tohoto indexu časně po léčbě obstrukce pomocí alkoholové septální ablace a udržení těchto zlepšených hodnot ve střednědobém sledování (22). Zlepšení je dáno jak poklesem dotížení, tak i zlepšením relaxace LK (24).

ZÁVĚR

Jak se ukazuje v posledních letech, dopplerovská echokardiografie je tedy stále nezbytným vyšetřením při komplexním posouzení nemocných s HCM, a to nejen z hlediska diagnostiky a kvantifikace nitrokomorové obstrukce, ale i při posouzení srdeční funkce a aktuálního stavu hemodynamiky.

Zkratky

- HCM – hypertrofická kardiomyopatie
 LK – levá komora
 LS – levá síň
 LVOT – výtokový trakt levé komory
 MR – mitrální regurgitace
 TDI – tkáňová dopplerovská echokardiografie (tissue Doppler imaging)

LITERATURA

1. McKenna, W. J., Behr, E. R.: Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart*, 2002, 87, s. 169-176.
2. Maron, B. J., McKenna, W. J., Danielson, G. K. et al.: ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, s. 1965-1991.
3. Sasson, Z., Hatle, L., Appleton, C. P. et al.: Intraventricular flow during isovolumic relaxation: Description and characterization by Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1987, 10, s. 539-546.
4. Kizilbash, A. M., Heinle, S. K., Grayburn, P. A.: Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*, 1998, 97, s. 461-466.
5. Ioannides, M. A., Konis, P., Georgiou, G., Nicolaidis, E.: Diastolic gradient in hypertrophic cardiomyopathy of the apical type. *Eur. J. Echocardiography*, 2005, 5, s. 79-81.
6. Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Redfield, M. M. et al.: Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28, s. 1226-1233.
7. Shah, P. M.: Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 42, s. 286-287.
8. Veselka, J.: Tok v plicních žilách. *Čs. Fyziol.*, 1996, 45, s. 154-157.
9. Severino, S., Caso, P., Galderisi, M. et al.: Use of pulsed Doppler tissue imaging to assess regional left ventricular diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 82, s. 1394-1398.
10. Nagueh, S. F., Bachinski, L. L., Meyer, D. et al.: Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independent of hypertrophy. *Circulation*, 2001, 104, s. 128-130.
11. Ho, C. Y., Sweitzer, N. K., Meyer, D. et al.: Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2002, 105, s. 2992-2997.
12. Firstenberg, M. S., Greenberg, N. L., Main, M. L. et al.: Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J. Appl. Physiol.*, 2001, 90, s. 299-307.
13. Pelá, G., Regolisti, G., Coghi, P. et al.: Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities analyzed by Doppler tissue echocardiography in healthy subjects. *Eur. J. Echocardiography*, 2004, 5, s. 262-271.
14. Vinereanu, D., Florescu, N., Sculthorpe, N. et al.: Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 88, s. 53-58.
15. Severino, S., Caso, P., Cicala, S. et al.: Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2000, 1, s. 281-288.
16. Cardim, N., Castela, S., Cordeiro, R. et al.: Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev. Port. Cardiol.*, 2002, 21, s. 953-985.
17. Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A. et al.: Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, s. 1527-1533.
18. Yang, H., Sun, J. P., Lever, H. M. et al.: Use of strain imaging in detecting segmental dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2003, 16, s. 233-239.
19. Kato, T. S., Noda, A., Izawa, H. et al.: Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*, 2004, 110, s. 3808-3814.
20. Araki, M., Abe, H., Takeuchi, M. et al.: The effect of the atrioventricular sequential pacing on the hemodynamic in dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract in dogs. *Jpn. Circ. J.*, 2000, 64, s. 267-275.
21. Mickelsen, S., Bathina, M., Hsu, P. et al.: Doppler evaluation of the descending aorta in patients with hypertrophic cardiomyopathy: potential assessing the functional significance of outflow tract gradients and for optimizing pacemaker function. *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, 2004, 11, s. 47-63.
22. Veselka, J., Procházková, Š., Duchoňová, R. et al.: Effects of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy on Doppler Tei index: a midterm follow-up. *Echocardiography*, 2005, 22, s. 105-110.
23. Okawa, M., Kitaoka, H., Matsumura, Y. et al.: Functional assessment by myocardial performance index (Tei index) correlates with plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. J.*, 2005, 69, s. 951-957.
24. Veselka, J., Tesař, D., Honěk, T.: Left ventricular remodeling and improvement of left ventricular relaxation after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90 (Suppl. 6A), s. 140H.

Prekurzory Langerhansových buněk přenášejí viry

Erythema multiforme s herpetickým virem je recidivující choroba, při které jsou prokazatelné fragmenty virové DNA v kůži. Podrobným rozbořením autoří prokazují, že tyto partikule jsou zachyceny a přenášeny prekurzorem Langerhan-

sových epidermálních dendritických buněk v kůži, buňkami CD34+, které tímto prokazatelně hrají roli v patogenезi multiformního erytému.

Literatura:

Fumitake, O. et al.: CD34+ cells in the peripherical blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme. *J. invest. Dermatol.*, 2005, 124, s. 1215-1224.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Pokles mortality se v posledních letech u nás zastavil!

Spáčil J.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN a Subkatedra angiologie IPVZ, Praha

SOUHRN

V 90. letech minulého století celková i kardiovaskulární mortalita u nás významně poklesla. Přispěla k tomu asi nejvíce příznivá změna spotřeby potravin. V posledních 5 letech se pokles mortality, přes další rozvoj lékařské péče, zastavil. Hlavní rizikové faktory aterosklerózy se také již nevyvíjejí tak příznivě jako na počátku 90. let. Podílí se na tom nevhodná výživa ve srovnání s původními zeměmi Evropské unie a kouření.

Klíčová slova: mortalita, rizikové faktory, spotřeba potravin, cigarety.

SUMMARY

Spáčil J.: Mortality Downtrend Stopped During Previous Years

In the nineties of the previous century the overall and cardiovascular mortality significantly decreased. It was probably caused by positive changes in the food habits. However, during the last five years the mortality decrease has stopped despite of the further progress of medical care. Main risk factors of atherosclerosis have not been developing as favourable as they were at the beginning of nineties. It is partly due to less appropriate nutrition in comparison with primary countries of the European Union and the smoking habits.

Key words: mortality, risk factors, food consumption, cigarettes.

Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 284–287.

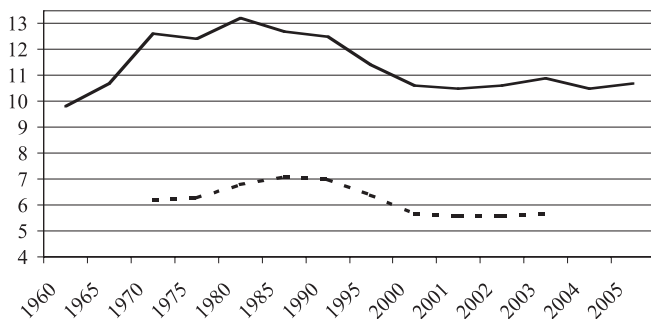
Až do konce 80. let minulého století byla u nás celková mortalita velmi vysoká a byla způsobena zejména vysokou mortalitou na kardiovaskulární choroby (1–3). Naděje na dožití byla nízká (v roce 1989 u mužů 68,12 roků, u žen 75,39 roků) (4). V ostatních evropských zemích bývalého socialistického tábora byla a je situace ještě horší. Vysoká kardiovaskulární mortalita ve vyspělých zemích s tržním hospodářstvím začala klesat již v 70. letech. Nejdříve v mimoevropských zemích (USA, Kanada, Austrálie, Nový Zéland), později i v západní Evropě. U nás se vzestup mortality (celkové i kardiovaskulární) zastavil až koncem 80. let a k výraznému poklesu došlo po změně režimu v devadesátých letech (1, 3–5). Prodloužila se délka života (resp. naděje dožití při narození) v roce 2004 o více než 4 roky, u mužů na 72,5 let a u žen na 79 let (4). Pořád je však mortalita u nás zřejmě vyšší (a délka života nižší) než v původních zemích Evropské unie nebo v sousedním Rakousku či Německu. Souběžně s poklesem mortality u nás je prokázán příznivý vývoj většiny základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v období let 1985–2001 (5). Pokles úmrtnosti se vykládá změnou společenských poměrů, zlepšením životního prostředí, zlepšením výživy a životního stylu i zlepšením zdravotní péče. Na příznivých změnách ve spotřebě potravin se zřejmě podílela především úprava cen počátkem 90. let.

Tento velmi příznivý a málo doceňovaný trend v celkové a kardiovaskulární úmrtnosti se v posledních 5 letech zastavil (graf 1). Údaj za rok 2005 je odhad podle prvního pololetí. Podobně se zastavilo prodloužování života (graf 2) (3, 4).

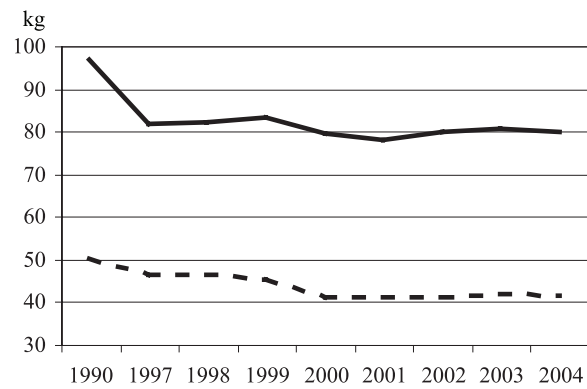
ANALÝZA ALARMUJÍCÍ SKUTEČNOSTI

Přes potíže ve zdravotnictví se péče o nemocné v posledních letech neomezuje. Dokumentuje to na příklad stále stoupající spotřeba léků (graf 3) (6). Vliv farmaceutických firem je veliký, a proto stoupá i spotřeba nových léků. Hypolipidemika jsou na druhém místě (za protinádorovými léky) v objemu distribuce v KČ v roce 2004 a přípravky působící na renin-angiotenzinový systém na čtvrtém místě (za antibiotiky pro systémové použití). To, že i přes stále modernější léčbu mortalita dále již neklesá je v souladu s poznatkem, že na zdravotním stavu obyvatelstva se zdravotnictví podílí jen malou částí. Nejvýznamnější vliv má životní styl, výživa, kouření a fyzická aktivita. Životní styl se snad mění k lepšímu. Češi jsou bohatší, méně se jim stýská po minulém režimu, častěji sportují, pracovat se jim chce méně než dříve a celkově jsou v pohodě (7). Informace o fyzické aktivitě obyvatel v práci i ve volném čase nejsou známy. Převažuje názor, že ve všech vyspělých zemích tělesné zátěže stále ubývá. Nejvíce údajů je o spotřebě potravin, alkoholu a cigaret (8).

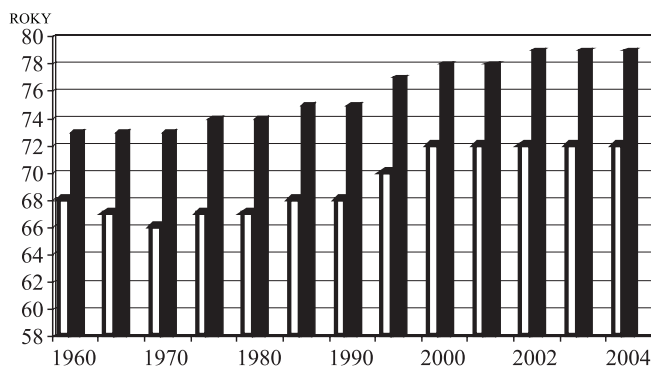
Následující grafy 4 až 9 ukazují spotřebu vybraných potravin, alkoholu a cigaret na jednoho obyvatele v České republice v letech 1990, 1997 a dále každý rok do roku 2003. Od roku 1990 do roku 1997 se změnila spotřeba potravin ve smyslu správné výživy, avšak v dalších letech pozitivní trend nepokračuje a spotřeba některých potravin (oleje a tuků, cukru, piva) a cigaret se v posledních letech mění nežádoucím směrem. Jak již bylo uvedeno, od roku 1985 se základní rizikové faktory u nás vyvíjejí



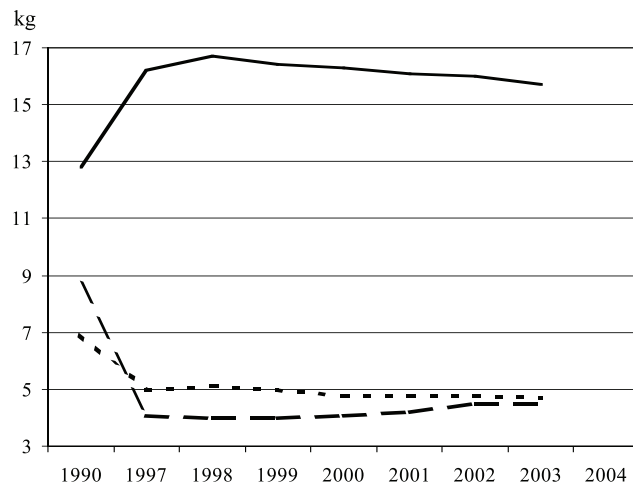
Graf 1. Standardizovaná celková a kardiovaskulární úmrtnost v českých zemích na 1000 obyvatel v letech 1960–2005
Mortalita v roce 2005 je odhadnuta podle prvního pololetí. Od roku 1960 do roku 2000 jsou údaje po 5 letech, dále po jednom roce.



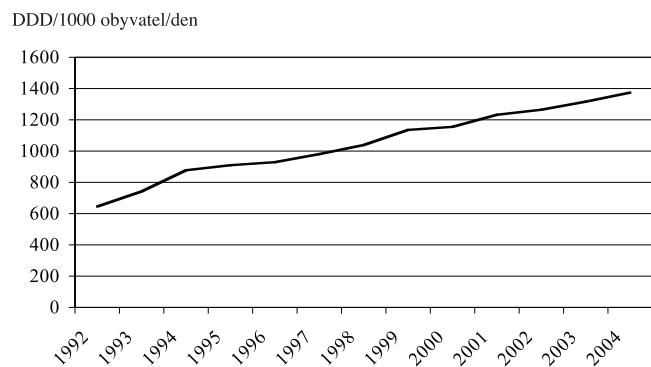
Graf 4. Spotřeba masa (plná čára) a vepřového masa (přerušovaná čára) v českých zemích v kg na 1 obyvatele za rok v roce 1990, 1997 a dále po jednom roce do roku 2004



Graf 2. Naděje dožití v letech 1960 až 2004 u českých mužů (prázdné sloupce) a žen (černé sloupce)
V letech 1960–1990 jsou údaje po 5 letech, dále po 1 roce.



Graf 5. Spotřeba rostlinných olejů (plná čára), sádla (tečkovaná čára) a másla (čárkovaná čára) v kg na osobu za rok u nás v letech 1990, 1997 a dále po jednom roce do roku 2004

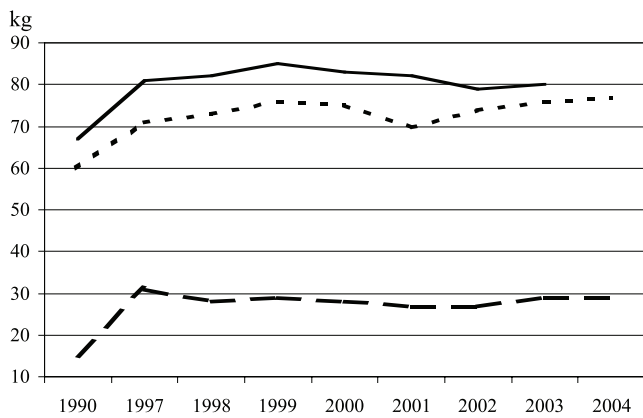


Graf 3. Spotřeba léků (definované denní dávky –DDD) u nás od roku 1992 do roku 2004

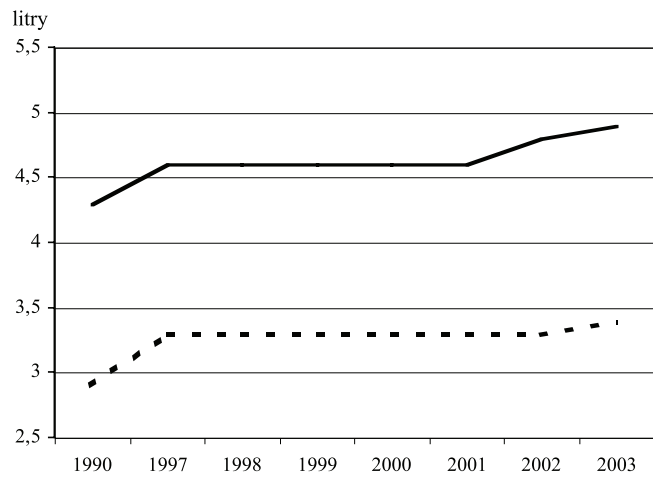
příznivě (5). Z bližšího rozboru uvedených epidemiologických dat z posledních dvou průřezových šetření z let 1997/1998 a 2000/2001 vyplývá, že však dochází k vzestupu hmotnosti u mužů i u žen, u mužů stoupá spotřeba cigaret a hodnota systolického krevního tlaku, stoupá prevalence hypertenze u mužů a stoupá koncentrace celkového cholesterolu a klesá koncentrace HDL cholesterolu. Nebylo spočítáno, zda jsou uvedené malé změny statisticky významné. Změna trendu je jistě naznačená a je v souladu s uvedenou spotřebou potravin, alkoholu a cigaret, získaných z Českého statistického úřadu (8). Rozhodující pro posouzení budou údaje z dalších let, které zatím nejsou k dispozici. Je jisté, že vliv výživy se na rozvoji aterosklerotických plátů projevuje až po mnoha letech. Teoretické poznatky i situace u nás ukazují, že výživa, avšak i kouření, může některé metabolické děje s možnými klinickými dopady ovlivňovat velmi brzo (například funkci endotelu, oxidační stres, koagulaci).

Jak již bylo uvedeno, mortalita je v různých evropských zemích různá (9). Pokusili jsme se porovnat mortalitu a spotřebu některých potravin ve vybraných evropských zemích a zejména v okolních zemích s naší republikou (10). Tabulka 1 ukazuje spotřebu potravin a kouření (11), které se v jednotlivých zemích liší, není zde však jednoznačně nápadný vztah k mortalitě (například vysoká spotřeba vajec a másla a nízká mortalita ve Francii, vysoký počet kuřáků a nízká mortalita v Rakousku). V tabulce 2 je uvedena spotřeba zeleniny, ovoce, ryb a vína, která je v 15 zemích Evropské unie (tj. před rozšířením) zřetelně vyšší než u nás a v jiných postkomunistických zemích. U nás je nápadně vyšší spotřeba piva.

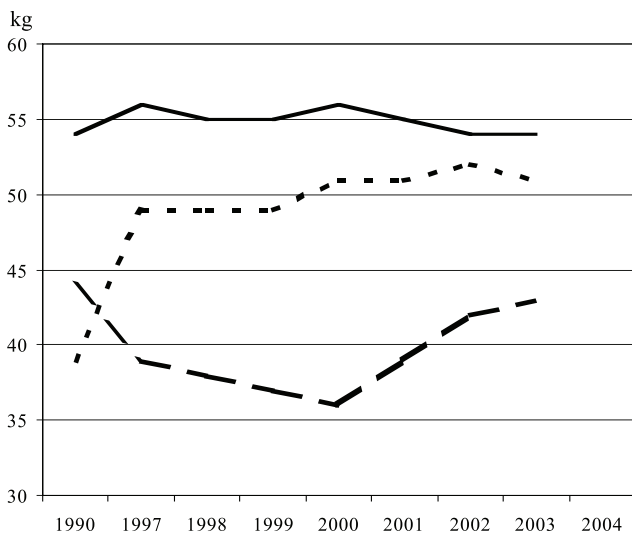
Uvedené trendy ve spotřebě potravin, alkoholu i cigaret mohou vysvětlit příznivý pokles celkové a kardiovaskulární mortality v 90. letech minulého století u nás i nepříznivý stav v posledních letech. Myslím, že veřejnost a zejména politici a zdravotníci by měli primární prevenci kardiovaskulárních chorob věnovat stálou pozornost. Přispěli by i k prevenci nádorových onemocnění. Kromě důležitého osobního příkladu správné životosprávy mohou daněmi a subvencemi ovlivňovat ceny potravin, cigaret, alkoholických nápojů, mohou podporovat rozvoj nekuřáckého prostředí, tělovýchovy, školství a zdravotnictví. Jistě existují i další možnosti. Významné místo při ovlivňování postojů občanů u nás přísluší populárním hercům a zpěvákům a ti by si měli být této odpovědnosti vědomi. Lékaři a zdravotníci by měli být příkladem zdravého životního stylu a neustále ukazovat škodlivý vliv kouření (i pasivního) a připomínat, že zanechání kouření má příznivý bezprostřední krát-



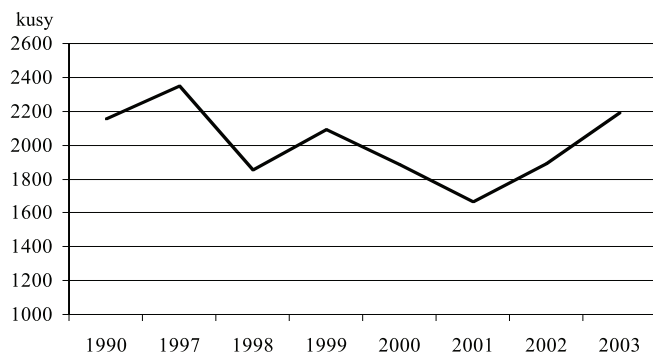
Graf 6. Spotřeba zeleniny (plná čára), ovoce (krátké čárky) a jižního ovoce (dlouhé čárky) v kg na osobu za rok u nás v letech 1990, 1997 a dále každý rok do roku 2004



Graf 8. Spotřeba piva (plná čára) a lihovin (čárkovaně) vyjádřená spotřebou líhu v litrech na osobu za rok u nás v letech 1990–2003



Graf 7. Spotřeba chleba (plná čára), pečiva (krátké čárky) a cukru (dlouhé čárky) v kg na osobu a rok u nás v roce 1990, 1997 a dále po jednom roce do roku 2003



Graf 9. Spotřeba cigaret v kusech na osobu a rok u nás v letech 1990–2003

Tab. 1. Standardizovaná úmrtnost mužů na 1000 mužů, spotřeba některých potravin na jednoho obyvatele (v kg) za rok a výskyt kuřáků ve vybraných evropských zemích a v Evropské unii před rozšířením (většina dat je z roku 2002) (9)

Země	úmrtnost mužů na 1000	pšenice	maso	živočišný tuk	máslo	mléko (bez másla)	vejce a sladkosti	cukr	kuřáci (dospělí) (%)
Maďarsko	14,0	117,6	88,9	25,8	1,0	180	17,0	45	40,5
Slovensko	13,3	108,3	66,2	16,6	3,4	123	13,9	32	41,
Polsko	12,1	107,9	72,2	14,9	4,5	174	11,8	45	38
Česko	11,6	96,0	86,1	10,0 ?	4,2	214	15,9	44	31,
Belgie	9,5	107,4	78,2	26,2	6,2	247	10,4	54	31
Německo	8,7	78,5	82,3	21,9	6,7	264	12,7	44	37,1
EU (15)	8,4	99,2	91,7	14,0	4,4	253	12,7	40	
Francie	8,3	98,6	102,3	18,7	8,4	275	15,3	40	30
Rakousko	8,3	72,6	111,2	16,2	4,9	293	13,0	45	48,1
Itálie	7,5	151,2	92,1	11,0	3,0	255	11,8	31	31,3
Švédsko	7,4	82,0	72,4	16,2	2,6	369	10,3	46	14
Švýcarsko	7,1	97,1	72,5	11,8	5,9	332	10,4	58	37

Tab. 2. Standardizovaná úmrtnost mužů (na 1000) a spotřeba některých potravin (v kg na osobu a rok) a nápojů (v litrech) ve vybraných evropských zemích a v Evropské unii v roce 2002 (9)

Země	úmrtnost mužů na 1000	ryby	zelenina	ovoce (mimo vína)	rostlinné oleje	pivo	víno
Maďarsko	14,0	5,1	111	65	15,7	73,6	31,2
Slovensko	13,3	7,2	69	55	13,6	92	6,8
Polsko	12,1	13,1	97,5	49	12,4	70,3	1,9
Česko	11,6	5,3	66,9	75	15,7	157	6,6
Německo	8,7	14,9	90,6	115	18,6	116	24,8
EU (15)	8,4	26,2	119,9	115,9	20,4	73	33,8
Francie	8,3	31,3	137,7	100	18,3	269	52,5
Rakousko	8,3	14,7	91	133,7	18,2	117	30,7
Itálie	7,5	26,2	151	131	27	26,5	54
Švédsko	7,4	33,7	76	110	15,9	57	16,8
Švýcarsko	7,1	20,3	98	91	17,2	47,6	42,8

kodový účinek i dlouhodobý účinek na celkovou i kardiovaskulární mortalitu a morbiditu (12). V otázkách výživy bychom měli méně zakazovat a více se soustředit na doporučení životního stylu, jaký mají obyvatelé u Středozevního moře (13). Zvýšit spotřebu zeleniny, ovoce, ryb, rostlinných olejů, ryb, vína a fyzickou aktivitu a nepřehánět životní tempo. Lékaři by neměli přeceňovat význam velkých lékových studií, za kterými stojí zájmy farmaceutických firem (14). V některých těchto studiích, porovnávající vliv rozdílné léčby (různé léky nebo různé dávky) se ani neprokáže významné snížení mortality nebo kombinovaného primárního cíle a změny v kardiovaskulárních příhodách se pohybují v promilích za rok! (například 15–17). Je zřejmé, že změna terapie ve smyslu výsledků takových studií nemůže mít dopad na zdravotní stav běžných pacientů, natož populace, nehledě na finanční náklady. Smysluplnější je neustále usilovat o nefarmakologickou léčbu a aby současná osvědčená farmakologická léčba byla poskytována co největšímu počtu pacientů. A aby se do nemocnice, která může poskytnout specializovanou péči, je-li to potřeba, dostali všichni potřební pacienti.

LITERATURA

- Hodačová, L., Hodač, M.:** Trendy úmrtnosti na nemoci oběhové soustavy v České republice. *Prakt. Lék.*, 2004, 84, s. 700-704.
- Spáčil, J.:** SZO informace. Prevence a kontrola kardiovaskulárních onemocnění ve společnosti. *Community prevention and control of cardiovascular diseases. WHO Technical Report Series*, 1986, No. 732. *Čas. Lék. čes.*, 1986, 125, s. 1395-1397.
- Zemřelí 2003, Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2004.
- Český statistický úřad. Pohyb obyvatelstva v Českých zemích 1920–2004, analytická studie. www.czso.cz/csu
- Cífková, R., Škodová, Z.:** Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 219-226.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. www.sukl.cz/cs38spotrebalec/cs38rok2004.htm
- Hlinovská, E.:** Češi 2005, Pátek Lidových novin, 18. 11. 2005, č. 46, s. 12.
- Český statistický úřad, 30/ Životní úroveň, Spotřeba potravin a nealkoholických nápojů a spotřeba cigaret. www.czso.cz/csu/edicniplan.usf/publ/3004-04-v_roce_2003
- Standard death rates. Eurostat. http://epp.eurostat.cec.eu.int/portal/page?_pageid=1996
- FAO, Food and agriculture organization of the United nations, www.fao.org/waicent/portal/statistics_en.asp
- World Health Organization. Regional office for Europe. <http://data.euro.who.int/tobacco>
- Šimon, J.:** Zanechání kouření. Co se změní na kardiovaskulárním riziku pro populaci? *Cor Vasa*, 2004, 46, s. 403-404.
- Blackburn, H.:** The low coronary male. *Amer. J. Cardiol.*, 1986, 58, s. 161.
- Kvasnička, J.:** Nutí nás evidence-based medicine ke kritickému myšlení? *Cor Vasa*, 2005, 47, s. K138.
- Dahlof, B., Sever, P. S., Poulter, N. R. et al.:** Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005, 366, s. 869-871.
- Cannon, Ch. P., Braunwald, E., McCabe, C. H. et al.:** Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl.J.Med.*, 2004, 350, s. 1495-1504.
- Fox, M. et al.:** Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (Europa study). *Lancet*, 2003, 362, s. 782-788.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Aristoteles redivivus aneb Malé repetitorium aristotelské metodologie s ohledem na problematiku psychosomatické medicíny

Bartoš H., ¹Šavlík J.

Fakulta humanitních studií UK, Praha

¹Psychosomatická poradna psychoterapeutické oddělení H. Palata Fakultní poliklinika VFN, Praha

SOUHRN

Současná biologická medicína se dosud nevyrovnala s novověkým dědictvím mechanistického pojetí kauzality, které v mnoha směrech výrazně omezuje diagnostické i terapeutické schopnosti dnešních lékařů. Pokud takto redukovaný princip kauzality konfrontujeme s Aristotelovou koncepcí čtyř druhů příčin a s možnostmi jejich využití při zkoumání živé přírody (tedy i v lékařství), dojdeme k jistým netriviálním rozdílům, které mohou být pro dnešního lékaře přinejmenším inspirativní. V podobné pozici, ze které již Aristotelés kritizoval své předchůdce za nedostatečné vysvětlení principu příčiny a následku, se nachází i současný psychosomaticky myslící lékař. Ten má s Aristotelem – jak se snažíme ukázat – mnoho společného, a proto lze s jistou nadsázkou mluvit o „znovuoživení“ Aristotela v některých nových trendech současné medicíny, které dosud převažující mechanistickou mentalitu nahrazují myšlením ekosystémovým.

Klíčová slova: Aristoteles, kauzalita, psychosomatika.

SUMMARY

Bartoš H., Šavlík J.: Aristoteles Redivivus or Small Repetitorium of Aristotelian Methodology Regarding Problems of Psychosomatic Medicine

Present-day biological medicine has not reconciled the modern heritage of mechanistic conception of causality, which in many aspects limits the diagnostic and therapeutic potential of contemporary physicians. If such reduced principle of causality is confronted with Aristotelian conception of four types of disease causes and with the possibility to use it in the study of life nature (and therefore also in medicine), non-trivial differences will be revealed, which can at least bring some inspiration to present day physicians. The contemporary psychosomatically thinking physicians are in a similar position from which Aristotle criticized his foregoers for insufficient explanation of the principle of cause and effect. Medical doctors have many common points with Aristotle and that is why it is possible to speak, with certain hyperbole, about renewal of Aristotelian conceptions in some of the new trends of contemporary medicine, where the present-day mechanistic mentality is replaced with ecosystematic thinking.

Key words: Aristoteles, causality, psychosomatics.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 288–294.

Problematika vztahu duše a těla se evropským lékařstvím vine jako Ariadnina nit od samotných počátků antické racionální medicíny až po současnost. Snad žádný osvícený lékař dnes nepopírá jistou míru vlivu lidské psychiky na patologické změny lidského organismu projevující se na somatické úrovni. Přesto se jen pomalu a stěží prosazuje názor, že somatickou (mechanistickou) medicínu bychom neměli oddělovat od léčby psychoterapeutické. Ačkoli klinická praxe přesvědčivě ukazuje, že takové dělení je často nepraktické, neekonomické a vzhledem k výsledkům léčby kontraproduktivní, jisté ne zcela triviální předsudky se zrušení takto vytyčených kompetencí brání. Biologická medicína je například omezena velmi redukovaným pojetím kauzality (a to na straně nejenom lékařů, ale často i samotných pacientů), které ji znemožňuje citlivější přístup k pacientovi a hlubší pochopení lidské přirozenosti a komplexní problematiky zdraví a nemoci, psychiky a tělesnosti. Pro její mechanistické pojetí kauzality, kte-

ré je dědictvím novověké představy o živém organismu jako stroji¹, je charakteristická instrumentální léčba, nejčastěji chirurgická nebo farmakologická. Jak působí skalpel nebo farmakon na lidský organismus je tímto způsobem dobře vysvětlitelné, ovšem velkým interpretačním problémem je terapeutická síla slova, gesta, emoce, zážitku katarze či porozumění. Terapeutickým technikám zacházejícím s těmito prostředky je vymezeno místo za hranicemi biologické medicíny, kompetence jsou striktně odděleny, léčba těla a léčba duše zůstávají dvěma jakoby na sobě nezávislými kategoriemi, neboť se nedají převést na stejný model chápání příčiny a následku. Docházíme k paradoxu, že ačkoliv současná medicína má zmapované všechny detaily vývoje od molekul po celý organismus (sic!), není schopná tyto poznatky interpretovat dynamicky a komplexně, tj. v kontextu významu a smyslu vzájemnosti struktury a funkcí jednotlivých složek – tedy účelově.

¹ Bartoš H.: Medicína a filosofie. Čas. Lék. čes., 2004, 143, s. 639-642.

Následující esej je pokusem o rozšíření takto redukované představy o kauzalitě hned ze dvou stran najednou. Vůdčí linií bude exkurze do antického myšlení o příčinnosti reprezentované Aristotelem, jedním z nejvýznamnějších praotců evropské vědy. V intenci jeho myšlení se pokusíme interpretovat jednoduchý příklad psychosomatického přístupu k otázce zdraví a nemoci.² Druhou (nikoli však méně významnou) linií bude psychosomatický komentář rozvedený v poznámkách pod čarou a v poslední části tohoto eseje, který bude aristotelskou spekulaci překládat do jazyka současného psychosomatického způsobu uvažování.

Přířem Aristotelovy biologie je metodologické odlišení teoretických věd, které vycházejí z toho, co již nějakým způsobem „je“ (*to on*), od věd přírodních, které vycházejí od toho „co se stává“, „co se chystá být“ (*to esomenon*).³ Jinými slovy řečeno zkoumatel přírody, stejně jako lékař⁴, se nezabývá pasivními, neměnnými jsovcy, ale jsovcy přírodními, které jsou vždy svojí povahou aktivní, dynamické, neustále se proměňující a směřující k určitému cíli. Zatímco například geometr se zabývá geometrickými útvary a jejich vztahy, které se v čase nijak nemění, zájmem biologa či lékaře je živý organizmus, který se od početí až do smrti aktivně vyvíjí a proměňuje. K poznání jeho povahy nutně a především patří znalost jeho přirozeného vývoje. Jakým způsobem ovšem máme při zkoumání přírody postupovat? Podle Aristotela spočívá jakékoli poznání především v určování příčin. „Máme za to, že poznání dosáhneme pouze tehdy, když známe příčinu.“⁵ Při poznávání přírody a přírodních bytostí musíme tedy hledat příčiny vznikání a zanikání, rození a umírání, dospívání a stárnutí, zkrátka všech přirozených součástí života včetně zdraví a nemoci. Abychom mohli proniknout do Aristotelova způsobu uvažování, musíme si nejdříve vyjasnit, co pro něj znamená hledání příčin, jaké druhy příčin rozlišuje a jakým způsobem je určuje.

KAUZALITA A TELEOLOGIE

Abychom Aristotelově koncepci příčin a kauzality, kterou se nechává vést ve svých přírodních zkoumáních, uvedli nějakým ilustrativním příkladem, obrátíme se nejprve na Aristotelova učitele Platóna. Ten v dialogu *Faidón* vkládá do úst svému učiteli Sokratovi důležitou myšlenku týkající se našeho výkladu. Sokrates krátce před svou smrtí sedí ve vězení a rozjímá s přáteli o tom, co je vlastně příčinou toho, že nyní sedí dobrovolně ve vězení. Kritizuje při tom svého předchůdce Anaxagora, který na jedné straně tvrdil, že vše uspořádal rozum (*nús*), na straně druhé podle Sokrata „ten muž k ničemu neužívá rozumu“, neboť nepochopil správně, co je „opravdová“ příčina:

„A zdálo se mi, že se to má s ním zcela podobně, jako kdyby někdo napřed říkal, že cokoli Sokrates koná, koná všechno z rozumu, a potom, když by se pokusil jmenovat příčiny jednotlivých

mých úkonů, by řekl, nejprve že já nyní sedím z té příčiny, že se mé tělo skládá z kostí a svalů a kosti že jsou pevné a jsou od sebe odděleny mezerami, kdežto svaly se mohou napínat a povolovat, objímající kosti s masem i kůží, která to drží pohromadě; když se tedy kosti ve svých spojeních pohybují sem a tam, svaly svým povolováním a napínáním patrně způsobují, že já jsem schopen ohýbat nyní své údy a pro tuto příčinu tady skrčen sedím. A proto že s vámi rozmlouvám, by pak zase jmenoval jiné takové příčiny, zvuky a vzduch i sluch a nescíslně mnoho jiných takových věcí, ale zapomněl bych jmenovat ty opravdové příčiny.“⁶

Za opravdové příčiny Sokrates považuje fakt, že Athénané uznali za dobré jej odsoudit, a z té příčiny zase on uznává za dobré sedět ve vězení a podstoupit trest, který mu byl určen. Z této příčiny ho jeho nohy složené z kostí, masa a šlach dovedly až do vězení a nikoli do azylu, který mu byl přáteli nabídnut.

„Neboť, u psa, tyhle svaly a ty kosti by byly, myslím, už dávno buď v Megaře nebo v Boiótii, kam by byly zaneseny míněním o tom, co je nejlepší, kdybych si nebyl myslil, že spravedlivější a krásnější než utíkání a prchání je učinit obci zadost a podstoupit trest, kterýkoli ona stanoví ... Jestliže by někdo říkal, že kdybych neměl takové věci jako kosti a svaly a co všechno jiného mám, nebyl bych s to, abych dělal, co se mi uzdá, mluvil by pravdu; avšak říkat, že ty věci jsou příčinou, že dělám to, co dělám, a že to znamená jednat podle rozumu, a ne volba toho, co je nejlepší, v takové řeči by bylo mnoho a veliké lehkomyšlnosti. Jak je možno nerozeznat, že něco jiného je to, co je vskutku příčinou, a něco jiného je to, bez čeho by příčina nikdy nebyla příčinou!“⁷

Platónův Sokrates jasně odděluje dva druhy příčin, z nichž pouze jedny považuje za „pravé“, ostatní za druhořadé. Kdyby Sokrates uprchl, fyziologické vysvětlení by bylo úplně stejné, ale motivace zcela odlišná. Na první příčinu se ptáme otázkou „jak?“ případně „díky čemu?“, na příčinu druhou se ptáme „proč?“ nebo „kvůli čemu?“. Aristoteles, Platónův nejnadanější a nejslavnější žák svým způsobem navazuje na výše citovanou Platónovu kritiku Anaxagory⁸ a celou problematiku promýšlí do té míry, že se otázka hledání příčin stala centrálním tématem jeho přírodní filozofie. V první knize spisu *O částech živočichů* podává stručné základy správné metodologie vhodné pro zkoumání živé přírody. O příčinách tam píše takto:

„Vidíme, že příčin vysvětlujících vznik a vývoj živých bytostí je více. Máme příčinu *kvůli čemu* (*hú heneka*) a tu, která je počátkem pohybu. Je proto třeba určit, která z těchto příčin je přednější a která druhotná. Je zjevné, že přednější je ta, která určuje „kvůli čemu“. Ta je účelem (*logos*), který je počátkem (*arché*) věcí jak umělé vytvořených, tak i přírodních.“⁹

Aristoteles tedy odlišuje příčinu účinnou, díky které proces probíhá (*causa efficiens*), a příčinu účelovou, „kvůli čemu“ (*causa finalis*), která je pro uspokojivé porozumění přírody přednější. Můžeme se nyní právem zeptat, z čeho vyplývá tento Aristotelův

² Namísto „psychosomatického“ bychom zrovna tak mohli mluvit o přístupu „komplexním“ nebo „ekosystémovém“.

³ Aristoteles: *De partibus animalium*, 640a3-4. Povaha tohoto „co se chystá být“ se lépe ukáže v kontextu rozlišení „absolutní“ a „hypotetické“ nutnosti (viz níže). Živý organizmus vždy k něčemu směřuje, „stává se“ něčím, ale nic nezaručuje, že ke svému cíli opravdu nakonec dospěje. To vždy záleží na mnoha dalších okolnostech. Rozdíl mezi řeckým „*to on*“ a „*to esomenon*“ můžeme vyjádřit v angličtině rozdílem mezi „what is“ a „what is becoming“ nebo „what is going to be“, v němčině mezi „das Seiende“ a „das Werden“, ve francouzštině mezi „ce qui est“ a „ce qui vient à l' être“.

⁴ Na počátku série tzv. malých přírodovědných spisů (*Parva naturalia* I, 436a19-b1) Aristoteles vymezuje vztah přírodovědce a lékaře takto: „Zkoumatel přírody (*fysikos*) musí znát první příčiny zdraví a nemoci, neboť zdraví ani nemoci nenastávají ve věcech, které jsou zbařeny života. Proto většina z těch, kteří se zabývají zkoumáním přírody, i většina lékařů, kteří se věnují svému oboru filosoficky, mají cosi společného: jedni končí u lékařských problémů, druzí při zkoumání lékařství začínají u otázek přírodovědných (*peri fyseós*).“ Na samém konci této série se k tématu vrací: „Co se týče zdraví a nemoci, je úkolem nejenom lékaře, nýbrž až po jistou mez také badatele o přírodě, aby uvedli jejich příčiny ... Vtipní a hlouběji pronikající lékaři se zmiňují o přírodě (*fysis*) a chtějí z ní čerpat počátky své nauky, z badatelů o přírodě zase ti nejzdatnější docházejí takřka až k počátkům lékařského umění“ (*Parva naturalia* IX, 480b22-30, přeložil A. Kříž).

⁵ Aristoteles: *Analytica posteriora*, II.94.20-1.

⁶ Platón: *Phaedo*, 98c-e, přeložil F. Novotný.

⁷ Platón: *Phaedo*, 98e-99b, přeložil F. Novotný.

⁸ Aristotelés, *Metaphysica*, I.4, 985a18 n.

⁹ Aristoteles: *De partibus animalium*, 639b12-17.

závěr. Odpověď pak budeme hledat v jeho skálopevném přesvědčení, že „příroda vše činí *kvůli něčemu*“. V tomto spojení *kvůli něčemu* je vyjádřeno směřování k určitému cíli, nenáhodnost, záměr, který určuje směr vývoje každé živé bytosti. „Díla přírody nejsou náhodná, ale *kvůli něčemu*.“¹⁰ To je základní, dále nezpochybňovaný předpoklad Aristotelova myšlení o přírodě, který je klíčem k dalším úvahám. Jestliže Aristoteles vylučuje, že by přírodní procesy byly ovlivňovány pouhou náhodou, otevírá tím problematiku nutnosti a náhody. Záměr „*kvůli něčemu*“ je jistým druhem nutnosti. Ta je ovšem odlišná od deterministického pojetí kauzality, které Aristoteles připisoval některým svým předchůdcům.

„Prvek nutnosti není přítomný v dílech přírody stejným způsobem. Téměř všichni (moji předchůdci) se pokoušeli ve svých výkladech vycházet z nutnosti, aniž by odlišili různé významy pojmu nutnost. Jednak máme tzv. *jednoduchou* či *absolutní* nutnost, která náleží věcem věčným, a jednak nutnost *podmíněnou* (*ex hypothese-ós*), která náleží všem zrozeným (*en genesei*) věcem stejně jako vyrobeným (*tois en technastois*), jako například dům a podobné věci. Pokud má být postaven dům nebo má být dosaženo nějakého jiného cíle, je nutné, aby byla přítomna nějaká látka, materiál (*hýlé*). Nejdříve musí vzniknout a být formováno jedno, potom druhé, a takto podobným způsobem až k dosažení cíle (*telos*) a účelu (*hú heneka*), kvůli kterému vše vzniká a jest.“¹¹

Aristoteles na příkladu domu ukazuje, co to znamená, že nutnost v přírodě je podmíněná. Jestliže budu chtít postavit dům, potřebuji k tomu nějaký materiál, například cihly, které budu klást jednu na druhou určitým způsobem tak, abych dosáhl kýženého cíle, tedy abych postavil dům. Pokud mám k dispozici cihly a vím jak stavět, může se mi podařit postavit dům, ale není to naprosto nutné. Může přijít zemětřesení, a můj rozestavěný dům bude v troskách. Mohou mi dojít síly, prostředky či motivace, a dům zůstane nedostavěn. Tam, kde je hromada cihel, není ještě nutné dům. Ovšem tam, kde stojí funkční dům, je nejenom nutné přítomný určitý materiál, ale je také velmi specifickým způsobem uspořádán. Jestliže se tedy někdo snaží vysvětlit přírodní procesy od materiálních základů, od cihel, nikdy nemůže vysvětlit, jak z hromady cihel vznikne dům nebo jak se ze shluku bílkovin utvoří živý organizmus. Pro Aristotela je tedy účel příčinou prostředků a nikoli naopak, prostředky neurčují účel. Celek vysvětluje nutnost částí, části neurčují nutnost celku.¹²

Dosud jsme hovořili pouze o dvou Aristotelových příčinách, účinné a účelové. Aristoteles ovšem pracuje ještě se dvěma dalšími druhy příčin, totiž příčinou formální (*eidos, morfé, logos – causa formalis*) a příčinou látkovou (*hýlé – causa materialis*). Pro ilustraci – abychom se odpojili od příkladu domu – si můžeme představit vznik mramorové sochy. Látkou této sochy je mramor, který měl původně neurčitý a víceméně nahodilý tvar, ovšem tvar budoucí sochy v něm byl již potenciálně přítomen. Kdyby v něm nebyl potenciálně přítomen, socha by z něj nikdy nemohla vzniknout. Ovšem aby tento tvar mohl být realizován, aby potenciální tvar dosáhl své aktualizace a z kusu kamene vznikla socha, je třeba urči-

tého zásahu z vnějšku. K mramoru musí přistoupit kameník, který oddělí přebytečný materiál od sochy samotné a aktualizuje tak její tvar, který byl v kameni doposud pouze potenciálně. Ovšem dříve než kameník přistoupí k dílu, musí již mít nějakou představu o budoucí soše a také motivaci, proč ji má vyrobit. Pokud by například šlo o sochu Afrodity, která má zdobit chrám, pak účelem této sochy je její funkce v rámci chrámové výzdoby. Látku i formu můžeme chápat jako vnitřní příčiny sochy, zatímco zbývající dvě příčiny, účinek (tj. kameník) a účel k ní přicházející zvnějšku. Socha by se sama nezformovala a potřebuje ke svému vzniku nějakého řemeslníka, což ji výrazně odlišuje od všech živých bytostí, které všechny čtyři druhy příčin obsahují imanentně.¹³ Aristoteles charakterizuje přírodní jsoucná příměrem k lékaři, který léčí sám sebe.¹⁴ Zatímco při popisu vzniku uměle vyrobených věcí můžeme celkem jasně rozlišovat všechny čtyři příčiny, u živých tvorů je výklad poněkud komplikovanější, neboť jednotlivé příčiny – jak uvidíme vzápětí – se nám často překrývají.¹⁵

DUŠE – TĚLO

Zatím jsme se v našem úvodu do Aristotelova přírodovědného myšlení obešli bez dvou pojmů, které jsou nesmírně důležité, a sice duše a tělo. Rozlišení tělesné a psychické stránky člověka hrálo důležitou roli již několik generací před Aristotelem. V jednom z nejstarších textů odlišujících tělesnou a psychickou dimenzi lidského organismu, v Hippokratově spisu *O vzduchu, vodách a místech* jsou uvedeny dvě možné příčiny lidské statečnosti. V prvním případě statečnost vzniká jako důsledek vlivu přírodního prostředí (a zejména klimatu), v případě druhém jde o vliv kulturního prostředí. V obou případech je výsledek stejný – lidé se projevují statečnými činy, ovšem příčina je pokaždé jiná. Přírodní vlivy mohou ovlivnit lidskou psychiku – na tom ještě není nic divného, ale některé estetické motivace a kulturní zvyky podle názoru našeho autora mohou ovlivnit i lidskou tělesnost¹⁶, která je s oblastí přírody svázána užším poutem, než oblast kulturní a psychická. Na základě četby tohoto spisu i jiných textů Hippokratově korpusu se zdá, že terminologické odlišení psychické a tělesné stránky člověka se poprvé objevuje v kontextu reflexe rozevírajícího se rozštěpu přírodní a kulturní dimenze lidského života.¹⁷ Aristoteles na jedné straně zná naléhavost problematiky rozlišení duše – tělo v řeckém kulturním prostředí klasické doby, na straně druhé se ve svém vlastním rozpracování této otázky snaží vyrovnat s příkrým dualismem, se kterým ho seznámil jeho učitel Plátón. Co je duše a čím se liší od těla? To byla výzva Aristotelovu výkladu přírody a člověka. Abychom se s jeho řešením mohli blíže seznámit, musíme se nejdříve vrátit k problematice různých druhů příčin.

Ve spise *O duši*, který má být jakýmsi úvodem do studia živých bytostí, Aristoteles charakterizuje látku jako potenci (*dynamis*)

¹⁰ Aristoteles: *De partibus animalium*, 645a24.

¹¹ Aristoteles: *De partibus animalium*, 639b21-30.

¹² Jeden ze základních faktů aplikace moderního ekosystémového myšlení na medicínu spočívá v tom, že živý jedinec je orientován („se orientuje“) k určitým činnostem a z nich pak vytváří svůj životní úděl. Děje se tak ve stále složitějších souvislostech, tj. molekuly se chovají určitým způsobem v rámci buněk, ty opět v kontextu těla, a to zase v kontextu svého nejbližšího životního (u člověka nejen přírodního ale i společenského) prostředí. Na samém počátku je to matka, pak otec, ostatní členové rodiny. Odtud plyne i vznik rodinné terapie.

¹³ V moderní systémové teorii existuje jako nový fenomén „cirkulární kauzalita“. V aristotelském čtení to lze interpretovat tak, že všechny čtyři druhy příčin se v čase simultánně i postupně vzájemně proplétají.

Současné pojetí „samovznikání“, „sebeřízení“, „autopoiezy“, schopnosti živé bytosti samu sebe uzdravit, „autosanace“, je velmi recentním poznatkem současné vědy. Chirurg rozřízne stěnu břišní, vyjme appendix a stěnu zašije – pacient si ránu zahojí sám (imanentní interakce).

¹⁴ Aristoteles: *Physica*, 199b31. Předlohu tohoto názoru nacházíme i v hippokratovských *Epidemiích* (VI.5.1.1), kde se říká, že „lékařem nemocí je sama přirozenost (*hýsis*)“. Slovníkem dnešní systemické medicíny můžeme hovořit o autosanačních schopnostech organismu.

¹⁵ viz Aristotelův výklad ve *Fysice*, II.7.

¹⁶ viz výklad původu fyziologické anomality u kmene tzv. „Dlouhohlavců“ (*De aere aquis et locis*, XIV).

¹⁷ Významný Švýcarský biolog Adolf Portmann (1897–1982) přesvědčivě ukázal, že sociálně kulturní vlivy hrají velkou roli pro niternou osobitost a jedinečnost projevů každého živého tvora. V biologické medicíně je takový pohled zpravidla považován nejen za nevědecký, ale přímo za obskurní.

a formu jako *entelecheia*, což můžeme přeložit jako uskutečnění, dosažení cíle. Každá živá bytost tedy spontánně směřuje k určité formě, která je zároveň jejím cílem. Duše (*psyché*) je definována jako „první *entelecheia* přírodního těla, které má v možnosti život“. Duše je tedy současně formou i účelem živého těla, navíc je považována také za princip změny a pohybu, a proto je navíc i příčinou působící (*efficiens*). Oproti duši, která je příčinou živého organismu ve třech různých významech, stojí tělo jakožto příčina látková. Jenomže ne každá látka může být příčinou živého organismu, nýbrž pouze taková, která má život v možnosti. Oduševnělé tělo je pak nástrojem duše a slouží jejím záměrům.¹⁸

Jaké jsou záměry a cíle duše, závisí na tom, o které části budeme mluvit. Aristoteles vymezuje tři části či lépe řečeno vrstvy duše, které jakoby vyrůstají jedna z druhé. První je duše vegetativní, která je společná všem živým tvorům včetně rostlin, živočichové navíc mají i duši estetickou (vnímavou), se kterou je spojována žádostivost a pohyb. Člověk jediný má i třetí, nejvyšší část, kterou je rozum. Cílem rozumové vrstvy duše je aktivně myslet. Je to činnost, kterou se člověk přibližuje bohům, ovšem z hlediska jeho biologické podstaty jde pouze o potenci, kterou zdaleka ne každý člověk dokáže plně aktualizovat. Smyslem a cílem vnímavé duše je vnímání samotné, které ovšem zároveň slouží živočichům k pohybu a pomáhá při získávání potravy a rozmnožování. Výživa a rozmnožování, tedy nejzákladnější funkce živých organismů, jsou účelem vegetativní složky duše, díky které mohou vyšší duševní vrstvy existovat. Smysl a cíl vegetativní duše definuje Aristoteles takto:

„Její činnost se projevuje plozením a vyživováním; neboť u živých bytostí, které jsou dokonale vyvinuty a nejsou zakrnělé nebo nevznikly bezděčně, je nejpřirozenější činností, že plodí jinou bytost svého druhu, tedy živočich živočicha, rostlina rostlinu, aby byly účastny toho, co je věčné a božské, pokud mohou. K tomuto cíli směřují zajisté všechny bytosti a k tomu je zaměřena veškerá jejich činnost, pokud je přirozená. Ale *účel* a *cíl* se říká ve dvou významech, jednak znamená to, k čemu se směřuje, jednak to, proč se tam směřuje. Ježto však tyto bytosti svým trváním nemohou být účastny toho, co je věčné a božské, poněvadž nic, co je pomíjivé, nemůže, bereme-li v úvahu počet, dále žít jako jedna a tatáž bytost, účastní se toho tak, jak je každé možno, jedna ve větší míře, druhá v menší; i žije dále nikoli sama, nýbrž jakoby sama; co do počtu to sice není jedna bytost, ale jedna co do druhu.“¹⁹

Obě základní funkce vegetativní duše jsou svojí povahou udržovací. Vyživování udržuje organismus při životě, ovšem jakožto každá zrozená věc je zároveň svázán poutem smrtelnosti. Jistým druhem překonání smrtelnosti je plození potomků, kteří sice nejsou identičtí co do počtu, ovšem druhově identičtí jsou. Aristoteles

v žádném případě netvrdí, že účelem lidského života je pouze rozmnožování. To jest účelem pouze vegetativní duše, zatímco cíle vyšších duševních vrstev spočívají v následujícím:

„Vnímání a myšlení je účelem (*telos*) u všech živočichů, kteří mají jedno nebo druhé. Tyto činnosti jsou totiž nejlepší, a to, co je nejlepší, je právě účelem.“²⁰

JEDINEC A SPOLEČNOST

V předchozím výkladu bylo řečeno, že nejpřirozenějším cílem vegetativní části duše je zachovávat život, s čímž souvisí plození potomků. Člověk ovšem na rozdíl například od plazů nezanechává své potomstvo napospas vlastnímu osudu, ale naopak mu věnuje nesmírnou péči, která vyžaduje jisté zázemí, a to nejenom materiální, ale také sociální. Tím se od roviny vegetativní velmi plynule dostáváme na rovinu estetickou a intelektuální. Člověk je svojí povahou živočich společenský, žije v rodině, v hospodářské pospolitosti (*oikos*)²¹, v nějaké obci či státě a v nejobecnější sféře také v určité kultuře a civilizaci. Aristoteles dokonce člověka definuje jako živočicha společenského (*zoon politikon*)²², neboť vysoce strukturované sociální prostředí je nutným předpokladem rozvinutí jeho duševních potenci. A jestliže každou část je nutné chápat z pohledu celku, jak jsme již zmínili v metodologickém úvodu, pak i člověka jako jednotlivce je vždy nutné interpretovat z pohledu vyšších sociálních struktur. Jedinec se nerozmnoží nikdy sám, nýbrž potřebuje partnera. Partnerský pár se v okamžiku zahájení procesu plození stává rodinou, kterou ovšem netvoří pouze rodiče a děti, ale také rodiče rodičů, sourozenci a další příbuzní a blízcí. Nová rodina se zpravidla rodí uvnitř nějaké širší rodiny, uvnitř společnosti, uvnitř kultury. A tak se i ta neprimitivnější lidská motivace původně zacílená na plození stává základem společenské struktury lidského života. Aristoteles ovšem nevidí rodinu či hospodářství (*oikos*) za nejvyšší přirozený celek, finální příčinou pospolitého života je *polis*.²³

„Stát (*polis*) je svojí přirozeností původnější než rodina (či přesněji hospodářství – *oikos*) i než každý z nás. Neboť celek je nutně přednější než části. Pokud zrušíme celek, nebude už ani noha, ani ruka, pouze podle jména, jako když někdo mluví o ruce či noze z kamene, pouze v tomto smysle je mrtvá ruka ještě rukou. Neboť všechny věci jsou definovány výkonem a funkcí, pokud tyto vlastnosti nemají, nemohou být označovány tímtež ve stejném smyslu, pouze jako homonyma. Je proto zřejmé, že stát je přirozeně primárnější než jednotlivce. Pokud totiž jednotlivce sám o sobě není soběstačný, bude se vztahovat ke státu jako ostatní části k celku, ke kterému patří.“²⁴

¹⁸ Ne tak v biologické medicíně. V té se nyní věří na sekvence DNA, které vše předurčují. Ale stále sílí snahy, v nichž „Věda hledá duši“, jak nazval svoji knihu Francis Crick (Crick, F.: Věda hledá duši: překvapivá domněnka. Praha, 1997). Rodí se obory jako je psycho-neuro-endokrinologie, neuropsychologie a další. Jde však stále znovu o snahy hledat duši, niternost, spontaneitu jako něco uchopitelného a manipulovatelného. Prof. Z. Neubauer to výstižně nazývá „denaturací fysis“ (viz Kratochvíl, Z.: Filosofie živé přírody, Praha, 1994, s. 19).

¹⁹ Aristoteles: *De anima*, 415a26-b8. Přeložil Kříž, A. (upravil HB).

²⁰ Aristoteles: *De somno et vigilia*, 455b23-5. Přeložil Kříž, A. V systémovém přístupu se zdůrazňuje, že vegetativní funkce sice vyživují organismus, dávají mu „život“, ovšem teprve celek organismu je (tj. vegetativní funkce) integruje do vlastní formálně orientované funkční struktury, podřízené příčině účelové.

²¹ Výraz *oikos* označuje rodinu i rodinné hospodářství, ke kterému kromě rodinných příslušníků patřili i sluhové a otroci žijící ve společně sdílené domácnosti. Z tohoto slova je odvozena ona předponou eko- v již několikrát použitým adjektivu „ekosystémový“ (podobně i etymologie slov ekonomie nebo ekologie).

²² Aristoteles: *Politica*, 1253a3. Výraz *politikos* můžeme překládat jako „společenský“ stejně jako „politický“ nebo „pospolitý“. Jde vlastně o „ekosystémovou“ definici člověka jako sociálního živočicha, k jehož přirozenosti patří schopnost veřejného života.

²³ *Polis* je výraz pro řeckou podobu městského státu, který byl zpravidla do značné míry autonomním a nezávislým hospodářsko-politickým celkem. Aristotelovu úvahu bychom dnes mohli dále rozvést do dalších eko-systémových pater jako je soustátí, kulturní oblast, civilizace atd. V souvislostech medicínských metodiky i praxe je to jen málo využitelné, ovšem přesto platí důležité pravidlo, že každý pacient vždy přichází z nějakého prostředí a nese v sobě jeho vlivy a životní vzorce prožívání a chování. Jiné prostředí mu nabízí „chráněný prostor“ ordinace s rozumějícím lékařem, a protože je psychosomatika prací týmovou, rozšířeným chráněným prostředím je celý lékařský tým.

²⁴ Aristoteles: *Politica*, 1253a19-28.

Aristoteles zde vykresluje silnou analogii mezi státem a živým organismem. Tak jako se každý stát skládá z jednotlivých hospodářských celků, rodin a jednotlivců, tak se tělo živočicha skládá z údů, orgánů, tkání a elementárních látek. K této analogii se ještě vrátíme.

PŘÍČINY NEMOCÍ

Aristoteles pocházel z významné lékařské rodiny a – ačkoli sám nebyl lékař – živě se zajímal o problematiku lékařství. Dokonce prý napsal spisy *O nemocích* a *O výživě*, z nichž se nám bohužel ani jepsal nezachoval. Nevíme tudíž jistě, jakým způsobem se Aristoteles s obecnou problematikou nemocí vypořádal. Následující zamyšlení budiž vnímáno pouze jako pokus o interpretaci příčin nemocí v intencích aristoteléské metodologie. Východiskem nám bude pasáž z první knihy spisu *O duši*, kde se říká:

„Ovšem výměr (běžného)²⁵ zkoumatele přírody (*fysikos*) bude o každé jednotlivosti asi jiný než výměr filozofa (*dialektikos*);²⁶ tento vymezí například hněv jako touhu po odvetě za způsobenou urážku, onen však jako var krve nebo tepla v srdci.²⁷ Jeden udává látku, druhý tvar (*eidos*) a účel (*logos*). Účel je vždy účelem nějaké věci, která pokud má existovat, musí být v tomu odpovídající látce (*hylé*). Například účelem domu je, že je ochranným útulkem před nebezpečím větru, deště a úpalu; ale druhý (tj. zkoumatel přírody) bude jmenovat kamení, cihly a dřevo, kdežto onen (tj. dialektik) uvedl spíše jejich formu (*eidos*), kvůli které jsou (tyto materiály uspořádány). Který z nich je tedy (opravdovým) zkoumatelem přírody? Zda ten, jenž hledí jenom k látce, poněvadž nezná účel (*logos*), či spíše ten, který hledí pouze k účelu? Nebo snad ten, kdo spojuje obojí?“²⁸

Aristoteles končí svoji úvahu řečnickou otázkou, na kterou již známe odpověď na základě dříve nastíněné metodologie. Opravdový zkoumatel přírody se samozřejmě zabývá všemi příčinami, ovšem ve svém výkladu dává přednost příčinám formální a finální. Ty totiž u živých organismů většinou splývají, jak vyplývá i z uvedené pasáže, kde se mluví o formě (*eidos*, *logos*) a účelu na stejné úrovni. Jestliže hněv vnímáme jako zacílení za určitým *telos*, kterým je v tomto případě odvěta někomu, kdo nám ublížil, jak

bychom asi interpretovali například zvýšenou teplotu během nemoci? Na jedné straně by stálo fyziologické odůvodnění (například převládnutí krve jakožto nejteplejší tělesné šťávy nad ostatními), což bychom chápali jako příčinu účinnou, na straně druhé bychom museli určit především příčinu účelovou. Tu bychom hledali v lidské přirozenosti, která nedělá nic bez záměru. Zvýšená teplota je projevem nemoci, ne nemoc sama. Přirozenost, jak již bylo zmíněno, je jako lékař, který léčí sám sebe. Jestliže připustí dočasné zvýšení teploty (ačkoli vnějšími podmínkami – jako například extrémně vysokou teplotou okolí – k tomu není nucena), pak to dělá za účelem uzdravení. Vždyt konečným cílem je opětne nastolení rovnováhy a uzdravení organismu, nikoli zvýšená teplota sama.

Představme si hypoteticky, že by měl Aristoteles interpretovat příčiny vzniku nějaké nemoci, se kterou se běžně setkává dnešní psychosomatik. A představme si dále, že by jeho otec nebo dobrý přítel byl nějaký dietetik²⁹, jehož zkušenost je podobná zkušenosti dnešní psychosomatické praxe. Kdyby měl interpretovat příčiny například vředového zánětu střevní stěny a zároveň by od kolegů lékařů věděl, že tato nemoc se objevuje často souběžně či jako následek výrazné změny sociálního prostředí, dokázal by takovou empirickou zkušenost teoreticky vysvětlit? Pokusme se najít odpověď na základě již řečených metodických pravidel a některých postřehů vycházejících z analýzy pospolitého života v Aristotelově *Politice*.

Jako příčinu působící by určil například přemíru některé z tělesných šťáv v útrokách těchto pacientů a možná by to spojil se špatnou životosprávou.³⁰ Tím by určil příčiny látkové a účinné, ovšem nevysvětlil by, proč se tento problém u daného pacienta projevil právě v takové a takové situaci, a ne již dříve anebo později. Na druhé straně by ovšem trval na tom, že forma je při popisu nemoci důležitější než látka a účel či cíl důležitější než příčina účinná.³¹ Duše člověka jakožto jeho forma tedy působí na trávicí soustavu s nějakým záměrem (neboť příroda nedělá nic bez záměru). Záměrem takového kroku by mohla být snaha napravit nějaký nesoulad na úrovni psychosociální, neboť rodina a *oikos* je původnějším celkem než jednotlivec. Jedině z pohledu celku můžeme interpretovat části, nikoli naopak. Pokud by se Aristoteles držel metody, kterou sám považuje (stejně jako při zkoumání jiných problémů) za nejlepší, jal by se „sledovat věci, jak se od začátku přirozeně vyvíje-

²⁵ Zde doplňuji adjektivum „běžný“, abych zkoumatele přírody, o kterém se na tomto místě hovoří (se zjevným odkazem na Aristotelovi předchůdce), odlišil od zkoumatele přírody „pravého“, který spojuje oba výklady (viz níže).

²⁶ *Dialektikos* (zde přeložený jako „filozof“) je takový myslitel, který se opírá o rozumovou úvahu (*logos*) a rozhovor s druhým nebo sám se sebou (*dialeptomai* – rozmlouvat, vést rozhovor, rozmyšlet, uvažovat). Rozdíl mezi *fyzikem* a *dialektikem* zde spočívá v určování jiného druhu příčin. Na jiném místě Aristoteles (*De generatione et corruptione*, 316a5-11) poukazuje na to, že filozof (tentokrát nazvaný *logikos*) má často nedostatek zkušenosti, vyslovuje se k danému problému pouze na základě „několika málo pozorování“, což nemůže stačit k získání „přehledu o daných skutečnostech“. *Fyzik* se naopak opírá o empirii a má více schopnosti klást pevné počátky.

²⁷ Pěknou psychosomatickou paralelu nacházíme v klasickém díle A. Franze (*Psychosomatische Medizin*, cit in: Danzer, G., *Psychosomatika*. Praha, 2001, s. 81, přeložila R. Höllgeová), kde se píše: „Například zvýšení krevního tlaku pod vlivem vzteku neuvolní tento afekt, ale je fyziologickou komponentou celkového fenoménu vztek“.

²⁸ Aristoteles: *De anima*, 403a29-b9. Přeložil Kříž A.

²⁹ Dietetikem je míněn takový lékař, který analyzuje pacientovu životosprávu (*diaita*) a následně navrhuje její změny. K životosprávě v antickém pojetí patří nejenom způsob přijímání výživy a tekutin, ale rytmus, intenzita a frekvence jakékoli životní aktivity: pohybu, cvičení, sexuálních praktik, styku s ostatními lidmi atd.

³⁰ My bychom dnes vedle špatné životosprávy hledali také bakterie, jež zánět způsobují. *Helicobacter pylori*, nalezený v žaludku a duodenu, v součinnosti s poruchami hybnosti a sekrece žaludeční sliznice způsobuje vřed dvanáctníkový a je zatím známou, i když ne vždy etiopateogeneticky vysvětlitelnou příčinou řady dalších potíží gastroduodena. Otázkou ovšem zůstává, proč a jak byla narušena přirozená rovnováha organismu a jeho obranných mechanismů (imunitního systému) u těchto nemocných. *H. pylori* je totiž velice často nalezen i u zdravých lidí a není jasné, proč u nich nezpůsobuje žádné škody. Nejspíše nakonec rozhodují faktory psychosociální, které stojí v hierarchii výše než regulační obvody nervové, hormonální, imunitní, které slouží k tomu, aby chování člověka bylo adaptivní.

³¹ Důležité dictum psychosomatiky zní: Častěji u pacienta záleží na tom *jak* stůně, než *jakou* chorobou stůně. Proto také podobné trauma u jednoho člověka dá vzniknout peptickému vředu žaludku, u jiného chronické bolesti hlavy a u jiného výrazným střevním obtížím. Vždy zde příčiny vstupují v jiné provázanosti v čase a nějak specificky odráží charakteristiky pacienta, celou jeho životní historii. Proto například vidíme u vředového zánětu střeva u žen často velmi závislý vztah pacientky na matku. Otec v rodině buď chybí, nebo má minimalizovanou roli v rodinném životě. (V jedné kazuistice /z více podobných/ se během 2 let psychosomatické terapie u pacientky podařilo omezit časté rekrudescence příznaků a tč. je zcela bez obtíží a těhotná.) Podobně peptický vřed žaludku je často projevem regrese (nedostatek láskyplného vztahu, vedoucí k nepřiměřené citové závislosti na vztahové osobě), což je zvláště kontroverzní, protože byl nalezen *Helicobacter pylori* jako „jediná příčina“. Okolnosti předcházející vředu a možné psychosociální důsledky jeho existence mají charakter příčiny formální a účelové, jak pro to svědčí mnohé kazuistiky. Tyto druhy příčin však moderní biologická medicína nezná, a proto taková vysvětlení mnohdy až militantně odmítá.

jí³².³² Snažil by se tedy zjistit, jak se vyvíjely vztahy v této rodině v době související se vznikem a průběhem pacientových obtíží.³³ Možná by se při tom soustředil na motiv dominance a submisivity, neboť tyto vztahy jsou podle něj v každé společnosti fundamentální.

„Všude tam, kde se celek skládá z více částí, ať už souvislých či oddělených, a vytváří spolu jednotu, ukazuje se vždy něco vládnoucí a něco ovládané. Tak je tomu u všech živých bytostí na základě veškeré přirozenosti.“²⁴

Aristoteles by tedy možná dále analyzoval vývoj pacientovy situace z hlediska ekonomiky moci a pak by tento stav porovnal s tím, co by považoval za přirozené. Tento krok by byl nutně rozhodující pro další postup v diagnóze.

„To, co je přirozené, musíme nejdříve pozorovat na těch věcech, které jsou ve svém přirozeném stavu, než na těch, které jsou ve stavu zkaženém. Proto také musíme zkoumat takového člověka, který je v nejlepším tělesném i duševním stavu, neboť u něj je to (co chceme pozorovat) zjevné.“³⁵

K čemu by tímto postupem došel, to samozřejmě nevíme. Kdybychom ovšem měli celou hypotetickou konstrukci dokončit pouze na základě četby Aristotelovy *Politiky*, tedy z hlediska jeho obecného pohledu na sociální charakter člověka jakožto „živočicha společenského“, pak by mohla vypadat například takto: Aristoteles reflektuje jistou hierarchii vládnutí, kterou považuje za přirozenou. Člověk podle něj přirozeně vládne nad zvířaty, dospělí nad dětmi, svobodní lidé nad otroky, muži nad ženami, duše nad tělem a rozum nad žádostmi. To je přirozený stav, ze kterého by Aristotelův výklad patrně vycházel. Pokud by tedy za přirozený, a tudíž zdravý vztah považoval dominanci muže nad ženou, pak by se „nemocný“ stav pacienta, kterému například náhle vstoupila do života dominantní tchyně, měl interpretovat v těchto relacích. Narušení přirozené rovnováhy rodinného prostředí založené na dominanci muže nad ženou by pak zcela samozřejmě silně narušilo pacientovu osobní rovnováhu, která je předpokladem zdravého života. Pokud by pacientova *fysis* nebyla schopna novou situaci strávit na psychické úrovni, somatizovala by toto trauma v podobě funkční poruchy. Duše je formou a účelem těla, a proto tělo – je-li to v jeho moci – dělá vše kvůli duši. V tom spočívá vysvětlení toho, jakým způsobem jsou příčiny účinkové („tělesné“) vedeny účely (tedy „psychikou“, byt zpravidla na nevědomé úrovni). Tělesným příznakem pacient přináší do rodinné společnosti nový impuls, kterým se problém celku „zviditelní“. Pacientova *fysis* tím dává ostatním zúčastněným i pacientovi samotnému na vědomí, že je něco v nepořádku.³⁶ Somatizací tohoto problému se z původně normálního zdravého člověka stává viditelně nemocný pacient, čímž dočasně regreduje na úroveň dítěte, které je podřízeno dospělým, tedy i ženám (stejně jako jeho duše regreduje problém psychosociální na tělesnou úroveň).³⁷ Díky tomu získává nemocný člověk jakousi prozatímní, odpočinkovou rovnováhu³⁸, a tím i šanci znovu začít dospívat v nových podmínkách, z podřízeného dítěte dospět v dominantního muže a somatizovaných problémů se zbavit urovnáním narušených sociálních vztahů. Pokud se krizová situace vyřeší (ať už jakýmkoli způsobem, správně zaměřeným úsilím či náhodou), příznaky (v našem případě vře-

dy) ztrácejí svůj účel, a tím se vytratí i příčiny působící (neboli příčiny fyziologické). *Fysis*, která nedělá nic bez záměru, dosáhla jakožto lékař sebe samé svého cíle. Tím od samého počátku bylo uzdravení pacienta napravením sociálních vztahů, které se vymykly přirozené rovnováze. Somatické příznaky hrály v tomto procesu pouze zprostředkující roli, podobně jako například zvýšená teplota umožní rychlejší a účinnější obranu organismu v boji s virovou nemocí.

KAUZALITA V PSYCHOSOMATICE

Psychosomatika (nikoli jako speciální medicínský obor, ale jako specifický způsob myšlení) se snaží o překonání novověkého mechanizmu a nahrazuje ho systémovým pojetím zdraví a nemoci. Systémový přístup je nepochybně jednou z možností, jak do dnešního lékařství vnést novověkem potlačený prvek spontaneity a přirozenosti. Předpokládá, že se všechno děje, vyvíjí se, má nějakou životní dynamiku a směřování. Zaměřuje se na (dějící se) vztahy mezi jednotlivými strukturami s metodickou maximou, že celek určuje význam částí. Molekuly, buňky, orgány a údy, jednotlivé živé bytosti a jejich společenství vždy mají ještě vyšší (ekosystémovou) jednotu. Dynamická stabilita celku je účelem jednání jeho jednotlivých podmnožin a prvků. Psychosomatika chápe vývoj jako zdravý projev života, zatímco stagnace a regrese jsou častými příčinami či příznaky patologického stavu.

Podívejme se na závěr na konkrétní kazuistiku dráždivého tračníku (*colon irritabile*; „irritable bowel syndrom“ (IBS) a na její psychosomatickou interpretaci nahlíženou z pohledu aristotelického chápání příčinnosti: Do psychosomatické ordinace přichází muž ve věku čtyřiceti let; při prvním pohledu je nápadná jen jeho vizáž, v níž se zračí úzkostné napětí i vztek zároveň. Přináší s sebou velké množství výsledků vyšetření, i velmi náročných a nepříjemných. Psychosomatický lékař však hned na začátku rozhovoru tuto dokumentaci odloží stranou a začne otázkou: „Jaký máte problém?“. Pacient je v rozpacích, protože ze zkušenosti čekal otázku „jaké máte obtíže“. Odpovídá tedy, že jediným problémem je průjem. Dalšími dotazy se lékař dozví, že průjem je nejčastěji ráno, někdy před snídaní, někdy až po ní, případně musí vícekrát. Pak ještě po obědě. Z toho pochopitelně nemá dobrou náladu. K večeru se průjem již nevyskytuje. Rozhovor se stočí k zaměstnání a pacient na přímý dotaz odpoví: „No jo, vidíte, o víkendy ty obtíže vlastně nemám“. Postupně si vybaví, že obtíže začaly s jeho přeložením do jiného pracovního týmu, kde je protivný šéf, dokonce si na něho asi „zasedl“. Také mu přibýlo práce, kterou špatně stíhá, protože jí musí dělat jinak, než by on sám chtěl. Když tedy lékař přejde svými dotazy od somatických obtíží k jejich kontextu, dozví se postupně, že na novém pracovišti je nepořádek, který pacientovi vadí; že nesnáší plynutí materiálem a energií; poctivě pracuje a poctivě spoří; někdy se manželka na něho zlobí, že je strašně tvrdohlavý. Teprve potom si lékař prohlédne výsledky vyšetření – jsou samozřejmě negativní. Nyní přichází kruciólní okamžik: Lékař sdělí, že

³² Aristoteles: *Politica*, 1252a24-5.

³³ V této souvislosti mluvíme o tzv. časové ose, což je vžitý termín pro zásadní přístup psychosomatikův: hledat v životě běhu koincidence stresových událostí a výskytu příznaků.

³⁴ Aristoteles: *Politica*, 1254a28.

³⁵ Aristoteles: *Politica*, 1254a36-40.

³⁶ V rodinné terapii je takový člen rodiny označen za „indexového“ pacienta, který svým zdravotním selháním jaksi indikuje, že jeho příznaky jsou důsledkem i zobrazením problému celé rodiny.

³⁷ Tato výchozí situace má nejistou prognózu. Buď se všichni ostatní členové rodiny budou snažit o udržení nového rozložení sil (totéž například, když jeden ze soupeřících jedinců opustí dům). Nebo se rodina kolem nemocného sjednotí, pak ale příznak musí trvat, aby byla dodržena rovnováha (podstata chronických, obtížně léčitelných poruch). Nebo se rodina rozpadne ... možností je mnoho. Jedno zůstává: Choroba je vždy způsobem řešení nějakého problému, tím, že se snaží nastavit nové podmínky fungování (vždy tedy ekosystémově). Ve výkladu nejnovějších teorií systémických se může dotýkný systém, vzdálený od rovnováhy, transformovat do nového systému fungování, jinými slovy změnit svoji trajektorii, tj. reinterpretovat funkční a účelové příčiny.

³⁸ Nemoc někdy přináší i jisté výhody a moc, kterých pacient může (vědomě či nevědomě) využít.

jde o důsledky stresu (myslí to částečně metaforicky – hledá společnou řeč). Překvapivě pacient řekne, že už na to také pomyslel (on ten pojem také zná, ve svém pojetí). Lékař potíže pojmenuje jako dráždivý tračník nebo nervózní střevo a doporučí změnu životního stylu. Pacient ráno přijde na pracoviště dřívě, uklidí si svůj pracovní stůl a na něm si pak připraví snídani. Šéfovi, který chodí do práce časně, nabídne kávu nebo čaj. V této společné chvíli navrhe šéfovi, že by vypracoval harmonogram práce a dal mu ho k uvážení. Zjistí, že šéf je mrzutý, protože má nějaké rodinné problémy. Navrhnutý harmonogram se mu ale zamlouvá. Obědvat musí pacient v klidu, pokud nemá možnost uvolnění před jídlem, raději nebude obědvat a jen tak něco v pohodě snít (např. housku se sýrem). Hlavní jídlo si nechá „na domů“, manželka se ráda nají s ním, nebo alespoň posedí u stolu. Teprve na závěr dostane pacient od lékaře lék (účinná látka: *calcium carbonicum*) s instrukcí, že mu na přechodnou dobu uleví, ale pokud neudělá změny životní správy, po jeho vysazení se průjem ozve znovu. Náš pacient vzal doporučení vážně, za týden hlásí zlepšení, resp. vymizení příznaků. Teprve po terapeutických změnách životního stylu mohl lék vynechat a je i nadále bez příznaků.

Jak tuto kazuistiku budeme interpretovat? Všichni předchozí lékaři označili pacientovy obtíže za nemoc. Byl tedy nemocný a zcela v jejich rukou (běda, pokud by některé vyšetření bylo pozitivní!). Žádné „látkové“ ani „účinné“ (eficientní) příčiny nenašli. Pacient v takové situaci zcela pochopitelně čekal na záchranu zvenčí, a tak z nedůvěry k dosavadním lékařům navštívil ordinaci psychosomatika. Ten příznak pojmenuje jako obtíž, kterou společně zvládnou za předpokladu, že bude pacient aktivně (sic!) spolupracovat. Protože je jasné, že predispozicí jsou některé jeho povahové vlastnosti jako nedůtklivost, nutkavá potřeba pořádku a spořivosti a současně tvrdohlavost (příčiny formální), příznak se objevil ve chvíli, kdy došlo k masivnímu narušení těchto jeho potřeb, požadavků na sociální okolí. Komponenty jeho stresu jsou a) somatické (příčiny látkové);³⁹ b) psychické (příčiny formální) – uvědomuje si že je v napětí a stresu, cítí se pod neúnosným tlakem, má pocit vzteku a bezmoci; c) sociální (v tomto případě příčina účinná), protože vše vzniklo v souvislosti se zaměstnáním, kde se měl rychle přizpůsobit a pracovat na místě předchůdce stejným způsobem jako on. Stres ze změny zaměstnání ve čtyřiceti letech je značný. Tento pacient stres na novém pracovišti na psychosociální úrovni nezvládl (příliš mnoho násilných změn v jeho navyklých pořádcích), a tak se objevil somatický ekvivalent – průjem, k němuž byl již disponován. Byl symbolickým vyjádřením úzkosti z nezvládnutelné situace

a zároveň silného vzteku (ví to o sobě, ale nemůže si pomoci).⁴⁰ Nevědomá přirozenost našeho pacienta (*fysis*, která vše dělá „kvůli něčemu“) vyvolala průjem s jistým záměrem (příčina účelová!) – byl to „pokus o řešení“. A kdyby pacientovi žádný lékař nepomohl, pravděpodobně by sám po nějakém čase nevydržel a v dosavadním zaměstnání by skončil (z vlastního popudu či z donucení dosavadním zaměstnavatelem). Intuitivně by si pak našel takové nové zaměstnání, v němž by k podobné zátěži (s ohledem na jeho povahové vlastnosti) už nedošlo. Příznak byl tedy „pokusem o řešení“ a zároveň poskytnutím statutu nemocného, což je vždy určitá sociálně výhodná role. S nápravou (naplněním příčiny účelové, tzn. uzdravením na psychosociální úrovni změnou stresujícího prostředí) somatický příznak zmizel. Psychosomatický lékař tento proces urychlil a zároveň předešel rizikům úplného zdravotního zhroutení. Dalo by se říci, že lékařem zde byla především „sama přirozenost“ ovšem efektivně interpretovaná a moderovaná zkušeným psychosomatickým terapeutem.

Aristoteles – jak jsme si ukázali – kritizoval své předchůdce, „staré fyziology“ za to, že jejich chápání kauzality bylo velmi omezené. „Rozeznávali pouze příčiny látkovou a účinnou (a to ještě nejasně odlišené), zatímco příčinám formální a finální nevěnovali pozornost žádnou“. Jinými slovy řečeno, Aristotelovi předchůdci se neřídili metodologickou maximou, že „příroda/přirozenost (*fysis*) vše dělá s určitým záměrem“.⁴¹ Stejným způsobem dnešní osvícený lékař, který myslí psychosomaticky, předpokládá, že lidský (stejně jako každý živý) organizmus je sám v sobě celkem, jehož existování je smysluplné pouze ekosystémově, tj. v kontextu výše nastíněné problematiky z hlediska formálních a finálních příčin. Proto kritizuje novověké „staré fyziology“ za omezené chápání principu příčiny a následku. Současná mechanistická medicína redukuje kauzalitu na příčiny látkové a účinné („a to ještě nejasně odlišené“!) a není schopná akceptovat oprávněnost komplexnějšího, sofistikovanějšího a (co je neméně důležité) z hlediska léčby i efektivnějšího pohledu na problematiku zdraví a nemoci. V tomto smyslu se psychosomatické myšlení jeví jako jakýsi *Aristoteles redivivus*, neboli Aristoteles „opět oživlý“ a „znovu upotřebený“. Můžeme proto hovořit o návratu aristotelického myšlení do medicíny, ze které byl novověkými „spasiteli těl“ na několik století vykázan.⁴²

Článek vznikl za grantové podpory GAČR 401/04/P193.

³⁹ Je pravděpodobné, že již někdy dřívě (možná v mládí) měl pacient podobné, byť třeba jen přechodné obtíže. Jeho organizmus je disponovaný reagovat na stresové situace právě takto.

⁴⁰ Lidová řeč má pro takovou situaci jasnou metaforu: úzkost – já se z toho po ...; vztek – já se na to vy ..., já na šéfa s ...

⁴¹ Aristoteles: *Parva naturalia*, 471b25-27.

⁴² Výrazem „spasitelé těl“ odkazujeme na analýzu prof. Komárka (Komárek, S.: *Spasení těla. Moc, nemoc a psychosomatika*. Praha, 2005, zejména s. 107–117), podle které medicínsko-průmyslový komplex dnes přebral ve společnosti to místo, které tradičně zaujímal církev. Namísto „spasitelů duší“ nastoupili „spasitelé těl“, jejichž cíle jsou stejně nevědecké, jako byly ty církevní.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Bartoš H., Šavlík J. „Aristoteles redivivus aneb Malé repetitorium aristotelské metodologie s ohledem na problematiku psychosomatické medicíny“

Aristotela a jeho filozofické pojetí příčinnosti můžeme v kontextu současného scientistického myšlení vidět jako dávno vyhynulého dinosaura, kterého se někteří bláhoví myslitelé marně pokoušejí oživit. K tomu účelu budují jakýsi filozofický „Jurský park“, který podobně jako park ve známém Spielbergově filmu může sice existovat v počítačových či jiných animacích, nemá ale nic společného s naší současnou realitou. Avšak filozofická tradice, a to i současná, vidí Aristotela jako široce vzdělaného myslitele, jehož díla mají nadčasový charakter. Právě jeho odlišení příčiny účinné (*causa efficiens*, díky které proces probíhá), příčiny účelové (*causa finalis*, kvůli které proces probíhá), příčiny formální (*eidōs, morfē, logos – causa formalis*) a příčiny látkové (*hylē – causa materialis*) není dost dobře možné považovat za překonané. Samozřejmě se dnes nabízí otázka, zda je možné tuto kauzalitu použít na všechny kauzální vztahy ve světě. Aristotelovo odlišení se nepochybně týká především lidských výtvorů, jako jsou umělecká díla, stavby apod. Představa, že i v mimolidském světě by účel a forma mohly být příčinnými faktory uplatňujícími se v proměnách světa, je ve vědecké komunitě od poloviny devatenáctého století stále rozhodněji odmítána. Jen málokdy se ale připouští, že tento nesouhlas nevyplývá z žádného vědeckého faktu. Příčiny účelové a příčiny formální nejsou předmětem vědeckého zkoumání, protože věda zůstává u zkoumání příčin účinných. Má k tomu řadu rozumných důvodů, je ale nutné čas od času připomínat, že jde o vědeckou redukci. Otázka existence ostatních příčinných faktorů je otázka metafyzická a je tedy diskutovatelná pouze na půdě metafyziky. I odmítnutí těchto příčinných faktorů je tedy teze metafyzická a ne vědecká.

Pro názornost si představme bytosti, které zkoumají klavír ve chvíli, kdy na něj hraje klavírní virtuóz Beethovenovu sonátu, a tyto bytosti nemají možnost opustit vnitřek klavíru. Správně rozpoznají všechny účinné příčiny – pohyb kladívek, jejich úder na struny, chvění strun apod. Budou schopni spočítat spousty parametrů, které jsou ve hře (hmotnost kladívek, rychlost jejich pohybu, amplitudu a frekvenci chvění strun a spoustu dalších). Časem mohou nabýt přesvědčení, že „vědí“, jakým způsobem sonáta vzniká, pokud ovšem nezačnou zvažovat, že by mohly existovat i jiné příčiny než ty účinné. Na pianistu by pak mohli usuzovat, ale nikdy jeho zásadní roli neprokáží, pokud neopustí vnitřek klavíru. Půjde tedy o úvahu metafyzického charakteru.

Ke škodě věci se teze z oblasti metafyziky staly předmětem ideologického souboje. Představa účelu v přírodě je součástí náboženského vidění světa a jako taková je odmítána. Zapomíná se, že Aristoteles byl pohan a vlastně i ateista. Již na konci devatenáctého století měl pražský profesor Mareš obtíže se svými kolegy, když hájil právě zmíněné rozhraní mezi výsledky vědeckého zkoumání a metafyzikou a upozorňoval, že zdaleka ne všechny teze vědeckého světového názoru lze skutečně vědecky prokázat. V nedávné době Karl Popper, významný současný filozof vědy, vedl spor s mnohými vědci, kteří nesouhlasili s tvrzením, že celek nevysvětlíme z jeho částí a že souvislosti vyššího řádu (např. funkce receptorů) nevysvětlíme funkcemi nižšího řádu (zákonitosti známé z biochemie).

Při práci s pacienty z psychosomatického okruhu dosti často narazíme na zřetelný smysl či účel mnohých somatických obtíží. Pokud je smysl a účel obtíží opomíjen, dochází k bludným kruhům; i správně indikovaná biologická léčba pak často nezabírá. Naopak práce se smyslem poruchy vede ke změnám v pacientových postojích i v jeho mikrosvětě a obtíže ustupují, někdy i při podstatně méně agresivní léčbě. Když ale tímto způsobem pracujeme s našimi nemocnými, dostáváme se do sporu s tradičním vědeckým výkladem světa, který účel jako příčinný faktor nezná. Nezbyvá pak, než poohlédnout se po jiných výkladech světa, s našimi zkušenostmi slučitelnějšími.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Nádej pre pacientov so zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami – „orphan“ lieky

¹Kuželová M., ^{2,4}Kubáčková K., ^{1,3}Palágyi M., ⁴Šmíd M.

¹Katedra farmakológie a toxikológie FaF UK, Bratislava, SR

²Radioterapeuticko-onkologické oddělení FNM, Praha

³Oddelenie EÚ procedúr, Sekcia registrácie, ŠUKL, Bratislava, SR

⁴ŠUKL, Praha

SÚHRN

Práca sa zaoberá problematikou zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení s prevalenciou nižšou ako 5 chorých na 10 000 obyvateľov. Uvádza aktivity, ktoré umožňujú zabezpečiť vo zvýšenej miere výskum, vývoj a registráciu liekov na liečbu týchto ochorení, ktoré sa nazývajú „orphan“ lieky alebo „lieky siroty“. Oboznamuje s legislatívou Európskej únie platnou od roku 2000, ktorá podporuje vývoj „orphan“ liekov. V práci sa definujú „orphan“ lieky a uvádza sa postup deziñácie a zaradenia do registra „orphan“ liekov. Popisujú sa stimuly, ktoré sa už päť rokov úspešne realizujú na európskej úrovni hlavne v predregistračnej fáze vývoja „orphan“ liekov, ale aj v priebehu registrácie a po uvedení týchto liekov do klinickej praxe. V závere práce sa uvádza prvých 20 „orphan“ liekov, ktoré boli do apríla 2005 zaregistrované a rozoberá sa skutočná dostupnosť „orphan“ liekov v jednotlivých členských štátoch Európskej únie.

Kľúčové slová: „orphan“ lieky, zriedkavo sa vyskytujúce choroby, deziñácia, Európska únia.

SUMMARY

Kuželová M., Kubáčková K., Palágyi M., Šmíd M.: Chance for Patients with Rare Diseases – „Orphan“ Medicinal Products

Rare diseases are defined as those affected less than five in every 10 000 person in European Union. The purpose of this paper is to present activities, which make possible to stimulate research development and marketing of appropriate medicine for treatment of rare disease, named „Orphan“ medicinal products. EU „Orphan“ medicinal products legislation which entered into force in April 2000 is described. Definition of „Orphan“ medicinal products as well as the procedure of designation and placing the products into the Community register is presented. Those incentives to industry are described, which are already five years very well implemented on the European level mostly on the pre-authorisation phase of „Orphan“ medicinal products development, but also in the registration process as well as the post-authorisation phase. Finally, the first twenty „Orphan“ medicinal products, which have been given positive opinion in the Community for the grant of a marketing authorisation till April 2005 are mentioned in this work. The real availability of „Orphan“ medicinal products in the particular EU member states is analysed.

Key words: „Orphan“ medicinal products, rare diseases, designation, European Union.

Ku.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 296–300.

Pacienti s chorobami, ktorých incidencia a prevalencia v populácii bola veľmi nízka, neboli dlhé roky v dostatočnej pozornosti a v záujme zdravotníckych pracovníkov. Podstata ich ochorení sa mnohokrát nepoznala a neexistovali adekvátne lieky, ktorými by sa liečili. Farmaceutické firmy neboli ochotné vyrábať lieky pre malú skupinu pacientov, ktoré by im neprinášali zisk. Významné zmeny v tejto oblasti sa uskutočnili v USA od roku 1983 a v Európe od roku 2000. Zriedkavo sa vyskytujúce choroby sa stali jednou z priorit zdravotníckych programov na medzinárodnej úrovni, ktorá umožnila zvýšiť kvalitu života a predĺžiť život pacientov s týmito chorobami (1, 2).

Práca sa preto zaoberá podrobnejšie problematikou zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení a popisuje iniciatívy a stimuly realizované predovšetkým v Európskej únii za posledných päť rokov (od roku 2000), ktoré umožňujú zabezpečiť vo zvýšenej miere lieky na liečbu týchto ochorení.

Zriedkavo sa vyskytujúce ochorenia zahŕňujú 6000 až 8000 chorôb; 80% z nich má genetický pôvod. Predpokladá sa, že v Európskej únii (EÚ) trpí zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami 6–8 % obyvateľstva, čo je približne 30 miliónov pacientov. V EÚ bola stanovená prevalencia ochorení, ktoré sa považujú za zriedkavé pomerom **menej ako 5 chorých na 10 000 obyvateľov**. Ak by sme prepočítali tento pomer na všetkých obyvateľov EÚ, odpovedá 230 000 chorým, po prepočítaní na obyvateľov Českej republiky približne 5000 chorým a Slovenskej republiky 2700 chorým. V USA sa za zriedkavo vyskytujúce považujú ochorenia, ktoré postihujú menej ako 200 000 obyvateľov, čo odpovedá pomeru 7,5 na 10 000 obyvateľov.

Známe zriedkavo sa vyskytujúce ochorenia sú obvykle vážne, chronické, invalidizujúce a život ohrozujúce stavy, pri ktorých je kvalita života pacientov značne znížená. Ojedinelý výskyt ochorení

^{1,2} členky komisie COMP – Committee for orphan medicinal products, EMEA, Londýn, nominované za Slovenskú a Českú republiku. Stanoviská uvedené v článku vyjadrujú názory autorov, ale nie stanoviská COMP, EMEA.

Tab. 1. Příklady niektorých zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení, ktoré spĺňajú kritérium prevalencie 5 osôb na 10 000 obyvateľov

onkologické	hepatocelulárny karcinóm, karcinóm obličky, glioblastóm, mnohopočetný myelóm
metabolické	Fabryho choroba, Niemann-Pickova choroba, Gaucherova choroba, Wilsonova choroba
imunologické	choroba reakcia štetu voči hostiteľovi, Wegenerova granulomatóza
svalovo-kostrové/ nervové	Fridreichova ataxia, narkolepsia, myastenia gravis
respiračné	cystická fibróza, akútne poškodenie pľúc, syndróm dychovej tiesne (ARDS)
hematologické/cievne	esenciálna trombocytémia, pľúcna arteriálna hypertenzia, perzistujúci ductus arteriosus

má pre pacientov viaceré negatívne **medicínske a sociálne dôsledky**. Poznatky a informácie o mnohých zriedkavo sa vyskytujúcich ochoreniach sú nedostatočné. Ĉasto chýbajú údaje o príčinách a patofyziológii zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení. Presná diagnóza zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení je mnohokrát stanovená neskoro, neexistujú skriningové metódy na včasnú identifikáciu ochorenia. Dostupná liečba je nedostatočná, pretože sa jej nevenuje adekvátna pozornosť aj z hľadiska výskumu a vývoja liekov. Pacienti sa často liečia symptomaticky (3, 4).

V EÚ sa ale zriadili viaceré internetové stránky, na ktorých je možné nájsť informácie o zriedkavo sa vyskytujúcich chorobách. Medzi dve najvýznamnejšie patrí stránka najväčšej Európskej organizácie pre zriedkavé ochorenia, ktorá zastrešuje 270 patientskych organizácií so zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami **Eurordis** a európska databáza pre pacientov, lekárov, výskumníkov a výrobcov liekov **Orphanet** o 3600 zriedkavých ochoreniach a liekoch na liečbu niektorých z nich (3, 5). Tabuľka 1 uvádza niektoré zriedkavo sa vyskytujúce ochorenia, ktoré spĺňajú kritérium prevalencie 5:10 000.

LIEKY URĈENÉ NA LIEĈBU ZRIEDKAVO SA VYSKYTUJÚCICH OCHORENÍ

Lieky, ktoré by nevyvíjali výrobcovia liekov za normálnych trhových podmienok, pretože bez akejkoľvek podpory by sa im nevrátili financie, ktoré investovali do vývoja, lebo sú určené pre úzku skupinu pacientov so zriedkavými chorobami, sa nazývajú „**orphan**“ **lieky** (OMP) (angl. orphan – sirota). Slovenský ekvivalent **lieky siroty** odpovedá anglickému názvu. Lieky siroty nemajú sponzorov alebo obrazne povedané rodičov, ktorí by ich vyvíjali. OMP sú ale potrebné, ak berieme do úvahy, že pacienti so zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami majú rovnaké právo na liečbu ako pacienti, ktorí trpia často sa vyskytujúcimi ochoreniami.

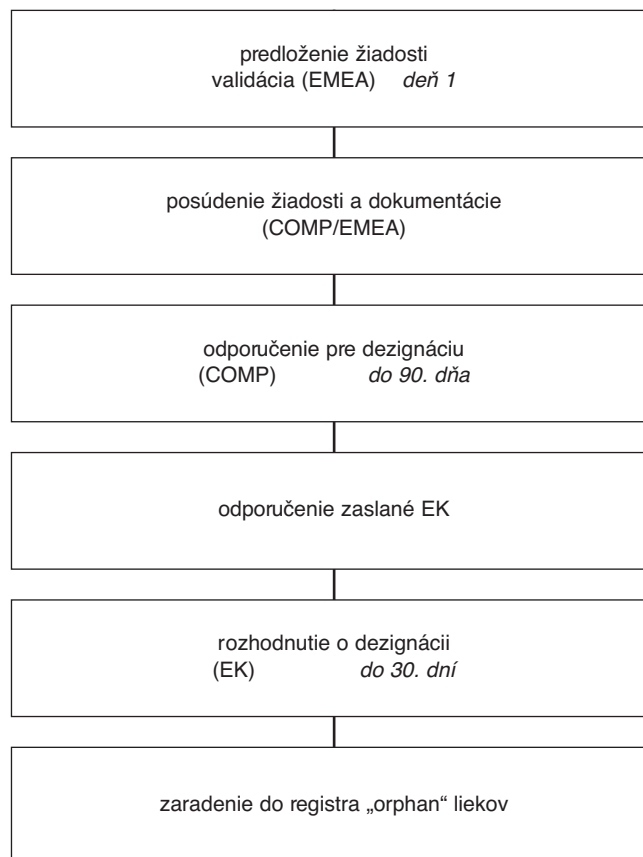
Európsky parlament koncom roka 1999 schválil legislatívu, ktorá vstúpila v platnosť v roku 2000. Je zameraná na podporu a vývoj liekov pre pacientov zo zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami. **Nariadenia (ES) ě. 141/2000 a (ES) ě. 847/2000** priamo platia od 1. 5. 2004 v Ĉeskej a Slovenskej republike po vstupe obidvoch štátov k EÚ bez potreby implementácie do národných legislatív.

Európska legislatíva definuje OMP ako **lieky určené pre diagnózu, prevenciu alebo liečbu život ohrozujúcich alebo veľmi vážnych ochorení, ktoré sú zriedkavé a nevyskytujú sa častejšie ako u 5 chorých na 10 000 osôb v Európskej únii, alebo lieky, ktoré by sa z ekonomických dôvodov bez výhod nevyvíjali** (1, 6).

DEZIGNÁCIA LIEKOV AKO „ORPHAN“ LIEKY V EÚ

Získanie označenia OMP je významným krokom vo vývoji tejto špeciálnej skupiny liekov. Označenie ako OMP umožňuje výrobcovi liekov pri ďalšom vývoji liekov využívať výhody, vo veľkej

Obr. 1. Postup pri dezignácii „orphan“ liekov



miere finančné, ktoré vyplývajú z legislatívy. Liečivo/liek musí pre označenie „orphan“ spĺňať určité kritéria, ktoré ustanovuje nariadenie Európskej komisie (EK) ě. 141/2000. Rozhodnutie či liek spĺňa tieto kritéria sa nazýva **dezignácia** (designation – označenie), ktorú môže liek získať v akejkoľvek štádiu vývoja, ale musí byť dostatočne vedecky zdôvodnené plánované použitie lieku. Okrem kritérií, ktoré sú uvedené v definícii OMP, pri dezignácii je potrebné preukázať, že neexistuje dostatočný spôsob na liečbu závažných ochorení alebo, že liek je významným prínosom pre liečbu. Dezignácia je bezplatná. Je potrebné zdôrazniť, že označenie lieku ako „orphan“ ešte nie je schválením lieku pre použitie v dezignovanej indikácii, pretože neznamená ešte, že liek spĺňa kritéria kvality, účinnosti a bezpečnosti, atribúty, ktoré sú potrebné pre zaregistrovanie lieku (1, 6, 7). Liek je po dezignácii zaradený do **registra „orphan“ liekov**, ktorý je zverejnený na internetovej stránke EK. Iba výrobcovia liekov, ktoré boli zaradené do uvedeného registra, môžu **využívať všetky výhody a stimuly**, ktoré sa ustanovili pre ďalší vývoj OMP (8). Postup pri dezignácii OMP je uvedený v schéme na obrázku 1.

Vedecká komisia pre „orphan“ lieky COMP (Committee for orphan medicinal products) v Európskej liekovej agentúre (EMA) v Londýne odporúča udelenie dezignácie OMP v EÚ. Každý člen

Tab. 2. Prvých 20 zaregistrovaných „orphan“ liekov v Európskej únii (do apríla 2005)

Liek	liečivo (INN)	spôsob podávania	indikácia (súhrne)
Fabryzyme	agalzidáza beta	i.v. infúzia	Fabryho choroba
Replagal	agalzidáza alfa	i.v. infúzia	Fabryho choroba
Glivec CML	imatinibiummesilát	perorálne použitie (p.o.)	chronická myelocytová leukémia
Trisenox	oxid arzenitý	i.v. infúzia	akútna promyelocytová leukémia
Tracleer	bosentan monohydrát	perorálne použitie (p.o.)	pulmonárna arteriálna hypertenzia
Zavesca	miglustat	perorálne použitie (p.o.)	Gaucherova choroba
Somavert	pegvisomant	s.c. injekcia	akromegália
Carbaglu	kyselina karglumová	perorálne použitie (p.o.)	hyperamonémia spôsobená deficitom syntázy N-acetylglutamátu
Busilvex	busulfan	i.v. infúzia	transplantácia hematopoetických kmeňových buniek
Aldurazyme	laronidáza	i.v. infúzia	mukopolysacharidóza
Ventavis	iloprost	inhalačné použitie	pulmonárna arteriálna hypertenzia
Xagrid	anagrelidchlorid	perorálne použitie (p.o.)	esenciálna trombocytémia
Onsenal	celecoxib	perorálne použitie (p.o.)	familiárna adenomatózna polypóza
Lítak	kladribín	s.c. injekcia	vlasatobunková leukémia
Photobarr	porfimer sodný	i.v. infúzia	Burretov ezofágus
Lysodren	mitotan	perorálne použitie (p.o.)	adrenokortikálny karcinóm
Pedea	ibuprofén	i.v. infúzia	perzistujúci duktus artériosus
Wilzin	dihydrát octanu zinočnatého	perorálne použitie (p.o.)	liečba Wilsonovej choroby
Prialt	zikonotid (intraspinálne použitie)	intraspinálne použitie	liečba chronickej bolesti vyžadujúcej intraspinálnu analgéziu
Orfadin	nitizinón	perorálne použitie (p.o.)	liečba tyrozinémie typu I

ský štát má v komisii zastúpenie jedným členom, 3 členov nominuje Európska komisia (EK) na návrh EMEA a ako prvá komisia v EÚ má 3 zástupcov patientskych organizácií. Účasť reprezentantov patientskych organizácií je veľmi významná pre vývoj liekov pre liečbu zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení. Komisia poskytuje podklady EK pri tvorbe koncepcie a odborných usmernení o OMP v Európe, pomáha taktiež EK pri medzinárodnej spolupráci v tejto oblasti. COMP svoje odporúčenie týkajúce sa deziagnácie podstupuje na schválenie EK, ktorá vydáva rozhodnutie o deziagnácii OMP a zaraďuje ich do registra OMP. EMEA okrem toho zverejňuje na svojej webovej stránke súhrn pozitívneho stanoviska o deziagnácii orphan liekov (1, 6, 7).

PODPORA A STIMULOVANIE VÝVOJA „ORPHAN“ LIEKOV V EÚ

Legislatíva EÚ významne prispieva k výskumu a vývoju OMP a stimuluje výrobcov liekov, aby vyvíjali lieky pre pacientov so zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami. Vývoj OMP významne podporuje EK, EMEA a programy niektorých členských štátov EÚ. Najdôležitejšie stimuly pre vývoj OMP môžeme zhrnúť do dvoch hlavných oblastí:

Finančná podpora výskumu „orphan“ liekov v EÚ

EK vyčleňuje od roku 1994 stále viac finančných prostriedkov na podporu výskumu zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení ako aj vývoja liekov na liečbu tejto skupiny chorôb. Výrobcovia liekov môžu požiadať o finančnú podporu formou grantov, ktoré táto komisia vypisuje (9).

Zdravotnícke programy niektorých členských štátov EÚ, napríklad Francúzska, Nemecka a Španielska a v poslednom období aj Holandska, uviedli národné vedecké programy, ktoré podporujú výskum a vývoj OMP a zameriavajú sa na liečbu zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení. Niektoré krajiny, aby zvýšili prístup pacientov k OMP, znížili obchodnú maržu (4). EK monitoruje všetky aktivity, ktoré sa týkajú podpory výskumu, vývoja a dostupnosti OMP, a každý členský štát EÚ je povinný oznamovať EK opatrenia, ktoré sa v tejto oblasti zaviedli.

Stimuly pre vývoj „orphan“ liekov na úrovni EMEA

EK vyčleňuje každoročne finančné prostriedky pre EMEA, aby mohla podporovať vývoj, včasnú registráciu a zaviesť niektoré výhody pre zaregistrované OMP. Výhody, ktoré vyplývajú výrobcom liekov z toho, že vyvíjajú lieky pre liečbu zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení, sú uvedené v nasledujúcich bodoch.

Výhody po zaregistrovaní v EÚ

OMP môžu 10 rokov po registrácii (povolenie predaja) profitovať z toho, že za toto obdobie sa nemôže uviesť na trh podobný liek pre rovnakú terapeutickú indikáciu. OMP môže získať týmto dlhodobým výlučným postavením na trhu (**market exclusivity**), ktoré sa považuje za jeden z najdôležitejších stimulov pre vývoj nových OMP. Uvedené obdobie sa môže skrátiť na 6 rokov, ak sa po prehodnotení po piatich rokoch zistí, že liek je dostatočne profitový.

Pomoc pri vývoji OMP v EMEA

Európska lieková agentúra poskytuje kvalifikované bezplatné odporúčania výrobcom liekov pri vývoji OMP. Výrobcovia OMP môžu požiadať EMEA o odbornú radu (protocol assistance) ako uskutočniť skúšky a štúdie tak, aby bola preukázaná kvalita lieku, jeho účinnosť a bezpečnosť. Veľmi často sa jedná o pomoc pri dizajne klinických štúdií. Cieľom tejto aktivity je snaha o dosiahnutie čo najvyššej kvality liekovej registračnej dokumentácie tak, aby bola zabezpečená čo najvyššia pravdepodobnosť získania registrácie a možnosť uvedenia lieku na trh.

Registrácia centralizovanou procedúrou

Výrobcovia liekov majú od 20. 11. 2005 povinnosť registrovať všetky OMP centralizovanou procedúrou. V roku 2004 tvorili OMP 18 % všetkých liekov registrovaných centralizovanou procedúrou.

Zníženie poplatkov za registračný proces

EMEA využíva špeciálny fond EK, ktorý schvaľuje každoročne Európsky parlament, aby mohla dotovať zníženie poplatkov za registráciu a postregistračné sledovanie držiteľov rozhodnutia o registrácii OMP. Poplatky sú zredukované o polovicu a pomoc pri vývoji liekov je bezplatná (1, 6, 7).

Tab. 3. Rozdiely medzi legislatívou „orphan“ liekov v Európskej únii a USA

	EÚ	USA
legislatíva platná od roku	2000	1983
prevalencia zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení	5 na 10 000 v EÚ	Menej ako 200 000 v USA (<7,5:10 000)
pomoc pri vývoji OMP	áno	áno
finančná podpora výskumu OMP	– podpora EK – v niektorých členských štátoch	Úrad pre vývoj „orphan“ produktov
zníženie poplatkov	áno (50–100 %)	áno (100 %)
registračné a regulačné opatrenia	registrácia centralizovanou procedúrou	nepretržitá regulačná pomoc
výlučné postavenie na trhu	10 rokov, v prípade vysokého zisku je znížené na 6 rokov v niektorých členských štátoch	7 rokov
zníženie obchodnej marže		50 %
zodpovedá	EK, EMEA	FDA

„ORPHAN“ LIEKY DEZIGNOVANÉ A ZAREGISTROVANÉ V EMEA

Za 5 rokov svojej činnosti (do apríla 2005) COMP udelila 287 pozitívnych rozhodnutí pre OMP. Väčšina dezignácií OMP sa týkala liečby nádorových ochorení (36 %), metabolických (11 %), imunologických (11 %), kardiovaskulárnych a respiračných (10 %) chorôb a EMEA zaregistrovala prvých 20 OMP. Tieto lieky spolu so spôsobom aplikácie a indikáciou, v niektorých prípadoch v skrátenej podobe sú uvedené v tabuľke 2. Za uvedené obdobie bolo 135 žiadostí stiahnutých z procedúry dezignácie OMP a 9 liečivám/liekom bolo udelené negatívne rozhodnutie. Hlavným dôvodom neúspechu dezignovať liečivo/liek ako OMP bolo nespĺnenie kritéria dezignácie OMP pre vyššiu prevalenciu ochorenia ako stanovuje európska legislatíva (7, 10, 11).

SKÚSENOSTI S LEGISLATÍVOU „ORPHAN“ LIEKOV VO SVETE

Prvé aktivity ohľadne liekov na liečbu zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení sa realizovali v USA už v roku 1983. Japonsko v roku 1993 a Austrália v roku 1998 uzákonili podobnú legislatívu. Uzákonnenie legislatívy o OMP sa považuje za jedno z najúspešnejších v liekovej politike USA. Možnosť 7ročného výlučného postavenia lieku na trhu po registrácii sa považuje za najvýznamnejší stimul pre vývoj OMP v USA. Udelenie grantov pre vývoj OMP, pomoc pri vývoji OMP, oslobodenie od registračných poplatkov a stanovenie dane odpovedajúcej 50% výdavkov vynaložených na klinický vývoj sú ďalšie stimuly podporujúce vývoj OMP. V USA bolo do apríla 2005 zaregistrovaných 269 liekov, ktoré sú určené na liečbu 13 miliónov pacientov zo zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami (2, 11). Rozdiely v legislatíve „orphan“ liekov v EÚ a USA sú uvedené v tabuľke 3.

LIEKOVÁ POLITIKA A DOSTUPNOSŤ „ORPHAN“ LIEKOV PRE LIEČBU PACIENTOV SO ZRIEDKAVO SA VYSKYTUJÚCIMI CHOROBAMI

Európska legislatíva zaoberajúca sa OMP by nebola účinná, ak by sa tieto lieky nedostali k pacientom. Skutočná dostupnosť pacientov so zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami k OMP závisí do značnej miery od jednotlivých členských štátov, ktoré majú rozdielne priority v liekovej politike, z čoho vyplýva aj rozdielna tvorba cien liekov a rozdielna úhrada za lieky. Prieskum, ktorý usku-

točil Eurordis v roku 2002–2003 a týkal sa dostupnosti piatich dovtedy zaregistrovaných OMP, odhalil značné rozdiely medzi jednotlivými členskými štátmi Európskej únie. Zistilo sa, že v niektorých členských štátoch únie sa neliečia pacienti „orphan“ liekmi, pretože tieto nie sú dostatočne hradené. Ďalším zistením bolo, že ceny jednotlivých OMP sa medzi susediacimi členskými štátmi Európskej únie líšia mnohokrát až trojnásobne (3). Z údajov SÚKL a ŠUKL vyplýva, že z 12 OMP, ktoré boli zaregistrované v EMEA do roku 2004, boli v tom roku v Českej republike dostupné 3 a v Slovenskej republike iba 1 OMP.

ZÁVER

Zavedenie legislatívy o liekoch sirotách do praxe v EÚ v roku 2000 predstavuje veľkú nádej pre približne 30 miliónov Európanov a samozrejme aj pre všetkých obyvateľov Českej a Slovenskej republiky so zriedkavo sa vyskytujúcimi chorobami. Podpora a stimulácia vývoja liekov pre pacientov so zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami, ktorý by sa ináč neuskutočnil, lebo je nemožné aby profitovali výrobcovia liekov pre malú skupinu pacientov, je najdôležitejšou podstatou tejto legislatívy. Lieková politika musí byť zameraná tak, aby zabezpečila aj občanom so zriedkavo sa vyskytujúcimi chorobami dostupnosť kvalitných, účinných a bezpečných liekov na ich liečbu. Dostupnosť týchto liekov bude značne závisieť od stanovenia ich ceny a úhrady, ktorá by mala zohľadňovať úroveň liečby tejto skupiny ochorení vo viacerých vyspelých európskych krajinách a vo svete. Okrem toho nádejou pre pacientov trpiacich zriedkavo sa vyskytujúcimi chorobami sa môžu stať aj Európske referenčné centrá pre liečbu týchto ochorení, ktorých zriadenie bolo odporučené na Európskej konferencii o zriedkavých ochoreniach v júni 2005 v Luxembursku.

Skratky

- COMP – Komisia pre „orphan“ lieky (Committee for orphan medicinal products)
- FaF UK – Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského
- FDA – Úrad pre lieky a potraviny (Food and drug administration)
- EK – Európska komisia
- EMEA – Európska lieková agentúra (European Medicines Agency)
- EÚ – Európska únia
- i.v. – intravenózne
- OMP – „orphan“ lieky (orphan medicinal products)
- s.c. – subkutánna
- ŠUKL – Štátny ústav pre kontrolu liečiv
- SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

LITERATÚRA

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European parliament and of the council. Off. J. Eur. Commun., 2000, 43, L18, s. 1–5.
2. **Haffner, M. E.:** Orphan drug product regulation – United States. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2002, 40, s. 84–88.
3. Eurordis: <http://www.eurordis.org>
4. Priority Medicines for Europe and the World – a public health approach to innovation. WHO/EDM, 2004. <http://mednet3.who.int/priority-meds/report/index.htm>.
5. Orphanet: <http://www.orpha.net/static>
6. Commission regulation (EC) No 847/2000 Off. J. Eur. Commun., 2000, 43, L103, s. 5–8.
7. EMEA – Londýn, Velká Británie: <http://www.emea.eu.int>
8. Register orphan liekov: <http://www.pharmacos.eudra.org/F2/register/alforphreg.htm>
9. Sixth-Framework Programme: <http://www.cordis.lu/en/home.html>
10. The European Medicines Agency. Tenth Annual Report 2004. Londýn, EMEA, 2005, 103 s.
11. **Rashmi, R. R.:** The latest orphan drug designations and the Commission Communication on regulation (EC) 141/2000. J. Commercial Biotech. 2005, 11, s. 228–238.

30. VÝROČÍ ZALOŽENÍ UROLOGICKÉ KLINIKY 1. LF UK A VFN

Supplementum č. 2 Časopisu lékařů českých

Urologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze byla zřízena 17. října 1975 jako nejmladší klinické pracoviště tehdejší Fakulty všeobecného lékařství UK v Praze a Fakultní nemocnice II s poliklinikou v Praze 2.

Loni oslavila klinika od svého vzniku již 30 let. K této příležitosti vydala v rámci Časopisu lékařů českých supplementum.

V úvodníku představuje přednosta kliniky prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc. toto speciální pracoviště jak po stránce profesní, tak po stránce pedagogické. Nezapomíná ani na zakladatele kliniky prof. MUDr. Eduarda Hradce († 20. 10. 2005), jemuž svým úvodním článkem vzdává hold.

Supplementum dále obsahuje 10 příspěvků předních odborníků, kteří na klinice působí či s ní spolupracují a kteří prostřednictvím svých článků seznamují ostatní lékařskou veřejnost se svou profesí, výzkumy a jejich výsledky:

Kočvara R., Dvořáček J., Dítě Z., Sedláček J., Molčan J.: Dlouhodobé výsledky rekonstrukce hypospadie pomocí vaskularizovaných laloků a tubulizace incidované ploténky – 588 případů; *Šafařík L., Novák K., Dvořáček J.:* Možnosti laparoskopie v uroonkologii; *Babjuk M., Soukup V., Petřík R., Pavlík I., Jirsa M., Dvořáček J., Pecan L.:* Fluorescenční cystoskopie a její místo v diagnostice a léčbě povrchových nádorů močového měchýře; *Zámečník L., Dvořáček J.:* Ženská sexuální dysfunkce; *Zámečník L., Hanuš T., Pavlík I., Dundr P., Povýšil C.:* Intersticiální cystitida – diagnostika a léčba; *Viktorová T., Babjuk M., Dušková J., Stolz J., Goetz P., Mareš J.:* Expres genů *PAX2* a *PAX8* v konvenčním typu renálního karcinomu a jejich role v prognostice tohoto onemocnění; *Viktorová T., Babjuk M., Mareš J.:* Molekulární podstata maligních nádorů ledvin dospělého věku; *Pacík D.:* Současné možnosti terapeutického ovlivnění lokálně pokročilého karcinomu prostaty; *Novák K.:* Léčba nefrolitiázy dolního pólu ledviny a *Dítě Z., Kočvara R., Smičková Z., Sedláček J., Dvořáček J.:* Efekt biofeedbacku v léčbě non-neurogenických dysfunkcí dolních močových cest u dětí.

Rok vydání 2005. Pro předplatitele Časopisu lékařů českých je supplementum zdarma.

Ostatní zájemci si jej mohou objednat za cenu běžného čísla, tj. 96 Kč (130 Sk) na adrese:

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

PŮVODNÍ PRÁCE

Kvantifikace EBV u dětí po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk

^{1,2}Hubáček P., ²Cinek O., ³Kulich M., ⁴Zajac M., ¹Keslová P., ¹Formánková R., ¹Starý J., ¹Sedláček P.

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FNM, Praha

²Pediatrická klinika 2. LF UK a FNM, Praha

³Katedra pravděpodobnosti a matematické statistiky, Matematicko-fyzikální fakulta UK, Praha

⁴Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FNM, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Cílem bylo zavést kvantifikaci virové nálože viru Epstein a Baarové (EBV) u dětských pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), charakterizace průběhu virové nálože u čtyř fatálních případů lymfoproliferativní nemoci (EBV-LPD) a testování rizikových faktorů pro reaktivaci EBV.

Metody a výsledky. Retrospektivně jsme kvantifikovali EBV v sérii vzorků od čtyř dětí zemřelých na potransplantační EBV-LPD v roce 2000. Následně jsme v letech 2001–2004 prospektivně sledovali 72 dětí po alogenní HSCT. Virus jsme vyšetřovali pomocí kvantitativní real-time PCR z krve odebírané v týdenních intervalech první tři měsíce po HSCT, později při ambulantních kontrolách. Retrospektivní vyšetření vzorků zemřelých pacientů ukázalo, že všichni překročili hladinu 1 milionu kopií EBV (normalizováno na 100 000 lidských genomových ekvivalentů) a že první detekce reaktivovaného EBV předcházela úmrtí o 24–91 dní. Z prospektivně sledovaných pacientů byla překročena hladina 100 normalizovaných kopií EBV u 48 (67 %) dětí, 1000 u 13 (18 %) pacientů. Hladinu 10 000 kopií překročili 4 pacienti, u tří z nich byla prokázána EBV-LPD, a byli úspěšně léčeni monoklonální protilátkou proti CD20. Výskyt EBV po HSCT nelze spolehlivě predikovat ze žádných parametrů primárního onemocnění nebo transplantace.

Závěry. Kvantifikace EBV v pravidelných časových intervalech po alogenní HSCT je vhodnou metodou pro časné odhalení růstu nálože viru. Hladina 10 000 virových kopií/100 000 lidských genomových ekvivalentů dobře predikuje EBV-LPD, avšak je stále bezpečná pro časnou specifickou terapii.

Klíčová slova: EBV, lymfoproliferativní nemoc, transplantace hematopoetických kmenových buněk, PCR.

ABSTRACT

Hubáček P., Cinek O., Kulich M. et al.: EBV Quantification in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Background. Patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) are endangered by developing Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-LPD). The aims of the study were to retrospectively characterise the viral loads in four patients who died of this complication, and to test possible risk factors for EBV reactivation in a prospectively observed cohort of children after AHSCT.

Methods and Results. Serial DNA samples extracted from whole blood from four patients who died of post-transplant EBV-LPD in year 2000 were retrospectively analysed for EBV load using quantitative real-time PCR. First detection of EBV activation preceded death by 24–91 days. All four patients exceeded a viral load of one million EBV copies per 100,000 human genome equivalents. A cohort of 72 children undergoing AHSCT between 2001–2004 was prospectively followed-on using the same quantification method from regularly obtained samples of whole blood, and clinical and laboratory data were recorded on a weekly basis, totalling at 3,896 person-weeks of observation. Approximately one half of the cohort experienced at least one episode of EBV reactivation during the first 100 days after AHSCT, four of the episodes being accompanied with viral loads higher than our provisional threshold of 10,000 copies per 100,000 human genome equivalents. Three of the four patients developed EBV-LPD and were successfully treated by intravenous administration of anti-CD20 antibody. Testing of possible clinical and laboratory predictors of EBV reactivation did not reveal any clinically useful association.

Conclusions. The cornerstone of predicting EBV-LPD in AHSCT is a regular monitoring of EBV viral load using quantitative methods. Using this strategy with a threshold of 10,000 EBV copies per 100,000 human genome equivalents was proved to be effective, as shown by no death of EBV for the study period, compared to four cases in the year before the quantitative monitoring.

Key words: EBV, lymphoproliferative disease, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, PCR.

Hu.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 301–306.

Virus Epstein a Barrové (EBV), čtvrtý lidský herpesvirus (HHV4) z podčeledi gama-herpesvirů, je asi 100 nm velký obalený virus s dvojlátkovou DNA délky okolo 170 kpb. Povrchovým receptorem pro EBV je molekula CD21 přítomná na povrchu B lymfocytů (1), které jsou jeho hlavními cílovými buňkami. U běžné populace je EBV hlavně příčinou infekční mononukleózy, ale může způsobovat i chronické aktivní infekce (2). Byl také asociován s některými maligními onemocněními, ať už s Hodgkinsonskými lymfomy (3) či s nazofaryngeálním karcinomem (4).

U pacientů v imunosupresi po transplantacích může EBV způsobit lymfoproliferativní nemoc (LPD) (5). Většina z potransplantačních lymfoproliferací pochází z B lymfocytů a obsahuje EBV; takové LPD se proto označují jako EBV-asociované LPD (EBV-LPD). Onemocnění je způsobené expanzí EBV infikovaných imortalizovaných B lymfocytů v organizmu vnímavého jedince. Může se jednat o proliferaci monoklonální, oligoklonální i polyklonální. U pacientů v imunosupresi, jaká je přítomna po transplantacích, chybí nebo jsou potlačeny mechanismy imunity, které se jinak u zdravých s takovou lymfoproliferací vypořádají již v zárodku. Virus navíc využívá četných mechanismů, jak se oslabené imunitě vyhnout.

Podle klinických příznaků je EBV-LPD možno dělit na lokalizovanou a generalizovanou formu. U lokalizované formy jsou příznaky podobné jako u infekční mononukleózy: teploty, bolesti v krku, myalgie, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, popř. u rozvinutějších forem se mohou přidávat lokální příznaky dané zvětšením lymfatických uzlin (např. obturace dolních dýchacích cest). U generalizované formy je v periferní krvi detekovatelná oligoklonální či monoklonální proliferace B lymfocytů (1) podobná akutní leukémii. Zdá se, že typ onemocnění je závislý na stupni imunosuprese. Zatímco lokalizovaná forma je popisována více u pacientů po transplantacích solidních orgánů, generalizovaná forma je popisována častěji u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Je pravděpodobné, že alespoň u některých podskupin pacientů je riziko vzniku EBV-LPD asociované s použitím anti-tymocytárního imunoglobulinu (ATG) v průběhu přípravy k transplantaci či s použitím T depletovaného štěpu, s větší neshodou mezi HLA dárce a příjemce, s přítomností nemoci štěpu proti hostiteli (graft versus host disease – GvHD) a s vyšší intenzitou imunosupresivní léčby (6). Některé důkazy svědčí také pro potenciální zapojení lidského cytomegaloviru (CMV) do vzniku EBV-LPD (7).

Terapie je závislá na klinickém stavu a obtížích pacienta (1). EBV není citlivý na běžně používaná virostatika (acyklovir, ganciklovir), a tak je terapie lymfoproliferativní nemoci zaměřena na podporu pacientovy imunitní reakce či na zastavení proliferace EBV. U počínajících stadií nemoci spočívá možná terapie ve snížení intenzity imunosupresivní léčby. Pro léčbu EBV-LPD byly použity také cytostatika, interferon 1- α a protilátka proti růstovému faktoru B lymfocytů, interleukinu-6. V posledních letech se jako velmi účinná léčba k zastavení proliferace používá monoklonální protilátka proti povrchové molekule B lymfocytů CD20 (rituximab). Tato protilátka lyzuje B lymfocyty a zastaví další proliferaci jak buněk, tak EBV. Lokalizovanou formu lze léčit také radioterapií. Zřejmě největší potenciál se do budoucna skrývá v infuzi imunokompetentních lymfocytů zaměřených proti EBV (8).

Cílem práce bylo: 1) zavést kvantifikaci virové nálože EBV u dětských pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT); 2) retrospektivně charakterizovat průběh virové nálože u čtyř fatálních případů lymfoproliferativní nemoci (EBV-LPD) včetně délky positivity EBV před úmrtím pacienta a změn virémie; 3) testovat možné prediktory aktivity EBV a vyjádřit se k tomu, zda některý z nich může ukázat na podskupinu pacientů obzvláště ohrožených EBV.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Pacienti

Práce sledovala virovou nálož EBV u dvou skupin dětských pacientů po alogenní HSCT provedené na transplantaci jednotce Kliniky dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice v Praze – Motole. Retrospektivně jsme vyšetřili sérii vzorků od čtyř pacientů, kteří v roce 2000 zemřeli na EBV-LPD. Prospektivně jsme pak sledovali všechny dětské pacienty po alogenní HSCT provedených v letech 2001–2004. Studie byla schválena etickou komisí FN Motol a rodiče dětí vyjádřili se studií informovaný souhlas.

Retrospektivně vyšetření zemřelých pacientů

Z pacientů, kteří podstoupili v roce 2000 alogenní HSCT, se u čtyř v potransplantačním období rozvinula generalizovaná forma EBV-LPD. Nedostupnost spolehlivé diagnostické metody vedla k jejich úmrtí na tuto komplikaci, jak bylo potvrzeno pitevním nálezem. Nálož EBV jsme vyšetřili ze sérií archivovaných vzorků DNA zbylých po stanovení potransplantačního chimérimu.

Prospektivně vyšetřená kohorta

Po zavedení kvantifikace EBV metodou real-time polymerázové řetězové reakce (RQ-PCR) jsme prospektivně sledovali virovou nálož u všech dětských pacientů po alogenní HSCT. Tato zpráva popisuje výsledky získané od prosince 2001 do prosince 2004. Vzorky byly odebrány týdně v průběhu prvních tří měsíců po transplantaci a později v delších intervalech při ambulantních kontrolách.

Kvantifikace virové nálože

K izolaci DNA z plně krve s EDTA byly použity QIAamp Blood Mini Kit a Midi Kit (Qiagen, Hilden, SRN) dle instrukcí výrobce. Virovou nálož EBV jsme kvantifikovali pomocí real-time PCR (9) s použitím primerů 5'-CGGAAGCCCTCTGGACTTC-3' a 5'-CCCTGTTT-ATCCGATGGAATG-3' a sondy FAM-5'-TGACACGCACGAGAAATGCGCC-3'-TAMRA. Počet kopií genomu EBV jsme normalizovali na 100 000 kopií lidského genomu. Ke kvantifikaci lidských genomických ekvivalentů (g.e.) jsme použili gen pro albumin, primery 5'-TGAAACATACGTTCCCAAAGAGTTT-3' a 5'-CTCTCCTTCTCA-GAAAGTGTGCATAT-3' a sondu VIC-5'-TGCTGAAACATTCACCTTCATGCAGAT-3'-TAMRA (10). Všechny PCR reakce byly prováděny v duplikátech v celkovém objemu 25 μ l. Reakce, ve kterých byl detekován EBV, obsahovaly 1x PCR pufr, 3,5 mM MgCl₂ (oboje Qiagen, Hilden, SRN), 5% glycerol, 100 μ M každého dNTP (Sigma, St. Louis, USA), 500 nM primerů, 200 nM sondy, 0,5 jednotky HotstarTaq Polymerázy (Qiagen, Hilden, SRN) a 2 μ l vzorku DNA. Reakce pro kvantifikaci albuminového genu se lišily pouze vnecháním glycerolu a použitím 2,5 mM MgCl₂. Teplotní profil byl 15 minut při 95 °C, po kterých následovalo 45 cyklů 15 sekund při 94 °C a 1 minutu při 60 °C. Fluorescence byla měřena v průběhu fáze nasedání a syntézy. Detekce probíhala na přístrojích ABI 7700 Taqman se softwarem Sequence Detecting System 1.9 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) a IQCycler (Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

Plasmid s cílovou sekvencí pro konstrukci standardní křivky EBV jsme získali díky laskavosti Dr. Hiroshi Kimury, Nagoya, Japonsko. Standardní křivku kvantifikovanou v každém běhu PCR jsme konstruovali dekadickým ředěním plazmidu od 10⁵ po 10¹ kopií na μ l. Standardní křivku pro kvantifikaci albuminového genu, jako zástupce lidských genomických ekvivalentů, jsme získali spektrofotometrickým měřením koncentrace lidské DNA a jejím následným ředěním.

Vzorky s hladinou EBV pod 100 kopií/100 000 g.e. jsme hodnotili jako negativní; tyto hladiny odpovídaly jednotlivým kopiím EBV v reakci. Hladinu EBV nad 10 000 kopií/100 000 g.e. jsme na základě publikovaných údajů a zkušeností s vyšetřováním vzorků od pacientů s EBV-LPD označili jako varovnou a pacienty, kteří ji překročili, jsme podrobili vyšetřování s cílem odhalit případnou EBV-LPD.

Současné testování dalších virů

Ze vzorků odebraných k testování EBV byly současně kvantitativně analyzovány virové nálože lidského cytomegaloviru (CMV), herpesviru 6 (HHV6), varicella-zoster viru (VZV), lidského herpes simplex viru 1 a 2 (HSV) a adenovirů skupin A až C. Metody a výsledky jsou předmětem jiné zprávy.

Sběr klinických dat

Abychom mohli zkoumat faktory potenciálně modifikující riziko EBV-LPD, u prospektivně sledované skupiny jsme sbírali a do připravených strukturovaných formulářů zaznamenávali charakteristiky pacienta, jeho choroby a transplantace: pohlaví, věk při transplantaci, základní diagnózu, stupeň shody HLA dárce a příjemce, věk a pohlaví dárce, dávku použitých CD34+ buněk, použití chemoterapie, antitymocyárního globulinu (ATG), či celotělového ozáření v přípravném režimu, dobu přijetí jednotlivých krevních elementů.

Potransplantační průběh jsme poté charakterizovali pomocí sběru dat v týdenních intervalech: GvHD (přítomnost, grade a klinický projev), imunosupresivní terapie (dávky či hladiny), přítomnost orgánových komplikací (hepatopatie a nefropatie definované jako stupeň 2 a vyšší dle kritérií National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA; encefalopatie, enterokolitis, pneumonitis dle klinických projevů), přítomnost teploty vyšší než 38 °C dvakrát v jednom týdnu, pozitivita bakteriální hemokultury, CRP vyšší než 100 mg/l, podávání substituce imunoglobulinů, podávání destiček, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), podávání antivirové terapie. Z klinického informačního systému byla přenesena všechna vyšetření krevního obrazu a pro každý týden po transplantaci byla vypočítána nejvyšší, nejnižší a průměrná hodnota pro každý z parametrů.

Statistické metody

Kumulativní incidence EBV byla odhadnuta Kaplan-Meierovými křivkami. Rizikové faktory pro aktivaci EBV a vliv EBV na reakci štěpu proti hostiteli byly analyzovány Coxovým modelem proporcionálního rizika, ve druhém případě s použitím robustního odhadu rozptylu pro korelované události. Vliv EBV na parametry krevního obrazu a vliv reakce štěpu proti hostiteli na EBV byly analyzovány lineárním a logistickým modelem pro korelovaná data.

VÝSLEDKY

Retrospektivně vyšetření zemřelých pacientů

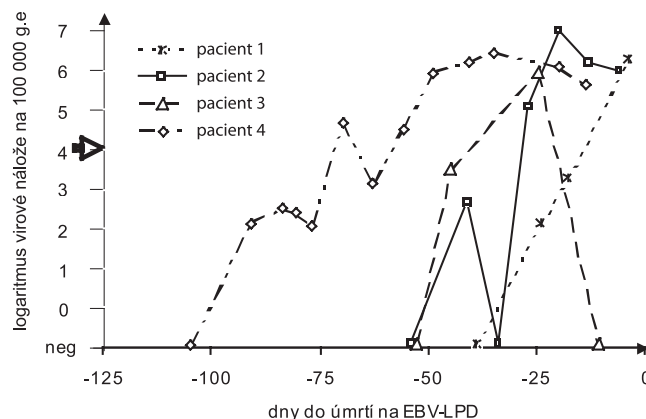
Data retrospektivně vyšetřovaných pacientů jsou shrnuta v tabulce 1 a v grafu 1. Na EBV-LPD zemřeli čtyři pacienti. U všech jsme v archivních vzorcích DNA z periferní krve prokázali kontinuální pozitivitu EBV, zpravidla s rostoucí kvantitou viru. Odstup první detekce aktivovaného EBV od úmrtí se liší: Zatímco u pacienta 4 jsme přítomnost EBV prokázali již 91 dní před úmrtím, u pacienta 1 byl vzestup hladiny EBV strmě log-lineární a k úmrtí došlo již 24 dní po první detekci viru v krvi. V krvi pacienta 3 byl EBV detekován pomocí kvalitativní PCR diagnostiky prováděné v laboratoři

Státního zdravotního ústavu několik týdnů před úmrtím, avšak podání rituximabu vedlo pouze k vymizení virové nálože v periferní krvi, ale nikoli k vyléčení – pacient zemřel s příznaky multiorganového selhání.

Prospektivně sledovaní pacienti

Prospektivně sledováno bylo celkem 72 dětí (55 chlapců a 17 dívek) s mediánem věku při první alogenní HSCT 8,4 roku (0,2–20,5 roku). Celkem jsme získali data ze 77 transplantací – pět pacientů bylo transplantováno dvakrát. Celková doba sledování v potransplantačním období je 3896 osobotýdnů. Základní data o pacientech a jejich transplantacích jsou obsažena v tabulce 2.

Kumulativní incidence EBV ve sledované skupině je dokumentována v grafu 2. Do dne 100 po transplantaci se EBV objevilo (v hladině alespoň 100 kopií/100 000 g.e.) u více než poloviny pacientů. Do roka od transplantace jsme zaznamenali aktivaci EBV u cca 70 % pacientů. Přibližně u pětiny pacientů se ukázal do jednoho roku po transplantaci vzestup EBV nad hladinu 1000 kopií/100 000 g.e.

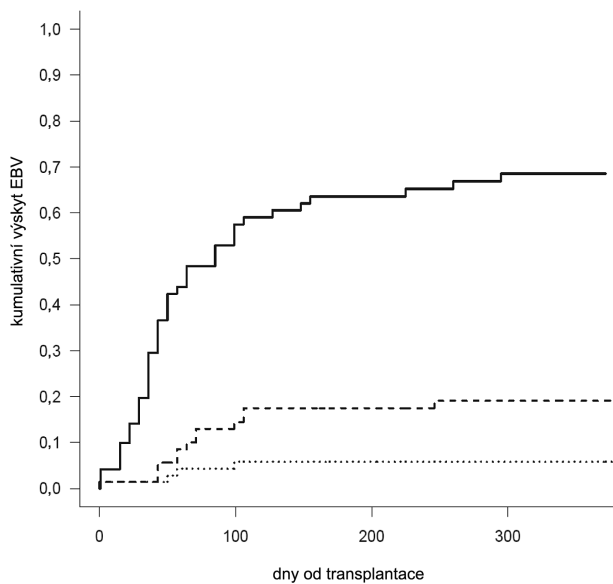


Graf 1. Kvantita EBV v období před úmrtím na EBV-LPD – data získaná retrospektivní kvantifikací archivovaných vzorků
Vodorovná osa zobrazuje dny před úmrtím na EBV-LPD, svislá pak kvantitu EBV. Šipkou je zvýrazněna hladina 10 000 EBV/100 000 g.e., která nás nyní vede k terapeutickému zákroku. Pro přehlednost v grafu zobrazujeme jen poslední negativní výsledek předcházející aktivaci EBV. Číslování pacientů odpovídá tabulce 1.

Tab. 1. Charakteristika pacientů zemřelých na EBV-LPD v roce 2000 před zavedením kvantitativní detekce

Pacient	1	2	3	4
věk při transplantaci (roky)	4,7	5,3	11,5	4,3
pohlaví	chlapec	dívka	chlapec	dívka
základní diagnóza	myelo-dysplastický syndrom	akutní lymfoblastická leukémie	akutní myeloidní leukémie	akutní myeloidní leukémie
log maximální virové nálože	6,31	7,04	6,07	6,5
den první detekce EBV	48	33	130	26
den úmrtí	72	74	183	117
odstup detekce EBV od úmrtí ^{*)}	24	41	53	91

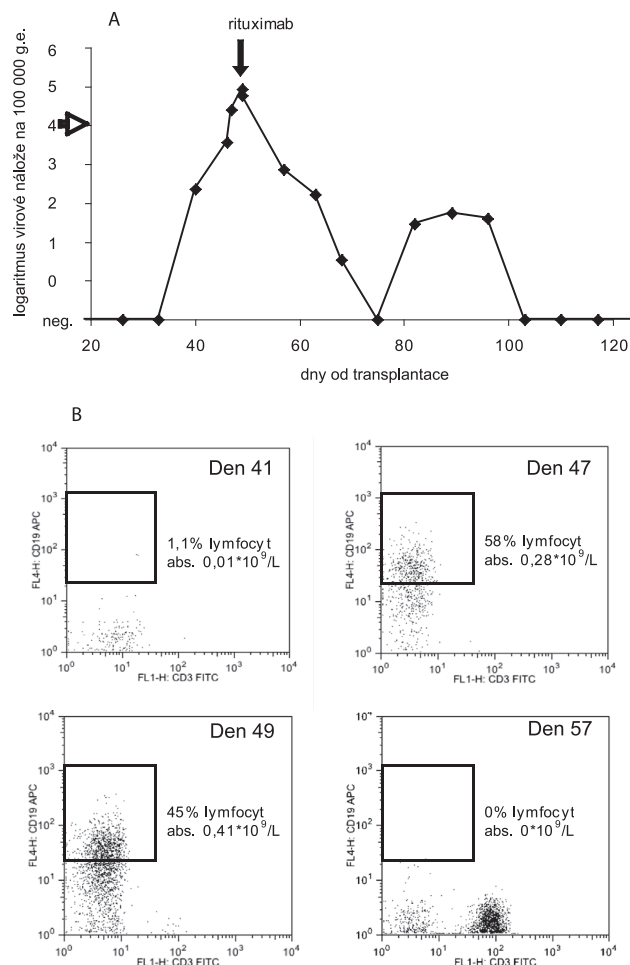
^{*)} odstup první detekce EBV od pacientova úmrtí (ve dnech)



Graf 2. Kumulativní incidence EBV u prospektivně sledovaných pacientů. Tři křivky odpovídají třem hladinám positivity EBV: 100 kopií (plná čára), 1000 kopií (přerušovaná čára) a 10 000 kopií (tečkovaná čára) na 100 000 g.e.. Na horizontální ose je doba od transplantace v dnech, na vertikální ose je proporce pacientů, kteří měli alespoň jednu hladinu EBV nad danou hranici.

Tab. 2. Charakteristika pacientů prospektivně sledovaných po alogenní HSCT

Pacienti	počet a % z celku celkem 72 (100 %)
pohlaví	
mužské	55 (76 %)
ženské	17 (24 %)
primární onemocnění	
maligní	50 (69 %)
akutní lymfoblastická leukémie	28 (39 %)
myelodysplastický syndrom	8 (11 %)
akutní myeloidní leukémie	7 (9,7 %)
chronická myeloidní leukémie	5 (6,9 %)
non-hodgkinský lymfom	2 (2,7 %)
nemaligní	22 (31 %)
různé imunodeficiencie	10 (14 %)
těžká aplastická anémie	8 (11 %)
jiné	4 (5,6 %)
transplantace	celkem 77 (100 %)
typ dárce	
neidentický nepříbuzenský	29 (38 %)
identický nepříbuzenský	23 (30 %)
HLA identický sourozenec	21 (27 %)
neidentický příbuzenský	3 (3,8 %)
identický příbuzenský	1 (1,3 %)
zdroj kmenových buněk	
kostní dřeň	47 (61 %)
periferní kmenové buňky	26 (34 %)
pupečnická krev	3 (3,8 %)
pupečnická krev a kostní dřeň	1 (1,3 %)
GvHD profylaxe	
ATG v přípravě + metotrexát + cyklosporin A	51 (66 %)
pouze cyklosporin A	26 (34 %)



Graf 3. Příklad odpovědi pacienta s EBV-LPD na včas zavedenou léčbu. **A)** Výrazný vzestup virové nálože EBV po dni 40. Je zvýrazněna hladina 10 000 kopií/100 000 g.e., kterou jsme určili jako hranici pro další vyšetřování. U pacienta byla potvrzena LPD, a proto byl podán rituximab (anti-CD20). Pacient promptně reaguje poklesem virové nálože. **B)** Vyšetření téhož pacienta průtokovou cytometrií. Každý z grafů ukazuje jedno vyšetření. Na vodorovné ose je vynesena signál CD3, na svislé signál CD19, populace B lymfocytů je orámována a její kvantita uvedena vpravo od rámečku. Lymfoproliferace je dobře viditelná v den 47 a 49; po podání rituximabu nejsou v den 57 B-lymfocyty detekovány.

Vysoké hladiny EBV však nebyly časté: Hladinu 10 000 kopií/100 000 g.e. překročili jen čtyři pacienti – všichni do dne 100 po transplantaci. Tuto hladinu jsme považovali za varovnou pro možnost rozvoje EBV-LPD a pacienty jsme vyšetřovali pomocí průtokové cytometrie. K odhalení LPD byly kvantifikovány lymfocytární subpopulace se zaměřením na B lymfocyty (CD19). U všech čtyř pacientů jsme po detekci vysoké hladiny EBV reagovali snížením imunosupresivní terapie. U jednoho z nich stačil tento postup k zamezení dalšího vzestupu virové nálože EBV, zatímco u zbylých tří vzestup pokračoval a v krvi byla proliferace B lymfocytů prokázána pomocí průtokové cytometrie. Takto diagnostikovaná EBV-LPD byla indikací k podání monoklonální protilátky proti CD-20 (rituximab) v dávce 375 mg/m² tělesného povrchu. U všech tří pacientů hladina EBV okamžitě poklesla a k rozvoji EBV-LPD nedošlo. Příklad proliferace B lymfocytů, vzestupu virové nálože a účinku podání rituximabu u jednoho z pacientů je zachycen v grafu 3.

Rizikové faktory pro aktivaci EBV – výchozí charakteristiky pacienta a transplantace, EBV a přijetí štěpu

Pomocí analýz přežití jsme testovali, zda čas do první aktivace

EBV na hladině 100 kopií/100 000 g.e. závisí na některé z výchozích charakteristik pacienta, choroby nebo transplantace. Riziko aktivace EBV má slabou souvislost s věkem při transplantaci s tím, že efekt není s věkem proporcionální. Děti v prvním kvartilu rozložení věku v našem souboru (do 4,3 roku při transplantaci) mají signifikantně vyšší riziko reaktivace EBV než děti starší, RR=2,1, 95%CI 1,1–3,9. S jinými charakteristikami pacienta nebo transplantace riziko nesouviselo: pohlaví, maligní versus nemaligní základní diagnóza, celkový stav při transplantaci vyjádřený pomocí Karnofsky-Lansky skóre, typ štěpu, dárcé příbuzný versus nepříbuzný, míra shody štěpu v HLA antigenech, shoda dárcé a příjemce v pohlaví, ABO a Rh skupině, zdroj buněk štěpu, dávka CD34-pozitivních buněk, použití chemoterapii v conditioningu, použití antithymocytárního globulinu, torakoabdominálního nebo celotělového ozáření.

Analýza asociace výchozí charakteristiky pacienta s dobou do první aktivace EBV nad 1000 kopií/100 000 g.e. potvrdila rizikovitost nižšího věku s tím, že vzestup o rok věku byl asociován s poklesem rizika aktivace EBV, RR=0,87, 95%CI 0,77–0,98.

K vlivu aktivace EBV na přijímání štěpu se lze z našich dat obtížně vyjádřit: Jen pět dětí má aktivaci EBV před přijímáním leukocytů či neutrofilů a jen osm dětí má aktivaci EBV před přijímáním destiček. Ačkoli použitý model naznačuje signifikantní vztah mezi aktivací EBV a přijímáním, jen velmi těžko lze považovat takový vztah za kauzální a prokazatelný.

Vztah mezi aktivací jednotlivých testovaných herpesvirů

Z dalších testovaných virů se jen CMV a HHV6 vyskytovaly dostatečně často na to, aby bylo možné hodnotit jejich vztah k aktivaci EBV. Vztah mezi aktivací HHV6 a EBV ani CMV a EBV nebyl pozorován.

Orgánové komplikace, teploty, reakce štěpu proti hostiteli: vztah k EBV v potransplantačním průběhu

Orgánové komplikace ani zvýšené teploty neasociovaly s výskytem EBV. Testovali jsme též vliv průměrné hladiny EBV za tři uplynulé týdny na riziko GvHD v týdnu následujícím. Proměnná GvHD byla dichotomizována, jako pozitivní byla brána GvHD stupně 2 nebo vyššího. Vzhledem k časovému rozložení GvHD jsme testování provedli jen v prvních 20 týdnech po alogenní HSCT. Zatímco nízké hladiny EBV nemodifikují riziko GvHD, průměrná třítydenní hladina EBV nad 500 kopií/100 000 g.e. zvyšuje signifikantně riziko následné GvHD, RR=6,3, 95%CI 1,9–21. Virová nálož EBV brána jako kontinuální proměnná však nevykazuje žádnou jasnou asociaci s GvHD. Nebyla detekována ani asociace opačného směru: GvHD stupně 2 nebo více v kterémkoli ze tří předcházejících týdnů nepredikuje reaktivaci EBV v týdnu následujícím.

Parametry krevního obrazu a EBV v potransplantačním průběhu

Testovali jsme vliv průměrné hladiny EBV za tři uplynulé týdny na výši parametrů krevního obrazu. Pro každý z parametrů (erytrocyty, leukocyty, neutrofilů, lymfocytů a trombocytů) byla nalezena signifikantní pozitivní asociace, kde vzestup EBV o řád odpovídal vzestupu o 15–50 % v daném parametru krevního obrazu (data u autorů).

Asociace opačného směru nebyla v prvním půl roce po transplantaci detekována: Žádná z hodnot krevního obrazu průměrovaná za uplynulé tři týdny nepredikovala výskyt EBV v týdnu následujícím. Pokud jsme analýzu rozšířili na celý rok, ukazuje se slabě protektivní vliv vyšší průměrné třítydenní hladiny lymfocytů proti výskytu EBV v následujícím týdnu: vzestup lymfocytů o $10^9/l$ snižuje riziko EBV o přibližně třetinu (OR=0,63, 95%CI 0,41–0,97 na změnu o $10^9/l$ lymfocytů).

Imunosuprese a EBV

Testovali jsme též vliv hloubky imunosuprese na riziko EBV: Prednison ani cyklosporin podávaný v kterémkoli z tří uplynulých týdnů nepredikoval výskyt EBV v týdnu následujícím.

DISKUZE

Aktivace EBV u pacientů po alogenní HSCT je častá a běžná – za prvních sto dnů po transplantaci ji zažije asi polovina transplantovaných dětí (graf 2). Vzácněji se pak první reaktivace EBV objevuje u dětí, které mají od transplantace delší časový odstup. Prvých sto dní po transplantaci je období, kdy je imunosuprese nejhlubší. První aktivace EBV se objevila před dnem 100 u tří ze čtyř pacientů zemřelých na EBV-LPD i u všech čtyř prospektivně sledovaných pacientů s virémií nad prahem 10 000 kopií/100 000 g.e. Je tomu tak proto, že čas, kdy je pacient ohrožen infekcí EBV, souvisí s obnovou hematopoézy: EBV musí mít vnímavé buňky, aby se měl kde pomnožovat (5, 11). Většina reaktivací se projeví nízkou a přechodnou virémií EBV. U relativně malé části transplantovaných se však reaktivace rozvine v potenciálně velmi nebezpečnou EBV-LPD. U nás se tak stalo u čtyř ze 72 dětí (5,6 %), což zhruba odpovídá podílu pacientů z jiných prací o EBV po alogenní HSCT (5, 12, 13). Jiné detekovatelné obtíže virémie EBV v našem souboru nezpůsobovala: Sama o sobě není asociována ani s orgánovými komplikacemi, ani s pozdějším přijímáním štěpu. Je pravděpodobné, že středně vysoké hladiny EBV zvyšují riziko následné GvHD – asociace vykazuje zjevnou časovou posloupnost a odhad rizika je vysoký; sám odhad tohoto rizika je však nepřesný, jak ukazuje široký interval spolehlivosti, a navíc biologická vysvětlitelnost nalezeného fenoménu není dobrá, protože chybí gradient rizika s vyšší virové náloží EBV a protože je těžké oddělit potenciální vliv např. aktivace CMV, která může být s aktivací EBV také asociována. Klinické využití tohoto poznatku není tedy příliš pravděpodobné.

Přestože se EBV u pacientů vyskytuje často, nelze z dostupných proměnných predikovat, u kterých z pacientů EBV zase zmizí a u kterých se naopak nízká benigní virémie změní ve virémií vysokou, provázející EBV-LPD. Jako prediktory reaktivace EBV jsme nepotvrdili ani některé předtím publikované faktory: sílu imunosuprese (14, 15), stupeň neshody v HLA mezi dárcem a příjemcem, vliv typu štěpu použitého k transplantaci (12, 13) nebo přítomnost GvHD (13). Stejně tak slabá asociace s věkem při transplantaci je těžko jakkoli využitelná pro diferenciaci intenzity sledování virových náloží EBV.

Jedině samy rozdíly ve virové náloži umožňují z pacientů vyčlenit ty, kdo jsou skutečně ohroženi rozvojem EBV-LPD. Zatímco tři ze čtyř pacientů, kteří při prospektivním sledování překročili hranici 10 000 kopií/100 000 g.e., opravdu EBV-LPD rozvinuli (a osud čtvrtého by pravděpodobně bez snížení imunosuprese byl podobný), tato komplikace se neobjevila u žádného z pacientů, kteří této hladiny nedosáhli. Hladiny okolo 10 000 kopií/100 000 g.e. se tedy zdají predikovat EBV-LPD s rozumnou specificitou, aniž by byl pacient ohrožen pozdním zahájením příslušné terapie. Jakkoli jsou zkušenosti získané retrospektivní kvantifikací EBV od pacientů zemřelých na EBV-LPD omezené, je zřejmé, že alespoň někteří z nich mají dostatečně dlouhý odstup mezi okamžikem první detekce EBV, okamžikem, kdy hladina EBV překročila zvolený práh 10 000 kopií/100 000 g.e., a úmrtím. Jejich maximální virové nálože jsou pak alespoň o dva řády vyšší, než je námi zvolený práh (graf 1), což dokládá existenci časového okna, kdy lze nyní zasáhnout účinnou terapií.

Velmi uspokojivá účinnost rituximabu a rychlý nástup jeho efektu proti EBV-LPD jsou známy (5). Typicky rychlý pokles virové nálože spolu s rychlým poklesem počtu B lymfocytů jsou demonstrovány v grafu 3B. Ačkoli jsme u žádného z rituximabem léče-

ných dětí nepozorovali jiné nežádoucí účinky než asi půl roku trvající sníženou hladinu protilátek, je nutno mít na paměti, že nežádoucí účinky existují. S ohledem na ně i na vysokou cenu preparátu je správné léčit nikoli virémií, ale pouze pacienta s řádně diagnostikovaným EBV-LPD (16).

ZÁVĚR

Data z našeho souboru ukazují, že jedinou efektivní možností jak hrozící EBV-LPD u pacientů po alogenní HSCT včas predikovat je v pravidelných intervalech kvantifikovat virovou nálož EBV. Studium jiných možných prediktorů v našem poměrně velmi těsně sledovaném souboru pacientů po alogenní HSCT přitom neukázalo žádnou možnost, jak pacienty spolehlivě stratifikovat podle rizika reaktivace EBV, a tak diferencovat frekvenci nutných vyšetření virové nálože EBV. Virová nálož 10 000 kopií/100 000 g.e. se jeví jako dobře zvolená hranice pro další vyšetřovací a léčebné kroky, protože po zavedení kvantitativního monitorování hladin EBV nedošlo ani k jednomu úmrtí na EBV-LPD, na rozdíl od čtyř úmrtí v roce bezprostředně předcházejícím.

Zkratky

ATG	– antitymocytární globulin
CMV	– cytomegalovirus
CRP	– C-reaktivní protein
EBV	– virus Epsteinova a Baarové
EBV-LPD	– s EBV asociovaná lymfoproliferativní nemoc
EDTA	– ethylen diamin tetra acetát
G-CSF	– granulocyte colony stimulating factor
g.e.	– genomický ekvivalent
GvHD	– reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease)
HHV6	– herpesvirus 6
HLA	– lidské leukocytární antigeny
HSCT	– alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk
HSV	– herpes simplex virus
LPD	– lymfoproliferativní nemoc
PCR	– polymerázová řetězová reakce
RR	– relativní riziko
VZV	– varicella–zoster virus

LITERATURA

- Burns, D. M., Crawford, D. H.:** Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for adoptive immunotherapy of post-transplant lymphoproliferative disease. *Blood Rev.*, 2004, 18, s. 193-209.
- Kimura, H., Hoshino, Y., Kanegane, H. et al.:** Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*, 2001, 98, s. 280-286.
- Mancao, C., Altmann, M., Jungnickel, B. et al.:** Rescue of 'crippled' germinal center B cells from apoptosis by Epstein-Barr virus. *Blood*, 2005, 106, s. 4339-4344.
- Brengel-Pesce, K., Morand, P., Schmuck, A. et al.:** Routine use of real-time quantitative PCR for laboratory diagnosis of Epstein-Barr virus infections. *J. Med. Virol.*, 2002, 66, s. 360-369.
- Faye, A., Quartier, P., Reguerre, Y. et al.:** Chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in post-transplant B-lymphoproliferative disorder following stem cell transplantation in children. *Br. J. Haematol.*, 2001, 115, s. 112-118.
- Curtis, R. E., Travis, L. B., Rowlings, P. A. et al.:** Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation, a multi-institutional study. *Blood*, 1999, 94, s. 2208-16.
- Aalto, S. M., Linnavuori, K., Peltola, H. et al.:** Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus primary infection. *J. Med. Virol.*, 1998, 56, s. 186-191.
- Bollard, C. M., Aguilar, L., Straathof, K. C. et al.:** Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus+ Hodgkin's disease. *J. Exp. Med.*, 2004, 200, s. 1623-1633.
- Kimura, H., Morita, M., Yabuta, Y. et al.:** Quantitative analysis of Epstein-Barr virus load by using a real-time PCR assay. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, s. 132-136.
- Pongers-Willems, M. J., Verhagen, O. J., Tibbe, G. J. et al.:** Real-time quantitative PCR for the detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using junctional region specific TaqMan probes. *Leukemia*, 1998, 12, s. 2006-2014.
- Powell, J. L., Bunin, N. J., Callahan, C. et al.:** An unexpectedly high incidence of Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplant in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.*, 2004, 33, s. 651-657.
- van Esser, J. W., Niesters, H. G., Thijsen, S. F. et al.:** Molecular quantification of viral load in plasma allows for fast and accurate prediction of response to therapy of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.*, 2001, 113, s. 814-821.
- Sirvent-Von Bueltingsloewen, A., Morand, P., Buisson, M. et al.:** A prospective study of Epstein-Barr virus load in 85 hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.*, 2002, 29, s. 21-28.
- Castellano-Sanchez, A. A., Li, S., Qian, J. et al.:** Primary central nervous system posttransplant lymphoproliferative disorders. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2004, 121, s. 246-253.
- Kogan-Liberman, D., Burroughs, M., Emre, S. et al.:** The role of quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction and preemptive immunosuppression reduction in pediatric liver transplantation, a preliminary experience. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2001, 33, s. 445-449.
- Allen, U. D.:** The ABC of Epstein-Barr virus infections. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2005, 568, s. 25-39.

Autoři děkují za spolupráci MUDr. Ester Mejstříkové a doc. MUDr. Ondřeji Hrušákovi, Ph.D. z Ústavu imunologie 2. LF UK a Mgr. Haně Žížkové a RNDr. Zuzaně Sieglové, CSc. z laboratoře ÚHKT za poskytnutí DNA z vyšetřování potransplantačního chimérizmu.

Studie byla financována grantem IGA MZ ČR 7459.

PŮVODNÍ PRÁCE

Endarterektomie plicních tepen – chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze

Lindner J., ¹Jansa P., ²Kunstýř J., ²Bláha J., Grus T., Mlejnský F., ¹Heller S.,
¹Škvařilová M., ¹Ambrož D., Tošovský J., ¹Aschermann M., ¹Linhart A.,
³Křivánek J. ⁴Vítková I., ²Stříteský M.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie I. LF UK a VFN, Praha

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

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny I. LF UK a VFN, Praha

³Radiodiagnostická klinika I. LF UK a VFN, Praha

⁴Ústav patologie I. LF UK a VFN, Praha

ABSTRAKT

Východisko. Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je v indikovaných případech úspěšně léčitelná endarterektomií plicních tepen (PEA). Symptomatická neléčená CTEPH má velmi nepříznivou prognózu. Pětileté přežití u nemocných se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg je pouhých 10 %. PEA nebyla v ČR dostupná až do roku 2004, kdy byl zahájen program PEA v Kardiocentru VFN v Praze ve spolupráci s předním světovým pracovištěm zabývajícím se touto problematikou (Prof. Mayer, Univerzita Mainz, SRN). Od září 2004 do září 2005 bylo po komplexním vyšetření operováno 12 nemocných s CTEPH (7 mužů a 5 žen, průměrný věk 42 let). Střední tlak v plicnici měli průměrně 54 mmHg, 5 nemocných mělo koagulační poruchu.

Metody a výsledky. Současnou chirurgickou techniku, která se v modifikacích používá na většině pracovišť, vypracovali Jamieson a Daily na Kalifornské Univerzitě v San Diegu. Spočívá v reverzní endarterektomii provedené v kompletní cirkulační zástavě s ochranou mozku hlubokou hypotermií. Do září 2005 jsme odoperovali 12 nemocných s nulovou mortalitou. Z dalších výkonů jsme provedli u jednoho nemocného suturu defektu septa síní. Průměrná doba cirkulační zástavy byla 45 minut, délka mimotělního oběhu (MO) 334 minut. Celková délka operace průměrně 450 minut. Délka mechanické ventilace průměrně 45,5 hodiny. Již po měsíci došlo k výraznému zlepšení až normalizaci hemodynamických parametrů (mPA, CI, PVR) a prodloužení průměrné vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí o 132 metrů.

Závěry. PEA je kurativní metodou pro pacienty s CTEPH s chirurgicky dosažitelnou obstrukcí plicnice. Centralizace péče o tyto nemocné je racionální nutností umožňující získat maximum zkušeností s komplikovanou diagnostikou a léčbou těchto nemocných. Multidisciplinární spolupráce je nezbytným předpokladem úspěšnosti těchto programů.

Klíčová slova: chronická tromboembolická plicní hypertenze, plicní endarterektomie, zástava oběhu, hluboká hypotermie.

ABSTRACT

Lindner J., Jansa P., Kunstýř J. et al.: Pulmonary Endarterectomy – The Surgical Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Background. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in indicated cases can be successfully treated by the endarterectomy of pulmonary arteries (PEA). Symptomatically not treated CTEPH has highly unfavourable prognosis. Five years survival of patients with mean pulmonary pressure over 50 mmHg is only 10%. PEA was not available in the Czech Republic till 2004, when PEA program was initiated at the Cardiocenter of the General teaching hospital in Prague in collaboration with leading clinics in that field (Prof. Mayer, University of Mainz, BRD).

Methods and results: Up-to-date surgical technique, which in various modifications has been used at majority of clinics, was elaborated by Jamieson and Daily at University of California in San Diego. It is based on reverse endarterectomy performed during complete circulatory arrest with brain protection by deep hypothermia. Till September 2005 twelve patients were operated with zero mortality. In one patient a suture of atrial septum defect was necessary to perform along. Average time of the circulatory arrest was 45 minutes; duration of the extracorporeal circulation was 334 minutes. Average duration of the operation was 450 minutes. Duration of the mechanical ventilation was in average 45.5 hours. After one month already haemodynamic parameters (mPA, CI, PVR) significantly improved or normalized and the average length in the test of six minutes walking increased by 132 meters.

Conclusion: PEA represents a treatment method for patients with CTEPH and surgically accessible pulmonary artery obstruction. Centralized care of those patients is a rational necessity enabling to get maximum experience with complicated diagnostics and treatment of those patients. Multidisciplinary collaboration is the essential condition for the success of the program.

Key words: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, circulatory arrest, deep hypothermia. Po.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 307–312.

Věnováno k 60. narozeninám doc. MUDr. Jana Tošovského, CSc., přednosty II. chirurgické kliniky kardiovaskulární chirurgie I. LF UK a VFN

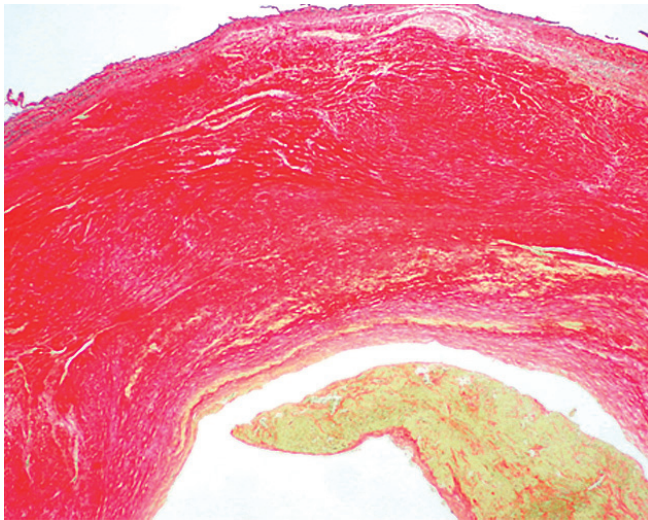
MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.
 128 08 Praha 2, U Nemocnice 2
 fax: +420 224 962 746, e-mail: lindner@seznam.cz

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je relativně vzácné onemocnění, které vzniká u nemocných po opakovaných embolizacích, u nichž nedojde z různých příčin ke kompletní lýze tromboembolu. Fibrózní přestavbou reziduálních trombů dochází ke stenózám a obstrukcím větví plicnice, což je příčinou zvyšujícího se tlaku v plicnici, zvyšující se plicní vaskulární rezistence (PVR) a postupně se rozvíjejícího pravostranného srdečního selhání (1, 2) (obr. 1). Prognóza pacientů s CTEPH bez chirurgické léčby je špatná a přežívání je závislé na stupni plicní hypertenze (3). Nemocní se středním tlakem v plicnici nad 50 mmHg mají pravděpodobnost pětiletého přežití pouze 10% (4).

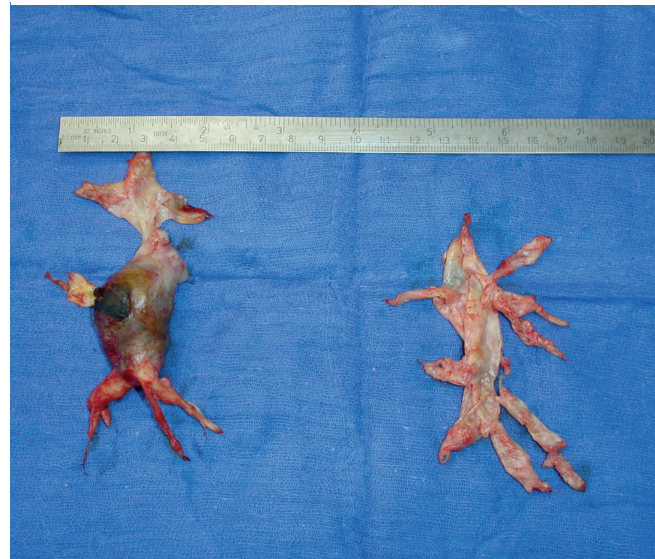
Přesná incidence onemocnění není známa, podle posledních studií se ukazuje, že výskyt je mnohem častější, než se odhadovalo, a dosahuje až 4 % do dvou let po první embolii (5). Enderarterektomie arteria pulmonalis (PEA) představuje potenciálně kurativní metodu léčby pro vybrané pacienty s CTEPH. Základním předpokladem pro PEA je multidisciplinární spolupráce, která vede ke stanovení přesné diagnózy, správnému výběru pacientů, precizní chirurgické technice a úzkostlivě pečlivé a bezchybné intenzivní pooperační péči.



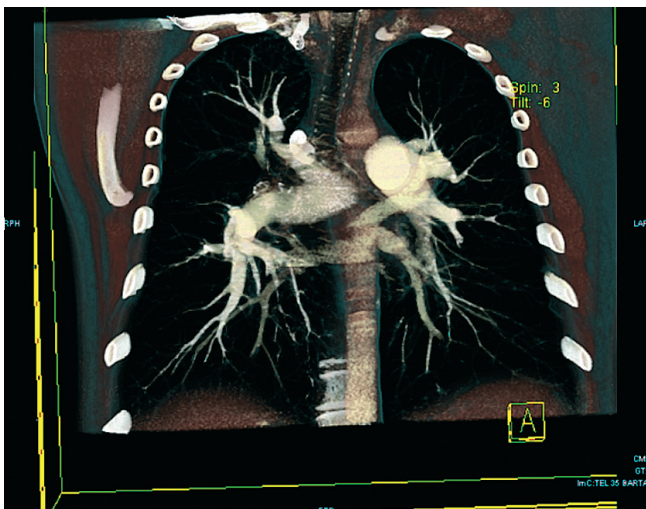
Obr. 3. Konvenční plicní angiografie u pacienta s CTEPH se segmentárním postižením (šikmá projekce vlevo)



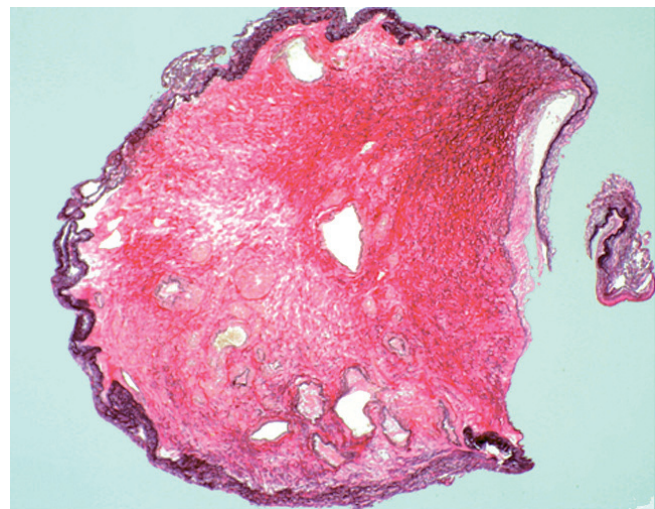
Obr. 1. Fibrózní přeměna trombembolu plicnice u pacienta s CTEPH. Na povrchu excentrické intimální fibrózy recentní trombus s počínající organizací (van Gieson, resorcin fuchsin, 100x).



Obr. 4. Enderarterium odstraněné při PEA (typ II)



Obr. 2. 3D rekonstrukce CT angiografie u pacienta s CTEPH



Obr. 5. Histologický obraz odstraněného endarteria: rekanalizace trombembolu s vytvořením bronchopulmonálních kolaterál (van Gieson, resorcin fuchsin, 40x)

První úspěšnou PEA (dříve označovanou jako trombendarterektomie) provedl v roce 1958 Synder se spolupracovníky (6), léta 1958–1976 se pak považují za pionýrské období metody. V literatuře je referováno celkem o 18 operacích s vysokou mortalitou (22 %). Větší rozvoj doznala PEA v letech 1976–1984, kdy bylo provedeno zhruba 80–90 výkonů, mortalita se však rovněž blížila 22 %. Za moderní období PEA se označuje posledních 20 let, kdy bylo provedeno téměř 3000 operací a mortalitu se podařilo redukovat na 5–7 %. Nejvyšší počet výkonů s nejnižší mortalitou připadá na pracoviště v San Diegu (prof. Jamieson) a v Evropě v německém Mainzu (prof. Mayer).

Při klinickém podezření na CTEPH, tj. při dušnosti a známkách pravostranné srdeční nedostatečnosti, zahájíme diagnostický proces transtorakálním echokardiografickým vyšetřením (TTE), především k vyloučení onemocnění levého srdce jako příčiny plicní hypertenze. Plicní perfuzní scan nám pomůže odlišit CTEPH od jiných typů plicní hypertenze (2). K přesné lokalizaci postižení jednotlivých větví plicnice slouží angio CT (obr. 2). Magnetická rezonance se zdá velmi perspektivním neinvazivním vyšetřením i pro hodnocení funkce pravé komory. Zlatým standardem však zůstává plicní angiografie. Pro správné zhodnocení a interpretaci pestrých angiografických nálezů zahrnujících pruhy, defekty, stenózy a uzávěry arteriálního řečiště různých úrovní je velice důležitá zkušenost (obr. 3).

Po stanovení diagnózy CTEPH se rozhodujeme pro chirurgickou léčbu na základě klinického postižení, závažnosti plicní hypertenze, chirurgické dostupnosti lézí plicních tepen a celkového rizika operačního výkonu (7).

Před operací požadujeme minimálně 3 měsíce účinnou antikoagulační léčbu, v indikovaných případech může být prodloužena na 6 měsíců. K chirurgické léčbě jsou indikováni zpravidla nemocní dušní s funkční klasifikací NYHA III nebo IV a plicní vaskulární rezistencí 800–1000 dyn.s.cm⁻⁵.

Chirurgická dostupnost lézí je přímo závislá na zkušenosti chirurgického týmu. Se zvětšující se zkušeností stoupá dostupnost subsegmentárních postižení plicních arterií (8).

Operační riziko se zvyšuje při diskrepanci mezi plicní hypertenzí a angiografickým nálezem obstrukcí, kdy je hypertenze způsobena mikrovaskulárním postižením (9). O složitosti metody svědčí skutečnost, že na celém světě bylo provedeno pouze kolem 3000 PEA, ačkoliv se jedná o potenciálně kurativní způsob léčby velmi těžce nemocných s CTEPH.

PRINCIP OPERACE

Principem operace je obnovení plicní perfuze tak, aby se zabránilo sekundární arteriopatii plicních tepen. V experimentu byla prokázána také regrese změn plicních tepen po zlepšení hemodynamiky po endarterektomii (10).

Současnou chirurgickou techniku, která se v modifikacích používá na většině pracovištích, propracovali Daily a Jamieson ze San Diega (7, 11).

Postižení u CTEPH je většinou bilaterální, a proto vyžaduje oboustranný výkon s přístupem přes pravou a levou větev plicnice. Operace není embolektomií, se kterou je zaměňována, ale skutečnou endarterektomií, při které odstraňujeme fibrózní obstrukční materiál z plicních tepen s vrstvou stěny plicnice (obr. 4).

Základní podmínkou úspěšné endarterektomie je přehlednost a dokonalá viditelnost distálních větví plicnice. Vzhledem k významnému kolaterálnímu průtoku, který se u nemocných v průběhu onemocnění vytvoří, je k vizualizaci nutná úplná cirkulační zástava v hluboké hypotermii. Jedině tak je zajištěna bezkrevnost operačního pole.

SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

Od září 2004 do září 2005 bylo na našem pracovišti po komplexním vyšetření odoperováno 12 nemocných s CTEPH. Charakteristika tohoto souboru je shrnuta v tabulce 1. Koagulační poruchu mělo pět nemocných, u dvou pacientů se jednalo o antifosfolipidový syndrom, jeden měl Leidskou mutaci, jeden mutaci v genu pro MTHFR a jeden deficit S proteinu. Čtyři nemocní měli renální insuficienci a čtyři chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) se středně významnou obstrukcí. Doba od první plicní embolie kolísala od 2 do 8 let.

Operační postup

Od zavedení mimotělního oběhu (MO) nemocné chladíme na cílovou teplotu 17 °C měřenou v močovém měchýři. Endarterektomií provádíme ze samostatných incizí pravé a levé větve plicnice. Začínáme zpravidla na straně pravé, která bývá více postižena. Po podélné tomii pravé větve plicnice je na zadní straně ostře uvolněna správná vrstva k endarterektomii. Ta je postupně odloupávána speciálním disektorem za aktivního velice účinného odsávání. Pro další pokračování endarterektomie do periferie a bezkrevnost operačního pole je nutné zastavit MO. Během zhruba dvacetiminutové

Tab. 1. Charakteristiky souboru nemocných, u nichž byla provedena PEA v období 9/2004 – 9/2005

pacienti	n=12 (7mužů, 5 žen)
věk (roky)	42 (24–59)
NYHA II/III/IV	0/9/2
mPAP (mmHg)	53,8
PVR (dyn x s x cm ⁻⁵)	887,9 (585–1318)
koagulační poruchy	n=5
délka hospitalizace (dny)	n=11

mPAP – střední tlak v plicnici, PVR – plicní vaskulární rezistence

Tab. 2. Peroperační klasifikace chronické tromboembolické plicní hypertenze podle lokalizace obstrukce (2, 12)

Typ	charakteristika
I	centrální trombus a postižení hlavních kmenů
II	segmentární postižení
III	distální postižení, subsegmentální zúžení
IV	periferní postižení plicních arterií

zástavy za kontroly zraku při trvalém odsávání krve z operačního pole provádíme endarterektomií lobárních a segmentárních větví. Suturu pravé větve plicnice již provádíme při obnovené cirkulaci a po reperfuzi následuje endarterektomie strany levé opět v cirkulační zástavě. Po ukončení sutury této větve plicnice obnovujeme oběh a začínáme ohřívát nemocného. V průběhu ohřívání můžeme provést další výkony, pokud jsou u nemocného indikovány (aortokoronární bypass, náhrada chlopně, sutura defektu septa síní apod.).

Trikuspidální insuficience většinou po úspěšné PEA regreduje a plastika trikuspidální chlopně tedy není indikována a neprovádí se. Jamieson (2, 12) navrhl peroperační klasifikaci CTEPH podle lokalizace obstrukce tak, jak ukazuje tabulka 2.

Celková doba hypotermické cirkulační zástavy během operace je v našem souboru průměrně 45 minut. Z tohoto důvodu je nutné i při tak nízké teplotě dokonale ochránit mozek před hypoxickým postižením. Lokálně chladíme hlavu vaky s ledem a do MO během chlazení podáváme Solu-Medrol v dávce 30 mg/kg, Thiopental 20 mg/kg a Epanutin 15 mg/kg. Navíc

Tab. 3. Časné výsledky souboru nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí operovaných v ČR od září 2004 do září 2005

časná mortalita	0
doba cirkulační zástavy (min)	45 (31–73)
délka mimotělního oběhu	334 min
celková délka operace	450 min (7 h 30 min)
délka mechanické ventilace (h)	45,5 (16–212)
komplikace	
reperfuční	n=2
perikardiální	
výpotek	n=5
delirium	n=2
krvácení	n=2

Tab. 4. ECHO parametry u nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí po PEA

	Předoperační	pooperační	P
PAP syst. (mmHg)	91±43	33±25	<0,01
PK diast. (mm)	47±6	31±6	<0,01
LK diast. (mm)	36±6	50±4	<0,001
frakční změna			
plochy PK (%)	24±9	34±11	0,05 (NS)
6MW (m)	296±110,16	428,82±66,98	<0,01

pooperační měření – 1 měsíc po operaci
 PAP syst. – systolický tlak v plicnici, PK– pravá komora, LK – levá komora, 6MW – šestí minutový test chůze

MO zastavíme pouze při de facto nulové metabolické aktivitě mozku, o čemž svědčí nulový záznam bispektrální analýzy EEG a saturace krve odebrané z jugulárního bulbu vyšší než 95 %.

Pro MO používáme oxygenátor MEDOS HILITE 7000LT (Stolberg, Německo). Heparin podáváme v dávce 3 mg/kg s cílovým ACT 480 s (Activated Clotting Time) v popsaném protokolu (13). K lokálnímu chlazení srdce používáme Cooling Jacket (CardoMed, Ontario, Canada).

Pooperační průběh je určován fyziologickými změnami funkce pravého srdce, reperfučními změnami plic, plicní hemodynamikou a výměnou plynů. Rozšířená monitorace hemodynamiky včetně kontinuálního měření srdečního výdeje a saturace O₂ ve smíšené krvi se ukázala jako velmi prospěšná. Nejzávažnější komplikací je perzistující plicní hypertenze z důvodů neadekvátní endarterektomie nebo signifikantní sekundární vaskulopatie a reperfuční edémem endarterektomovaných částí plic (14). Prevencí reperfučního poškození plic je kromě protektivní ventilace také negativní krystaloidní bilance. Reokluzi bráníme časnou antikoagulační léčbou, kterou zahajujeme kontinuálním podáváním Heparinu za 4–8 hodin po operaci. Po odstranění drénů od 5.–6. dne převádíme pacienty na perorální antikoagulační léčbu Warfarinem. Kavální filtr jsme indikovali jen u vysoce rizikových nemocných s koagulační poruchou.

VÝSLEDKY

Mortalita po endarterektomiích plicnice se podle dostupných údajů světové literatury pohybuje od 5 do 24 % (14). Jsou jednoznačně prokázány lepší výsledky s nižší mortalitou i morbiditou

v centrech s většími zkušenostmi a s dobrou mezioborovou spoluprací.

Výsledky shrnuje tabulka 3. Žádný nemocný nezemřel, doba umělé plicní ventilace byla od 17 do 212 hodin. Průměrná délka MO u našich nemocných byla 334 minut. U všech pacientů došlo k signifikantnímu poklesu tlaků v plicnici i PVR a zároveň ke vzestupu srdečního výdeje. (graf 1, 2, 3). Rovněž se snížil stupeň trikuspidální regurgitace a zlepšil se ECHO nález nemocných, jak ukazuje tabulka 4.

U jednoho nemocného jsme současně po provedené endarterektomii ve fázi ohřívání provedli suturu defektu septa síní, TEE pooperačně ukazuje dobrý efekt bez reziduálního zkratu.

Operační léčba nemocných s CTEPH je provázena celou řadou specifických komplikací, které jsme zaznamenali. Pět nemocných mělo významný perikardiální výpotek, který ustoupil u čtyř pacientů po léčbě kortikoidy. U jedné nemocné byla punkce perikardu pro hemoperikard komplikována poraněním pravé komory s tamponádou a šokem a s nutností kardiopulmonální resuscitace a urgentní chirurgické revize. Nemocná je nyní po dvouměsíční intenzivní péči a plastice trachey pro stenózu po tracheostomii v dobrém stavu. U dvou nemocných se rozvinul pooperační reperfuční edém plic, který si u jedné nemocné vyžádal umělou plicní ventilaci (UVP) v délce 212 hodin s agresivním ventilačním režimem včetně pronační polohy. Dva nemocní měli přechodné delirium, které odeznělo do 24 hodin. Dva nemocní měli krvácení z plic, z toho jeden časně 12 hodin po operaci, u druhé pacientky se objevila hemoptýza 6 týdnů po operaci. Obojí jsme řešili konzervativně – v prvním případě postačilo přechodně během UPV zvýšit PEEP (pozitivní tlak na konci výdechu) a snížit dávku heparinu, ve druhém případě bylo nutno dočasně vysadit antikoagulační léčbu.

U jednoho nemocného jsme pro rannou infekci s pístělemi ke klíčkám sternotomie za 2 měsíce po operaci museli klíčky časně odstranit. Nemocní jsou po operaci předáváni zpět do další péče a kontinuálního sledování na indikující pracoviště. Časné výsledky ukazují významné zlepšení subjektivních obtíží, kdy dochází ke zlepšení hodnocení v klasifikaci dle NYHA i zlepšení funkční zdatnosti hodnocené testem šestiminutové chůze (graf 4).

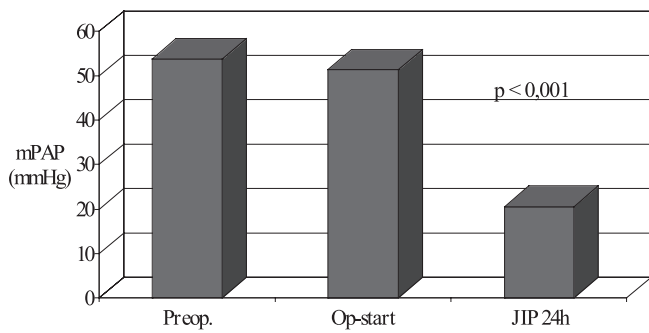
DISKUZE

Léčba nemocných s CTEPH má být zásadně soustředěna do specializovaných center, která mají dostatečné zkušenosti s katetrizačním vyšetřováním a disponují možnostmi farmakologické i nefarmakologické léčby. Pouze tato centra jim mohou poskytnout komplexní péči. Chronická tromboembolická plicní hypertenze představuje jeden z mála typů chronické plicní hypertenze, který lze úspěšně vyléčit chirurgicky. Nemocným, u kterých není chirurgická léčba indikována, můžeme nabídnout v rámci komplexní péče v našem Centru léčbu farmakologickou. Centralizace nemocných s tímto onemocněním je racionální nutností umožňující získat maximum zkušeností s komplikovanou diagnostikou a léčbou tohoto onemocnění (15). Centralizace rovněž umožňuje lepší využití přístrojového vybavení a nejmodernější monitorovací techniky, a tak zefektivňuje tuto náročnou léčbu.

Ze zahraničních zkušeností a odhadů počtu nemocných vhodných k chirurgické léčbě, předpokládáme desítky až stovku nemocných v České republice vhodných k PEA ročně.

ZÁVĚRY

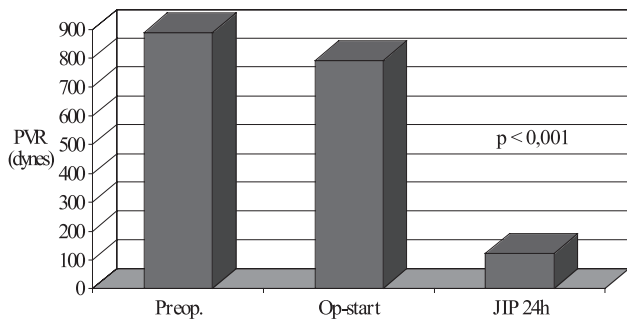
PEA je efektivní a potenciálně kurativní metoda pro pacienty s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí, kteří mají bez této operace velmi špatnou prognózu.



Graf 1. Průměrné hodnoty středního tlaku v plicnici u souboru nemocných operovaných pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi

1. předoperační
2. na začátku operace
3. 24 hodin po operaci na JIP

Rozdíl předoperačního a pooperačního tlaku je statisticky významný.
mPAP – střední tlak v plicnici



Graf 2. Rozdíl hodnot PVR u nemocných před a po PEA

1. předoperační
2. na začátku operace
3. 24 hodin po operaci na JIP

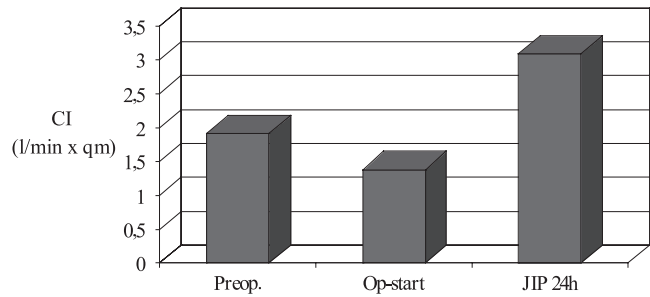
Rozdíl předoperačního a pooperačního tlaku je statisticky významný.
PVR – plicní vaskulární rezistence

Ačkoliv nejsou a asi ani nebudou provedeny kontrolní studie, výsledky PEA jsou velmi přesvědčivé, jak ve zlepšení hemodynamiky a funkce pravé komory, tak hlavně ve zlepšení funkční zdatnosti a zlepšení kvality života. Je prokázán dlouhodobý pokles tlaku v plicnici, významné snížení PVR (16). Srdeční výdej a saturace se normalizují, trikuspidální insuficience se také signifikantně zlepšuje již několik dní po úspěšné operaci.

Dlouhodobé výsledky po endarterektomii jsou dobré, s pětiletým přežíváním 75–80 % a jsou výrazně lepší než při léčbě medikamentózní nebo transplantací plic (11, 17). Navíc 60–65 % předoperačně invalidních nemocných se po PEA vrací do aktivního pracovního života. To je také jeden z důvodů, proč je i z ekonomického hlediska PEA včetně nákladné pooperační péče dlouhodobě výhodnější než jiné alternativy. Racionálním požadavkem a nutností je jednoznačně centralizace těchto nemocných.

Zkratky

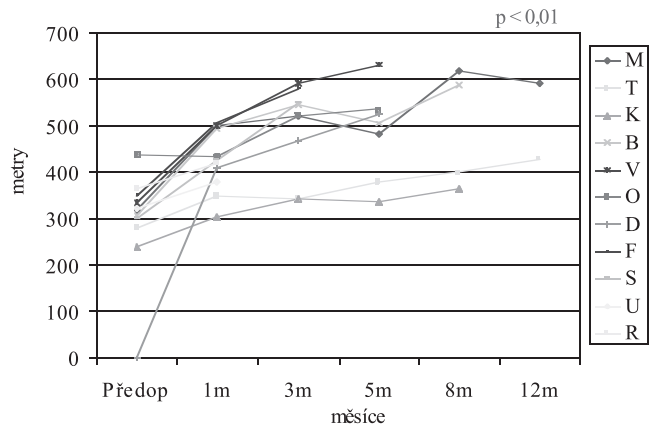
- CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze
- CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
- EEG – elektroencefalograf



Graf 3. Porovnání hodnot srdečního indexu u nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi před a po PEA

1. předoperační
2. na začátku operace
3. 24 hodin po operaci na JIP

Rozdíl předoperačního a pooperačního tlaku je statisticky významný.
CI – srdeční index



Graf 4. Vzdálenosti dosažené při testu šestiminutové chůze (6MWT) u nemocných po PEA

- MO – mimotělní oběh
- PEA – endarterektomie arteria pulmonalis
- PVR – plicní vaskulární rezistence
- TEE – transezofageální echokardiografické vyšetření
- TTE – transtorakální echokardiografické vyšetření
- UVP – umělá plicní ventilace

LITERATURA

1. Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P., Sakakibara, N. et al.: Pulmonary Endarterectomy : Experience and Lesson Learned in 1,500 Cases. Ann. Thorac. Surg., 2003, 76, s. 1457-1464.
2. Moser, K. M., Auger, W. R., Cedulko, P. F.: Chronic major-vecel tromboembolic pulmonary hypertension. Circulation, 1990, 81, s. 1735-1743.
3. Lewczuk, J., Pisyko, P., Jagas, J. et al.: Prognostic factor in medically treatment patiens with chronic pulmonary embolism. Chest, 2001, 119, s. 818-823.
4. Riedel, M., Staněk, V., Widimský, J., Přerovský, I.: Long term follow-up of patients with pulmonary embolism : late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest, 1982, 81, s. 151-158.
5. Pengo, V., Lensing, A., Prins, M. et al.: Incidence of chronic tromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N. Engl. J. Med., 2004, 350, s. 2257-2264.

6. Synder, W. A., Kent D. C., Baisch, B. F.: Successful endarterectomy of chronically occluded pulmonary artery; clinical report and physiologic studies. *J. Thorac. Surg.*, 1964, 45, s. 482.
7. Jamieson, S. W., Kapelanski, D. P.: Pulmonary endarterectomy. *Curr. Probl. Surg.*, 2000, 37, s. 165-252.
8. Mayer, E., Kramm, T., Guth, S. et al.: Pulmonary thromboendarterectomy. *Eur. Respir. Mon.*, 2003, 26, s. 47-61.
9. Klepetko, W., Mayer, E., Sandoval, J. et al.: Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, s. 73S-80S.
10. Fadel, E., Michel, R. P., Eddaqhibi, S. et al.: Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004, 127, s. 1009-1017.
11. Daily, P. O., Dembitsky, W. P., Peterson, K. L., Moser, K. M.: Modification of techniques and early results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987, 93, s. 221-233.
12. Thistlethwaite, P. A., Mo, M., Madani, M. M. et al.: Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2002, 124, s. 1203-1211.
13. Lindner, J., Jansa, P., Kunstýř, J. et al.: Naše první zkušenosti s plicní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi. *Cor Vasa*, 2004, 46, s. 522-555.
14. Fedullo, P. F., Augre, W. R., Kerr, K. M., Rubin, L. J.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, s. 1465-1472.
15. Jansa, P., Lindner, J., Aschermann, M. et al.: Zkušenosti s centralizací nemocných s plicní hypertenzí v České republice. *Slovensko*, 2005, *Lek. Obz.*, 2005, 54, s. 315-321.
16. Mayer, E., Dahm, M., Hake, U. et al.: Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996, 61, s. 1788-1792.
17. Archibald, C. J., Auger, W. R., Fedullo, P. F. et al.: Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1999, 160, s. 523-528.

KNIHY

Motlová, L., Koukolík, F.: SCHIZOFRENIE NEUROBIOLOGIE, KLINICKÝ OBRAZ, TERAPIE

Praha, Galén, 2005, 437 s., první vydání, 155x225 mm, vázané, barevně, cena 690 Kč. ISBN 80-7262-277-3.

Od vydání Libigerovy monografie (Libiger, J.: *Schizofrenie*. Praha, Psychiatrické centrum 1990. 134 s. – „Zprávy“ č. 109.) trvalo 15 let, než se objevila nová původní publikace věnovaná tomuto tématu. Při prvním srovnání obou monografií je patrné, že psychiatrie za tuto dobu dosáhla v dané oblasti značného pokroku. Schizofrenie představuje v psychiatrii jedno ze základních témat a jeho zpracování patří vždy k těm nejobtížnějším úkolům. Čtenáři se nyní dostávají do rukou dílo podávající současné názory na schizofrenii, přičemž pozornost autoři věnují hledisku neurobiologickému, klinickému obrazu a terapii. Autorská dvojice je známa svými odbornými kvalitami. MUDr. Lucie Motlová

je psychiatrickou, věnuje se klinické problematice, mimo jiné například zavádění psychoedukačních programů do praxe. V monografii je autorkou kapitol 1. *Klinický obraz*, 2. *Epidemiologie: výskyt, průběh, prognóza*, podkapitoly 3.2. *Rizikové vlivy zevního prostředí* z kapitoly *Etiologie*, dále pak kapitol 4. *Patogeneze: schizofrenie jako neurovývojová porucha*, 6. *Terapie schizofrenie* a kapitoly 7. *Schizofrenie a společnost*.

Druhým autorem této publikace je významný neuropatolog MUDr. František Koukolík, DrSc., který je spoluautorem stěžejní části monografie, jíž je kapitola 5. *Patofyziologie*. Tato kapitola je úctyhodná svým obsahem i rozsahem (představuje v podstatě celou polovinu počtu textových stran). Snad by mohla být spíše místo »patofyziologie« nazvána »neurobiologií schizofrenie«, aby termín »neurobiologie« použitý jako část podtitulu knihy byl zastoupen častěji i v jejím textu. Možná, že ještě vhodnější pro tuto kapitolu by bylo zvolit termín »psychobiologie«. Věřím však, že autoři uvedeného řešení náležitě zvážili a že za správné je pokládají i recenzenti. F. Koukolík

v publikaci ještě zpracoval podkapitolu 3.1. *Genetické vlivy* (v kapitole o etiologii schizofrenie).

Ačkoli těžiště knihy je v jiných kapitolách, zejména ve zmiňované kapitole 5. *Patofyziologie*, potěší zařazení poslední kapitoly, která je věnovaná širšímu kontextu této duševní poruchy. V souvislosti s výzkumem schizofrenie bych pak očekával uvedení alespoň podkapitoly o zobrazovacích metodách. Ještě v nedávné době bylo této problematice v odborných časopisech věnováno hodně místa. Výběr informací je ale plným právem autorů.

Literární odkazy jsou v přehledu na konci publikace uvedeny zvlášť pro každou kapitolu, a to celkem na 57 stranách!

Knihu lze doporučit všem, kteří se chtějí o schizofrenii opravdu důkladně poučit. Autoři si zaslouží uznání za tak velký kus dobře vykonané práce. Nakladatelství Galén pak patří dík za péči věnovanou přípravě této publikace.

Jiří Beran

PŮVODNÍ PRÁCE

Kouření rodičů a expozice předškolních dětí tabákovému kouři

Dostál M., Milcová A., Binková B., ¹Nožička J., Kotěšovec F., Topinka J., Šrám R. J.

Ústav experimentální medicíny AV ČR a Zdravotní ústav Středočeského kraje, Praha
¹Krajská hygienická stanice Jihočeského kraje, územní pracoviště Prachatice

ABSTRAKT

Východisko. V rámci epidemiologických studií zdravotního stavu předškolních dětí ve věku 3 a 4,5 roku v okresech Teplice a Prachatice jsme sledovali četnost kuřáků v rodinách a expozici dětí tabákovému kouři.

Metody a výsledky. Podle dotazníků vyplněných matkami dětí narozených v letech 1994–1998 kouřilo 35,6 % z 1128 matek a 48,9 % z 1075 jejich manželů/partnerů. S přihlédnutím k spolubydlícím osobám žilo 41,6 % dětí v domácnosti bez kuřáků, 30,1 % dětí v domácnosti s jedním kuřákem, a 24,0 % dětí v domácnosti se dvěma kuřáky. V okrese Teplice bylo mezi matkami i otci více kuřáků než v okrese Prachatice (ženy: 41,1 % vs. 28,5 %, muži: 50,8 % vs. 46,5 %). U 523 párů matka – dítě (věk 4,5 roku) jsme měřili koncentraci kotininu jako hlavního metabolitu nikotinu ve vzorcích moče použitím metody radioimunoassay. Koncentrace přesahující 500 ng/mg kreatininu (mezní hodnota pro detekci aktivního kouření) byla detekována u 199 z 523 matek (38 %). Za průkaz expozice tabákovému kouři dětí považujeme hladinu kotininu vyšší než 20 ng/mg kreatininu, která byla zjištěna u 48,2 % z 523 dětí. Z nich bylo výrazně více mezi dětmi žijícími v okrese Teplice (59,2 % z 287 dětí) než v okrese Prachatice (34,7 % z 236 dětí).

Závěry. Hladiny kotininu v moči dětí byly statisticky významně pozitivně asociovány s kouřením matky i otce, a negativně s docházením dětí do mateřské školky.

Klíčová slova: kotinin, nikotin, kouření, znečištění tabákovým kouřem.

ABSTRACT

Dostál M., Milcová A., Binková B. et al.: Paternal Smoking and Exposure of Pre-school Children to Tobacco Smoke
Background. During studies on the health of children aged 3 or 4.5 years in Teplice and Prachatice districts of the Czech Republic, we focused also on the extent of smoking in the families and exposure of children to environmental tobacco smoke.

Methods and Results. In 1128 questionnaires administered to mothers of children born in 1994–1998, 35.6 % of mothers indicated that they smoked and 48.9% of fathers/partners (N=1075) were smokers. Including other family members, there were 41.6 % families without any smoker, 30.1 % of families with one smoker and 24% families with two smokers (out of 1061 households). Urine samples of 523 pairs of mothers and children (aged 4.5 years) were assayed for cotinine using a RIA radioimmunoassay. Concentration of cotinine was higher than 500 ng cotinine/mg creatinine (the cut-off value for smoking) in 199 of 523 mothers (38 %). Exposure of children to environmental tobacco smoke (cotinine levels over 20ng/mg creatinine) was detected in 48.2 % of 523 children. There were more children with cotinine levels over 20 ng in Teplice (59.2 % of 287 children) than in Prachatice district (34.7 % of 236 children).

Conclusions. Cotinine levels in child's urine were significantly positively associated with maternal cotinine levels as well as with smoking of mother and father, and were lower in children visiting kindergarten.

Key words: cotinine, nicotine, smoking, tobacco smoke pollution.

Do.

Čas. Lék. čes, 2006, 145, pp. 313–318.

V roce 1993 označila Americká agentura pro ochranu životního prostředí (US EPA) pasivní kouření za lidský karcinogen kategorie A (1) a rovněž Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) jednoznačně klasifikovala pasivní kouření jako lidský karcinogen (2). Existující důkazy jsou dále podrobně popsány v doku-

mentech amerického Národního institutu pro životní prostředí a zdraví (NIEHS) (3) i v materiálech Světové zdravotnické organizace (WHO) (4). Za velice závažné jsou považovány i zdravotní dopady pasivního kouření na zdraví dětí, které jsou často pokračováním expozice in utero. Dokumenty výše zmíněných organizací

MUDr. Miroslav Dostál, DrSc.
 142 20 Praha 4, Videňská 1083
 fax: +420 241 062 785, e-mail: dostal@biomed.cas.cz

jsou dostupné na příslušných internetových stránkách, proto se omezíme na stručné shrnutí závěrů zprávy WHO o vlivu tabákové kouře na zdraví dětí (4).

Podle odhadu WHO kouří celosvětově více než miliarda lidí a tabákovému kouři je exponováno více než 700 milionů dětí. Kouření způsobuje ročně úmrtí kolem 4 milionů lidí na kardiovaskulární choroby, karcinom plic a jiných orgánů a chronická plicní onemocnění. Rovněž u dospělých nekuřáků tabákovým kouřem znečištěné vnitřní ovzduší (pomíneme-li zápach a podráždění sliznic) zvyšuje riziko karcinomu plic a ischemické choroby srdeční.

Kouření matek v těhotenství negativně ovlivňuje růst plodu (snížená porodní hmotnost, nitroděložní růstová retardace). Negativní účinky na růst plodu má i pasivní kouření matek (mírně snížená porodní hmotnost). Kouření během těhotenství významně zvyšuje výskyt syndromu náhlého úmrtí kojenců, uvažuje se i o vlivu postnatální expozice tabákovému kouři. Dále kouření matek v těhotenství stejně jako postnatální expozice tabákovému kouři negativně ovlivňují vývoj centrální nervového systému (CNS) dětí, které mají kognitivní a behaviorální problémy s celoživotními důsledky (4).

Expozice dětí tabákovému kouři je příčinou onemocnění dolních cest dýchacích u dětí v prvním roce života (akutní zánět hrtanu a průdušnice, zánět průdušek a průdušinek, zánět plic). Kouření rodičů dále zhoršuje symptomy dětského astmatu a zvyšuje výskyt respiračních syndromů (pískoty, chropoty, dušnost, zahleněnost). Tyto syndromy však pravděpodobně nejsou alergické povahy. Dále není pochyb o tom, že pasivní kouření zvyšuje u dětí výskyt akutních i chronických onemocnění středního ucha. Asociace expozice dětí tabákovému kouři s výskytem dětských nádorů je považována za pravděpodobnou.

I při poměrně nízké expozici tabákovému kouři může tato přispívat k poškození na molekulární a genetické úrovni a může docházet k interakcím expozice tabákovému kouři a dalších polutantů ovzduší včetně polycyklických aromatických uhlovodíků (PAU). To je založeno na nálezů signifikantně vyšších úrovní PAU-albumin a 4-aminobiphenyl-hemoglobin aduktů u exponovaných dětí (5). Perera et al. (6) referovali o synergických interakcích prenatálních účinků (snížená porodní hmotnost a obvod hlavičky novorozenců) kombinované expozice benzo(a)pyrenu (stanovené měření B(a)P-DNA aduktů) a tabákovému kouři (stanovené plazmatickými hladinami kotininu). Z těchto skutečností plyne, že zjišťování jak aktivního kouření, tak pasivní expozice tabákovému kouři, by mělo být součástí každé studie vlivu ovzduší na zdravotní stav populace. Je rovněž pravděpodobné, že tabákový kouř je konstantní složkou ovzduší center větších měst (7).

V této publikaci uvádíme údaje o frekvenci kuřáků v rodinách dětí předškolního věku v okrese Teplice a Prachatice a o úrovni expozice dětí tabákovému kouři detekované koncentrací kotininu v moči.

SOUBOR DĚTÍ A POUŽITÉ METODY

V letech 1994–1998 byla získávána data za účelem sledování účinků znečištění ovzduší a životního stylu na výsledky těhotenství v okresech Teplice (vysoký stupeň znečištění ovzduší) a Prachatice (kontrolní okres s nižší úrovní znečištění ovzduší). Byly analyzovány základní údaje o všech porodech a u části porodů byla při porodu odebrána žilní krev matek, pupečnická krev a vzorek placenty pro vyšetření některých biomarkerů. U zhruba 60 % odebraných vzorků krve byly vyšetřeny základní biomarkery imunitního systému, tj. hladiny imunoglobulinů a zastoupení hlavních podtypů lymfocytů v mateřské periferní žilní krvi a v pupečnickové krvi (8).

U takto vyšetřených dětí byl sledován postnatální růst a nemocnost od narození do věku 3 let (dětí narozené 1994–1996, úkol Imunita a zdraví dětí, Program Teplice II, MZP ČR, Projekt VaV 340/1/1997) a do věku 4,5 roku (dětí narozené 1997–1998, projekt Early Childhood Effects of Air Pollution

Health Effects Institute, Boston, MA, USA). Děti narozené v letech 1997–1998 (a jejich matky) byly požádány o poskytnutí vzorku moči pro stanovení kotininu za účelem objektivizace dotazníkových údajů o kouření matek a stanovení expozice dětí tabákovému kouři. Od rodin dětí vyšetřených v letech 1994–1996 se podařilo získat dotazníky od 452 matek. Pro děti narozené 1997–1998 bylo použito 685 kompletních dotazníků. Vyšetření vzorků moči od matky a dítěte a dotazníkový údaj o kouření matky jsou k dispozici od 523 rodin.

Stanovení kotininu

Matky byly požádány pediatrickou sestrou dítě ošetřujícího pediatra o poskytnutí vzorku své moči a moči dítěte a o zaznamenání dne a denní doby odběru moči do dotazníku.

Sestry byly instruovány, aby neupozorňovaly matky, že vyšetření moči má verifikovat jejich odpověď na dotazníkovou otázku ohledně kouření. Vzorky byly zamrazeny v dětském středisku (-18 °C) a posléze transportovány do laboratoře v Praze, kde byly uchovávány při -80 °C až do analýzy. Kotinin byl stanoven radioimunologickou metodou použitím komerčního kitu (9). Detekce kotininu je založena na kompetici mezi radioaktivně značeným a nezačteným kotininem a jejich vazbě se specifickými protilátkami. Výsledná aktivita komplexu kotinin–protilátka je měřena na scintilačním počítači. Vyšetření každého vzorku bylo provedeno v duplikátu a použita průměrná hodnota. Koncentrace kotininu je přepočtena na obsah kreatininu a vyjádřena v nanogramech na miligram kreatininu. Kreatinin byl stanoven spektrofotometrickou hodnotou využívající Jaffeho reakce, kdy kreatinin vytváří s kyselinou pikrovou v alkalickém prostředí barevný komplex, jehož intenzita je přímo úměrná koncentraci kreatininu (10).

Statistika

Ke statistickému popisu a hodnocení výsledků byl použit software STATA 5.

VÝSLEDKY

Podle údajů v mateřských dotaznících vyplněných v letech 1997–2002 (tab. 1) kouřilo 35,6 % matek (N=1128) a 48,9 % otců/partnerů (N=1075). Frekvence kouření matek je statisticky významně vyšší v okrese Teplice než v okrese Prachatice (41,1 % a 28,5 %, P<0,001) a podobně je statisticky významný i rozdíl mezi frekvencí kouření otců/partnerů (50,8 % a 46,5 %, P<0,001). Počty domácností s jedním, dvěma a více kuřáky jsou uvedeny v tabulce 2. Celkem v 41,6 % domácností nikdo nekuřil, ve 30,1 % domácností kouřila jedna osoba, dva kuřáci byli ve 24,5 % a tři kuřáci v 2,8 % domácností. V okrese Prachatice nikdo nekuřil v 46,9 % domácností, v okrese Teplice nebyl žádný kuřák v 37,7 % domácností. Proporce domácností s jedním kuřákem byla v obou okresech prakticky stejná, domácností se dvěma kuřáky bylo více v okrese Teplice.

Koncentrace kotininu v moči matek podle odpovědi na otázku, zda kouří či nikoliv, jsou znázorněny na obrázku 1. Za hraniční hodnotu považujeme (na základě zkušeností naší laboratoře) koncentraci 500 ng/mg kreatininu. Celkem 26 matek, které v dotazníku uvedly, že nekuří, mělo hladinu kotininu vyšší než 500 ng. Současně však 8 matek, které v dotazníku uvedly že kouří, mělo hladinu kotininu nižší než 500 ng/mg. Proporce kuřáček podle kotininu (tab. 3) v souboru 523 matek (38 %) přibližně odpovídá proporcí kuřáček z celého souboru 1128 matek (35,6 %). Vyšetření kotininu ukázalo podobný rozdíl ve frekvenci matek–kuřáček mezi okresy Teplice (42,9 %) a Prachatice (32,2 %) jako byl podle dotazníků.

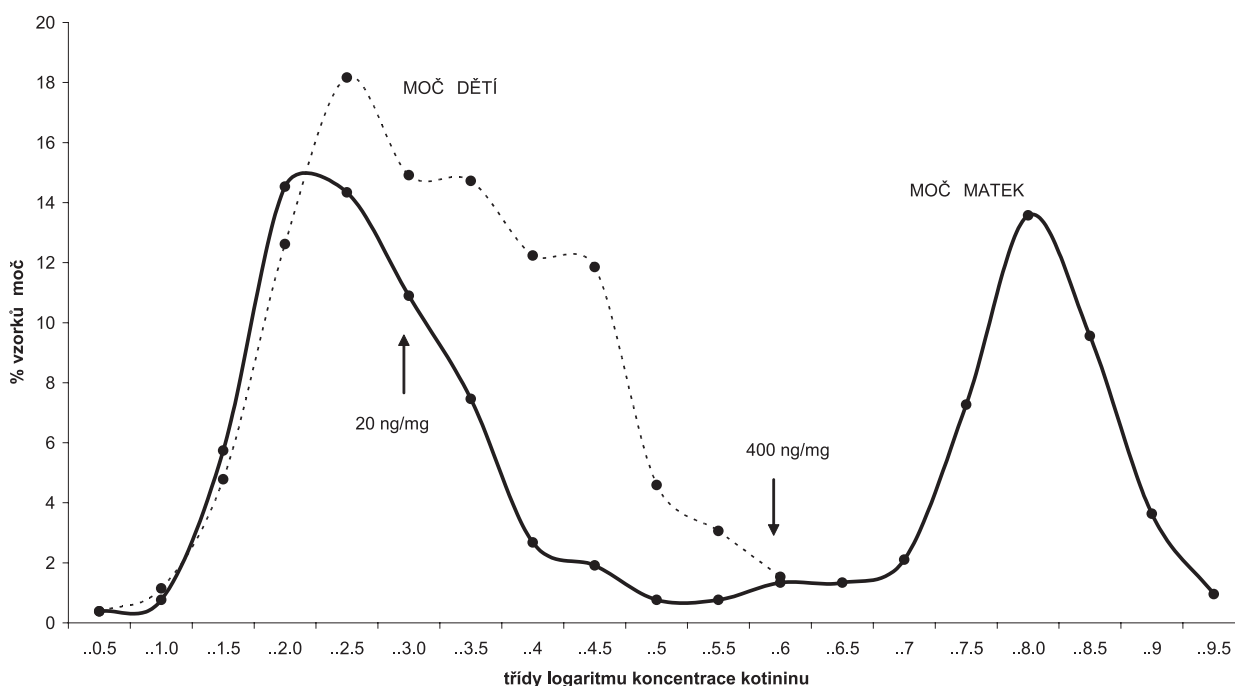
Hladiny kotininu v dětské moči našeho souboru nepřesahují hodnotu 400 ng/mg kreatininu (obr. 1). Na základě tvaru distribuce nízkých hodnot kotininu (asymetrie pravé části) (obr. 1 a 2) jsem zvolili za kritérium významné expozice tabákovému kouři hladiny kotininu vyšší než 20 ng/mg kreatininu. Tak vysoké hladiny byly nalezeny u 31,6 % dětí matek, které v dotazníku uvedly, že nekuří

Tab. 1. Kouření rodičů podle údajů uvedených matkami do dotazníků

kouří	Teplice		Prachatice		celkem	
	četnost	procento	četnost	procento	četnost	procento
matka	N=643		N=485		N=1128	
ANO	264	41,1	138	28,5	402	35,6
NE	379	58,9	347	71,5	726	64,4
otec	N=602		N=473		N=1075	
ANO	306	50,8	220	46,5	526	48,9
NE	296	49,2	253	53,5	549	51,1

Tab. 2. Domácnosti (byty) podle počtu kuřáků podle údajů uvedených matkami do dotazníků

Počet kuřáků	Teplice (600)		Prachatice (461)		celkem (1061)	
	četnost	procento	četnost	procento	četnost	procento
0	226	37,7	215	46,9	441	41,6
1	181	30,2	138	29,9	319	30,1
2	162	27,0	98	21,3	260	24,5
3	24	4,0	6	1,3	30	2,8
4	5	0,8	3	0,7	8	0,8
5	2	0,3	1	0,2	3	0,3



Obr. 1. Distribuce koncentrací kotininu ve vzorcích moči matek a dětí (N=523)
Koncentrace je udána jako přirozený logaritmus ng kotininu/mg kreatininu.

a u 78,8 % dětí matek, které přiznaly, že kouří. Distribuce hodnot jsou uvedeny na obrázku 2. Při použití této hraniční hodnoty pro porovnání expozice tabákovému kouří dětí žijících v okrese Teplice a Prachatice je rozdíl mezi okresy velmi výrazný – vyšší než hraniční koncentrace byly zjištěny u 59,2 % dětí okresu Teplice a 34,7 % dětí okresu Prachatice (tab. 3).

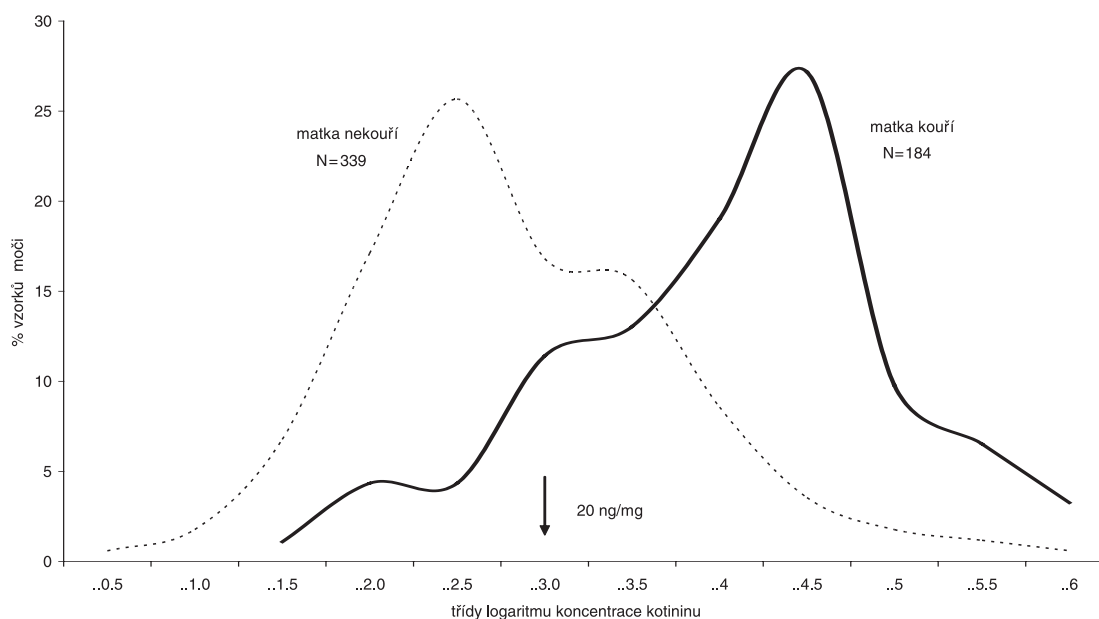
V dotaznících jsme měli k dispozici údaje i o dalších faktorech, které by mohly ovlivnit hladinu kotininu v moči dětí. Pro účely bivariátní analýzy jsme soubor rozdělili na děti s koncentrací kotininu nižší a vyšší než 20 ng/mg kreatininu. Stratifikace

matek podle jejich kouření, kouření otců/partnerů či dalších osob žijících v domácnosti, docházení dětí do mateřské školky, zaměstnání matky a okresu bydliště je uvedena v tabulce 4, významně se uplatňující faktory v tabulce 5. V obou souborech byly pozorovány nižší hodnoty kotininu u dětí vyšetřených v roce 2002 než v roce 2001, u dětí chodících do mateřské školky, dále vyšší hodnoty u dětí matek či otců kteří kouří a pozitivní korelace mezi koncentrací kotininu v moči dětí a matek. Vliv ročního období, ve kterém byla moč odebrána, se lišil dle rozmezí hodnot koncentrace kotininu: Na podzim byly pozorovány

Tab. 3. Kouření a pasivní expozice tabákovému kouři podle koncentrace kotininu v moči (ng/mg kreatininu)

kotinin	Teplice		Prachatice		celkem	
	četnost	procento	četnost	procento	četnost	procento
	N=287		N=236		N=523	
matky						
<500 ng	164	57,1	160	67,8	324	62,0
>500 ng	123	42,9	76	32,2	199	38,0
děti						
<20 ng	117	40,8	154	65,3	271	51,8
>20 ng	170	59,2	82	34,7	252	48,2

Distribuce hladin kotininu v moči dětí (ng/mg kreatininu)



Obr. 2. Distribuce koncentrací kotininu ve vzorcích moči dětí matek, které kouří a které nekouří (N=523). Koncentrace je udána jako přirozený logaritmus ng kotininu/mg kreatininu.

Tab. 4. Faktory ovlivňující míru expozice dětí tabákovému kouři

Matka	otec kouří		jiná osoba kouří		dítě m. školka		matka zaměstná		okres bydliště	
	ANO	NE	ANO	NE	ANO	NE	ANO	NE	TE	PR
kouří ano										
počet	226	112	190	103	67	272	163	176	173	166
procento	43,7	21,7	42,6	23,1	12,8	52,0	31,2	33,7	33,1	31,7
ne										
počet	52	127	38	115	52	132	98	86	114	70
procento	10,1	24,6	8,5	25,8	9,9	25,2	18,7	16,4	21,8	13,4
celkem										
počet	278	239	228	218	119	404	261	262	287	236

TE – Teplice, PR – Prachatice (N=523), kouření matek, otců (N=517), jiných dospělých ve společné domácnosti (N=446), matka chodí do zaměstnání (N=523), dítě chodí do mateřské školky (N=523), stratifikované podle kouření matek

nižší hodnoty než na jaře u dětí s nízkou koncentrací kotininu, ale v souboru s vysokou koncentrací kotininu měl korelační koeficient opačnou hodnotu. Žádný vliv na hladinu kotininu v moči dětí neměl den v týdnu ani denní hodina odběru vzorku moči, ani okres bydliště, ani to, zda v bytě kouří jiná dospělá osoba než

matka nebo otec. U dětí s koncentrací kotininu >20 ng byla hladina kotininu statisticky významně vyšší u dětí matek romského původu a statisticky významně nižší u dětí matek chodících do zaměstnání.

Tab. 5. Spearmanova pořadová korelace koncentrace kotininu v moči a faktorů charakterizujících expozici dětí tabákovému kouří

Skupina	proměnná	N	koeficient	P
A ≤20 ng	roční období (jaro vs podzim)	270	-0,2808	<0,001
	rok studie (2001 vs 2002)	271	-0,3510	<0,001
	dítě chodí do školky	271	-0,1797	<0,01
	koncentrace kotininu v moči matky	271	0,4375	<0,001
	matka kouří (dotazník)	271	0,2109	<0,001
B >20 ng	otec kouří (dotazník)	269	0,2189	<0,001
	roční období (jaro vs podzim)	250	0,1330	<0,05
	rok studie (2001 vs 2002)	252	-0,2269	<0,001
	dítě chodí do školky	252	-0,2696	<0,001
	koncentrace kotininu v moči matky	252	0,5209	<0,001
	matka kouří (dotazník)	252	0,3885	<0,001
	otec kouří (dotazník)	248	0,2321	<0,001
	porodní hmotnost	248	-0,3392	<0,001
	zaměstnání matky	252	-0,2655	<0,001
	etnika	247	0,2442	<0,001

Skupina A zahrnuje vzorky s koncentrací do 20 ng, skupina B vzorky s koncentrací nad 20 ng. Uvedeny jsou pouze statisticky významné korelace.

DISKUZE

Zatímco u matek byla proporce kuřáček v rodinách dětí narozených 1994–1996 téměř totožná s frekvencí kuřáček v rodinách dětí narozených 1997–1998, procento kouřících otců u rodin dětí narozených 1997–1998 bylo o 5,5 % nižší než u souboru předchozího (data neuvedena). Nižší frekvence kouření otců v druhé části studie (1997–1998) byla výraznější v okrese Prachatice. Na rozdíl mezi počtem kuřáček v okrese Prachatice a Teplice se podíl i romská populace v okrese Teplice. Z 277 sledovaných rodin žijících v okrese Teplice, o kterých jsme měli k dispozici údaj o etnické příslušnosti, bylo 35 rodin romských. V dotazníku udalo 12 matek, že nekouří. Bez ohledu na verifikaci tohoto údaje vyšetřením kotininu v moči je poměr kuřáček k nekuřáčkám u romských matek opačný než v celém vyšetřovaném souboru.

Ze všech dostupných biomarkerů expozice tabákovému kouří je kotinin nejvíce specifický a nejcitlivější. Je to první metabolit nikotinu a odráží akutní (nikoliv chronickou) expozici. Lze jej měřit v plazmě, moči, slinách a ve vlasech. Průměrný biologický poločas kotininu v moči u dospělých kuřáků je udáván mezi 16,5 až 19 hodinami (11). Je diskutováno, zda je či není delší u nekuřáků (12, 13). Leong se spolupracovníky (14) stanovili mediány poločasu hladin kotininu v moči kojenců 28,3 h (rozsah 6,3–258,5 hodin) a 27,1 hodin (rozsah 9,7–99,4 h) u starších dětí. Při současné „pokusné“ dvouhodinové expozici tabákovému kouří dospělých a dětí stoupala koncentrace kotininu v moči rychle k maximu (medián 6 hodin po ukončení expozice), následovalo plateau po 12 hodin a poté koncentrace klesala. Průměrný poločas byl 19 hodin bez rozdílu mezi dospělými a dětmi. Maximální hodnota však byla téměř dvakrát vyšší u dětí než u dospělých (15).

Za hraniční hodnotu pasivní a aktivní expozice dospělých považujeme 500 ng/mg kreatininu. Mezi koncentrací kotininu v moči kuřáček existují značné rozdíly, které jsou vysvětlitelné i počtem kouřených cigaret, který jsme nezjišťovali. U matek, které kouří, byly hladiny kotininu vyšší u vzorků odebraných v neděli či v pondělí než v ostatních dnech v týdnu (N=197, korelační koeficient = 0,2384, P=0,0007), denní hodina odběru moči neměla na koncentraci kotininu vliv. Celkem 26 matek, které v dotazníku uvedly, že nekouří, mělo hladinu kotininu vyšší než 500 ng. Kromě nepravdivé odpovědi matek v dotazníku existuje několik dalších možných vysvětlení diskrepance mezi dotazníkovým údajem a hladinou kotininu (např. záměna vzorků moče).

Hraniční hodnota kotininu pro určení pasivní expozice dětí tabákovému kouří závisí i na citlivosti metody. V jiných studiích byly použity hodnoty 10 ng (16), i 6 ng (17). Avšak ani hodnota 30 ng (18) při opakovaných vyšetřeních jednoznačně neklasifikovala 3 děti, které byly doma prokazatelně exponovány tabákovému kouří. Ve studii u dětí s koncentrací kotininu pod 20 ng/mg kreatininu pouze ve 180 rodinách – z 271 rodin, tj. v 66 % – nekouří ani matka ani otec. Snížíme-li hraniční hodnotu koncentrace kotininu na 10 ng/mg kreatininu, zvýší se zastoupení rodin, kde nekouří ani matka ani otec, pouze na 72 %. Odkud je kotinin v moči dětí z rodin, kde se nekouří? Významným zdrojem nikotinu a kotininu je kojení matek, které kouří (19, 20), což se naší studie ovšem netýká. U starších dětí to může být nikotin obsažený v potravinách (rajská jablčka, brambory, černý čaj (21, 22)). Dalším zdrojem je expozice dětí mimo domov (23), nejčastěji v domácnostech babiček a dědečků (24) a nikotin přítomný v městské atmosféře (7). Z dalších faktorů ovlivňujících u dětí (do stáří 14 let) hladiny kotininu jsou uváděny: kouření rodičů mimo byt či v nepřítomnosti dětí, počet vykouřených cigaret denně, věk dítěte (s věkem hladina kotininu klesá), pohlaví (chlapci mají menší koncentrace než dívky), den v týdnu (pondělí nejnižší pak vzestup), velikost bytu (ve větším bytě menší expozice) a vzdělání rodičů (expozice klesá s délkou vzdělání v rocích) (25), dále velikost rodiny, etnika a rozdíly geografické (26), roční období (nižší hladiny kotininu v létě (20)). Většina studií se shoduje v tom, že z osob kouřících v bytě má největší vliv na expozici dětí matka (viz např. 27). Existují rovněž výrazné interindividuální rozdíly v kinetice odbourávání nikotinu. S přihlédnutím k výše uvedeným i dalším okolnostem se věří, že hladiny kotininu lze použít pouze jako přibližný odhad individuální zátěže nikotinem, ale že ve velkých skupinách je lze považovat za poměrně přesný ukazatel jejich průměrné expozice (21).

V naší studii je vyšší procento dětí s hladinou kotininu nad 20 ng v okrese Teplice než v okrese Prachatice vysvětlitelné rozdílem mezi počtem rodin, kde dospělí kouří, a mezi dalšími faktory, které mohou ovlivňovat expozici (viz výše). Hladina kotininu je nižší u dětí chodících do mateřské školky, a u dětí, jejichž matky jsou zaměstnané (negativní korelace s hladinou kotininu v moči). Romské děti mají vyšší hladiny kotininu. Statisticky vysoce významné je hladina kotininu ovlivněna kouřením matky a otce. U dětí s nízkou hladinou kotininu není statisticky významná asociace kotininu s docházením matky do zaměstnání. Na rozdíl od publikovaných

studii jsme nepozorovali žádný rozdíl mezi chlapci a děvčaty, ani vliv dne v týdnu či denní hodiny sběru vzorků. Etnické rozdíly v naší studii byly pozorovány jak ve frekvenci kouření matek (viz výše), tak v podílu romských dětí s nižší a vyšší hladinou kotininu v moči. Z 35 romských dětí mělo 32 dětí hladinu kotininu v moči vyšší než 20 ng/mg.

Snížení porodní hmotnosti dětí matek kouřících v těhotenství je prokázáným negativním účinkem kouření (data pro českou populaci viz např. 28–30). V naší studii měly děti exponované tabákovému kouři (ve věku 4,5 roku) při narození statisticky významně nižší porodní hmotnost než děti s hladinami kotininu nižšími než 20 ng/mg. Matky těchto dětí bezpochyby kouřily i v těhotenství.

ZÁVĚR

Závěrem chceme zdůraznit, že z vyšetřeného vzorku 523 dětí bylo exponováno tabákovému kouři 48 % dětí. Hladiny metabolitu nikotinu v moči dětí byly statisticky významně pozitivně asociovány s kouřením rodičů. Všechny děti žijící v domácnostech s dospělými osobami, které kouří, jsou v menší či větší míře exponovány tabákovému kouři po celou dobu života v takové domácnosti. Mimo domov jsou děti exponovány tabákovému kouři při návštěvě míst, kde se kouří, a je pravděpodobné, že v centru větších měst se tabákový kouř vyskytuje v ovzduší.

Zkratky

- CNS – centrální nervový systém
- IARC – Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
- NIEHS – Národní institut pro životní prostředí a zdraví
- PAU – polycyklické aromatické uhlovodíky
- US EPA – Americká agentura pro ochranu životního prostředí
- WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

LITERATURA

1. EPA Designates Smoking a „Class 1“ or Known Human Carcinogen. <http://www.epa.gov/history/smoke/01.htm>
2. Involuntary Smoking (Group 1). <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol83/02/involuntary.html>
3. Tobacco Related Exposures. <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s176toba.pdf>
4. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. <http://ash.org/who/ets/rpt.html>
5. **Tang, D., Warburton, D., Tannenbaum, S. R. et al.:** Molecular and genetic damage from environmental tobacco smoke in young children. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1999, 8, s. 427-431.
6. **Perera, F. P., Rauh, V., Whyat, R. M. et al.:** Molecular evidence of an interaction between prenatal environmental exposure and birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect.*, 2004, 112, s. 626-630.
7. **Weaver, V. M., Davoli, C. T., Murphy, S. H. et al.:** Environmental tobacco smoke exposure in inner-city children. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1996, 5, s. 135-137.
8. **Hertz-Picciotto, I., Dostál, M., Dejmek, J. et al.:** Air pollution and distributions of lymphocyte immunophenotypes in cord and maternal blood at delivery. *Epidemiology*, 2002, 13, s. 172-183.
9. **Van Vunakis, H., Gijka, H. B., Langone, J. J.:** Radioimmunoassay for nicotine and cotinine. *IARC Sci. Publ.*, 1993, 109, s. 293-299.
10. **Mazzachi, B. C., Peake, M. J., Ehrhardt, V.:** Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffe creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. *Clin. Lab.*, 2000, 46, s. 53-55.
11. **Jarvis, D., Russell, M. A., Benowitz, N., Feyerabend, C.:** Elimination of cotinine from body fluids: Implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. *Am. J. Public Health*, 1988, 78, s. 696-698.

12. **Haley, N. J., Sepkovic, D. W., Hoffmann, D.:** Elimination of cotinine from body fluids: disposition in smokers and nonsmokers. *Am. J. Public Health*, 1989, 79, s. 1046-1048.
13. **Benowitz, N. L., Jacob, P., III.:** Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and nonsmokers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993, 53, s. 316-323.
14. **Leong, J. W., Dore, N. D., Shelley, K.:** The elimination half-life of urinary cotinine in children of tobacco-smoking mothers. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 1998, 11, s. 287-290.
15. **Willers, S., Skarping, G., Dalene, M., Skerfving, S.:** Urinary cotinine in children and adults during and after semiexperimental exposure to environmental tobacco smoke. *Arch. Environ. Health*, 1995, 50, s. 130-138.
16. **Bakoula, C. G., Kafritsa, Y. J., Kavadias, G. D. et al.:** Objective passive-smoking indicators and respiratory morbidity in young children. *Lancet*, 1995, 346, s. 280-281.
17. **Barbier, C., Houdret, N., Vittrant, C. et al.:** Study of passive smoking measured by urinary cotinine in maternal and child protective health centers in North-Pas-de-Calais. *Arch. Pediatr.*, 2000, 7, s. 719-724.
18. **Henderson, F. W., Reid, H. F., Morris, R. et al.:** Home air nicotine levels and urinary cotinine excretion in preschool children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 140, s. 197-201.
19. **Schulte-Hobein, B., Schwartz-Bickenbach, D., Abt, S. et al.:** Cigarette smoke exposure and development of infants throughout the first year of life: influence of passive smoking and nursing on cotinine levels in breast milk and infant's urine. *Acta Paediatr.*, 1992, 81, s. 550-557.
20. **Chilmonczyk, B. A., Knight, G. J., Palomaki, G. E. et al.:** Environmental tobacco smoke exposure during infancy. *Am. J. Public Health*, 1990, 80, s.1205-1208.
21. **Benowitz, N. L.:** Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect.*, 1999, 107 (Suppl. 2), s. 349-355.
22. **Davis, R. A., Stiles, M. F., deBethizy, J. D., Reynolds, J. H.:** Dietary nicotine: a source of urinary cotinine. *Food Chem. Toxicol.*, 1991, 29, s. 821-827.
23. **Cook, D. G., Whincup, P. H., Jarvis, M. J. et al.:** Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5-7 years: individual, family, and community factors. *BMJ*, 1994, 308, s. 384-389.
24. **Hopper, J. A., Craig, K. A.:** Environmental tobacco smoke exposure among urban children. *Pediatrics*, 2000, 106, s. E47.
25. **Bakoula, C. G., Kafritsa, Y. J., Kavadias, G. D. et al.:** Factors modifying exposure to environmental tobacco smoke in children (Athens, Greece). *Cancer Causes Control*, 1997, 8, s. 73-76.
26. **Mannino, D. M., Siegel, M., Husten, C. et al.:** Environmental tobacco smoke exposure and health effects in children: results from the 1991 National Health Interview Survey. *Tob. Control*, 1996, 5, s. 13-18.
27. **Bono, R., Russo, R., Arossa, W. et al.:** Involuntary exposure to tobacco smoke in adolescents: urinary cotinine and environmental factors. *Arch. Environ. Health*, 1996, 51, s. 127-131.
28. **Dejmek, J., Solanský, I., Podražilová, K., Šram, R. J.:** The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ. Health Perspect.*, 2002, 110, s. 601-606.
29. **Kukla, L., Hrubá, D., Tyrlík, M.:** Průběh těhotenství a vývoj plodu u kouřících a nekouřících žen. *Čes. Gynekol.*, 1999, 64, s. 271-274.
30. **Kukla, L., Hrubá, D., Tyrlík, M.:** Smoking and damages of reproduction: evidence of ELSPAC. *Cent. Eur. J. Public Health*, 2001, 9, s. 59-63.

Autoři děkují za spolupráci lékařkám, lékařům a sestřám dětských ordinací obou okresů.

Studie byla provedena s finanční podporou Ministerstva životního prostředí ČR (grant VaV – 1C/6/504) a Akademie věd ČR (grant AV0Y50390512).

KOMENTÁŘ

K článku autorů Dostál M., Milcová A., Binková B., Nožička J., Kotěšovec F., Topinka J. a Šrám R. J. „Kouření rodičů a expozice předškolních dětí tabákovému kouři“

S potěšením jsem si přečetla fundovaně napsaný článek o precizně vedeném sledování velkého vzorku naší populace. Výsledky včetně vztahu k roční době (v létě jsme více venku) jasně ukazují na problém expozice velkého počtu našich dětí pasivnímu kouření. To, že je tabákový kouř hlavním zdrojem znečištění vnitřních prostor tam, kde se kouří, byl i důvod, proč se tabákový průmysl začal angažovat v problematice „indoor air“, zaplatil založení, tisk časopisů a provoz několika odborných společností s tímto zaměřením a platil zejména odborníky, kteří význam pasivního kouření zpochybňovali: U autorů takových prací najdeme podle analýz tabákových dokumentů doklad o platbě od tabákového průmyslu, ale u nikoho z těch, kdo psali o jasném vlivu pasivního kouření na zdraví (1–4). Interní dokumenty tabákového průmyslu, které o tom svědčí, najdeme na www.tobaccodocuments.org. Výrobci cigaret je byli nuceni zveřejnit po podpisu Master Settlement (1998, USA) a orientaci v desítkách milionů stránek nám může usnadnit například manuál vypracovaný skupinou Global Change and Health při London School of Hygiene and Tropical Medicine (5). Můžeme tam najít i důkazy o tom, že tabákový průmysl investoval také do toho, aby nebyly zveřejněny citované studie EPA ani IARC, rádo- vě v milionech dolarů.

Jako platformu pro své konzultanty vytvořil tabákový průmysl Indoor Air International (IAI): „*Naši konzultanti vytvořili jedinou učeo- nou společnost na světě, zabývající se kvalitou indoor air... Bude mít také vlastní odborný časopis (Indoor Air International Journal) ... Společnost bude sponzorovat meetingy a konference... a tak bude nezávislým a akceptovaným zdrojem idejí a výzkumu kvality indoor air pro veřejnost i vědeckou komunitu.*“ (6).

Nikotin, resp. jeho metabolit kotinin je skutečně jediným kvalitním a specifickým markerem expozice pasivnímu i aktivnímu kouření. Kotinin je ale skutečně jen markerem – ukazuje pravděpodobnou expozici tisícům dalších chemikálií, které jsou pro lidské zdraví nebez- pečné. Právě pasivní kouření je také současným hlavním tématem kontroly tabáku v EU. Nekuřácké veřejné prostory plánuje EU zhruba do 4 let a důvody jsou více než jasné: Kouř je jasný kancerogen a k poškození zdraví stačí skutečně jen malá dávka, dokonce podle něk- terých parametrů je kardiovaskulární riziko pasivního kouření téměř srovnatelné s aktivním (7).

Nekuřácké veřejné prostory by znamenaly pokles prodeje cigaret asi o 10 %. Jejich výrobci (u nás řádově stovky lidí, přičemž čistý zisk např. jen Philip Morris je srovnatelný se Škodovkou, která má kolem 25 000 zaměstnanců) by ale byli jedinými, kdo by prodělal. Všichni ostatní získají – nehledě na zdraví (8). V roce 1993 uvádí Philip Morris (9): „*Finanční dopad zákazu kouření by byl obrovský. Vykouří-li jeden kuřák denně o 3 až 5 cigaret méně, znamenalo by to pokles ročního zisku výrobců o více než miliardu dolarů.*“ Nedatovaný doku- ment Tobacco Institute dospívá k podobným závěrům (10): „*Při dolaru na balíček, i malé omezení kouření by stálo průmysl 233 milionů dolarů ročně.*“

Jakékoli finanční spojení s tabákovým průmyslem, i nepřímé, proto zakazuje i Etický kodex kontroly tabáku pro profesní organizace lékařů a dalších zdravotníků, který přijala v roce 2004 WHO. V České republice jej podpořilo i všech 7 lékařských fakult (celý text kode- xu např. na www.cls.cz – viz Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku).

V nekuřáckých restauracích nejen klesne znečištění vzduchu řádově o 90 %, ale také více vydělají – jako zatím ve všech zemích a měs- tech, kde takový zákon platí. V České republice nekouří tři čtvrtiny dospělých, navíc většinou lidí s vyšším vzděláním a postavením, tedy těch, co mají víc peněz na útratu v restauraci. I když jistě nějaký kuřák do své hospůdky chodit přestane, jsou za něj nachystaní tři jiní, kte- ří tam nechodí dnes právě proto, že se tam kouří.

Například v New Yorku první rok po zavedení nekuřáckých restaurací odevzdali jejich provozovatelé jen na Manhattanu o 12 % vyšší daň než předchozí rok, vzniklo tam 10 000 nových pracovních míst v restauracích (<http://www.smokefree.org>). Také u nás kouření per- sonálu restaurací vadí: Medikům, kteří se ptali v pražských restauracích, to příznalo 60 % z nich, ovšem zároveň s tím, že se to bojí říci svému šéfovi.

Nefunguje ani ventilace – kdyby se vzduch měl opravdu vyčistit, muselo by proudění vzduchu mít rychlost uragánu a v restauraci by asi nikdo neseděl ... Jak vyplývá z dokumentů tabákového průmyslu, mnoho let to dobře vědí, přesto doporučují ventilaci nebo například v průvodci pro restaurace a hotely „Možnost volby“ oddělit kuřáckou a nekuřáckou část květinami: „... využití přenosných květináčů s kvě- tinami, dělicích stěn, velkých květinových aranžmá ... mezi prostorami. Bylo zjištěno, že pokud lidé, kteří nekouří, nevidí kouř, jsou jím méně obtěžováni.“ (Možnost volby jako služba zákazníkům, Národní federace hotelů a restaurací ČR ve spolupráci s Tabák a.s., nedato- váno, 16 stran, s. 10). Připomíná to plakát o pasivním kouření z Islandu: U rohu bazénu s cedulkou „močící koutek“ močí muž do vody. Kousek od něj plave poněkud vyděšený plavec, ovšem pod cedulkou „prostor bez moči“.

Aktuální legislativu týkající se tabáku najdeme například na webové stránce České koalice proti tabáku www.dokurte.cz.

V 17 státech USA je kouření zakázáno v domácnostech, kde žije dítě, a má-li dítě do nějaké domácnosti přijít, nesmí se tam kouřit 48 hodin předtím (www.ash.org). S tím koresponduje i práce, která porovnávala znečištění vzduchu kouřem cigaret a dieslmotorem v uzavře-

MUDr. Eva Králíková, CSc.
Pracovní skupina pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku při ČLS JEP
Ústav hygieny a epidemiologie I. LF UK a VFN
128 00 Praha 2, Studničkova 7
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

né garáži: Podle toho, co měřili, bylo znečištění z cigaret nejen 3–10 vyšší než z výfuku, ale také trvalo mnohem déle, než částice vyvětraly z garáže (11). Australská lékařská společnost navrhuje zákaz kouření v autech, ve kterých jedou děti.

Přehled nekuřáckých veřejných prostor (100 %, všechny včetně všech pracovišť, restaurací a barů): Irsko (27. 3. 2004), Norsko (1. 6. 2004), Nový Zéland (10. 12. 2004), Bhutan (cca březen 2005), (v Itálii není zatím zákaz 100%). Státy USA (9 – k tomu stovky měst v jiných státech): California (1. 1. 1998), Delaware (27. 11. 2002), Connecticut (1. 4. 2004), New York (24. 7. 2003), Maine (1. 1. 2004), Massachusetts (5. 7. 2004), Rhode Island (31. 3. 2005), Vermont (1. 8. 2005), Montana (restaurace 1. 10. 2005; bary 1. 10. 2009). Kanadské provincie/teritoria (8 z 13): Northwest Territories (1. 5. 2004), Nunawut Territory (1. 5. 2004), New Brunswick (1. 10. 2004), Manitoba (1. 10. 2004), Saskatchewan (1. 1. 2005), Newfoundland and Labrador (1. 7. 2005), Ontario (31. 5. 2006), Quebec (31. 5. 2006). Stále se přidávají další.

Doufejme, že článek přispěje k pochopení vážnosti situace. Ráda jej budu citovat jako závažný argument pro nekuřácké veřejné prostory i u nás.

LITERATURA

1. **Garne, D., Watson, M., Chapman, S., Byrne, F.:** Environmental tobacco smoke research published in the journal *Indoor and Built Environment* and associations with the tobacco industry, *Lancet*, 2005 Feb 26-Mar 4;365 (9461): 804-9
2. **Drope, J., Chapman, S.:** Tobacco industry efforts at discrediting scientific knowledge of environmental tobacco smoke: a review of internal industry documents. *J. Epidemiol. Community Health*, 2001, 55, s. 588-594.
3. **Barnes, D. E., Bero, L. A.:** Industry-funded research and conflict of interest: an analysis of research sponsored by the tobacco industry through the Center for Indoor Air Research. *J. Health Polit. Policy Law.*, 1996, 21, s. 515-542.
4. **Muggli, M. E., Hurt, R. D., Blanke, D. D.:** Science for hire: A tobacco industry strategy to influence public opinion on secondhand smoke, *Nicotine and Tobacco Research*, 2003,5, s. 303-314.
5. **MacKenzie, R., Collin, J., Lee, K.:** The Tobacco Industry Documents: An Introductory Handbook and Resource Guide for Researchers, Convington & Burling London: cca 6.3.1990, Report on the European consultancy program, Philip Morris Incorporated, Bates No. 2501473124-3137.
6. **Barnoya, J., Glantz, S. A.:** Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking, *Circulation*, 2005, 111, s. 2684-2698.
7. **Ong, M. K., Glantz, S.:** Cardiovascular health and economic effects of smoke-free workplaces, *Am. J. Med.*, 2004, 117, s. 32-38.
8. Philip Morris, 1993, Bates No. PM 2022839671-9727.
9. Tobacco Institute, Public Smoking: The Problem (SDC Introduction), cca 1985, Bates No. TIMN0014554.
10. **Invernizzi, G., Ruprecht, A., Mazza, R. et al.:** Particulate matter from tobacco versus diesel car exhaust: an educational perspective, *Tobacco Control*, 2004, 13, s. 219-221.

KOMENTÁŘ

K článku autorů Dostál M., Milcová A., Binková B., Nožička J., Kotěšovec F., Topinka J. a Šrám R. J. „Kouření rodičů a expozice předškolních dětí tabákovému kouři“

Článek je velmi dobrou ukázkou původní práce na velmi dobré metodologické úrovni. Je tak třeba vyzvednout jeho hodnotu nejen z toho pohledu, že původních studií v oblasti užívání tabákových výrobků a jejich dopadů není v naší zemi bohužel příliš mnoho, ale také z pohledu dobře ošetřené metodologické stránky práce (způsob sestavení souboru, užitá kritéria, zvolené indikátory, verifikace výpovědi atd.).

Výsledky článku nejsou nijak povzbudivé a věrně odrážejí tristní stav nejen současné legislativy dotýkající se tabákových výrobků, ale celkově prokonzumní nastavení společnosti. V této souvislosti je třeba zmínit neúspěch odborné veřejnosti v prosazení adekvátních regulačních opatření do zákona č. 379/2005 Sb. I přes několik let trvající diskuzi nedošlo ke kýženému promítnutí doporučení odborné veřejnosti a opět se tak zopakovala situace, kdy naši zákonodárci přijali proti všem odborným doporučením špatný a kontraproduktivní zákon. Je to také vizitka špatné práce Ministerstva zdravotnictví ČR v této oblasti, které dlouhodobě oblast užívání návykových látek bere na lehkou váhu a neplní mnohé z mezinárodních závazků – např. ve vztahu k alkoholu. Legislativní úpravy vztahující se k tabákovým výrobkům a jejich užívání vyjadřují celkový nesmírně benevolentní postoj většinové společnosti a je dobré také říci, že právě v této oblasti se naše země začíná postupně dostávat do skupiny zemí, jejichž politiku v této oblasti lze hodnotit jako nepřiměřeně liberální. Není třeba přitom chodit příliš daleko, všechny dosavadní drogové strategie České republiky (až do roku 2004) nepovažovaly nikotin za drogu a opakovaně se stávalo, že i vrcholní politici v médiích a při zasedáních v parlamentu (nutno dodat v obou komorách) obhajovali alkohol a tabák s tím, že přece nejde o drogy. Nápravu přinesla až Národní strategie protidrogové politiky na období 2005–2009, kde konečně dochází k tomu, že alkohol a tabák jsou zahrnuti do této strategie a je tím vytvořen prostor pro zlepšení klíčových oblastí dotýkajících se těchto látek. Tedy pokud opět nepřeváží dosavadní pasivita úředníků ministerstva zdravotnictví.

Spolu s posunem v Národní strategii (1) došlo také k významnému zlepšení v oblasti primární prevence. Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy v roce 2005 přijalo standardy preventivních programů (2) a zavázalo jimi všechny poskytovatele zahrnout témata tabáku,

doc. PhDr. Michal Milovský, Ph.D.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
120 00 Praha 2, Ke Karlovu 11
e-mail: miovsky@cmail.cz

jeho užívání a dopadů do preventivních programů. V opačném případě program nesplňuje stanovené minimální podmínky a neměl by být finančně podporován v rámci dotačních programů určených pro tuto oblast. Komponenta preventivních programů zahrnující tabák a jeho užívání a dopady je také standardní součástí tzv. komunitních programů primární prevence, které představují jednu z perspektivních budoucích strategií a v současnosti probíhá v našich podmínkách u tohoto modelu preventivní práce ověřování formou kvaziexperimentálního výzkumného plánu (3).

Zůstaneme-li u výsledků prezentované studie, můžeme ze sociálně-psychologické perspektivy zřetelně identifikovat výrazně rizikové vzorce chování rodičů, kteří i přes prokazatelnost a informovanost o dopadech pasivního kouření, vystavují své děti jeho vlivům. Je alarmující, že se tak děje i u dětí takto nízkého věku. Odpovídá to však plně výsledkům například naší studie na dětech v pátých třídách ZŠ, kde byly identifikovány a popisovány postoje těchto dětí k návykovým látkám (včetně tabáku), jejich zkušenosti s užíváním těchto látek u rodičů atd. (4). Nezanedbatelná část dětí má již v tomto věku nejen opakované zkušenosti s nákupem tabákových výrobků (tj. bez větších problémů si jsou schopny tyto výrobky samy koupit), ale také s tím, že je rodiče berou do zakouřených restaurací, často i ve večerních hodinách.

Téma pasivního kouření patří mezi velmi citlivá témata. Přestože výzkum v posledních desetiletích jasně prokázal značné riziko spojené s dopady pasivního kouření, můžeme v této oblasti sledovat nejen snahy producentů mediálně snižovat ostrost a závažnost těchto zjištění, ale bohužel se můžeme setkat také s individuálním selháním výzkumníků, kteří jsou korumpováni s cílem upravovat či desinterpretovat výsledky své výzkumné práce. O několika nechvalně proslulých kauzách (např. pokusy některých koncernů dosáhnout zmírnění legislativních úprav vztahujících se ke kouření v letadlech a jiných dopravních prostředcích) referoval letos na konferenci editorů adiktologických časopisů ISAJE (Česká republika je prostřednictvím časopisu ADIKTOLOGIE řádným členem asociace od roku 2003) v San Franciscu prof. Stanton Glantz (5). Kromě detailní dokumentace včetně výpisů z účtů výzkumníků a faxových zpráv několika případů úmyslného zasahování do datových souborů a změn v publikačních výstupech byla na této konferenci detailně diskutována otázka, jak je vůbec možné z pozice editora takové případy odhalit a zamezit jejich publikování. Tato diskuze názorně ukázala, že v některých případech není prakticky možné ani na úrovni peer-review, ani na úrovni kontroly editora zjistit, zda při práci s daty došlo v nějaké fázi k záměrným úpravám. Diskuze na konferenci rezultovala do doporučení editorům nepřijímat k tisku jakékoli odborné články, které vycházejí ze studií sponzorovaných přímo nebo nepřímo – například prostřednictvím různých agentur – tabákovými koncerny. Lze si tak jen přát, aby postupně přibývalo studií, jakou je prezentovaná práce kolegů Dostála et al. a aby termín evidence-based přístup získal v adiktologii zpět svůj význam.

LITERATURA

1. Národní strategie protidrogové politiky na období 2005–2009. Usnesení Vlády ČR č. 1305/2004 ze dne 22. 12. 2004.
2. Standardy programů primární prevence užívání návykových látek. MŠMT, Praha, 2005.
3. Miovský, M., Miovská, L., Trapková, B.: Projekt evaluace komunitního primárně-preventivního programu. Adiktologie, 2004, 4, s. 236-255.
4. Miovský, M., Miovská, L., Trapková, B.: Názory a postoje k návykovým látkám žáků 5. tříd ZŠ metodou ohniskových skupin. Adiktologie, 2004, 4, s. 306-319.
5. Glantz, S.: Why you should not publish any tobacco funded research. International Society of Addiction Journal Editors (ISAJE). San Francisco, Annual meeting 20.–22. September 2005.

Spolek absolventů a přátel Univerzity Karlovy – Karolinum vypisuje soutěž o vynikající práci na širší téma

„KOMUNIKACE“

(mezilidská, vědecko-informativní, komunikace na buněčné a subcelulární úrovni).

Podmínky:

Samostatnou práci na uvedené téma mohou předložit autorky či autoři, kteří v den odevzdání práce do soutěže nedosáhli věku 35 let, jsou zaměstnanci anebo studenty na některé z fakult UK a předkládaná práce nebyla odměněna jinde a netýká se dopravy, telekomunikace, anebo jiného technického zabezpečení v oblasti komunikace.

Práci v rozsahu od eseje či článku pro publikaci obvyklého formátu v češtině či v angličtině, je třeba předložit nejpozději 15. května 2006 do kanceláře Spolku (Rektorát UK, Ovocný trh 3, 116 36 Praha 1).

Tříčlenná rada odborníků vybere za pomoci přizvaných oponentů 2 nejzdařilejší práce a každá bude odměněna 10 000 Kč.

Cenu vítězům předá rektor UK na zahradní slavnosti ve Valdštejnské zahradě při příležitosti ukončení letního semestru v červnu t.r.

KAZUISTIKA

Metylenová modř v léčbě vazoplegického syndromu po kardiokirurgické operaci

Říha H., Říhová L., Pindák M., Březina A., ¹Pirk J.

Klinika anesteziologie a resuscitace – Kardiocentrum IKEM, Praha

¹*Klinika kardiovaskulární chirurgie – Kardiocentrum IKEM, Praha*

SOUHRN

Vazoplegický syndrom po kardiokirurgické operaci s použitím mimotělního oběhu je závažnou komplikací s vysokou morbiditou i mortalitou. Bez adekvátní terapie tento syndrom progreduje až do šokového stavu s rozvojem multiorganového selhání. Základní hemodynamické charakteristiky vazoplegického syndromu zahrnují nízkou systémovou cévní rezistenci s těžkou hypotenzí, tachykardií, normální nebo zvýšený srdeční výdej a nízké plicní tlaky. V terapii se používá noradrenalin a vazopresin nebo jeho analoga. Další léčebnou možností představuje metylenová modř. Popisujeme konkrétní případ úspěšného použití metylenové modři při léčbě vazoplegického syndromu.

Klíčová slova: vazoplegický syndrom, metylenová modř, mimotělní oběh.

SUMMARY

Říha H., Říhová L., Pindák M. et al.: Methylene Blue in the Therapy of Vasoplegic Syndrome after Cardiac Surgery Procedure

Vasoplegic syndrome after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is severe complication with high morbidity and mortality. Without appropriate therapy the syndrome advances to the shock state with subsequent multiorgan failure. Basic haemodynamic parameters of vasoplegic syndrome include low systemic vascular resistance with severe hypotension, tachycardia, and normal or increased cardiac output and low filling pressures. In therapy norepinephrine and vasopressin or its analogues are used. Methylene blue is other therapeutic option. The case of successful application of methylene blue for the treatment of vasoplegic syndrome is presented.

Key words: vasoplegic syndrome, methylene blue, cardiopulmonary bypass.

Ří.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 322–324.

Vazoplegický syndrom je stav charakterizovaný nízkou systémovou cévní rezistencí s těžkou hypotenzí, který je doprovázen tachykardií a normálním nebo zvýšeným srdečním výdejem. Po kardiokirurgických zákrocích s použitím mimotělního oběhu se tento syndrom vyskytuje relativně často: Odhadovaná incidence činí 5–10 % (1). Za nejčastější příčinu bývá považována zvýšená koncentrace prozánětlivých cytokinů jako důsledek mimotělního oběhu, což na molekulární úrovni vede k nerovnováze mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními mediátory, která je spojena s nadbytkem oxidu dusnatého (NO).

Přinášíme popis případu vazoplegického syndromu po kardiokirurgické operaci, kdy byla v léčbě úspěšně použita metylenová modř.

KAZUISTIKA

Dvaasedmdesátiletý polymorbidní pacient byl přijat na naše pracoviště k elektivní kardiokirurgické operaci. Základním onemocněním byla ischemická choroba srdeční s těžkou dysfunkcí levé (ejekční frakce 20 %) i pravé komory (ejekční frakce 30 %) a dále středně významná mitrální a trikuspidální insuficience doprovázené chronickou fibrilací síní. Námahová dušnost odpovídala funkční třídě III podle klasifikace NYHA. Komorbidity

zahrnovaly arteriální hypertenzi, plicní hypertenzi (tlak v plicnici 50/25/30 mmHg), mírnou chronickou renální insuficiencí (sérový kreatinin 145 μmol/l) a hyperlipoproteinémií. Chronická kardiovaskulární medikace zahrnovala digoxin, perindopril a furosemid.

Pacient podstoupil kombinovaný kardiokirurgický zákrok v celkové anestezii s endotracheální intubací. S použitím hypotermického (33 °C) MO (120 minut) a srdeční zástavy (studený krevní kardioplegický roztok) byl proveden aortokoronární bypass levou mamární tepnou na ramus interventricularis anterior, anuloplastika mitrální chlopně prstencem, plastika trikuspidální chlopně (podle De Vegy) a procedura MAZE (incize radiofrekvenční energií s cílem přerušit re-entry okruhy v srdečních síních). Operace probíhala až do ukončení mimotělního oběhu (MO) bez pozoruhodností. Před ukončením MO měl pacient junkční rytmus s frekvencí 50–55/min, byl proto AV sekvenčně stimulován epikardiálními elektrodami v režimu DDD s frekvencí 80/min. Inotropní podpora myokardu byla zajištěna dobutaminem (8 μg/kg/min) a milrinonem (0,3 μg/kg/min bez úvodní bolusové dávky). Po ukončení MO i přes dostatečnou objemovou terapii postupně dominovala hypotenze s nutností aplikace noradrenalinu (0,03–0,5 μg/kg/min). Srdeční výdej měřený termodiluční metodou byl uspokojivý (2,8 l/min/m²). Ještě na operačním sále byl přidán terlipresin v kontinuální infuzi (80 μg/hod).

MUDr. Hynek Říha, D.E.A.A.
140 21 Praha 4, Vídeňská 1958/9
fax: +420 261 362 799, e-mail: hynek.riha@ikem.cz

Na pooperačním resuscitačním oddělení se nedařilo i přes objemovou terapii a zvyšování dávky noradrenalinu (až 0,8 µg/kg/min) udržet dostatečný střední arteriální (perfuzní) tlak. Srdeční výdej byl s výše uvedenou inotropní podporou stále uspokojivý (2,8 až 3,2 l/min/m²). Plnicí tlaky byly relativně nízké i přes pokračující podávání tekutin (centrální žilní tlak 8–10 mmHg, tlak v zaklínění 12–14 mmHg). Proto byla jako „rescue“ postup aplikována metylenová modř v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti během 30 minut. V průběhu následujících 2 hodin bylo možné snížit dávku noradrenalinu na 0,4 µg/kg/min, a během dalších 6 hodin byl vysazen terlipresin a dávka noradrenalinu snížena na 0,15 µg/kg/min, přičemž střední arteriální tlak se pohyboval v rozmezí 65–70 mmHg. Pacient byl extubován za 10 hodin od příjezdu z operačního sálu.

Dávka dobutaminu i milrinonu byla postupně snižována. Dobutamin byl vysazen druhý a milrinon třetí pooperační den. Od prvního pooperačního dne měl pacient pravidelný sinusový rytmus s frekvencí 70–80/min. Třetí pooperační den byl pacient přeložen na oddělení chirurgické intenzivní péče. Po 12 dnech od operace byl pacient přeložen k časné rehabilitační léčbě do lázni.

DISKUZE

Vazoplegický syndrom v pooperačním období po kardiochirurgickém zákroku s použitím MO patří mezi závažné komplikace, které prodlužují dobu hospitalizace a jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou (1). Důvodem je především skutečnost, že nedostatečný perfuzní tlak po operaci může ve svém důsledku vést k rozvoji multiorgánového selhání. Hemodynamické charakteristiky vazoplegického syndromu zahrnují neadekvátní pokles systémové cévní rezistence (SVR – systemic vascular resistance) doprovázený normálním nebo zvýšeným srdečním výdejem a nízkými plnicími tlaky (centrální žilní tlak a tlak v zaklínění). V klinickém obrazu dominuje těžká perzistující hypotenze a tachykardie s postupným rozvojem šokového stavu (distributivní typ šoku).

Použití MO v kardiochirurgii je příčinou systémové zánětlivé reakce, na jejímž vzniku se dále podílí stresová reakce organismu, chirurgické trauma a ischemicko-reperfuční poškození myokardu. Na molekulární úrovni dochází k aktivaci, tvorbě a expresi komplementu, cytokinů, neutrofilů, adhezních molekul a trombinu (2). Výrazně se zvyšuje plazmatická koncentrace prozánětlivých cytokinů, především tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNFα), TNFβ, interleukinu (IL)-6 a IL-8. Tonus cévní stěny arteriol je podmíněn rovnováhou mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními mediátory. Hlavními přirozenými vazokonstrikčními mediátory jsou endotelin-1 a tromboxan. Nejdůležitějšími vazodilatačními působky jsou NO (syntetizovaný NO-syntázou z L-argininu) a prostacyklin (PGI₂). V endotelu syntetizovaný NO difunduje do přilehlých buněk hladké svaloviny cév, kde aktivuje solubilní guanylátcyklázu. Tento enzym katalyzuje tvorbu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), který cestou aktivace různých proteinkináz nakonec způsobí relaxaci hladké cévní svaloviny. Převaha prozánětlivých cytokinů po MO vede ke zvýšené tvorbě inducibilní NO-syntázy monocytu, makrofágy a neutrofilů (2). Nadbytek NO potom výše popsaným mechanismem způsobuje nadměrnou vazodilataci. Za další vazodilatačně působící moment bývá považováno otevření K⁺_{ATP} kanálů v buněčné membráně hladké svaloviny cév vlivem poklesu nitro-buněčného pH a koncentrace ATP, jehož následkem je eflux K⁺ iontů a hyperpolarizace membrány, která uzavírá napětím řízené Ca²⁺ kanály (3). Jejich uzavření vede k poklesu koncentrace kalciových iontů v cytoplazmě, což má vazodilatační účinek. Kardiologické operace bez použití MO vedou k nižší tvorbě prozánětlivých cytokinů, ovšem i v těchto případech byl popsán vazoplegický syndrom (4).

Mezi další faktory, které mohou spolupodmiňovat vznik vazoplegického syndromu po MO, patří předoperační chronická kardiovaskulární medicína – především inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory kalciových kanálů (5). Systém renin-angiotenzin patří mezi důležité systémy ovlivňující tonus cév; podílí se spolu se sympatikem a vazopresinovým systémem na akutní reakci kardiovaskulárního systému na hypotenzi. Chronická léčba ACEI snižuje koncentraci angiotenzinu II a zvyšuje koncentraci vazodilatačně působícího bradykininu, což může přispívat ke vzniku vazoplegického syndromu. Bradykinin není navíc během MO katabolizován, protože plíce jsou vyřazeny z cirkulace.

Diagnostika vazoplegického syndromu je založena na výše uvedených hemodynamických parametrech. Předpokladem pro správnou diagnostiku je vyloučení ostatních příčin, které mohou působit hypotenzi, tzn. především snížená kontraktilita myokardu, hypovolémie, hypertermie, aktivní infekce (u pacientů s infekční endokarditidou). Vhodná je rozšířená monitorace hemodynamiky – nejenom arteriální a centrální žilní katetr, ale také například plicnicový katetr a echokardiografické vyšetření, které mohou usnadnit diagnostiku vazoplegického syndromu objektivizací srdečního výdeje a náplně srdečních oddílů.

Léčba vazoplegického syndromu spočívá ve farmakologických postupech, které ovlivňují cévní tonus (systémovou cévní rezistenci). Základními předpoklady pro úspěšnou terapii jsou samozřejmě dostatečný srdeční výdej a adekvátní cirkulující objem. Primárně používaným vazopresorem je noradrenalin (přirozený katecholamin), který svým efektem na α₁-adrenergních receptorech arteriol způsobuje vazokonstrikci. K udržení dostatečného perfuzního tlaku (střední arteriální tlak ~ 65–75 mmHg) jsou v případě vazoplegického syndromu nutné vysoké dávky noradrenalinu (>α 1–1,5 µg/kg/min), které mají nežádoucí účinky (arytmie, ischemie myokardu, plicní hypertenze, vzestup inzulinové rezistence). Proto se léčba noradrenalinem kombinuje s podáváním dalších farmak, která zvyšují tonus arteriálního řečiště. Jedná se především o vazopresin (arginin-vazopresin, antidiuretický hormon, ADH), který stimuluje vazkulární V₁ receptorů způsobuje vazokonstrikci v oblasti splanchniku, svalů a kůže; dalším efektem je ovlivnění funkce K⁺_{ATP} kanálů (viz výše) a zvýšení reaktivitu cévní stěny na katecholaminy (6). Vzhledem k tomu, že v posledních letech není vazopresin běžně v Evropě dostupný, je namísto vazopresinu používán terlipresin (N-triglycyl-8-lyzin-vazopresin) – syntetický dlouhodobě působící analog vazopresinu. Účinek nastupuje po enzymatickém rozštěpení terlipresinu endoteliálními peptidázami (20–30 minut) na farmakologicky aktivní lyzin-vazopresin (7, 8). Na našem pracovišti používáme u vazoplegického syndromu kontinuálně podávaný terlipresin v dávce 0,96–1,92 mg/24 hodin; jeho aplikaci zahajujeme při dávce noradrenalinu 0,6–0,8 µg/kg/min.

Další terapeutickou možností v léčbě vazoplegického syndromu představuje metylenová modř (firemní přípravek např. Metylenblau VITIS firmy Neopharma nebo Patent Blue V Sodium Guerbet 2,5 % firmy Guerbet), což je thiazinové modré barvivo (methylthionin chlorid). Běžně se používá v různých indikacích, například k redukcii methemoglobinu na hemoglobin při otravě nitroprusidem, nitráty, nitrobenzenem a deriváty anilínu; k barevnému znázornění fistul v urologické a gastrointestinální oblasti, lymfatických uzlin v onkochirurgii; k hodnocení průchodnosti vejcovodů. U vazoplegického syndromu spočívá mechanismus účinku metylenové modři v blokádě guanylátcyklázy, a tedy inhibici produkce cGMP, což omezuje nadměrnou vazodilataci (1, 9). Dávkování metylenové modři se podle různých autorů pohybuje v rozmezí 1,5–2 mg/kg tělesné hmotnosti v infuzi trvající 30–60 minut; dávku lze v několikahodinovém intervalu opakovat. Studie Levina et al. (1) potvrdila, že léčba vazoplegického syndromu metylenovou modří snižuje mortalitu i morbiditu pacientů s tímto syndromem. Ve studii Ozala et al. (10) byla metylenová modř podávána dokonce předoperačně (před zahájením

celkové anestezie) pacientům s vysokým rizikem rozvoje vazoplegického syndromu (terapie kalciovými blokátory a ACEI), kteří byli indikováni k chirurgické revaskularizaci myokardu. Tato léčba snížila incidenci (0 vs. 26 %) i závažnost vazoplegického syndromu. Vzhledem k tomu, že s délkou trvání vazoplegie (> 36–48 hodin) se výrazně zvyšuje morbidita (incidence multiorgánového selhání) i mortalita, je včasná aplikace metylenové modři u této skupiny pacientů vhodným terapeutickým postupem.

Problémem při aplikaci metylenové modři je interference barvíva s pulzní oxymetrií, která je na operačních sálech a jednotkách intenzivní péče využívána k měření saturace hemoglobinu kyslíkem. Pulzní oxymetr využívá k rozlišení oxygenovaného a deoxygenovaného hemoglobinu dvě vlnové délky: 660 a 940 nm. Metylenová modř má maximum absorpce v oblasti vlnové délky 640 nm, což vede k interferenci s pulzní oxymetrií, a výsledkem jsou falešně nízké hodnoty saturace hemoglobinu kyslíkem (11). Při použití ko-oxymetrie ke stanovení methemoglobinu (vlnová délka 635 nm) je také nutno počítat s interferencí ve smyslu falešně vysokých hodnot methemoglobinu (12). Dalším vedlejším účinkem metylenové modři je modravě šedé zbarvení kůže (v případě eventuálního úmrtí pacienta je toto nutné poznamenat na průvodku k patologicko-anatomické pitvě), a modravě zelenavé zbarvení moče – v případě návštěvy příbuzných je vhodné informovat o iatrogenní etiologii zbarvení, které přetrvává 24–48 hodin od poslední aplikace. Dalším rizikem je anafylaktická reakce na metylenovou modř (13).

Role kortikosteroidů v léčbě vazoplegického syndromu (inhibiči syntézy NO-syntázy a obnovením senzitivity adrenergních receptorů) není dosud na rozdíl od septického šoku jednoznačně definována. Využití dalších látek inhibujících NO-syntázu, eventuálně účinky NO, jako jsou např. deriváty L-argininu (L-NAME a další), zůstává stále zatím v experimentální oblasti (14).

ZÁVĚR

Vazoplegický syndrom po kardiokirurgické operaci s použitím MO patří mezi závažné komplikace spojené s vysokou morbiditou a mortalitou. Hlavním rizikem je postupný rozvoj šokového stavu, který může vést k multiorgánovému selhání s velmi špatnou prognózou. Terapeutické spektrum zahrnuje katecholaminy (noradrenalin, eventuálně dopamin) a vazopresin nebo jeho analoga (terlipresin). Klinické studie z poslední doby potvrdily významný přínos metylenové modři, která blokádu guanylátcyklázy snižuje tvorbu cGMP a omezuje tak vazodilataci. Její využití představuje další terapeutickou možnost u vazoplegického syndromu, který přetrvává i přes aplikaci vysokých dávek katecholaminů.

Zkratky

ACEI – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
cGMP – cyklický guanosinmonofosfát

DDD – dvoudutinová kardiostimulace
IL – interleukin
L-NAME – N-nitro-L-arginin-methyl-ester
MO – mimotělní oběh
NO – oxid dusnatý
PGI₂ – prostacyklin
SVR – systémová cévní rezistence (systemic vascular resistance)
TNF – tumor nekrotizující faktor

LITERATURA

1. **Levin, R. L., Degrange, M. A., Bruno, G. F. et al.:** Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, 77, s. 496-499.
2. **Levy, J. H., Tanaka, K. A.:** Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.*, 2003, 75, s. S715-S720.
3. **Landry, D. W., Oliver, J. A.:** The pathogenesis of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, s. 588-595.
4. **Raja, S. G., Dreyfus, G. D.:** Vasoplegic syndrome after off-pump coronary artery bypass surgery (an unusual complication). *Tex. Heart Inst. J.*, 2004, 31, s. 421-424.
5. **Mekontso-Dessap, A., Houel, R., Soustelle, C. et al.:** Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 71, s. 428-432.
6. **Novák, F., Lubanda, H., Onderková, R., Žák, A.:** Vazopresin a jeho analoga v léčbě šokových stavů. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 307-312.
7. **Morelli, A., Rocco, M., Conti, G. et al.:** Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, s. 597-604.
8. **Kam, P. C. A., Williams, S., Yoong, F. F. Y.:** Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*, 2004, 59, s. 993-1001.
9. **Evora, P. R. B., Ribeiro, P. J. F., Andrade, J. C. S.:** Methylene blue administration in SIRS after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 63, s. 12-13.
10. **Ozal, E., Kuralay, E., Yildirim, V. et al.:** Preoperative methylene blue administration in patients at high risk for vasoplegic syndrome during cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 2005, 79, s. 1615-1619.
11. **Cashman, J. N.:** Sentinel lymph node biopsy: anesthetic implications. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2001, 18, s. 273-276.
12. **Hueter, L., Schwarzkopf, K., Karzai, W.:** Interference of patent blue V dye with pulse oximetry and co-oximetry. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2005, 22, s. 475-476.
13. **Dewachter, P., Mouton-Faivre, C., Tréchet, P. et al.:** Severe anaphylactic shock with methylene blue instillation. *Anesth. Analg.*, 2005, 101, s. 149-150.
14. **Hauser, B., Bracht, H., Matějovič, M. et al.:** Nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from large-animal studies. *Anesth. Analg.*, 2005, 101, 488-498.

Autoři děkují MUDr. Branislavu Škrovinovi za cenné připomínky k terapeutickému využití terlipresinu a metylenové modři.

Lactoferrin v transportu virových fragmentů

Tento virus je detekován v Kaposiho sarkomu a bývá nacházen v orofaryngu. Tam je vázán na

slinný protein lactoferrin, který je zřejmě nosičem HHV-8. Lze tedy tento glykoprotein, hlavně jeho C-terminální region, považovat za nosič virových partikul.

Literatura:

Grang, P. A.: Salivary lactoferrin is recognized by the human herpesvirus-8. *J. invest. Dermatol.*, 2005, 124, s. 1249-1258.

P. Barták

KAZUISTIKA

Larva migrans cutanea

Nevoralová Z.

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě

SOUHRN

Autorka popisuje případ u nás zatím vzácně se vyskytující kožní choroby způsobené larvami nematodů, nejčastěji *Ankylostoma brasiliense*. Onemocnění bylo importováno z Brazílie a úspěšně zhojeno po perorální léčbě albendazolem.

Klíčová slova: larva migrans cutanea, kožní paraziti, larvy nematodů

SUMMARY

Nevoralová Z.: Larva Migrans Cutanea

A case of rare skin disease in Czech Republic caused by nematode larva is presented. The disease is most frequently caused by *Ankylostoma brasiliensis* and was imported from Brazil. It was successfully treated by peroral therapy with albendazol.

Key words: larva migrans cutanea, skin parasites, nematode larva.

Ne.

Čas. Léč. čes., 2006, 145, pp. 325–326.

Larva migrans cutanea (Lee, 1874), synonymum: creeping eruption, creeping disease, plumber's itch (1, 2), water dermatitis (angl.) (2) je definována jako infekce kůže různými larvami nematodů, které migrují v kůži, ale nikdy nenapadají vnitřní orgány, ani nedokončí svůj vývojový cyklus (1). Onemocnění se vyskytuje na celém světě ve vlhkých oblastech, především v tropech a subtropích. U nás je vzácné. Postihuje hlavně dělníky, kteří pracují nabo-so nebo ve vlhkém prostředí (v tunelech), případně při instalačních pracích ve vlhkých šachtách budov. V poslední době je onemocnění častější – se zvýšeným cestováním může být importováno z tropů nebo subtropů (2), v těchto případech hlavně po pobytu na plážích (1, 2).

POPIS CHOROBY

Příčina onemocnění

Příčinou onemocnění jsou některé druhy parazitů. První dokázaná kožní infekce byla vyvolána parazitem *Ankylostoma brasiliense*. Onemocnění mohou způsobit i jiní háčkovití červi: *Ankylostoma caninum* (psí), *Ankylostoma duodenale* a *Necator americanus* (lid-ské), *Bunostomum phlebotomum* (hovězí), dále i jiné druhy *Strongyloides* (2).

Epidemiologie a patogeneze

Larvy žijí ve vlhkých půdách nebo na pískových plážích, kam se dostanou spolu s lidskými nebo zvířecími výkaly. Vnikají do intaktní epidermis, ve které při jejich migraci vznikají charakteristické tunely (proto název larva migrans). Druhotně vzniká zánětlivá reakce. V závislosti na typu mohou larvy přežívat v kůži několik dnů, týdnů až měsíců (2).

Klinický obraz

V místě vstupu se za několik hodin začne vyvíjet silně svědicí dermatitida s edémem, papulami a papulovezikulami. Po putování larev zůstávají viditelné typické věčité nebo různě točité, minimálně elevované zánětlivé proužky. Různé druhy larev migrují různou rychlostí. Postiženy bývají nejčastěji nohy (1, 2), při ležení na pláži mohou být postiženy i ramena a hýždě (2). Protože léze svědí, mohou být přítomny excoriace. Bakteriální superinfekce mohou mít za následek vznik pustul až flegmonózních reakcí (1, 2).

Histopatologie

Při správném vedení řezu se najdou v chodbičkách larvy. Chodbičky jsou uloženy intraepidermálně, protože většina parazitů nepronikne bazální membránou. V okolí chodbiček je hustý lymfocytární infiltrát bohatý na eozinofily (1, 2).

Stanovení diagnózy

Ke stanovení diagnózy pomáhá tedy typická pracovní nebo cestovní anamnéza, nález bizarních erytematózních proužků, histologické vyšetření s průkazem larev a zánětlivým infiltrátem bohatým na eozinofily (2). V diferenciální diagnóze nutno vyloučit myasis interna (infekce kůže larvami muchy *Gastrophilus*) a strongyloidózu (1, 2).

Léčba

Léčba je možná vnitřními i zevními prostředky. Z perorálních léčiv je metodou volby albendazol (400 mg denně 2–3 dny). Je možno užít i tiabendazol, ten má ale výraznější nežádoucí účinky. V zevní léčbě je účinné nanášení tiabendazolu v 5–15% koncentraci v hydrofilním mastovém základu 2–3x denně pod okluzi po 3–4 dny (1, 2), u 90 % pacientů se onemocnění vyléčí (2). Další dříve užívané metody léčby jako například kryoterapie se pro nežádoucí účinky a špatný efekt již prakticky neužívají (1, 2).



Obr. 1. Larva migrans cutanea – stav před léčbou



Obr. 2. Larva migrans cutanea – stav po léčbě albendazolem

POPIS PŘÍPADU

Pacientka, 22 letá učitelka základní školy, se dostavila na naši ambulanci pro půl roku trvající kožní obtíže. Před návštěvou u nás byla opakovaně léčena kortikoidními externy bez efektu. Kožní obtíže měla pacientka poprvé v životě. Dosud vážněji nestonala, léky neužívá, alergie neudává. V rodině se léčí bratranec pro atopický ekzém, kožní obtíže podobné pacientce nikdo nemá. Pacientka bydlí s rodiči. Nekouří, černou kávu a alkohol konzumuje zcela

výjimečně. Ráda cestuje, asi měsíc před začátkem kožních obtíží byla v Brazílii. Na kůži zpozorovala nejdříve růžovou papulku, postupně vznikl „proužek“, který se prodlužoval. Zpočátku projevy na kůži silně svědily, později se svědění stalo snesitelnějším. Objektivně byl patrný na hřbetu levé nohy vlnící se útvar šíře asi 1mm, lehce vyvýšený – asi 1/2 mm nad niveau kůže, růžové barvy, na distálním konci zakončený několika papulkami. Celková délka útvaru byla 4–5 cm. Subjektivně útvar lehce svědil (obr. 1). Histologické vyšetření nebylo pro typickou anamnézu i klinický nález provedeno. Pacientka byla léčena perorální terapií albendazolem (preparát Zentel tbl) 400 mg denně po dobu 2 dnů, nejprve ustalo svědění, poté došlo postupně během měsíce k úplnému zhojení útvaru (obr. 2).

DISKUZE

Infekce kožními parazity patří k častým kožním onemocněním. Dosud byly v naprosté většině příčinou těchto chorob u nás běžní paraziti – svrab, různé druhy vši, sametky, štěnice a jiní. S rozvojem cestování začíná ale přibývat chorob, jejichž příčinou jsou i paraziti u nás dosud neznámí. Jedním z příkladů je i popisovaná larva migrans cutanea imporovaná nejčastěji z tropů a subtropů. Je nutno tyto vzácné případy znát a myslet na ně. S rozvojem cestování jich jistě bude v našich ambulancích přibývat.

ZÁVĚR

Larva migrans cutanea patří u nás k dosud vzácným kožním chorobám. Svými na první pohled viditelnými projevy a svěděním může vést ke značné traumatizaci pacientů. Při stanovení správné diagnózy je ale léčba jednoduchá a vede k rychlé úlevě a kompletnímu zhojení všech příznaků.

LITERATURA

1. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H., Burgdorf, W. H. C.: *Dermatology*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 2000, s. 387-388.
2. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H.: *Dermatología a venerología*. Martin, Osveta, 2001, s. 306-307.

KOMENTÁŘ

K článku Nevoralové Z. „Larva migrans cutanea“

Kožní eflorescence patří k častým obtížím, s nimiž se setkáváme u osob po návratu z oblastí tropů a subtropů. Nejčastější bývají léze po štípnutí hmyzem, které může komplikovat pyodermie a rozličné toxo-alergické reakce na exotické potraviny či kontakt s jedovatými rostlinami a živočichy (medúzy, sasanky apod.). Závažné mohou být kožní vředové afekce (leishmaniózy, mykobakteriíózy aj.) či exantémy doprovázející systémová horečnatá onemocnění (ricketsiíózy, dengue aj.). Velice specifické jsou eflorescence vyvolané intradermální migrací larválních stadií parazitických nematodů nazývané larva migrans cutanea. U turistů se s nimi setkáváme poměrně často, na infekční klinice FN Na Bulovce zaznamenáme 5–10 případů ročně především po pobytu v teplých a vlhkých oblastech jihovýchodní Asie, Latinské

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.
 III. klinika infekčních a tropických nemocí I. LF UK a FN Na Bulovce
 Oddělení tropické medicíny
 180 01 Praha 8, Budínova 2
 fax: +420 283 840 504, e-mail: frantisek.stejskal@lf1.cuni.cz

Ameriky či Afriky. Charakteristické bývá nakupení více případů u účastníků stejného zájezdu. V literatuře je toto onemocnění vzácně popisováno z jižní Evropy, v České republice se však prakticky nevyskytuje.

Larva migrans cutanea („creeping eruption“) je vyvolána larválními stadii zvířecích měchovců (ankylostom, „hookworms“), nejčastěji *Ancylostoma brasiliense* a *A. caninum*, jejichž definitivními hostiteli jsou psi a kočky. Z vajíček, jež se do prostředí dostávají s výkaly zvířat, se po 1 týdnu vyvrávením uvolní larvičky. Ty se ve vlhké půdě či písku během 5–7 dnů transformují v infekční (filariformní) mikroskopické larvy velikosti 0,5–0,7 mm. Při slunění na pláži či chůzi na boso pronikají neporušenou kůží a v místě infekce vyvolávají charakteristické chodbičkovité útvary. Patogenní působení je obvykle omezeno na kůži. U člověka, jež není přirozeným hostitelem, larvy do vnitřních orgánů nepronikají, nemohou ukončit vývoj a vlivem imunitní reakce po několika týdnech až měsících v kůži zahynou. Při průniku larev v místech vlasových folikulů či mazových žláz se infekce může projevit jako folikulitida a typické chodbičky mohou chybět. Podobné projevy mohou vyvolat i lidské měchovce *Ancylostoma duodenale* a *Necator americanus*. V tomto případě však larvičky nezahynou, migrují tkáněmi a přes plíce se dostanou do tenkého střeva, kde dospějí a mohou působit střevní infekci. Tu prokážeme přítomností vajíček parazitů ve stolici asi 5–8 týdnů po infekci (prepatentní perioda).

Při infekci lidskými popř. zvířecími strongyloidy (*Strongyloides stercoralis*, *S. myopotami* z nutrií aj.) může dojít k rekurentní urtikárii, nejčastěji na hýždích, trupu nebo zápěstích. Svědivé vyvýšené erytematózní léze se tvoří podél rychle, až 10 cm za hodinu, migrujících larev („larva currens“). Člověk se může nakazit perkutánně (chůzí na boso) nebo sliznicí (vypitím kontaminované vody) filariformními larvami, jež jsou součástí volně žijící generace parazita v půdě. Samičky parazita po té produkují v lumen střeva zralá vajíčka, z nichž se líhnou infekční larvičky. Ty mohou penetrovat střevní stěnou nebo kůži v okolí análního otvoru a migrovat tkáněmi hostitele včetně kůže, než se opět přes plíce dostanou do zažívacího traktu (autoinfekce). Kožní léze způsobené lidskými strongyloidy jsou obvykle přechodné, trvají několik hodin („larva currens“). U zvířecích strongyloidů mohou kožní projevy přetrvávat i řadu měsíců. Léky volby lidské strongyloidózy jsou perorálně podané thiabendazol, albendazol nebo mebendazol.

Folikulitidu vyvolanou měchovci je nutné odlišit od cercáriové dermatitidy způsobené larválními stadii (cercáriemi) schistozom (bilharzií). Výraznější vyrážku působí cercárie ptačích schistozom, které se vyskytují kosmopolitně. Zdravotnický závažný jsou však lidské schistozomózy omezené na tropy a subtropy. Cercárie se uvolňují ze sladkovodních plžů, mezihostilů infekce a při koupání či mytí pronikají neporušenou pokožkou za vzniku makulopapulózní svědivé dermatitidy. Klinické odlišení obou afekcí je obtížné, cercáriová dermatitida vzniká již několik hodin, maximálně 1–2 dny po kontaktu s kontaminovanou vodou. Inkubační doba ankylostomové folikulitidy je obvykle delší než 2 dny (2–7 dnů).

Diagnóza larva migrans cutanea je klinická, sérologické testy nejsou k dispozici, kožní biopsii a histologii rutinně neprovádíme. Laboratorní vyšetření může odhalit mírnou eozinofilii a elevaci IgE. Komplikace nejsou časté, vzácně může dojít k celkovým příznakům k horečkou, kašlem a dušností (Löfflerův syndrom). V tomto případě podáváme celkově antihistaminika a kortikosteroidy, antihelmintika nejsou v této fázi infekce účinná.

Cílem léčby kožních larev migrans je tlumení výrazného svědění a nepříjemné bolesti vyvolané migrací larev především v nočních hodinách. V našich podmínkách je lékem volby albendazol (Zentel) podaný perorálně v dávce 200–400 mg 2x denně po dobu 3–5 dnů. Obvykle 2.–3. den po začátku léčby dojde k zástavě migrace parazita a ústupu svědění. Léčbu můžeme doplnit celkovým i lokálním podáním antihistaminik (Zyrtec, Dithiaden, Fenistil gel). Albendazol je inhibitorem mikrotubulů a způsobí paralýzu migrujících larev, což utlumí příznaky onemocnění a umožní jejich rychlejší degradaci imunitní reakcí hostitele. Albendazol se dobře snáší, je ale kontraindikován v těhotenství a u dětí do dvou let. Srovnatelné výsledky lze dosáhnout lokální aplikací 10–15% thiabendazolové masti 3x denně po dobu 5 dnů. Tento preparát se často používá v zahraničí, v ČR však není dostupný. Celkové podání thiabendazolu ve dvou dílčích dávkách 25–50 mg/kg/den po dobu 2–5 dnů má účinnost 80–90 %, ale vyvolává více nežádoucích příznaků (nauzeu, zvracení, závratě, bolesti hlavy). Ivermektin (Mectizan) je další preparát se širokým účinkem na nematoda a řadu ektoparazitů. V případě larva migrans cutanea se podává 150–200 µg/kg jednorázově, léčbu je někdy nutné po týdnu zopakovat. V Evropě je tento preparát obtížně dostupný.

U všech pacientů s projevy larva migrans cutanea za 4–8 měsíců po návratu z tropů vyšetříme stolicí na parazity, abychom vyloučili infekci lidskými měchovci, popřípadě jinými parazitickými helminty. I při podání albendazolu se střevní infekce může rozvinout, neboť tento lék nezničí larvální stadia. Při pobytu v endemické oblasti schistozomózy, koupání či mytí ve sladké vodě a přítomnosti kožních lézí připomínajících cercáriovou dermatitidu, vždy 1–2 měsíce po návratu vyšetřujeme opakovaně moč a stolicí na přítomnost vajíček a krev na přítomnost specifických protilátek (serologie schistozomózy). V případě nákazy schistozomózou je lékem volby praziquantel (Biltricide, Cesol), který není v České republice registrován a je ho nutné individuálně objednat a dovézt ze zahraničí.

Vzácně jsou k nám importovány podkožní myáze vyvolané larvami much rodu *Dermatobia* či *Cordylobia*, jejichž odlišení od larva migrans cutanea není obtížné. Původci kožních myáz připomínajících kožní larvu migrans, parazitické mouchy (střečci) rodu *Gasterophilus* či *Hypoderma*, se u nás v současnosti nevyskytují. V minulosti představovaly významné parazity skotu a ovcí a působit onemocnění i u lidí.

LITERATURA

1. Albanese, G., Venturi, C., Galbiati, G.: Treatment of larva migrans cutanea (creeping eruption): a comparison between albendazole and traditional therapy. *International Journal of Dermatology*, 2001, 40, s. 67-71.
2. Caumes, E.: Treatment of cutaneous larva migrans and Toxocara infection. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2003, 17, s. 213-216.
3. Mawhorter, S. D., Longworth, D. L.: Cutaneous Lesions. In: Guerrant, R. L., Walker, D. H., Weller, P. F. (eds.): *Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens and Practice*. London, Churchill Livingstone, 1999, s. 1420-1464.
4. Stejskal, F.: Současná léčba helmintóz. *Klinická farmakologie a farmacie*, 2004, 5, s. 41-45.

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Medicínské informační centrum projektů EU

Barbořáková H., Špunda M., Štětková P.

Medicínské informační centrum pro evropské projekty (MICEP) je nově vytvořeným specializovaným kontaktním bodem rámcových programů EU pro oblast zdravotnictví. Jedním z hlavních podnětů vedoucích k založení tohoto informačního centra byla nízká účast medicínských projektů výzkumu a vývoje v rámcových programech EU, které znamenají pro naši vědu nejen příležitost k získání finančních prostředků, ale zejména možnost mezinárodní vědecko-výzkumné spolupráce mezi členskými zeměmi.

Centrum bylo založeno v lednu 2005 s podporou Univerzity Karlovy v Praze a její 1. lékařské fakulty. Finanční zdroje pro první roky činnosti poskytuje Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy ČR společně s 1. LF UK. Hlavní náplní MICEPu je poskytování informací o možnostech financování vědy, výzkumných a vývojových projektů ze zdrojů EU, zprostředkování kontaktů a asistence při přípravě projektů.

Služeb Medicínského informačního centra pro evropské projek-

ty mohou využívat všechny subjekty s návazností na zdravotnictví (VŠ, nemocnice, výzkumné ústavy, malé a střední podniky (MSP) aj.). Činnost centra je koordinována s národním kontaktním bodem pro ČR, kterým je Národní informační centrum pro evropský výzkum (NICER), působící na půdě Akademie věd České republiky.

Očekávaným výsledkem činnosti Medicínského informačního centra pro evropské projekty bude lepší informovanost medicínských a ostatních zdravotnických výzkumných pracovišť o možnostech účasti v evropských projektech. V důsledku této lepší informovanosti a aktivního působení MICEP na konkrétní potenciální řešitele projektů rámcových programů v České republice a řešitele v partnerských zemích EU je možné očekávat i zlepšení bilance účasti České republiky v rámcových programech.

MICEP zahájilo činnost v květnu 2005 a otevřelo svou kancelář ve Faustově domě na Karlově náměstí v Praze. Aktuální informace o rámcových programech zveřejňuje na www.micep.cz

doc. ing. Miloslav Špunda, CSc.
Medicínské informační centrum projektů EU
120 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40
fax: +420 224 965 843, e-mail: micep@cuni.cz

Charta pro výzkumné pracovníky a Kodex chování pro přijímání výzkumných pracovníků

Barbořáková H., Štětková P.

Charta pro výzkumné pracovníky a Kodex chování pro přijímání výzkumných pracovníků vypracované Evropskou komisí v březnu 2005 by měly přispět k rozvoji atraktivního a dlouhodobě fungujícího vědeckého pracovního trhu. Splnění podmínek, které Charta uvádí, povede ke zvýšení výkonnosti a produktivity.

S růstem investic do evropského výzkumu je třeba pozvednout veřejné mínění o přispění vědy společnosti. Komise věří, že podmínky vytvořené v EU povzbudí vědce k setrvání nebo k návratu zpět do Evropy.

Charta i kodex vznikly z doporučení jednotlivých členských států a Evropské komise.

Komise popisuje Chartu jako „soubor obecných principů a požadavků, které specifikují role, odpovědnost a oprávnění vědců stejně jako zaměstnavatelů“.

Charta apeluje na zaměstnavatele, aby rozeznávali vědce profesionály. Důraz je kladen na tvorbu stimulačního výzkumu nebo výzkumného prostředí, které nabízí odpovídající vybavení, příležitosti a možnosti.

Zaměstnavatelé by také měli garantovat stabilitu a výkonnost v zaměstnání, stejně jako atraktivní mzdu, a musí rozeznat hodnotu mobility.

Kodex však nepřekračuje standardní představy, co se týče přijímání pracovníků. Podtrhuje však důležitost otevřených a transparentních procedur.

Přesné znění Charty pro výzkumné pracovníky a Kodexu chování pro přijímání výzkumných pracovníků jsou dostupné na [http://europa.eu.int/eracareers/pdf/C\(2005\)576%20CS.pdf](http://europa.eu.int/eracareers/pdf/C(2005)576%20CS.pdf)

ing. Helena Viktorie Barbořáková
Medicínské informační centrum projektů EU
120 00 Praha 2, Karlovo náměstí 40
fax: +420 224 965 843, e-mail: helena.barborakova@lf1.cuni.cz

DĚJINY LÉKAŘSTVÍ

Purkyňova vlákna převodního systému srdce – historie a současnost Purkyňových objevů

Eliška O.

Anatomický ústav I. LF UK, Praha

SUMMARY

Od publikace Purkyňových převodních vláken v srdci v Archiv f. Anatomie u. Physiologie uběhlo 160 let a 166 let od publikace, která byla napsána v polské verzi. Již za života Purkyněho byla řadou anatomů morfologie těchto vláken rozpracována. V té době nikdo ještě netušil, jak obrovský fyziologický a klinický dopad tento objev bude pro medicínu mít. To ukázalo teprve 20. století a ukazuje i začátek současného století. Purkyněho práce spustila kaskádu objevů, které se staly na začátku minulého století podkladem formulace základního schématu převodního systému. Purkyňova vlákna – Purkyňovy kardiomyocyty – jsou součástí celého komplexu převodní srdeční soustavy, která je dnes zařazena pod pojem specializované svalové tkáně odpovědné za generování srdečních vzruchů. Z tohoto hlediska a z hlediska ultrastruktury jsou buňky různých částí srdečního převodního systému v určitých morfologických rysech podobné. Oproti kontraktilním buňkám pracovní srdeční svaloviny mají buňky převodního systému včetně Purkyňových vláken málo myofibril, menší množství malých mitochondrií, a tím světlou cytoplazmu. T tubulární systém chybí, nebo je velmi nepatrně vytvořen. Buňky obsahují větší množství glykogenu. Dají se znázornit některými histochemickými metodami. Nejsou však zcela uniformní, liší se svou velikostí v jednotlivých částech převodní soustavy, dále přítomností či nepřítomností interkalárních disků, množstvím nexusů-gap junkcí a ještě jinými znaky. Nicméně tyto specializované buňky jsou si značně morfologicky podobné a pracují jako celek. Výzkum Purkyňových srdečních vláken v posledních desetiletích je orientován na jejich ultrastrukturu, histochemická a genetická bádání včetně budoucí genetické léčby poruch převodního systému – arytmie a nahrazení elektrického pacemakeru pacemakerem biologickým. Kdyby Jan Evangelista Purkyně žil, byl by jistě překvapen, ale i potěšen, do jakého vědeckého stupně a šíře včetně klinické aplikace došel jeho původní objev.

Klíčová slova: Purkyňova vlákna, morfologie, historie, současnost.

SUMMARY

Eliška O.: Purkynje Fibers of the Heart Conduction System – History and the Present Time

It has been 160 years now since Purkynje published the finding of conduction fibers in the heart in Archiv f. Anatomie u. Physiologie and it has been 166 years since his publication in polish version. Already during Purkynje's life, some anatomists had solved the morphology of these fibers but nobody at that time knew of what great physiological and medical importance this discovery would be for medicine. It was seen as late as in the 20th century and in contemporary times. Purkynje's work indicated the cascade of these discoveries, which were leading in the beginning of the previous century to the formulation of the basic scheme of the conduction system. Purkynje fibers or Purkynje cardiomyocytes are part of the whole complex of the cardiac conduction system which today is classified as specific heart muscle tissue, being responsible for the generation of the heart impulses. From the point of view of ultrastructural composition, the cells of different parts of the cardiac conduction system are partly similar. In contrast to the heart contractile cardiomyocytes, the cells of the cardiac conduction system including Purkynje fibers have a small amount of myofibrils, small mitochondrias, light cytoplasm and a higher glycogen content, but no T-tubular system. They can be detected with some morphological methods. Nevertheless the cells of the conduction system are not completely uniform. They differ in size, number of nexuses-gaps and intercalar discs in individual parts of the conduction system. Nevertheless, these specialized cells work as a whole – unit. Nowadays, the morphology research of all the parts of cardiac conduction system, including Purkynje fibers, is focused on ultrastructural, histochemical and genetical problems. The question is, wheather with future gene/cell therapy disturbances of the conduction system such as arrhythmias, can be prevented and cured by replacing the electrical pacemakers with biological ones. If Jan Evangelista Purkynje lived today, he would be surprised but surely delighted with the high degree of research concerning his discovery and its clinical application.

Key words: Purkynje fibers, morphology, history, present time.

El.

Čas. Lék. čes., 2006, 145, pp. 329–335.

Práce byla přednesena ve Spolku lékařů českých v Praze 23. května 2005 v rámci Purkyňova večera.

prof. MUDr. Oldřich Eliška, DrSc.
128 00 Praha 2, U Nemocnice 3
e-mail: oldrich.eliska@lf1.cuni.cz

Samovolná činnost srdce závisí na specializovaných svalových buňkách, umístěných v určitých místech srdce. Tyto zvláštní svalové buňky, v určitých rysech morfologicky odlišné od kontraktilních kardiomyocytů, jsou schopny vytvářet automatické vzruchy a vést je do celé svaloviny srdce. Specializované buňky jsou v srdci vzájemně propojené a vytváří anatomický a fyziologický komplex, který se nazývá **převodní systém srdce**.

CO OBJEVIL J. E. PURKYNĚ NA SRDCI?

Jan Evangelista Purkyně jako první na světě objevil a popsal převodní systém srdce, a to jeho část z hlediska průběhu převodního systému část poslední, nazývanou na jeho počest – Purkyňova vlákna. Vlákna této poslední části probíhají po vnitřní straně komor a napojují se na pracovní kardiomyocyty. V současné době se též pro tato vlákna používá název Purkyňovy srdeční buňky nebo Purkyňovy kardiomyocyty.

HISTORIE OBJEVU PURKYŇOVÝCH VLÁKEN – PURKYŇOVÝCH KARDIOMYOCYTŮ

Jan Evangelista Purkyně se narodil 18. prosince 1787 v Libochovicích. V roce 1818 obhájil doktorát a na jaře roku 1823 se stal profesorem na Univerzitě ve Vratislavi, kde působil až do roku 1850. Éra jeho největších objevů patří právě do období jeho působení na univerzitě ve Vratislavi. Purkyněmu v této době bylo 35–63 roků. Obecně toto období odpovídá i fyziologickému rozpětí největších tvůrčích sil člověka. Po roce 1850 až do smrti 1869 pracoval ve fyziologickém ústavu v Praze, který založil a vybudoval. Z hlediska morfologie bylo důležitým mezníkem pro Purkyňova histologická a embryologická bádání zakoupení velkého Plöslova mikroskopu v roce 1835. V roce 1845 v Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin publikoval v článku Mikroskopisch – neurologische Beobachtungen objev části převodního systému srdečního – všeobecně dnes citovaný jako Purkyňova vlákna – Purkyňovy kardiomyocyty (1). Práce je publikovaná na 15 stránkách a Purkyně zde popisuje nervová vlákna a ganglia v různých orgánech. Purkyňových vláken srdce se týkají pouze dvě poslední stránky článku. Jak se sám Purkyně zmiňuje, práce je pokračováním jeho předcházejících neurohistologických prací, které byly publikovány v polštině (2) v roce 1839 v Krakovském Rocznik wydziału lekarskiego w uniwersytecie Jagiellonskim. Krakow, Tom II, s. 44-67. Pozorování převodních vláken Purkyně provedl na ovčích srdcích. Částečný překlad práce z němčiny do češtiny byl publikován v roce 1937 profesorem Borovanským a Weignerem (3). Protože jsem nenašel v dostupném písemnictví přesný a ucelený překlad této práce, dovoluji si jej zde v češtině uvést.

Časopisecká formulace v českém překladu

13. Na vnitřních stěnách komor ovčího srdce jsem pozoroval nejprve pouhým okem přímo pod serózní blanou (kůží) síť šedých, plochých a rosolovitých vláken, která se šíří částečně do bradavičnatých svalů a do jiných okolních vláknitých trabekul a částečně přemostují brázdy a vklestiny srdečních stěn. Při mikroskopické prohlídce jsem tato vlákna našel poněvíc složená ze zrn (Purkyně tím myslí buňky), která jsou podobná těm, která jsou v gangliích, jsou těsně propojená a tím nabývají polyedrického tvaru. Ve vnitřku každého zrna byla nalezena jedno nebo dvě jádra bez sférického tvaru, podobná těm, která se nachází v pravých zrnek ganglií. V těchto zrnech byla nalezena společně propojená vlákna v příčném směru v počtu 5 až 10 kusů, srovnaná do podélných svazků šedých vláken. Mezi zrny v intersticiu jejich stěn se nachází elastická tkáň z dvojitých vláken, která při ošetření (potření) octem vykazuje

podobné příčné pruhy jako svalová vlákna srdce. Je těžké rozhodnout, zda-li se jedná o opravdová vlákna aneb jen o kontury membránových stěn, které podobně jako u rostlinných buněk obklopují zrnitý obsah; mně se zdá poslední verze jako nejpravděpodobnější, neboť při rozmačkání zrn nikdy nebyla vidět taková volná vlákna. V žádném případě se nemohou srovnávat s nervovými vlákny, která se dají pozorovat v gangliích, jak opletají gangliové kuličky, i když se to tak na první pohled zdá. Nikdy se mně nepovedlo najít v těchto zrnitých vlákních skutečná nervová vlákna, čím by se prokázal očitý charakter ganglií.

Proto bych se teď nakláněl tuto novou tkáň zařadit ke chrupavčité tkáni, ačkoliv neuznávám (pochybuji), jaké by měla zde působení při její měkkosti vůči relativně obrovské velké svalové hmotě srdce. (Je pro mě v současné době pravděpodobnější tuto tkáň pokládat za samostatný pohybový aparát a membrány, které obklopují zrna, brát jako za svalové). Podobná zrnitá vlákna jsem našel také u hovězího dobytka, prasat a koní. U člověka, psa, králíka a zajíce se mně nikdy nepovedlo objevit to samé.

I když doslovný překlad z německého originálu starého 160 let do češtiny z hlediska dnešní odborné nomenklatury je lehce kostrbatý, jsou z práce patrná tato fakta:

A) Purkyně vyloučil, že jim nalezená vlákna na vnitřní straně komor jsou nervová vlákna a ganglia.

B) Po určitém váhání, že vlákna by mohla být chrupavčitého původu, v koncové části popisu tento předpoklad zavrhl.

C) Vlákna popsal jako vlákna svalového typu patřící k pohybovému aparátu.

Purkyněho jméno tohoto objevu by možná upadlo v zapomnění, ale objevitel elektrických proudů srdeční kontrakce (spolu s Heinrichem Müllerem) švýcarský anatom a fyziolog profesor Rudolf Albert Kölliker 1852 upozornil na tato vlákna a pojmenoval je Purkyňova vlákna (4, 5). Od té doby je v celé světové literatuře tento pojem všeobecně uznáván. Nález Purkyňových vláken odstartoval explozi morfologických, fyziologických a klinických objevů a prací týkající se této problematiky až do dnešních dnů. Díky lokalizaci buněk, jak je popsal Purkyně na stěně srdečních komor, se považují tyto zvláštní kardiomyocyty za konečný úsek převodního systému, který se napojuje na normální kontraktilní kardiomyocyty komorové svaloviny a přechází až na nepravé šlašinky. Význačným morfologickým rysem Purkyněho buněk je jejich velikost – 20–70 mikronů, prostorná sarkoplazma, malé množství myofibril, které jsou lokalizovány na periférii buňky. Dva roky před Purkyněho smrtí Obermeier 1867 popsal tři druhy Purkyněho buněk, které se lišily množstvím sarkoplazmy, a tím i kompaktností myofibril. Větší buňky měly většinou kubický tvar s menším množstvím myofibril na periférii buňky, napojovaly se na středně velké buňky sférického tvaru s větším množstvím myofibril a ty na konečné buňky dlouhého štíhlého tvaru s větším množstvím příčně pruhovaných myofibril. Purkyňova vlákna našel v srdcích ovce, koně, prasete, krávy, psa, husy, holuba. Nenašel je u kočky, člověka, zajíce, myši a žáby. U srdcí velkých zvířat – skotu našel Purkyňova vlákna nejen pod endokardem komor, ale též ve svalovině komor (6). Pro Purkyňova vlákna navrhl jiné pojmenování – Purkyňovy svalové řetězce (Purkinje'sche Muskelketten). Velkým posunem ve znalostech převodního systému a Purkyňových kardiomyocytů byla práce japonce Tawary (7). Sunao Tawara v roce 1906 publikoval výsledky dvou a půlleté práce v Marburgu týkající se převodního systému v knize: Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Verlag Gustav Fischer, 1906 (200s. a 10 barevných tabulí). Učitelem a rádcem Tawary byl Ludwig Aschoff (1866–1945). Budiž připřáno noblesnímu chování Aschofa, že se neuvedl v knize jako spoluautor. Napsal ke knize pouze předmluvu. Tawara objevil atrioventrikulární uzle (dříve nazývaným Tawarovým nebo Aschoff Tawarovým uzlem), detailně histologicky popsal Purkyňovy buňky v atrioventrikulárním svazku a v raménkách a jejich přechod do kontraktilní svaloviny. Důrazně se

držel označení Purkyňova vlákna, a tím rozšířil tento název do celého kardiologického světa. Popřel některé předcházející názory, které považovaly Purkyňova vlákna (buňky) za patologickou strukturu (8). V publikaci týkající se objevu elektrokardiografu, Tawarových výzkumů převodního atrioventrikulárního systému včetně terminální ramifikace převodních vláken do svaloviny srdce – tedy Purkyňových vláken – použil Einthoven v roce 1908 k interpretaci elektrokardiogramu (9). Jednu z prvních voskových a drátěných rekonstrukcí atrioventrikulárního svazku, ramének a ramifikace Purkyňových vláken srdce telete provedla Lydia de Witt 1909 (10).

Jak již bylo předesláno Purkyňova vlákna jsou jednou částí převodního systému. Jednotlivé části převodního systému jsou lokalizovány na různých místech srdce, tj. ve stěně pravé předsíně, v mezikomorovém septu a ve stěně obou komor.

Nabízí se zde otázka. Jsou všechny části převodního systému po morfoloické stránce stejné nebo částečně stejné nebo se zásadně strukturálně odlišují?

ČÁSTI PŘEVODNÍHO SYSTÉMU – HISTORICKÁ POSLOUPNOST OBJEVŮ

Jak již bylo předesláno, první část převodního systému demonstroval Purkyně v roce 1845 ve formě terminální sítě srdečních vláken na vnitřní straně komor u ovce. Druhou objevenou částí převodního systému byl atrioventrikulární svazek (11). Ten se podle jména objevitele nazývá Hisův svazek – internista His Junior (1893). Podobný objev udělal Kent (1892–1893), který našel muskulární spojení mezi předsíněmi a komorami a vypitval atrioventrikulární uzel (12). Sám však nebyl přesvědčen o důležitosti těchto snopců. Poslední objevenou strukturou převodního systému (13) byl sinuatriální uzel (Keith a Flack – 1907).

Diskutovanou otázkou jsou tak zvané síňové převodní dráhy, též atriatální preferenční cesty nebo internodální cesty – trakty propojující sinuatriální uzel s atrioventrikulárním (14–16). Otázkou je, zda jsou tyto cesty tvořeny převodní tkání nebo jen pracovními kardiomyocyty, tedy pracovní svalovinou předsíně. Jsou to cesty, které byly již na začátku 20. století známé. Přední je dráha Bachmanova (1916), vycházející z předního okraje sinuatriálního uzlu, obkružující vena cava superior a v přední části interatriálního septa postupující do atrioventrikulárního uzlu (17). Střední preferenční cesta (Wenckebach – 1907) jde od proximálního povrchu sinuatriálního uzlu do dorzální části atriatálního septa až k limbus fossae ovalis, kde se spojuje s přední cestou a společně se napojuje na atrioventrikulární uzel (18). Poslední je zadní (dolní) preferenční cesta (Thorel – 1910), která odstupuje z kaudy sinuatriálního uzlu, jde kaudálně podél crista terminalis a v dolní její části přestupuje do atrioventrikulárního uzlu (18).

MORFOLOGICKÁ STAVBA JEDNOTLIVÝCH ČÁSTÍ PŘEVODNÍHO SYSTÉMU

Sinuatriální uzel – SA uzel

Dnes se více používá název sinoatriální uzel. Z hlediska embryologického by se měl správně používat název sinuatriální, protože vzniká v místě embryonálního srdečního oddílu sinus venosus. Uzel leží v junkci předního obvodu vena cava superior a pravého ouška, v sulcus terminalis. Je vřetenovitého tvaru, délky 5–9 mm, šířky 3–5 mm. Táhne se od prominence pravého ouška až do torus intervenosus, v některých případech až do krajiny sinus coronarius. V lokalizaci uzlu jsou druhové variace (20). Uzel je složen z úzkých fuziformních buněk, serpentinovitě uspořádaných, s tendencí longitudiálního uspořádání podél sulcus terminalis. Centrem uzlu prochází tepna (SA tepna), kolem které jsou buňky vnitřní vrstvy cirkulárně uspořádány. Söderströmovi (1948) připomínal sinuatriální

uzel, který obaluje sinuatriální tepnu, „enormní adventicii“ (21). Pacemakerové buňky uzlu – **nodální buňky** mají málo příčně pruho vaných myofibril, centrálně uložené jádro a slabě eozinofilní cytoplazmu. Rozměrově jsou menší než atriatální kardiomyocyty – 3–9 mikronů široké, 15–20 mikronů dlouhé. Jsou zalaty do sítě intersticiální tkáně, obsahující převážně kolagenní vlákna s příměsí vláken elastických. Vláken s věkem přibývá. V okraji uzlu jsou patry přechodné – transitionální (tranzitní) buňky, jejich myofibrilární obsah je větší než 50 % obsahu buňky. Mají zřetelné Z, H, M proužky a jsou větší než nodální buňky, kolem 10 mikronů a mají též více nexů (gap junkcí). Svou skladbou se pohybují mezi typickými kontraktálními svalovými kardiomyocyty s velkým množstvím kontraktálních myofibril a nodálními buňkami s malým množstvím myofibril.

V elektronovém mikroskopu je patno v nodálních buňkách nepravidelné uspořádání malého množství myofibril a mitochondrií. Sarkoplazmatické retikulum je rozvětvené, ale chudě vytvořené. Transverzální tubulární systém chybí. Spoje mezi buňkami jsou reprezentovány hlavně desmozómy, méně četnými fascie adherentes a několika nexy. Interkalární disky nejsou vidět. Myofibrily tvoří pouze 40 % celkového objemu buňky (22). Základní údaje o struktuře uzlu viz citace (23–31).

Atrioventrikulární uzel – AV uzel

Atrioventrikulární uzel je lokalizován mezi ústím koronárního sinu a septálním cípem trikuspidální chlopně. Dá se snadno vyeparovat. Je 5–7 mm dlouhý a 2–5 mm široký. Mikroskopicky jsou jeho buňky odlišitelné od atriatální svaloviny. Mají plexiformní uspořádání, téměř stejnou velikost jako atriatální buňky, ale světlejší cytoplazmu než atriatální a ventrikulární myocyty. Vyznačují se příčným pruho vaním a interkalárními disky. Uvnitř uzlu je patrné elastické a kolagenní vazivo ve větším rozsahu, než jak je vidět u atriatální a komorové svaloviny, ale menšího rozsahu než v sinuatriálním uzlu. Uzel je rozdělen na dvě zóny: povrchovou, tvořenou tranzitionálními buňkami a normálními kardiomyocyty a hlubokou (kompaktní). Buňky kompaktní zóny mají charakter nodálních buněk. Malé nodální buňky postupně přecházejí do větších Purkyňových vláken atrioventrikulárního svazku. Elektronogramy nodálních buněk AV uzlu prokázaly malé množství nepravidelně uspořádaných myofibril, chudě vytvořené sarkoplazmatické retikulum a nepřítomnost tubulárního systému. Spojení buněk je tvořeno četnými desmozómy a několika málo nexy. Fasciae adherentes jsou vidět častěji než v buňkách sinuatriálního uzlu, ale ne tak často, jak je tomu u atriatálních a ventrikulárních myocytů. Základní údaje o atrioventrikulární junkční krajině viz citace (32–38).

PŘEDSÍŇOVÉ PREFERENČNÍ CESTY (DRÁHY)

Jsou převodním systémem?

Preferenční cestou se rozumí dráha, po které se vruch převážně a nejrychleji, tedy preferenčně šíří. Dráhy jsou složeny ze svalových vláken, dále z vláken podobných Purkyňovým buňkám a vláken podobných nodálním buňkám, která jsou však ojedinělá (39). Někteří autoři (40–42) neuznávají tyto dráhy z hlediska morfolo gického a fyziologického za dráhy převodního systému. Oponují tím, že většina těchto preferenčních cest je tvořena buňkami pracovní srdeční svaloviny a nevytváří trakt. Trakty svým průběhem se od jednoho srdce k druhému liší podle uspořádání svaloviny. Považují je za svalové atriatální snopce – trabekuly složené z kontraktálních kardiomyocytů. Opírají se o definici traktu (43–44), tak jak ji vyslovili Aschoff 1910 a Mönckeberg 1910.

1. Vláčna v traktu by měla být identická.
2. Kolem svazku by měla být vytvořena pochva z pojivové tkáně – vlastnosti izolovaného kabelu.
3. Musí zde být kontinuita vlákno na vlákno.

To vše dané trakty nesplňují. Emberson a Challice 1970 a Bojsen-Moller a Tranum-Jensen 1972 posali tzv. „sinoatriální prstenec“ (sinoatrial ring bundle – SARB). Pomocí cholinesterázového barvení u savců, například u králíka, zjistili otevřený prstenec atriálních buněk jdoucí jedním elipsovitým ramenem přes kaudu sinuatriálního uzlu podél sulcus terminalis a druhým ramenem přes hlavu sinuatriálního uzlu a septem do atrioventrikulárního uzlu (45, 46). Je otázkou, zda se tento prstenec částečně nekryje s internodálními trakty. V současné době se tento problém řeší na dospělých a embryonálních králíčích srdcích pomocí neurofilamentového proteinového markeru NF-160 (81).

ATRIOVENTRIKULÁRNÍ SVAZEK (HISŮV SVAZEK), PRAVÉ A LEVÉ RAMÉNKO

Bylo zásluhou Tawary (1906), že zdůraznil morfologickou jednotu přechodu atrioventrikulárního uzlu do atrioventrikulárního svazku, ramének a Purkyňových vláken. Atrioventrikulární svazek se skládá se ze dvou částí, a to z tzv. penetrujícího svazku, který prochází fibrózním tělesem, a z větvičného svazku, který leží obkročmo na svalovině ventrikulárního septa pod septem membranózním. Ze svazku vystupuje levé raménko jako souvislá vrstva vláken po celé délce bifurkace, zatímco pravé raménko se jeví jako přímé pokračování větvičného svazku. Pravé raménko přechází pod endokardem septa do musculus papillaris anterior a rozpadá se do sítě Purkyňových vláken pro stěny pravé komory. Levé raménko se dělí pod endokardem septa na přední a zadní fascikulus a oba fascikuly přecházejí do Purkyňových vláken komory. Někteří autoři uznávají místo dvou fascikulů tři: přední, střední a zadní. Buňky obou částí atrioventrikulárního svazku a ramének jsou u člověka menší než buňky pracovního ventrikulárního myokardu (37). U větších savců, například u krávy a ovce, jsou buňky atrioventrikulárního svazku a ramének typu větších Purkyňových buněk. Buňky ve svazku i v raménkách jsou longitudinálně orientované a od sebe oddělené kolagenními vlákny. James a Sherf (1971) u psa a člověka popsali na elektronogramech, že atrioventrikulární svazek je složen z velkých buněk typu Purkyňových vláken, které obsahují málo myofibril a perinukleární jasnou zónu (16). Dále zde našli 2 typy transitionálních buněk, buňky široké a úzké. V proximální části svazku popsali buňky, které odpovídaly buňkám sinuatriálního uzlu. Pojmenovali je zde, ale i v SA uzlu jako P buňky. Pod pojmem P buňky rozumí nodální buňky, které se v mikroskopickém obrazu jeví jako světlé (pale). Tento název ale kardiologická literatura nepřevzala, důsledně užívá názvu nodální buňky jen pro buňky SA a AV uzlu. Nelze je též zaměňovat s Purkyňovými buňkami. Později James et al. (1974) popsali ultrastrukturu ramének (47). Levé raménko podle nich je složeno z typických Purkyňových vláken (buněk), které jsou promíseny s buňkami připomínající pracovní kardiomyocyty. Junkce buněk jsou tvořeny interkalárními disky, které obsahují dlouhé nexy. Pravé raménko je složeno hlavně z buněk, které představují pracovní kardiomyocyty. Typická Purkyňova vlákna (buňky) se v pravém raménku vyskytovala vzácně. S těmito nálezy nesouhlasí Vassal-Adams (1983), který považuje celý atrioventrikulární systém včetně uzlu, za velice heterogenní (48). Nedá se jasně definovat do jednotlivých buněčných typů. Všechny tyto nestejnorodé buňky jsou spojeny interkalárními disky.

PURKYŇOVA VLÁKNA (PURKYŇOVY BUŇKY, PURKYŇOVY KARDIOMYOCYTY, RAMI SUBENDOCARDIALES)

Jsou terminální částí převodního systému (obr. 1). Tvoří AV svazek a raménka. Raménka pod endokardem komor se rozpadají do

sítě vláken objevených Purkyněm. Ta jsou tvořena buňkami s malým počtem fibril a naopak značným množstvím glykogenu. Purkyňova vlákna u člověka dosahují jen do vnitřní vrstvy myokardu, zatímco u některých zvířat až do celého myokardu (6, 49). Vlákna jsou pomocí interkalárních disků napojena přes přechodné buňky nebo bez přechodných buněk na buňky pracovního myokardu tak, že jedno vlákno převádí impulz na tisíce pracovních kardiomyocytů. Toto uspořádání zajišťuje synchronní akci pracovních kardiomyocytů při kontrakci.

Morfologický popis Purkyňových buněk není v literatuře udáván uniformně. Již v práci Obermeiera jsou posány tři typy Purkyňových buněk (viz kapitulu historie).

V roce 1973 a 1987 byly popsány opět 3 typy Purkyňových buněk (50, 51):

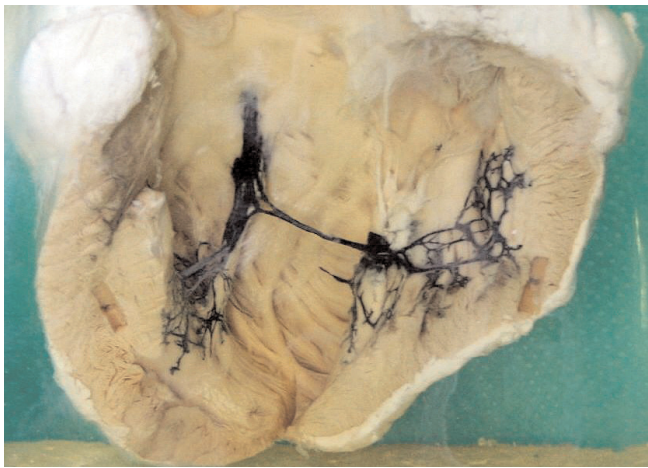
Typ I. – Buňky tohoto typu jsou v krajně bifurkace atrioventrikulárního svazku a v proximální části ramének. Obsahuje málo myofibril a buňky jsou menší (průměr 6 mikronů) než u typu II.

Typ II. – Představuje největší Purkyňova vlákna (10–20 mikronů průměr) – buňky, které jsou v myokardu komor (32). Nalézají se v subendokardu komor a ve falešných šlašinkách.

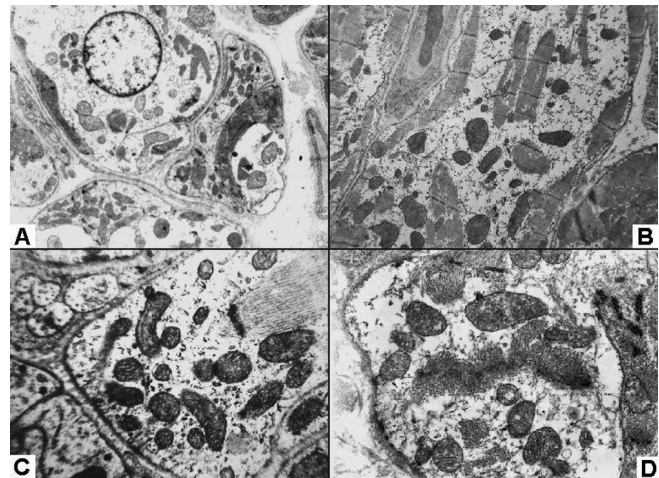
Typ III. – Jsou přítomny v junkci mezi velkou Purkyňovu buňkou a buňkou myokardu a jsou větší než pracovní kardiomyocyty. Mají málo mitochondrií a nevytvořený T systém. Jde o tzv. přechodnou (tranzitionální) formu Purkyňovy buňky (průměr 8–12 mikronů).

Velikosti Purkyňových vláken se udávají rozdílně. Liší se druhově, ale rozdíly jsou patrné i v údajích různých autorů. Velikost Purkyňových vláken u velryby je udávána 19–94 mikronů a u člověka 10–46 mikronů (32).

Obecně o těchto typech Purkyňových buněk lze říci, že obsahují málo myofibril. Z linie může být širší, nebo může chybět. T systém chybí, nebo je špatně vytvořen a mitochondrie jsou malé s malým počtem krist. Myofibrily v Purkyňových vlákních fungují jako pasivní cytoskeletální komponenty (52, 54). Odlišují se od myofibril buněk pracovního myokardu složením myozinu. Obsahují kromě dvou lehkých řetězců přídatný typ s intermediální molekulární vahou (53, 55). Na rozdíl od pracovních kardiomyocytů, kde sarkoplazmatické reticulum je napojeno na sarkolemu T tubulu (vnitřní coupling) a na periferní sarkolemu (periferní coupling), Purkyňova vlákna, která nemají T tubuly, jsou spřažena jen s periferní sarkolemou (56). Purkyňova vlákna dávají PAS reakci díky značnému množství glykogenu, jehož přítomnost je typická pro buňky převodního systému (50, 49). Vysoké množství glykogenu je metabolizováno Purkyňovými vlákny anaerobními enzymy. Tím je zabezpečena větší rezistence těchto buněk na hypoxii než u komorové svaloviny (57). Aktivita acetylcholinesterázy byla detekována v převodním systému včetně Purkyňových kardiomyocytů, ale ne v buňkách pracovního myokardu (58). Napojení Purkyňových vláken na pracovní ventrikulární kardiomyocyty se liší druhově – zvíře od zvířete a člověka: To znamená, zda jsou či nejsou vytvořeny přechodné – transitní buňky mezi Purkyňovými vlákny a pracovními kardiomyocyty. Takové spojení, Purkyňův kardiomyocyt – tranzitní buňka – pracovní kardiomyocyt, zaručuje vysoké rezistence coupling a rychlé vedení na pracovní myokard. Je dobře patrné u králíka a prasete (59). Přechodné buňky nebyly detekovány na lidských a hovězích srdcích. Zde byla nalezena Purkyňova vlákna, která se při přechodu do myokardu jen zmenšila. U hovězího srdce Purkyňova vlákna pod endokardem komor tvoří dvojrozměrnou síť. Vstupem do myokardu se dvojrozměrná síť přestává do sítě trojrozměrné. V začátku jsou Purkyňova vlákna v myokardu zalita do vazivové tkáně, která postupně vymizí, a může tak dojít ke kontaktu Purkyňových vláken s komorovými myocyty. Napojení nebylo nalezeno jen v zóně 2 mm pod epi-



Obr. 1. Převodní systém (Purkyňova vlákna) levé srdeční komory
Foto preparátu Anatomického ústavu 1. LF UK poskytnuto s laskavostí
prof. V. Seicherta a dr. O. Naňky



Obr. 2. Elektronmikroskopické snímky převodního systému srdce
A: nodální buňka sinuatriálního uzlu; **B:** nodální buňka átrioventrikulárního uzlu; **C** – Purkyňova buňka (Purkyňovo vlákno); **D** – buňka krajiny sinus coronarius (možné ektopické centrum).
Buňky všech částí převodního systému jsou si po ultrastrukturální stránce velmi podobné.

kardem (60). Elektrické spřažení mezi Purkyňovými vlákny a pracovními kardiomyocyty může být narušeno při acidóze, hypoxii a hyperkalémii (61). V periinfarktové zóně v Purkyňových vláknech mohou vznikat ektopické vzruchy, poruchy propagace impulzu a reentrantní tachykardie (62–64). Elektrický vzruch je rychleji přenášen Purkyňovými vlákny (2–3 m/sec) než ventrikulárními kardiomyocyty (0,3–0,4 m/sec). Je to díky skupině proteinů connexinů C40, C43, C45. Jestliže jsou tyto connexiny „knockoutovány“, dojde k narušení v převodu impulzu přes AV svazek a Purkyňova vlákna včetně prostorové propagace impulzu (65, 66). Pomocí konfokálního lejtrového mikroskopu je mapována normální a abnormální dynamika Ca^{2+} v Purkyňových převodních buňkách (67). Nahromadění Ca^{2+} v cytosolu za přítomnosti kardiotonických látek vede k tachyarytmiím v Purkyňových buňkách, ale ne v pracovních komorových kardiomyocytech (68). V poslední době jsou sledovány u transgenických zvířat geny, které ovlivňují vytvoření His – Purkyňova systému a poruchy buněk převodního systému – exprese lacZ genu (69, 70). His – Purkyňově systém funguje ještě před septací srdce.

SUBSIDIARNÍ PACEMAKEROVÁ CENTRA – EKTOPICKÁ CENTRA

Z elektrofyziologického hlediska četná řada autorů přesvědčivě dokazuje, že v srdci jsou centra, ve kterých vznikají subsidiární a ektopické rytmy. Byly popsány v krajinně sinus coronarius, na nepravých šlašinkách a v komorách v místech ramifikace Purkyňových vláken, na rukávcích plicních žil nebo v prstenci kolem trikuspidálního či mitrálního ústí (71–74). V poslední době je věnována pozornost ektopickým vzruchům, které jsou registrovány z pulmonálních žil (75, 76). Nedávno v této souvislosti prof. Šteiner (77) upozornil na Purkyňovu prioritu a jeho žáka Raeuschela v popisu myokardiálních vláken na pulmonálních žilách. Z morfologického hlediska je velmi těžké identifikovat tato centra. Spíše je popsáno jen uspořádání myokardiální svaloviny na pulmonálních žilách (78, 75). Byly nalezeny pouze jednotlivé buňky, například v krajinně sinus coronarius, které se podobaly morfologicky převodním buňkám (79, 80).

I přes některá kontraverzní tvrzení z uvedeného přehledu vyplývá, že Purkyňova vlákna jsou morfologicky velice podobná buňkám ostatních částí převodního systému (obr. 2). Hlavní výčet shodných znaků je uveden v souhrnu.

Na základě všech faktů, které zde byly uvedeny, by se zdálo, že hranice mezi normálním myokardem a převodním systémem (specializovaným myokardem) je zřetelně patrná. V nedávné době Anderson se svými spolupracovníky (42) publikoval kontraverzní náhledy na anatomickou definici převodních tkání. Uvádí, že na Novartis sympoziu 2002 o převodním systému byl vznesen názor, že nejen všechny myokardiální buňky v postnatálním srdci mají schopnost přenášet vzruchy, ale že všechny mají potenciál vrozeně být speciálními ve smyslu převodního systému. Dokonce i myokard, který označujeme jako pracovní, je významně heterogenní, a to klasicky morfologicky, ultrastrukturálně a genově. Nicméně zůstává neoddiskutovatelným faktem, že některé buňky jsou více specializované než jiné a tvoří převodní systém. Není to jen otázka akademická, ale je známo, že při iatrogenním porušení tohoto systému fyziology a patologické poruše například infarktem, dojde k fatálním arytmiím. Z embryologických výzkumů vyplývá, že některé primordiální okrsky v srdci konvertují do postnatálního převodního systému. Objevem genů a jejich lokalizací ve vyvíjejícím se srdci vyvstává otázka, zda se může jimi rozlišit a topograficky přesně určit převodní systém. Problémem je, zda krajiny rozlišitelné pomocí transgenů, jako je minK-LacZ nebo Engrailed2-LacZ, který je znám v podobě CCS-LacZ, je možno považovat jako část převodního systému. Pochybnost je v tom, že tyto arey jsou významně širší než komponenty, které jsou již definované a prověřené jako převodní systém. Dále otázkou zůstává, zda některé buňky v určitých místech (retroaortální nebo v trikuspidální chlopi) s pozitivní acetylcholinesterázou, mohou být považovány za převodní, nebo jsou jen nodálního fenotypu – nefungují jako postnatální převodní systém. V embryonální době v primitivním srdci, které je ještě ve formě jednoduché trubice, je každá buňka této trubice nadána rytmicitou. Pouze jen část z nich se stane buňkami převodního systému. Problémy jsou i druhové. Převodní systém je distinktněji vytvořen u savců oproti nižším třídám obratlovců. Je zde řada nezodpovězených „proč“. Z těchto několika poznámek je patrné, že výzkum převodního systému bude dále pokračovat. Jistě, jednou z cest v budoucnu bude zavedení genové terapie poruch převodního systému. Buněčná terapie ať již pomocí embryonálních kmenových buněk nebo dospělých mezenchymálních buněk je toho příslibem. Těmito způsoby vytvořené biologické pacemakery by tak nahradily dnešní elektrické pacemakery (71).

P.S.

Při studiu historických materiálů jsem byl překvapen a zaražen větou profesora Chodounského (5), Purkyňova žáka, který ve své knize vzpomínek „Jan Evangelista Purkyně, působení jeho pro rozvoj české kultury“ v roce 1927 při popisu Purkyňova pohřbu na straně 110 napsal:

Poznamenati dlužno, že z členů sboru profesorského pražské fakulty lékařské na hřbitov Vyšehradský se dostavil jedině profesor Treitz.

Tak nedůstojně se Alma Mater rozloučila se svým géniem.

LITERATURA

1. **Purkyně, J. E.:** Mikroskopisch-neurologische Beobachtungen. Arch. f. Anat. Physiol. wiss. Med. 1845, 12, s. 281-295.
2. **Purkyně, J. E.:** Nowe spostrzezenia i badania przedmiocie Fyziologii i drobnowidzowej Anatomii udzielone przez naszego Czlonka korespondenta Dr. J. E. Purkiniego. Rocznik wydzialu lekarskiego w uniwersytecie Jagiellonskim. Krakow. 1839, Tom II, s. 44-67.
3. **Borovanský, L., Weigner, K.:** Anatomické práce Jana Ev. Purkyně. Sborník „Jan Ev. Purkyně 1787–1937“ s. 3-31. Praha, Edice Purkyňova společnost, 1937.
4. **Kölliker, A.:** Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen. Bd. II, 1854, s. 494.
5. **Chodounský, K.:** Jan Evang. Purkyně, působení jeho pro rozvoj české kultury. Praha, Nakladatelství české akademie věd a umění, 1927.
6. **Obermeier:** Ueber Structur und Textur der Purkinje'schen Fäden. Archiv f. Anat. Physiol. u. wiss. Med., 1867, s. 358-386.
7. **Tawara, S.:** Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine anatomisch-histologische studie über das Atrioventricularbündel und die Purkinjeschen Fäden. Jena, Verlag v. Gustav Fischer, 1906.
8. **Suma, K.:** Sunao Tawara: a father of modern cardiology. PACE, 2001, 24, s. 88-96.
9. **Einthoven, W.:** Weiteres über das Elektrokardiogram. Pflüger Archiv.ges. Physiol., 1908, 122, s. 517-584.
10. **DeWitt, L.:** Observations of the sino-ventricular connecting systém of the mammalian heart. Anat. Rec., 1909, 3, s. 475-497.
11. **His, W. Jr.:** Die Thätigkeit des embryonalen Herzens und deren Bedeutung für die Lehre von der Herzbewegung beim Erwachsenen. Arbeiten aus der med. Klinik zu Leipzig 1893, s. 14-49.
12. **Kent A.F.S.:** Researches on the structure and function of the mammalian heart. J. Physiol., 1893, 14, s. 233-254.
13. **Keith A., Flack M.:** The form and nature of the muscular connections between primary divisions of the vertebrate heart. J. Anat. Physiol., 41, 1907, s. 172-189.
14. **James T.N.:** The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and left atrium in the human heart. Am. Heart J., 1963, 66, s. 498-508.
15. **Meredith J., Titus J.L.:** The anatomic atrial conections between the sinus and AV node. Circulation, 1968, 37, s. 566-579.
16. **James, T. N., Sherf, L.:** Specialized tissues and preferential conduction in the atria of the heart. Am. J. Cardiol., 1971, 28, s. 414-427.
17. **Bachman, G.:** The interatrial time interval. Am. J. Physiol., 1916, 41, s. 309-320.
18. **Wenckebach, K. F.:** Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. Arch. Anat. Physiol. (Lpz), Physiol. Abt., 1907, 1, s. 1-2.
19. **Thorel, Ch.:** Über die supraventrikulären Abschnitt des sog. Reizleitungssystems. Verhandlungen der deutsch. pathol. Gesellschaft, 1910, 14, s. 71-90.
20. **Ophhof, T.:** The mammalian sinoatrial node. Cardiovasc. Drugs Therapy, 1988, 1, s. 573-597.
21. **Söderström, N.:** Myocardial infarction and mural thrombosis in the atria of the heart. Acta Med. Scand., 1948, 217, s. 1-114.
22. **Viragh, S., Porte, A.:** The fine structure of the conducting systém of the monkey heart (Macaca mulatta). I. The sino-atrial node and internodal connections. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 1973, 145, s. 191-211.
23. **Hudson, R. E.:** The human pacemaker and its pathology. Br. Heart J., 1960, 22, s. 153-167.
24. **James, T. N.:** Anatomy of the human sinus node. Anat. Rec., 1961, 141, s. 109-139.
25. **James, T. N.:** The sinus node. Reviews. Amer. J. Cardiol., 1977, 40, s. 965-986.
26. **Sano, T., Mizuhira, V., Matsuda, K.:** Electrophysiology and ultra-structure of the heart. New York, London, Grune Stratton Inc., 1967, s. 1-55.
27. **Truex, R. C., Smythe, M. Q., Taylor, M. J.:** Reconstruction of the human sinoatrial node. Anat. Rec., 1967, 159, s. 371-78.
28. **Davies, M. J.:** Pathology of conducting tissue of the heart. London, Butterworth, 1971.
29. **Bonke, F. I. M.:** The sinus node. Structure, function and clinical relevance. Martinus Nijhoff Med. Div., Hague, 1978, s. 149-212.
30. **Canale, E. D., Smolich, J. J., Campbell, J. H.:** Cardiac muscle. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, SpringerVerlag, 1986.
31. **Bharati, S., Lev, M.:** Morphology of the sinus and atrioventricular nodes and their innervation. In: Electrophysiology of the Sinoatrial and Atrioventricular nodes, Alan R. Liss, Inc., 1988, s. 3-14.
32. **Truex, R. C.:** Comparative anatomy and functional considerations of the cardiac conduction system. In: de Carvalho, A. P., de Mello, W. C.: The specialized tissues of the heart. Elsevier Publish. Company, 1961, s. 22-43.
33. **Truex, R. C., Smythe, M. Q.:** Recent observation on the human cardiac conduction systém, with special considerations of the atrioventricular node and bundle. In: Taccardi, B., Marchetti, G., eds. Electrophysiology of the heart. Symposium Publications Div. Pergamon Press, 1965, s. 177-198.
34. **Truex, R. C.:** Anatomical considerations of the human atrioventricular junction. In: Dreifus, L.S., Likoff, W., eds. Mechanisms and therapy of cardiac arrythmias. New York, Grune and Stratton, 1966, s. 333-340.
35. **Truex, R. C., Smythe, M. Q.:** Reconstruction of the human atrioventricular node. Anat. Rec., 1967, 158, s. 11-20.
36. **James, T. N., Sherf, L.:** Ultrastructure of the human atrioventricular node. Circulation, 1968, 37, s. 1049-1070.
37. **Anderson, R. H., Becker, A. E., Brechenmacher, C.:** The human atrioventricular junction area. A morphological study of the AV node and bundle. Europ. J. Cardiol., 1975, 3, s. 11-25.
38. **Truex, R. C., Marino, T. A., Marino, D. R.:** Observations on the development of the human atrioventricular node and bundle. Anat. Rec., 1978, 192, s. 337-350.
39. **Sherf, L., James, T. N.:** Fine structure of cells and their histologic organization within internodal pathways of the heart: clinical and electrocardiographic implications. Am. J. Cardiol., 1979, 44, s. 345-369.
40. **Anderson, R. H., Yen, H. S., Smith, A., Becker, A. E.:** The internodal atrial myocardium. Anat. Rec., 1981, 201, s. 75-82.
41. **Ayetty, A. S., Navaratnem, V., Yates, R. D.:** Ultrastructure of the internodal myocardium in the rat. J. Anat., 1988, 158, s. 77-90.
42. **Anderson, R. H., Christoffels, V.M., Moorman, A. F. M.:** Controversies concerning the anatomical definition of the conduction systém. Anat. Rec. (Part B: New Anat.), 2004, 280 B, s. 8-14.
43. **Aschoff, L.:** Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den spezifischen Muskelsystemen des Herzens. Verhandlungen der deutsch. pathol. Gesellschaft, 1910, 14, s. 3-35.
44. **Mönckeberg, J. G.:** Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Herzens. Verhandlungen deutsch. pathol. Gesellschaft, 1910, 14, s. 64-71.
45. **Emberson, J. W., Challice, C. E.:** Studies on the impulse conducting pathways in the atrium of the mammalian heart. Am. Heart J., 1970, 79, s. 653-667.
46. **Bojzen-Moller, F., Trandum-Jensen, J.:** Rabbit heart nodal tissue sinuatrial ring bundle and atrioventricular connexions identified as a neuromuscular systém. J. Anat., 1972, 112, s. 367-382.
47. **James, T. N., Sherf, L., Urthaler, F.:** Fine structure of the bundle-branches. Br. Heart J., 1974, 36, s. 1-18.
48. **Vassall-Adams, P. R.:** Ultrastructure of the human atrioventricular conduction tissues. Europ. Heart J., 1983, 4, s. 449-460.
49. **Hondeghem, L. M., Stroobandt, R.:** Purkinje fibers of sheep papillary muscle: occurrence of discontinuous fibers. Am. J. Anat., 1973, 141, s. 251-262.
50. **Viragh, S., Challice, C. E.:** The impulse generation and conduction systém of the heart. In: Ultrastructure in biological systems, V 6. Ultrastructure of the mammalian heart. New York, London, Academic Press, 1973, s. 43-89.

51. **Viragh, S., Stoeckel, M. E., Porte, A.:** Light and electron microscopic structure of the cardiac Purkinje fibers. *Physiologia Bohemoslovaca*, 1987, 36, s. 233-242.
52. **Thornell, L. E., Sjöstrom, M., Anderson, K. E.:** The relationship between mechanical stress and myofibrillar organization in heart Purkinje fibers. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1976, 8, s. 689-695.
53. **Thornell, L. E., Eriksson, A., Stigbrand T., Sjöström, M.:** Structural proteins in cow Purkinje and ordinary ventricular fibres - a marked difference. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1978, 10, s. 605-616.
54. **Thornell, L. E., Eriksson, A.:** Filament systems in the Purkinje fibres of the heart. *Am. J. Physiol.*, 1981, 241, s. H291-H305.
55. **Thornell, L. E., Forsgren, S.:** Myocardial cell heterogeneity in the human heart with respect to myosin ATPase activity. *Histochem. J.*, 1982, 14, s. 479-490.
56. **Sommer, J. R., Johnson, E. A.:** Cardiac muscle. A comparative study of Purkinje fibers and ventricular fibers. *J. Cell Biol.*, 1968, 36, s. 497-526.
57. **Friedman, P. L., Stewart, J. R., Fenoglio, J. J. Jr., Wit, A. L.:** Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.*, 1973, 33, s. 597-611.
58. **Tanaka, H., Hamamoto, T., Takamata, T.:** Toward integrated understanding of the Purkinje fibers in the heart: the functional and morphological interconnection between the Purkinje fibers and ventricular muscle. *Acta Histochem. Cytochem.*, 2005, 38, s. 257-265.
59. **Tranum-Jensen, J., Wilde, A. A. M., Vermeulen, J. T., Janse, M. J.:** Morphology of electrophysiologically identified junctions between Purkinje fibers and ventricular muscle in rabbit and pig heart. *Circ. Res.*, 1991, 69, s. 429-437.
60. **Oosthoek, P. W., Viragh, S., Lamers, W. H., Moorman, A. F. M.:** Immunohistochemical delineation of the conduction system. II. The atrioventricular node and Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 1993, 73, s. 482-491.
61. **Gilmour, R. F., Evans, J. J., Zipes, D.:** Purkinje-muscle and endocardial response to hyperkalemia, hypoxia and acidosis. *Am. J. Physiol.*, 1984, 247, s. H303-H311.
62. **Sasyniuk, B. I., Mendez, C.:** A mechanism of reentry in canine ventricular tissue. *Circ. Res.*, 1971, 28, s. 3-15.
63. **Spach, M. S., Kootsey, J. M.:** The nature of electrical propagation in cardiac muscle. *Am. J. Phys.*, 1983, 244, s. H3-H22.
64. **Kleber, A. G., Rieber, A. G., Janse, M. J.:** Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. *Circ. Res.*, 1987, 61, s. 271-279.
65. **Simon, A. M., Goodenough, D. A., Paul, D. L.:** Mice lacking connexin 40 have cardiac conduction abnormalities characteristic of atrioventricular and bundle branch block. *Curr. Biol.*, 1998, 8, s. 295-298.
66. **van Veen, T. A. B., van Rijen, H. V. M., van Kempen, M. J. A. et al.:** Discontinuous conduction in mouse bundle branches is caused by bundle-branch architecture. *Circulation*, 2005, 112, s. 2235-2244.
67. **Tanaka, H., Takamatsu, T.:** Spatiotemporal visualization of intracellular Ca²⁺ in living heart muscle cells viewed by confocal laser scanning microscopy. *Acta Histochem. Cytochem.*, 2003, 36, s. 193-204.
68. **Lee, F.-Y., Wei, J., Wang, J. J. et al.:** Electromechanical properties of Purkinje fiber strands isolated from human ventricular endocardium. *J. Heart Lung Transplantation*, 2004, 23, s. 737-744.
69. **Rentschler, S., Vaidya, D. M., Tamaddon, H. et al.:** Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system. *Development*, 2001, 128, s. 1785-1792.
70. **Rosen, M. R., Brink, P. R., Cohen, I. S., Robinson, R. B.:** Genes, stem cells and biological pacemakers. *Cardiovascular Res.* 2004, 64, s. 12-23.
71. **Thakur, R. K., Klein, G. J., Sivaram, Ch. A. et al.:** Anatomic substrate for idiopathic left ventricular tachycardia. *Circulation*, 1996, 93, s. 497-501.
72. **Fiala, M., Heinc, P., Lukl, J.:** „Focal“ atrial fibrillation: initial experience with endocardial electrographic pictures and long term results after radiofrequency catheter ablation. *Cor Vasa*, 2001, 43, s. 11-16.
73. **Munclinger, M. J., Pillay, R. G., Patel, J. J., Mitha, A. S.:** Unusual location of the substrate of fascicular idiopathic left ventricular tachycardia. *Cor Vasa*, 2002, 44, s. 87-90.
74. **Ouyang, F., Fotuhi, P., Masahiko, G. et al.:** Ventricular tachycardia around the tricuspid annulus in right ventricular dysplasia. *Circulation*, 2001, 103, s. 913-914.
75. **Kholová, I., Kautzner, J.:** Anatomic characteristic of extensions of atrial myocardium into the pulmonary veins in subjects with and without atrial fibrillation. *PACE*, 2003, 26, s. 1348-1355.
76. **Patterson, E., Po, S. S., Scherlag, B. J., Lazzaram R.:** Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Hearth Rhythm*, 2005, 2, s. 624-631.
77. **Šteiner, I.:** Neznámá priorita Jana Ev. Purkyně: myokardialní rukávce plicních žil – příspěvek k patogenezi fibrilace síní. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 709-710.
78. **Ho, S. Y., Cabrera, J. A., Tran, V. H. et al.:** Architecture of the pulmonary veins relevance to radiofrequency ablation. *Heart*, 2001, 86, s. 265-270.
79. **Eliška, O., Elišková, M.:** Morphology of the coronary sinus in respect to coronary sinus rhythm. *Inter. J. Cardiol.*, 1990, 29, s. 141-153.
80. **Eliška, O., Elišková, M.:** Subsidiární rytmy krajiny sinus coronarius. *Čs. Fysiol.*, 1991, 40, s. 273-282.
81. **Rothenberg, F., Efimov, I. R.:** Three dimensional anatomy of the conduction system of the early embryonic rabbit heart. *Anat. Rec. A.*, 2006, 288A, s. 3-7.

Práce byla podpořena z výzkumného záměru-MSM 0021620807.

Nové beta-laktamázy

Beta-laktamázy představují hlavní obranu gram-negativních bakterií vůči beta-laktamovým antibiotikům. Beta-laktamázy mohou být rozděleny na enzymy se serinovým zbytkem v aktivním místě molekuly, podobné bakteriálním penicilin – vazebným proteinům, ze kterých se zřejmě vyvinuly, a na metaloenzymy ze zinkovým iontem jako kofaktorem. Oba enzymy jsou velmi staré, vyvíjely je v bakteriích v posledních 2 miliardách let.

Gram-negativní bakterie se adaptovaly na širokou paletu beta-laktamových antibiotik prostřednictvím modifikace spektra plasmidy-zprostředkovaných beta-laktamáz a mobilizací chromozomálních beta-laktamázových genů do plasmidů aktivujících rezistenci. V současné

době jsou nejběžnější nové beta-laktamázy skupin ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) TEM, SHV, CTX-M. Tyto enzymy vyvolávají rezistenci na ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon, aztreonam a další oxymino-beta-laktamová antibiotika. Nacházejí se často u rodu *Klebsiella* a u *E. coli*, i když byly zjištěny i v řadě dalších patogenů. Jejich výskyt je často podhodnocen, neboť jejich průkaz v laboratořích je nedostatečný. Carbapenemy jsou nejjistějším lékem pro terapii, ale i spektrum carbapenemáz, vyvolávajících rezistenci na carbapenemy, se rozšiřuje.

Za vznik většiny beta-laktamáz jsou sice odpovědné bakteriální plasmidy, ale geny kódující vznik těchto enzymů se mohou nacházet na i bakteriálních chromozómech. Geny kódující některé beta-laktamázy jsou nesené transpozóny. Geny pro mnoho nových beta-laktamáz se

nachází na integronech, které zahrnují geny odpovědné za rezistenci na jiná antibiotika. Proto nové beta-laktamázy jsou často produkovány mikroorganizmy, které jsou rezistentní na více antimikrobiálních látek. V současné době nejsou vyvíjeny beta-laktamázy, které by byly schopny léčit infekce vyvolané bakteriemi produkujícími některé z nových beta-laktamáz. Proto dosavadní antibiotika je nutno používat uvážlivě a s ohledem na prevenci šíření patogenů produkujících beta-laktamázy.

Literatura:

Jacoby, G. A., Munoz-Price, L. S.: The New β -Lactamases. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, s. 380-391.

O. Louthan

DISKUZNÍ PŘÍSPĚVEK

Impakt faktor v pohledu Milana Špály

Brdička R.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

VLASTNÍ A NEPATRNĚ ŠIRŠÍ POHLED NA PROBLEMATIKU

V pozadí snahy o kontrolu kvality vědecké činnosti jsou nejspíše úvahy ekonomické. Použijeme-li anglický výraz, pak, jak bývá dnes běžným rčením, až na prvním místě jde o cost-effectiveness, což lze česky vyjádřit jako hospodárnost.

Není mnoho způsobu, pokud vůbec nějaké, jak objektivně zhodnotit vědecký výkon. Čím budeme hledět do vzdálenější budoucnosti, tím ošidnější bude náš úsudek. Současně používané způsoby se opírají o osobní názory „kompetentních“ osob, například členů komisi grantových agentur, nebo posuzovatelů článků nabídnutých k otištění některému z vědeckých časopisů.

Co se týká grantových agentur, vzpomínám na jednu z prvních návštěv Pavla Ivanyho v Praze po sametové revoluci a naši diskusi o grantovém systému přidělování prostředků na výzkum. Jako skeptik jsem účinnost grantového systému použitého v českém prostředí zpochybňoval. Naopak Pavel Ivany měl k němu nevyvratitelnou důvěru. Naši situaci v grantových agenturách známe a platí o nich to, co je pro celou naši společnost typické. Všichni se totiž známe a víme o sobě toho tolik, existuje mezi námi tolik vztahů, že si zjednodušíme rozhodování uchylováním se k formalizmu. A tak dojde třeba k zamítnutí návrhu i jen pro „špatnou“ barvu podpisu. Někdy je naproti tomu financován projekt, přestože jeho realizovatelnosti vyjádří svorně oponenti pochybnosti. Bohužel u nás neexistuje alternativa ke grantovému přidělování prostředků – tzv. institucionální prostředky nejsou vlastně opět ničím jiným než jinou formou grantu.

Druhým přístupem k hodnocení vědecké výkonnosti je míra publikační aktivity. U nás nastavené míry jsou však ještě více vzdálené provědecké užitečnosti než grantový systém. Především je zcela znehodnocena domácí tvorba, jako by vyjadřování v mateřském jazyce bylo zbytečné a snad i trapné. Pro vědecké práce je sice užitečné, jsou-li srozumitelné celosvětově, ale k tomu mají i jiné prostředky. České časopisy mohou mít anglickou verzi, práce se mohou uplatnit na zahraničních konferencích, můžeme se zahraničím spolupracovat. Pro zahraniční časopisy existuje systém jejich porovnávání v podobě tzv. impakt faktoru. Vychází se z předpokladu, že „čím vyšší impakt faktor, tím lepší časopis“. Čím je vyšší impakt faktor časopisu, ve kterém vyšla naše práce, tím je kvalitnější, a čím více takových publikací uveřejníme, tím jsme lepšími vědci. Kéž by to bylo tak jednoduché. V posledních letech se morálka vědců posunula směrem k morálce politiků a čím dál tím více platí zásada, že účel světlí prostředky. A chceme-li být úspěšnými, musíme využít všech možností, i těch, nad kterými by naši předchůdci ohrnovali nos (protože někdy trochu zapáchají). Mezi vědci a časopisy navzájem a uvnitř existují různé vztahy, které mohou mít charakter diskriminace – pozitivní nebo negativní. O tom svědčí i obsazení zvanými přednášejícími na

konferencích – a nejsou to vždy ti, kteří mají nejlepší přednášky. Stejně ani v časopisech s vysokým impakt faktorem nejsou všechny články na stejné úrovni. Občas se tam objeví takové, nad nimiž kroutíme hlavou. Nechtěl bych křivdit všem těm, kteří se snaží najít nějaký objektivní nástroj měření vědecké výkonnosti tím, že bych jim upíral poctivé úmysly, ale doporučoval bych vyhýbat se dogmatizmu a rozhodně bych nepovyšoval impakt faktor na hlavní posuzovaný parametr stejně jako citovanost. V době, kdy jsem se zabýval genetickými polymorfismy laboratorního potkana, nebylo nás ve světě více jak tři desítky, a i kdybychom se navzájem citovali neustále, byla citovanost úměrná počtu těch, kteří měli o danou problematiku zájem. Je nepochybné, že největší citovanost mají články s metodickou tematikou a články přehledové, tedy takové, kde je počet potenciačních konzumentů vysoký. Velký význam má také obor, kde to může být do jisté míry kompenzováno množstvím časopisů, které jsou k dispozici. V našich zemích hraje svou úlohu také typicky česká provinční zásada, že u nás doma není nikdo prorokem. Citujeme často i mnohem méně kvalitní články cizích autorů než vlastních. Také je asi méně čteme, zřejmě domácí autory považujeme za méně hodnotné.

POZNÁMKY K ČLÁNKU KOLEGY ŠPÁLY

Porovnám-li svou úvahu s článkem kolegy Špály, který je mnohem soustředěnější na problematiku impakt faktoru a jemu podobných přístupů k hodnocení vědecké výkonnosti, ukazuje se, že jsou si podobné, zejména v pohledu na nešvary, které lze v poslední době a v celosvětovém měřítku pozorovat. Pokud někdo z dalších diskutujících bude článku kolegy Špály oponovat tím, že nemáme nic lepšího než impakt faktor, bude mi to připomínat reakci Pavla Ivanyho na mou skepsi vůči grantovému systému. Pokusím se pomoci si odkazem na diskutovaný článek a otázku odanonymizování oponentských prací. Snad by se u nás našlo dost statečných. Byli by jistě objektivnější než ti, kteří se musejí za anonymitu schovávat. A v tomto ohledu by bylo možné nevýhodu málo početné obce odborníků obrátit ve výhodu. Pakliže se všichni známe, víme předem, co od koho můžeme očekávat. Víme, kdo je objektivní a kdo nikoliv, kdo je poctivý a kdo dovedně předstírá anebo parazituje na jiných. Problémy zůstanou u těch, kteří na vědeckou dráhu teprve vstupují, ale i tam se schopnosti a pravdivost brzo pozná. Je jen třeba, aby se na takovou cestu vydávali včas, nejlépe již během studií na vysoké škole nebo ještě dříve. Museli bychom odpovědněji sestavovat grantové komise i volit oponenty a právě tak, jako má autor článku možnost svou práci zdokonalit podle připomínek oponentů, měly by i grantové agentury umožnit navrhovatelům podat nejdříve předběžný návrh – ostatně tak si některé odpovědnější (zahraniční) počínají. Upozorní autory na formální i obsahové nedostatky jejich předběžných návrhů.

Zpráva z konference Patients & Stem Cells. European Patient Conference Brussels Belgium, 15.–16. prosince 2005

Unikátní konference organizovaná Bruselskou komisí a organizací EFNA (European Federation of Neurological Associations) se konala ve dnech 15.–16. prosince 2005 se v Bruselu. Pozvání směřovalo především k pacientům a patientským organizacím, teprve ve druhé řadě k vědcům, lékařům a představitelům lékařské etiky. Desítkám účastníků ze střední a východní Evropy byla cesta na konferenci a přenocování v hotelu zapláceno z prostředků Evropské unie. Nakonec bylo mezi účastníky konference asi 50 % pacientů.

Tématem konference byl současný stav ve výzkumu kmenových buněk. Jde o téma v Evropské unii vysoce ožehavé. V první řadě jde o spor, zda povolit výzkum kmenových buněk získávaných z embryí a zda povolit klonování lidských vajíček s následným použitím takto vzniklých embryí jako zdroje kmenových buněk. Řešení sporu je v současné době v nedohlednu, proto se také podstatným způsobem liší legislativa různých států EU. Situace je natolik kontroverzní, že za stejný výzkum (kmenových buněk získávaných z embryí) je možné v Anglii dostat finanční i společenské ocenění, v Německu jde o kriminální čin sankcionovaný tresty na svobodu. Když jsem odjížděl do Bruselu, obával jsem se, zda v konečném výsledku nepůjde o nátlakovou akci se závěrečnou deklarací pacientů pro povolení výzkumu na embryích. Nic takového však nehrozilo. I zde se ukázalo, že politika Evropské unie není politikou nátlaku, ale trpělivého jednání. A v základech jednání není snaha zamlčet kontroverzní témata, ale naopak otevřené karty a diskuze všeho, co je relevantní.

Zorganizovat konferenci s tak různorodými účastníky, od laiků až po specialisty v oboru, bylo velmi obtížným úkolem. Organizátoři vyřešili tento problém velice zdařile. Konference byla pojata jako obrovské televizní talk show. Byl angažován známý anglický moderátor Martyn Lewis, který zvládl svou roli bezchybně, dokonce i s několika výpadky zvuku a obrazu. Vlastní program probíhal tím způsobem, že vpředu sedělo v panelu vždy pět až osm odborníků, kteří na vyzvání moderátora přednesli odborná stanoviska. Pak následovala diskuze z pléna, hovořili zástupci pacientů i další odborníci. Obraz diskutujících byl přenášen televizními kamerami na obří filmová plátna. Díky tomuto zvolenému postupu byl problém výzkumu na kmenových buňkách vysvětlen odborníky a prodiskutován plénem ze všech možných úhlů. Účastníci pak odjížděli domů s vědomím, že získali nejuplněnější možný přehled diskutované problematiky. Šlo o velice dobrý příspěvek do celoevropské diskuze.

Po úvodních projevech bylo jednání konference rozděleno do šesti sekcí. V první sekci (The Story of Stem Cells) bylo vysvětleno, co jsou kmenové buňky, byly popsány tři klasické zdroje kmenových buněk (kostní dřeň, pupečnicková krev, embrya) a byly vysvětleny jejich vlastnosti. Ve druhé sekci (Science Meets Medicine) byly diskutovány možnosti využití kmenových buněk v medicíně. Výzkum kmenových buněk by mohl pomoci vyvinout nové léky schopné zlepšit funkci poškozených buněk,

v dlouhodobějším výhledu by mohl přinést novou léčbu řady nemocí jako srdeční choroby, mozkové cévní příhody, cukrovky a poranění míchy. Třetí sekce byla věnována pohledu pacientů na problém výzkumu kmenových buněk. Nemoci představují zátěž nejen pro pacienty, ale i pro pečující a pro celou společnost. Je třeba věnovat zvláštní pozornost výzkumu vzácných chorob, které nebývají častým předmětem výzkumu komerčních společností, vyžadují si proto institucionální podporu. Ve čtvrté sekci (Stem Cell Research and Society) byl diskutován problém popularizace výsledků výzkumu kmenových buněk ve společnosti. Výzkum kmenových buněk má řadu společenských souvislostí, je ovlivňován kulturními, etickými, právními či náboženskými postoji. V Evropě neexistuje shoda o tom, co je potřeba, ani o přijatelnosti výzkumu na embryích. Rozdíly jdou velké. V páté sekci (Politics and the Media) byly diskutovány nedostatky popularizace výzkumu kmenových buněk. Popularizace není dostatečně zasvěcená, současný stav výzkumu nebývá popisován dostatečně objektivně a nezaujatě, společenské souvislosti jsou málo diskutovány. Závěrečná sekce (The Way Forward) byla věnována výhledům do budoucna. V první řadě byla zdůrazňována potřeba nezaujaté a všestranné diskuze, ve které nebude opomíjen pohled laiků, pacientů, nebudou vzbuzovány nereálné naděje. Věda, filozofie a náboženství mají v diskuzi svá nezastupitelná místa, není možné nahradit jedno druhým. Výzkum kmenových buněk musí být též pod řádnou společenskou kontrolou. Dr. Matthew Menken jednoznačně prohlásil, že zde není místo pro dobrodruhy. („There is no place for cowboys in stem cell research.”)

Závěr konference byl věnován sympatické dceři Muhammada Aliho, autorce velmi zdařilé knihy, která líčí dětem přístupnou formou, jak se domlouvat s příbuznými, kteří trpí Parkinsonovou chorobou.

Pro účastníka z postkomunistické země byla konference neobvyklým zážitkem pro všestrannost a objektivitu jednání, ochotu přijmout jakýkoliv názor, který je relevantní a pro ochotu vést otevřenou debatu tak dlouho, dokud se k nějakému konsenzu nedospěje. Nebyly známky pokusů o jakýkoliv politický nátlak a též soubor ideologií se nekonal. To může být pro nás povzbudivé právě v současné neradostné situaci na naší politické scéně v předvolebním období. Politickou aroganci, ideologizaci problémů a stranickost při rozhodování o odborných problémech můžeme z bruselské perspektivy vidět jako politický středověk, který dříve nebo později bude muset být nahrazen kulturou vyjednávání, která především charakterizuje soustátí EU, do kterého jsme nedávno vstoupili.

doc. MUDr. Jiří Šimek, CSc.

Ústav pro lékařskou etiku a ošetrovatelství 3. LF UK
100 00 Praha 10, Ruská 87

fax: 267 311 812, e-mail: jiri.simek@lf3.cuni.cz

OSOBNÍ ZPRÁVY

**MUDr.
JAROSLAV PŘEHNAL, CSc.**

(*5. 2. 1950 – +30. 1. 2006)

Dne 30. ledna 2006 zemřel po krátké těžké nemoci ve věku nedožitých 56 let předseda České gerontologické a geriatrické společnosti ČLS JEP MUDr. Jaroslav Přehnal, CSc. Jde o velkou a pravděpodobně nedoceňovanou ztrátu pro celé české zdravotnictví, neboť doktor Přehnal představoval unikátní kombinaci znalostí a osobních zkušeností, kterou v současnosti nemůže nikdo nahradit. Řadu let byl úspěšným ředitelem Baťovy krajské nemocnice ve Zlíně, prezidentem Asociace malých a středních nemocnic ČR a předsedou České gerontologické a geriatrické společnosti. Důvěrně tak znal medicínskou, organizační i ekonomickou problematiku nemocnic, následně péče i geriatrické medicíny, jejíž správné uchopení je jedním z rozhodujících klíčů k účelným zdravotnickým systémům 21. století. Doktor Přehnal dovedl velmi dobře zobecňovat dílčí jevy i konkretizovat obecné koncepty, dokázal pozoruhodně vyjádřit zdravotnické problémy ekonomicky a ekonomická schémata převést do zdravotnické praxe. Ve svých názorech byl konzistentní a materiální, které z titulu svých funkcí předkládal zdravotnickému systému, byly koncizní. Byla a je velká škoda pro naše zdravotnictví, jak také zaznělo ve smutečním projevu, že mnozí kompetentní činitelé nebyli schopni Přehnalovým návrhům a představám porozumět a mnozí jim porozumět nechtěli.

MUDr. Jaroslav Přehnal se narodil v roce 1950 ve Zlíně a promoval na Lékařské fakultě Palackého univerzity v Olomouci v roce 1974. Poté nastoupil na interní oddělení (posléze interní kliniku IPVZ) ve zlínské nemocnici, které zůstal věrný po celý svůj život. V roce 1989 přešel z místa



odborného asistenta do funkce ředitele Léčebny pro dlouhodobě nemocné a posléze přednosty nově vytvářeného Gerontologického centra, které rozvinul na modelovou úroveň. V letech 1993–2005 zastával funkci ředitele Baťovy krajské nemocnice a od roku 1994 až do své smrti byl předsedou České gerontologické a geriatrické společnosti. Několik let byl rovněž prezidentem Asociace malých a středních nemocnic ČR.

V letech 1999–2000 byl členem vědecké rady Ministerstva zdravotnictví ČR, v letech 1995–2002 členem vědecké rady Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, v letech 2000–2002 členem představenstva České lékařské společnosti J. Ev. Purkyně, v letech 2003–2006 krajským odborníkem pro geriatrici Zlínského kraje a v letech 2005–2006 předsedou akreditační komise MZd ČR pro obor geriatrici. V zahraničí reprezentoval ČR v prestižních společnostech IAG a EUMGS/UEMS a byl čestným členem Slovenské gerontologické a geriatrické společnosti. V roce 2001 se zásadním způsobem podílel na vypracování a obhájení koncepce oboru geriatrici v ČR.

Ve vědecko-pedagogické oblasti obhájil MUDr. Přehnal v roce 1993 kandidátskou dizertační práci. Působil jako odborný asistent a člen atestační komise na subkatedře geriatrici IPVZ v Praze, jako odborný asistent na Ústavu zdravotnických studií Univerzity T. Bati ve Zlíně a jako vedoucí Centra pro výuku klinických oborů Lékařské fakulty Masarykovy univerzity se sídlem ve Zlíně. V roce 2005 se stal hostujícím docentem v oboru veřejného zdravotnictví na Slovenské zdravotnické univerzitě v Bratislavě a byl rovněž členem několika redakčních rad.

Přehnalovy koncepční přednášky formovaly a posouvaly české povědomí o geriatrické medicíně a v zahraničí dokumentovaly úroveň geriatrického myšlení v České republice. K velkým zásluhám MUDr. Přehnala patří jeho podíl na organizování Zlínských kongresů vnitřního lékařství a geriatrici. Jejich zaměření na praktickou medicínu, na „lékaře v praxi“, na farmakoterapii a farmakoekonomiku bylo unikátní a společensky velmi závažné.

MUDr. Jaroslav Přehnal byl člověk širokých zájmů i mimo zdravotnictví. K čelným patřila hubba (sám dobře hrál na lesní roh) a kynologie.

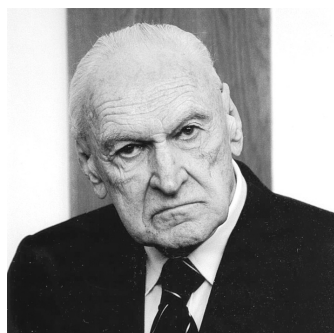
Přes veškerou energii a aktivitu, kterou vynaložil, nebylo MUDr. Přehnalovi dopřáno, aby svá úsilí v oblasti geriatrici a organizace zdravotnictví završil. Kromě předčasné smrti se na tom podílelo i systémové nepochopení. Přesto či právě proto je třeba v Přehnalových snahách pokračovat. Tak to cítí členové výboru odborné společnosti, jimž bylo ctí s Jaroslavem spolupracovat a kteří si jej budou pamatovat jako mimořádného člověka.

MUDr. Zdeněk Kalvach, CSc.
člen výboru ČGGG
128 08 Praha 2, U Nemocnice I

**ZEMŘEL PROF. MUDr. OTTO
ENGELBERTH, DrSc.**

Neuvěřitelných 60 let bylo možné potkávat na III. interní klinice typickou vysokou, později jen mírně nachýlenou postavu pana profesora Engelbertha. Když jsme mu v srpnu 2003 blahopřáli k devadesátinám, měl už za sebou závažnou operaci, ale jeho psychický i fyzický stav byl obdivuhodný. V pátek 13. ledna 2006 ho dlouhá choroba přemohla a nejstarší žák profesora Josefa Charváta odešel.

Otto Engelberth se narodil se v Praze, absolvoval státní reálné gymnázium a v únoru 1939 promoval na naší fakultě. Pracoval nejprve u profesora Hynka na I. interní klinice, na interním oddělení Vínohradské nemocnice u profesora Prusíka a konec války prožil u profesora Karla Rašky na bakteriologickém oddělení Státního zdravotního ústavu. Od 1. července 1945 pak po celý zbytek života pracoval na III. interní klinice. V roce 1946 pobýval 5 měsíců v streptokokové laboratoři v Londýně, což ovlivnilo jeho vědeckou dráhu – od infekologie se dostal k imunologii a zabýval se hlavně autoimunitou v endokrinologii, zejména autoimunitními endokrinopatiemi, problematikou



Sheehenova syndromu, Addisonovou chorobou, diabetem insipidem a tyreopatiemi. Kandidátem věd se stal v roce 1959, habilitoval v roce 1961 a doktorem věd se stal v roce 1968. V roce 1950 dostal cenu Spolku lékařů za práci o brucelóze, v roce 1962 cenu ministerstva za pokusné práce v oblasti prevence „alergické karditidy“. V roce 1967 mu byla udělena Cena endokrinologické společnosti za výzkum protilátek u Klinefelterova syndromu. Vypracoval RIA metody na stanovení inzulinu a somatotropního hormonu.

Neangažoval se politicky v žádné straně, a zřejmě proto v roce 1978 odešel do důchodu jen jako

docent, ač byl významným vědcem, klinickým pedagogem a lékařem. Jinak velmi kritický profesor Charvát hodnotí ve svých pamětech klinickou zkušenost prof. Engelbertha velmi kladně již počátkem 50. let minulého století a poprvé mu navrhol docenturu již v roce 1954. Opakovaně mu však po několikaletém řízení nebylo umožněno. V 80. letech působil jako zdravotnický pracovník nejprve ve Studentském zdravotním ústavu a pak opět na III. interní klinice, kde vedl ambulanci pro pracovníky Československé akademie věd. Teprve v roce 1990 byl pak jmenován vysokoškolským profesorem pro obor vnitřních nemocí a krátce měl i učitelský úvazek na I. lékařské fakultě.

V profesoru Engelberthovi odchází jeden z posledních přímých pamětníků začátků Charvátovy kliniky, její dlouholetý zasloužilý pracovník a spolutvůrce jejího endokrinologického věhlasu. Rodinnou tradici klinického pedagoga nese v rodině dále jeho neteř, dlouholetá přednostka neurologické kliniky – prof. Soňa Nevšimalová.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
a MUDr. Petr Sucharda, CSc.
128 08 Praha 2, U Nemocnice I
e-mail: svacinas@lfl.cuni.cz

KNIHY

**Payne, J. et al.:
KVALITA ŽIVOTA A ZDRAVÍ**

Praha, Triton, 2005, 629 s. ISBN 80-7254-657-0.

Sborník Kvalita života a zdraví je jedním z výstupů výzkumné záměru Cíle medicíny: kvalita života, realizovaného v létech 1998–2004 na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze.

Hlavním řešitelem výzkumného záměru, stejně jako editorem recenzovaného sborníku, je filozof a neurolog MUDr. PhDr. Jan Payne, Ph.D. Vytvořil tým 17 spolupracovníků spolupracovníků, většinou osob s filozofickým vzděláním, ale i lékařů a jednoho teologa, kteří se soustředěně, intenzivně a po dobu několika let zabývali touto skutečně komplikovanou problematikou. Vymezení kvality života a vůbec otázky po lidském zdraví nejsou tématem vůbec snadným, stejně jako jejich přesnější empirické uchopení, či dokonce kvantifikace. A přitom dosažení vysoké kvality diskutovaných skutečností je cílem primární, sekundární i terciální prevence všech poruch zdraví. Práce autorek a autorů sborníku byla ztížena i tím, že žijeme v době tzv. etického zlomu a rychlých civilizačních proměn (včetně změn v postavení a roli lékaře, vedoucích kupříkladu k oslabení jeho autonomie).

Editor sborníku tuto rozsáhlou a mimořádně obsažnou práci rozdělil do dvou hlavních dílů, jež nazval Filosofie a Empirie. Uvedené členění již naznačuje, s čím se zde setkáme a čtenáři publikaci přiblížím nejlépe tím, že uvedu první a poslední příspěvek každé jednotlivé části, přičemž příspěvků v knize nalezneme čtyřicet.

Díl I. **Filosofie:** Dějiny (Počátky řecké medicíny ve vztahu k filosofii, ...O přístupu středo-

věkého lékaře k nemocnému), Prvky (Autenticita a kvalita života, ...Mystika života), Léčba (Paideia jako cesta k eudaimonii, ...Význam ztroskotání), Pojem (Kvalita života a jeho význam pro medicínu a zdravotnictví, ...Prostředí, zdraví, jeho determinanty a kvalita života).

Díl II. **Empirie:** Měření (Životní smysl a kvalita života, ...Konflikt hodnot a kvalita života), Společnost (Sociální kapitál a sociální koheze jako sociálně protektivní faktory zdraví, ...Medicína a zdravotnictví v postmoderní době), Změna (Životní události a kvalita života, ...Zdraví a společenské změny: srovnávací a mezioborová hlediska), Nemoc (K životnímu stylu a kvalitě života astmatických pacientů, ...Jak si lidé vysvětlují své nemoci).

Téma kvalita života a zdraví je mnohovrstvené a prodělává vývoj, různá pojetí se střetávají a doplňují. Naznačenou dynamiku teoretických snah i empirického zkoumání vidíme i v této ojedinelé mezioborové publikaci. Nalezneme zde přístup a východiska filozofická, psychologická, sociologická, teologická a samozřejmě i lékařská. Osobně si na knize cením toho, že vedle výše zmíněných teoretických rovin a přístupů je zdůrazněna i empiricko-výzkumná část, jež je dokonce rozsáhlejší než část zaměřující téma z různých teoretických a oborových úhlů. Jako ukázkou empiricko-výzkumné práce zmíním výzkumnou sondu týkající se negativních životních událostí a karcinomu kůže provedenou autorkami a autory P. Arenbergerem, H. Hnilicovou, K. Hnilicou a E. Křížovou, kteří dospěli k identifikaci tří rizikových faktorů zvyšujících při současném výskytu pravděpodobnost diagnózy melanomu kůže. Jsou jimi: (1) smrt osobně důležitého člověka v posledních pěti letech, (2) introvertovanost, (3) interakce pohlaví a intro-

vertovanosti, kdy introvertované ženy jsou více náchylné k onemocnění než ženy extrovertované.

Současná medicína odpovídá duchu doby. Stále více je určována „evidence based medicínou“ (na důkazech založenou medicínou), která jde ruku v ruce s „business based medicínou“ (na obchodu založenou medicínou). Tento trend je v klinické praxi vyrovnáván a doplňován zkušenostní stránkou činnosti lékaře vedoucí k respektování jedinečnosti pacienta, bez níž by to s našimi nemocnými (a i s námi) nedopadlo nejlépe. Třetí vrchol pomyslného trojúhelníka, vyjadřujícího paradigma klinické medicíny, je pak tvořen vztahem mezi pacientem a lékařem, vzájemnou komunikací a morálně etickou stránkou počínání lékaře. Bez respektování všech těchto skutečností již není dnešní klinická medicína medicínou lege artis, čili její výsledky (zdraví, kvalitní život) nemožno odpovídat zejména v delší životní perspektivě pacienta reálně možnému a žádoucímu. Recenzovaný sborník rozvíjí poslední zmíněnou stránku a přináší v této oblasti nové a zcela konkrétní poznatky.

Editorovi knihy MUDr. PhDr. Janu Paynovi, Ph.D. a jeho týmu k výsledkům práce blahopřeji a vyslovuji naději, že v této záslužné činnosti budou pokračovat.

Recenzovanou publikaci lze doporučit ke čtení a studiu de facto všem lékařům a lékařkám, ať již jsou činní v klinické praxi, či se věnují teoretické či výzkumné práci. Stejně tak je vhodná pro ty manažery ve zdravotnictví, kteří se chtějí více dovědět o širších a zejména společenských souvislostech a dopadech svého počínání.

*Jan Vymětal
128 08 Praha 2, Karlovo nám. 40*

**Marek, J. et al.:
FARMAKOTERAPIE
VNITŘNÍCH NEMOCÍ**

Praha, Grada Publishing, 2005, 3. zcela přepracované a doplněné vydání. ISBN 80-247-0839-6.

Prof. Josef Marek, jeden z významných žáků akademika Charvátů, si nemohl přát ke svým 70. narozeninám lepší dárek než recenzovanou monografii. Úctyhodný rozměr 773 stran, z nichž jen rejstřík si vyžádal 52 z nich, dává tušit, že jde o dílo vyčerpávající. Pro hlavního editora muselo být mimořádně náročným koor-

dinovat činnost bezmála 30 autorů 22 hlavních kapitol a současně dbát, aby tento rozsáhlý komplex informací respektoval hlavní rys současné klinické medicíny, totiž dynamickou farmakoterapii.

Dílo navazující na obě předchozí knižní vydání (kterým předcházela od roku 1985 dvě vydání ve formě vysokoškolských skript) je doplněno o nové stati věnované toxikologii, malnutrici a katabolizmu, imunomodulační léčbě a kapitola o antibiotické terapii je rozšířena o antivirotika. Lékaři prahnoucímu po informaci se tak dostává up to date „cookbook“, která je v současné produkci z této oblasti jednoznačně bez

konkurence nejen co do rozsahu, ale rovněž pro přiměřenou hloubku znalostí.

Orientaci usnadňuje nejen pečlivě sestavený věcný rejstřík, ale i rejstřík obchodních názvů léků a ovšem také výčet zkratk.

Vůbec nepochybují o tom, že navzdory objemu bude kniha prof. Marka jednou z nejužívanějších „příruček“, po které často sáhne ne jeden praktik, specialista či klinik. **Proto v závěru nelze než konstatovat, že by neměla chybět v knihovně nikoho z těch, kteří pečují o nemocné.**

*Petr Bartůněk
128 08 Praha 2, U Nemocnice 2*

NEJVÝZNAMNĚJŠÍ OSOBNOSTI PRAŽSKÉ LÉKAŘSKÉ FAKULTY

HEŘMAN ŠIKL

(1888-1955)

V trojnásobně „osmičkovém“ roce, tentokrát osudově nikoliv pro české dějiny obecně, ale mimořádně významném pro zdravotnictví v českých zemích (přijetí zemského zdravotního zákona, přijetí říšského zákona o nemocenském pojištění, přijetí nemocničního zákona pro Čechy), se 28. května narodil Heřman Šikl, který později významně ovlivnil odborné směřování lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Světlo světa spatřil v plzeňské právověrečné rodině. Po maturitě na plzeňském gymnáziu studoval medicínu v Praze, kde roku 1913 promoval na české univerzitě. Po promoci nakrátko pracoval nejprve jako volontér, posléze jako asistent patologicko-anatomického ústavu profesora Jaroslava Hlavy. Během první světové války působil v rámci vojenské služby nejprve jako přednosta pozorovací stanice v Pardubicích, posléze jako prosektor záložní vojenské nemocnice tamtéž.

Po válce se navrátil na fakultu jako asistent patologicko-anatomického ústavu (od 1. srpna 1919), kterým byl až do svého jmenování mimořádným profesorem. Na počátku svého asistentského působení a v rámci přípravy na habilitační řízení navštívil řadu zahraničních pracovišť v Německu, Nizozemí, Belgii, Francii a Itálii. Jako badatel začínal jako čistý morfolog, postupně si osvojil dynamické a funkční pojetí patologické anatomie, ovlivněné rovněž jeho zájmem o patofyziologii a biochemii. Pro svou habilitační práci vědecky využil epidemii tzv. Economovy encefalidity (encephalitis lethargi-

ca; práce vyšla ve Sborníku lékařském roku 1922); dodnes platné jsou také jeho závěry z prací o patologii dalších infekčních nemocí. Habilitován z patologické anatomie byl 11. dubna 1922. Krátce před Šiklovou habilitací byl patologicko-anatomický ústav roku 1921 přestěhován do novostavby na Albertově; ústav byl po smrti J. Hlavy (v roce 1924, jeho místo přednosty zaujal R. Kimla) nazván jeho jménem. Roku 1925 otevřel Šikl v ústavu bioptickou stanicí s působností pro celé Čechy a jako její dlouholetý vedoucí tak vešel do širokého povědomí českých lékařů. V roce 1928 byl jmenován mimořádným profesorem patologické anatomie (10. května s účinností od 1. května). V roce 1937 (14. srpna s účinností od 1. července) se stal řádným profesorem a přednostou Hlavova patologicko-anatomického ústavu, kterým byl až do své smrti.

Šiklovo rozsáhlé vědecké dílo (bibliografie vydaná u příležitosti jeho šedesátin podchytila na 90 položek) obsahuje řadu priorit. Na počátku své kariéry se věnoval neurohistologii, ke které se vracel i později, a je proto možné považovat jej za budovatele české neurohistologie. Později se zaměřil zejména na choroby močového ústrojí, kardiovaskulárního systému a onkologická onemocnění. Z jeho prací vynikají monografie *Vrozené malformace srdce* z roku 1948 a *Fetální erythroblastóza* z roku 1947 (spolu s Karlem Raškou). Světového ohlasu dosáhly Šiklovy práce o onkologických onemocněních plic u jáchymovských horníků, které prezentoval od konce 20. let minulého století na mezinárodních onkologických i pracovně-lékařských kongresech a které vycházely rovněž tiskem v kongresových sbornících. Jako první na světě v nich

poukázal na souvislost mezi radioaktivním zářením a karcinomem plic. K prioritám patří také jeho statistika perinatální úmrtnosti z roku 1941, publikovaná v České gynekologii. Tehdy byl Šiklem vedený patologicko-anatomický ústav jedním z mála českých fakultních neklinických pracovišť, kterým bylo – pochopitelně v omezených poměrech – povoleno pracovat i po uzavření českých vysokých škol. O osudech ústavu za války podal zajímavé písemné svědectví v jednom z prvních poválečných čísel Časopisu lékařů českých. Šiklovy průkopnické práce o patologii novorozeneckého a dětského věku se později staly základem pro osamostatnění patologického ústavu fakulty dětského lékařství.

Kolegové z řad kliniků, se kterými často spolupracoval, vysoce oceňovali jeho vstřícnost, s jakou se zajímal o jejich problémy v etiologii nemocí, zvláště těch s netypickým průběhem. Přesto se ne vždy dokázal vyhnout zlovyku tehdy tak obvyklému u patologů, kteří suverénně dokážou rozeznat příčiny onemocnění na mrtvole a nechápou, že internista se může v diagnostice zmýlit i při nejlepší vůli. Podle svědectví profesora Vondráčka tak nejednou rozzlobil význačné internisty, Thomayera a Syllabu nevyjímaje. Šikl měl velké zásluhy i jako učitel. Při Hlavově ústavu založil sbírku patologicko-histologických preparátů, významné ve své době byly i jeho učební texty. Jako examinator byl studenty považován za velmi přísného. Heřman Šikl zemřel 16. ledna 1955 v Praze.

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



Velcí lidé umírají dvakrát:
 jednou jako lidé,
 podruhé jako velcí.

PAUL VALÉRY