

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2007, č. 11, s. 825–892
CLC EAL 146 (11)
825–892 (2007)

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

ROČNÍK 146/2007, č. 11

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KONZULTANTI

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

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

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

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

OBSAH

Přehledové články

<i>Jiskra J., Límanová Z., Potluková E., Antošová M.</i> : Význam skrininku tyreopatií u těhotných žen: patofyziologický podklad a praktické aspekty	827
<i>Nádvořík P., Čierny G.</i> : Úvaha o fyziologickém mechanismu pohybové reakce uskutečňované míchou na podněty z mozku	834
<i>Svačina Š.</i> : Nutrigenetika a nutrigenomika	837
<i>Franková V.</i> : Interpret – jedna z rolí klinického genetika	840
<i>Šochman J.</i> : Némá ischemie a hlučné omráčení: pohled na věc a tušení souvislostí	846
<i>Sudrová M., Kvasnička J., Linhartová P., Mazoch J.</i> : Trombofilie v těhotenství – fyziologie a patofyziologie hemokoagulačních změn v normální graviditě a při některých patologických těhotenských stavech	853
<i>Jerie P.</i> : Milníky kardiiovaskulární terapie. V. Diuretika	858
<i>Erratum – Kolek M., Brát R., Samlík J.</i> : Transportní funkce síní po chirurgické ablacii fibrilace síní pomocí kryoenergie* autorů (Čas. Lék. čes., 2007, 146, s. 687–698)	862

Původní práce

<i>Pintér M., Pintérová Kolesárová M., Drahošová M., Rejchrt S., Douša T., Tachecí L., Kopáčová M., Bureš J.</i> : Význam sérových protilátek ANCA, ASCA, ABBA u idiopatických střevních zánětů	863
<i>Roubíček T., Křemen J., Bláha J., Matias M., Kopecký P., Rulíšek J., Anderlová K., Božanská L., Mráz M., Chassin L. J., Hovorka R., Svačina Š., Haluzík M.</i> : Pilotní studie pro srovnání počítačového algoritmu s variabilním intervalem měření glykémie a standardního protokolu pro intenzivní inzulinovou terapii v peri- a pooperačním období u kardiokirurgických pacientů	868

<i>Žižka Z., Fait T., Vrablík M.</i> : Změny hladin inhibitoru aktivace plazminogenu (PAI-1) v průběhu estrogenní substituční terapie	874
---	-----

Kazuistika

<i>Andrášová A., Buřka V., Jirmář R., Gregor P.</i> : Tachykardií indukovaná kardiomyopatie	878
<i>Křížová B., Šochman J.</i> : Opakovaná trombóza mechanické chlopenní náhrady	882

Dějiny lékařství

<i>John C.</i> : Ke dvacátému výročí úmrtí prof. MUDr. Karla Rašky, DrSc.	886
---	-----

Vybrané souhrny

	887
--	-----

Sjezd

<i>Brdička R.</i> : Public Health Genomics European Network	889
---	-----

Dopisy redakci

	890
--	-----

Osobní zprávy

	891
--	-----

Knihy

	867, 873, 877
--	---------------

Laureáti Nobelovy ceny

<i>Hlaváčková L.</i> : Otto Heinrich Warburg	892
--	-----

CONTENTS

(No. 11, 3rd November 2007) Journal of Czech Physicians

Review Articles

<i>Jiskra J., Límanová Z., Potluková E., Antošová M.</i> : The Importance of Screening for Thyroid Dysfunction During Pregnancy: Pathophysiological Background and Practical Implications	827
<i>Nádvořík P., Čierny G.</i> : Reflection on the Physiological Mechanisms of Movements Controlled by the Spinal Cord – Brain Interaction	834
<i>Svačina Š.</i> : Nutrigenetics and Nutrigenomics	837
<i>Franková V.</i> : The Interpreter Role of Clinical Geneticist in the Process of Genetic Testing	840
<i>Šochman J.</i> : Silent Ischemia and Noisy Stunning: A Perspective of the Cause and Hints of Associations	846
<i>Sudrová M., Kvasnička J., Linhartová P., Mazoch J.</i> : Thromboembolism in Pregnancy – Physiology and Pathophysiology of Hemocoagulation Changes During Normal and Pathological Gravidity	853
<i>Jerie P.</i> : Milestones of Cardiovascular Therapy. V. Diuretics	858
<i>Erratum – Kolek M., Brát R., Samlík J.</i> : Atrial Transport Function after Surgical Ablation of Atrial Fibrillation Using Cryoenergy (Čas. Lék. čes., 2007, 146, s. 687–698)	862

Original Articles

<i>Pintér M., Pintérová Kolesárová M., Drahošová M., Rejchrt S., Douša T., Tachecí L., Kopáčová M., Bureš J.</i> : Significance of Serum Antibodies ANCA, ASCA, ABBA in Diagnostics of Idiopathic Intestinal Inflammations	863
<i>Roubíček T., Křemen J., Bláha J., Matias M., Kopecký P., Rulíšek J., Anderlová K., Božanská L., Mráz M., Chassin L. J., Hovorka R., Svačina Š., Haluzík M.</i> : Pilot Study to Evaluate Blood Glucose Control by the Model Predictive Control Algorithm with Variable Sampling Rate vs. Routine Glucose Management Protocol in Peri- and Postoperative Period in Cardiac Surgery Patients	868

<i>Žižka Z., Fait T., Vrablík M.</i> : Changes of Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) During Estrogen Replacement Therapy	874
---	-----

Case Report

<i>Andrášová A., Buřka V., Jirmář R., Gregor P.</i> : Tachycardia-Induced Cardiomyopathy	878
<i>Křížová B., Šochman J.</i> : Repeated Thrombosis of the Mechanical Heart Valve Prosthesis	882

History of Medicine

<i>John C.</i> : Professor MUDr. Karel Raška – the Twenties Anniversary of His Death	886
--	-----

Selected Abstracts

	887
--	-----

Congress

<i>Brdička R.</i> : Public Health Genomics European Network	889
---	-----

Letters to the Editor

	890
--	-----

Personal News

	891
--	-----

Books

	867, 873, 877
--	---------------

Nobel Prize Laureates

<i>Hlaváčková L.</i> : Otto Heinrich Warburg	892
--	-----

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2007

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

**Príspevky 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 prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
Rukopis předán do výroby dne 19. 9. 2007. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku vyloučené nakladatelské právo k jejich užití. Otiskované příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r. o., U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342–3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Význam skríninku tyreopatií u těhotných žen: patofyziologický podklad a praktické aspekty

Jiskra J., Límanová Z., Potluková E., Antošová M.

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

SOUHRN

Hormony štítné žlázy jsou v optimálním množství nezbytné jak pro správný průběh těhotenství, tak pro diferenciaci embryonálních tkání a správný vývoj mozku plodu. Subklinická či manifestní hypothyreóza matky je častou příčinou infertility, je spojena s vyšším rizikem spontánních potratů a předčasných porodů, může vést k nevratnému poškození vývoje mozku a k poruše psychomotorického vývoje narozených dětí. Opakovaně dokumentovaná vysoká prevalence tyreopatií v těhotenství jednoznačně ospravedlňuje zavedení systematického skríninku žen v časně fázi těhotenství nebo ještě před plánovanou koncepcí. Česká endokrinologická společnost usiluje o zavedení tohoto skríninku i v České republice, ačkoli o jeho konkrétních aspektech jsou stále vedeny diskuze.

Klíčová slova: těhotenství, tyreoidální stimulační hormon, funkční tyreopatie, protilátky proti tyreoidální peroxidáze.

SUMMARY

Jiskra J., Límanová Z., Potluková E., Antošová M.: The Importance of Screening for Thyroid Dysfunction During Pregnancy: Pathophysiological Background and Practical Implications

Thyroid hormones are essential both for the physiological course of pregnancy and for the optimal differentiation of the embryonic tissues and foetal brain development. Overt and subclinical hypothyroidism constitutes a frequent cause of infertility, it carries along an increased risk of spontaneous abortion and premature birth, and it may lead to an impaired foetal brain development resulting in a worse psychoneurological outcome in the progeny. The repeatedly documented high prevalence of thyroid diseases in pregnancy warrants a realization of systematic screening for thyroid dysfunction during early stage of pregnancy or better before conception whenever possible. The Czech Endocrine Society attempts to implement such a systematic screening in the Czech Republic, although the particular aspects of the screening are still discussed.

Key words: pregnancy, thyroid stimulating hormone, thyroid dysfunction, antibodies to thyroid peroxidase.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 827–833.

Tyreopatie jsou celosvětově velmi častá onemocnění. Prevalence hypothyreózy, jejíž nejčastější příčinou je chronická lymfocytární tyreoiditida, je v neselektované populaci udávána okolo 3–7 % (1, 2), prevalence hypertyreózy (tyreotoxikózy) dosahuje asi 0,2–2 % (1). Výskyt tyreopatií je vyšší u žen než u mužů (5–8:1) a významně stoupá s věkem. Přibližně stejně časté jako manifestní tyreopatie jsou jejich subklinické formy. Údaje o výskytu tyreopatií mají vztah ke geografické poloze a řadě dalších faktorů. Záchyt nových případů souvisí s vyspělostí zdravotnictví, přístupem k prevenci i se vzděláním lékařů v každé konkrétní zemi. Neléčená porucha funkce má pro pacienty různě závažné zdravotní důsledky, které jsou závislé na době trvání nediagnostikovaného (a neléčeného) onemocnění, přítomnosti jiných chorob a věku, ve kterém se choroba vyvine. Při úvahách o racionálním skríninku funkčních tyreopatií je důležité znát odpovědi na následující otázky:

1. Jak závažné jsou zdravotní důsledky neléčených funkčních tyreopatií. 2. Jaké vyšetřovací metody ke skríninku použít. 3. Jaká je hranice, při které bude skrínink považován za pozitivní (tzv. „cut off“). 4. Na které skupiny osob se zvláště zaměřit a 5. Jak často skríninkové vyšetření provádět. V současné době je v České republice jediným systematickým celoplošným skríninkem tyreopatií novorozenecký skrínink hypothyreózy, jehož efektivnost byla jednoznačně ověřena. Česká endokrinologická společnost v současné době usiluje o zavedení systematického skríninku v dalších rizikových skupinách obyvatel, kam patří především těhotné a kojící ženy, ženy ve vyšším věku a nemocní s některými dalšími chorobami či léčení určitými léky. V článku bude věnována pozornost důsledkům nedostatečného zásobení tyreoidálními hormony v graviditě a problematice skríninku tyreopatií u těhotných žen.

MUDr. Jan Jiskra PhD.
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1
fax: +420 224 919 780, e-mail: jan.jiskra@seznam.cz

SKRÍNINK VROZENÉ HYPOTYREÓZY

Příčinou permanentní sporadické vrozené hypotyreózy jsou nejčastěji vrozené vývojové vady štítné žlázy (ageneze či dysgeneze), méně často porucha hormonogeneze. Celosvětově je nejčastější příčinou vrozené hypotyreózy endemický nedostatek jódu v potravě, který se u nás naštěstí již nevyskytuje. Kromě toho existují i ojedinělé transienční formy vrozené hypotyreózy, nejčastěji způsobené přestupem protilátek inhibujících TSH receptor z krve matky nebo některými léky (zátěž jódem, vlivem amiodaronu, tyreostatik, radiojódů, lithia) a ojedinělé genetické vady, s jejichž výskytem však také musíme počítat (3). I když je transport tyroxinu (T4) matky přes uteroplacentární jednotku směrem k plodu výrazně limitován, je u vrozené hypotyreózy plod alespoň částečně zásobován tyreoidálními hormony od matky (nejde-li o endemickou strumu, či jinou současnou hypotyreózu matky a plodu). To je důvodem, proč klinické příznaky u novorozence nejsou plně vyjádřeny a klinickým vyšetřením lze vrozenou hypotyreózu diagnostikovat jen asi v 5 % případů (4). Nejzávažnějším důsledkem neléčené vrozené hypotyreózy je ireverzibilní poškození centrální nervové soustavy (CNS), které se projevuje svalovou hypotonií, mozečkovou ataxií, třesem a psychomotorickou retardací, až plně vyvinutým obrazem kretenismu. Navíc mohou být přítomné vrozené vývojové vady sluchu a často i jiných orgánů a porucha růstu. Důležité je, že včasná diagnostika a léčba vrozené hypotyreózy umožňují normální vývoj novorozence včetně CNS.

Vrozená hypotyreóza je onemocněním relativně častým s frekvencí 1:3000–4000 živých novorozenců (5). V České republice byl zásluhou prof. O. Hníkové a spol. zaveden celoplošný skrínink vrozené hypotyreózy již v roce 1985. Zpočátku byl skrínink založen na stanovení celkového T4 ze suché kapky krve (metody RIA, ELISA). Od roku 1996 se využívá stanovení tyreoidálního stimulačního hormonu (TSH) v suché krevní kapce. Tato metoda je citlivější v detekci částečně kompenzované primární hypotyreózy, kdy je celkový T4 ještě normální, ale TSH je již zvýšený. Stanovení TSH v suché krevní kapce není závislé na vrozených změnách tyroxin vázacího globulinu (TBG). Při použití této metody sice skrínink unikají centrální formy hypotyreózy (hypofyzární a hypotalamické), avšak jejich incidence je nižší než 1:100 000 živě narozených novorozenců (5).

FYZIOLOGIE TYREOIDÁLNÍCH HORMONŮ BĚHEM EMBRYONÁLNÍHO A FETÁLNÍHO VÝVOJE

Existuje řada dokladů o tom, že nedostatek tyreoidálních hormonů v těhotenství vede u plodu k ireverzibilním poruchám vývoje CNS. Důsledkem toho je různý stupeň mentální retardace a ložiskové neurologické deficity (6). I když se matka od druhého trimestru podílí na zásobení plodu T4 „jen“ asi 17 % a dostatečné množství T4 je zajištěno převážně vlastní syntézou ve štítné žláze plodu, je mateřský T4 i v této době nezbytný pro správný další vývoj plodu a především jeho CNS. Nezbytnou podmínkou pro dostatečnou syntézu T4 plodu je po celou dobu gravidity dostatečný přísun jódu, jehož jediným zdrojem je matka. V prvních fázích

těhotenství (před vznikem placenty) je zdrojem jódu pro embryo tkáň dělohy, takže je optimální zajistit dostatečnou saturaci mateřského organismu jódem ještě před otěhotněním.

Vliv tyreoidálních hormonů na vývoj plodu a jeho CNS do začátku vlastní sekrece tyreoidálních hormonů štítnou žlázou plodu v 10.–12. gestačním týdnem byl předmětem diskuzí (7). V minulosti převládal názor, že časná stadia embryonálního a fetálního vývoje včetně vývoje mozku probíhají nezávisle na vlivu tyreoidálních hormonů matky. Tato teorie vycházela ze skutečnosti, že placenta představuje významnou bariéru pro přestup tyreoidálních hormonů do cirkulace plodu a že tyreoidální hormony matky nemohou dosáhnout účinných koncentrací v cirkulaci plodu. Názory však byly v poslední době zásadním způsobem revidovány. Dnes existují důkazy o důležité roli mateřského T4 na časná vývojová stadia embrya a především jeho CNS, a to i přes to, že transport T4 přes placentární bariéru je do značné míry limitován (8). Platí tedy, že do doby vlastní tyreoidální sekrece na konci prvního trimestru gravidity je embryo zcela závislé na dodávce T4 od matky.

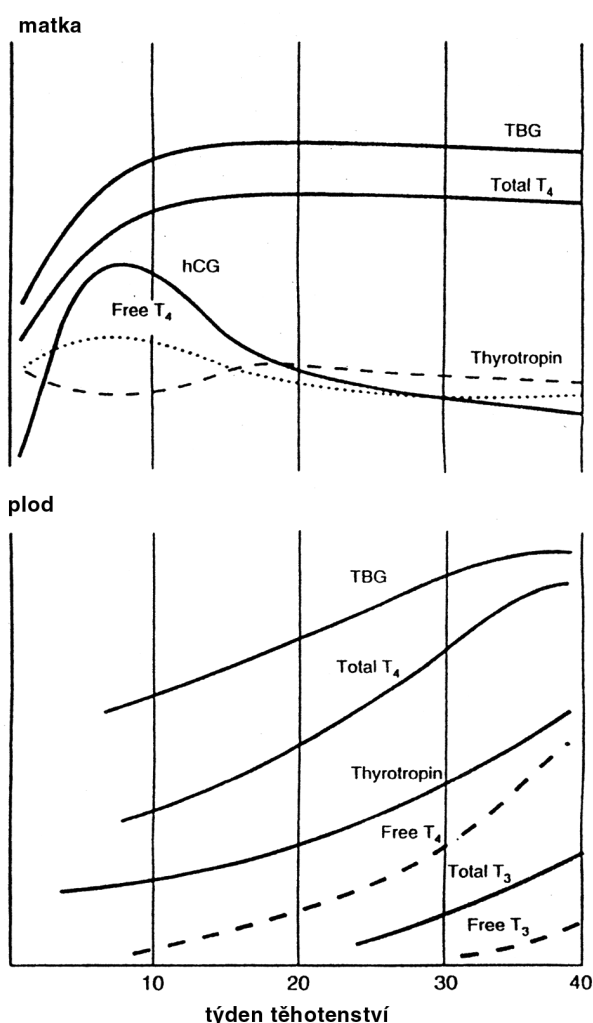
Během časného embryonálního vývoje jsou mateřský tyroxin (T4) a trijodtyronin (T3) v nízkých koncentracích přítomny v zárodečných tkáních včetně nervové. Podobně se během vývoje nalézají v CNS i receptory pro tyreoidální hormony. Ačkoliv jsou koncentrace metabolicky účinného T3 v tkáních plodu velmi nízké (asi v polovině gestace dosahuje 34 % hodnot dospělých), zajišťuje aktivita dejodáz ve vyvíjejícím se CNS dostatečné lokální koncentrace T3 dejodací z mateřského T4. Koncentrace T4 v coelomové tekutině pozitivně koreluje s koncentracemi mateřského T4, dosahuje však méně než 1 % hodnot matky. Koncentrace T3 jsou nejméně 10× nižší než T4, naopak koncentrace rT3 (reverzního T3) jsou vyšší než T4. To ukazuje na vysokou aktivitu dejodázy III. typu v placentě a v epiteliálních tkáních plodu. Kromě toho je v coelomové tekutině, amniové tekutině a fetální krvi mnohem vyšší podíl volného T4 oproti mateřské krvi, takže dosahuje hodnot srovnatelných s krví matky. Z tohoto pohledu tak placentární bariéra chrání plod před nadměrně vysokými koncentracemi volných tyreoidálních hormonů (9).

Koncentrace T3 a T4 je odlišná nejen v jednotlivých oblastech vyvíjejícího se mozku, ale mění se i v čase. Na těchto rozdílech se podílí i odlišná aktivita jednotlivých typů dejodáz v různých oblastech mozku, které regulují dostupnost biologicky účinného T3 podle fáze fetálního vývoje. V mozkové kůře stoupá v první polovině gestace koncentrace T4 analogicky jeho vzestupu v krvi. Podobně v této době stoupá v mozkové kůře i koncentrace T3. Díky vysoké aktivitě dejodázy II. typu však jeho sérové koncentrace zůstávají nízké. Naopak v mozečku a v dalších oblastech mozku je vysoká aktivita dejodázy III. typu a koncentrace T3 jsou zde v této době nízké. Aktivita dejodázy III. typu tedy pravděpodobně naopak chrání tyto oblasti před nadměrným vlivem T3. V první polovině gestace, kdy je zdrojem T4 výhradně matka, je T3 vznikající lokálně účinkem dejodázy II. typu nezbytný pro správný vývoj mozkové kůry. Hypotyroxinémie matky nebo nedostatečné zvýšení sekrece T4 v časná fázi gravidity může mít za následek poruchu vývoje CNS (9).

Od druhého trimestru již štítná žláza plodu tvoří významné množství hormonů. Koncentrace celkového a volného T3

zůstávají sice nízké, ale koncentrace celkového a volného T4 plynule stoupají a na začátku třetího trimestru dosahují hodnot v mateřské krvi a krvi dospělých (10).

Koncentrace TSH jsou u plodu mnohem vyšší než v krvi matky a dospělých, placenta je ale pro TSH neprostupná. Vysoké koncentrace TSH jsou přítomny již před dozráním hypotalamo-hypofyzárního systému, což svědčí pro to, že TSH nepodléhá v této době centrální regulaci a že se na ní nepodílí ani zpětná vazba tyreoidálními hormony (11). Původ a význam TSH pro plod tedy není v tomto období dosud zcela jasný. Uvažuje se i o extratyreoidálním působení TSH, který by mohl ovlivňovat vývoj mozku jako růstový faktor či jako stimulant deojodázy II. typu v astrocytech (9). Průběh sérových koncentrací tyreoidálních hormonů a TSH znázorňuje obrázek 1 (12).



Obr. 1. Průběh koncentrací tyreoidálních hormonů, TSH a hCG v séru v graviditě u matky (nahore) a plodu (dole) (převzato z Burrow et al. 1994 (12))

TSH – tyreoidální stimulační hormon, TBG – tyroxin vázající globulin, Total T₄: celkový tyroxin, Free T₄: volný tyroxin, Total T₃: celkový trijodtyronin, Free T₃: volný trijodtyronin

Koncentrace TSH v krvi plodu postupně stoupá, dosahuje maxima krátce po porodu a poté začíná významně klesat. Na tomto poklesu se může podílet náhlé přerušení dodávky placentárních TSH-releasing-hormone-like peptidů. V průběhu

gravidity až do porodu přetrvává slabá jodace tyroninových zbytků tyreoglobulinu. I ve druhé polovině gestace tak hraje důležitou roli podíl mateřského T4 na zásobení plodu tyreoidálními hormony.

U plodů s kompletním defektem syntézy tyreoidálních hormonů dosahují koncentrace T4, který je pouze mateřského původu, 30–60% úrovně T4 u zdravých plodů (10). Ke správnému vývoji CNS pak zřejmě přispívá i zvýšená aktivita deojodázy II. typu v mozku, která zajišťuje dostatečnou lokální koncentraci T3.

TYREOIDÁLNÍ HORMONY V CIRKULACI MATKY

Fyziologii tyreoidální osy a tyreoidálních hormonů v těhotenství ovlivňuje lidský choriogonadotropin (hCG). Jeho koncentrace plynule stoupá v prvním trimestru těhotenství a vrcholu dosahuje kolem 11. gestačního týdne, ve 4. a 5. měsíci gravidity pak postupně klesá. V této době se hCG spoluúčastní regulace syntézy tyreoidálních hormonů štítnou žlázou matky. Děje se to na základě TSH-like efektu molekuly hCG na receptorech pro TSH. Tento efekt je způsoben identickou alfa podjednotkou molekuly hCG a molekuly TSH. Zvýšení koncentrace hCG podle některých autorů může způsobit fyziologický vzestup koncentrací mateřského volného T4 a volného T3, které se vrací do původních hodnot ve druhé polovině gravidity. Tento vzestup se přibližně časově kryje s jedním ze dvou kritických období vývoje mozkové kůry – radiální migrací neuronů do mozkové kůry (11. až 14. gestační týden) (13). Nároky na produkci tyreoidálních hormonů štítnou žlázou matky stoupají i v souvislosti se zvýšením celkového množství T4 v krvi matky při vzestupu cirkulujícího volumu a při jeho zvýšené vazbě na vazebné bílkoviny (TBG), jejichž koncentrace stoupá pod vlivem estrogenů. Ženy substituované pro hypotyreózu již před graviditou nejsou schopné produkci T4 v těhotenství zvýšit, proto musí být dávka levotyroxinu adekvátně navýšena – obvykle o 30–50 % co nejdříve po potvrzení gravidity (6, 14, 15).

Rovněž ženy s chronickou lymfocytární tyreoiditidou, které byly před těhotenstvím eutyreózní i bez substituce, mají většinou sníženou funkční rezervu štítné žlázy a tkáň postižená zánětem není schopna reagovat na zvýšené požadavky v graviditě (16, 17).

Velmi častou příčinou nedostatečného vzestupu tvorby T4 v prvním trimestru je také relativní nedostatek jódu v potravě matky v době zvýšených nároků. Například studie Morreale de Escobar et al. z roku 2004 ukázala, že v USA má 25 % gravidních žen příjem jódu menší než polovinu doporučené dávky (8). Tomu je nutno předcházet suplementací jódu v jakékoliv formě (změna jídelníčku, těhotenské potravinové doplňky, tablety s jódem) tak, aby celkový příjem byl nejméně 250 µg elementárního jódu denně (18).

Vysoké koncentrace hCG bývají spojovány s hyperemesis gravidarum a jeho excesivní vzestup může velmi vzácně vyvolat i přechodnou hypertyreózu. V důsledku synergického působení hCG a TSH na TSH-receptoru dochází k přechodnému poklesu sérových koncentrací mateřského TSH. Navíc v přítomnosti relativního jódového deficitu je vzniklá hypotyreózie kompenzována zvýšenou deojodací T4 na

T3 a preferenční sekrecí T3. Sérové koncentrace T3 tak zůstávají normální nebo mohou i kompenzatorně stoupat, což však pak brání principem zpětné vazby elevaci TSH a rozvoji (subklinické) hypotyreózy (8). Hodnoty TSH tak mohou být v první polovině gravidity falešně nízké a ukazuje se, že současné normy pro populaci nebudou bezvýhradně přijatelné pro jednotlivé fáze gravidity (viz dále).

DŮSLEDKY MANIFESTNÍ A SUBKLINICKÉ HYPOTYREÓZY MATKY V TĚHOTENSTVÍ

Nejen manifestní ale i subklinická hypotyreóza matky mohou mít pro průběh těhotenství a vývoj plodu závažné důsledky. Prevalence nedagnostikované manifestní hypotyreózy (zvýšený TSH a snížený volný T4) se u těhotných udává asi 0,3–0,5 % (15), subklinické hypotyreózy (zvýšený TSH a normální volný T4) asi 2–4 % a pozitivita tyreoidálních protilátek u 5–15 % (15, 16, 19). Izolovaná hypotyroxinémie (s normálním TSH a s negativními tyreoidálními protilátkami) matky byla v prvním trimestru diagnostikována u 1,3 % těhotných (17). V české populaci těhotných žen byla na základě pilotních studií snižená funkce štítné žlázy zachycena u 2,3–4 % a pozitivita protilátek proti štítné žláze u 9–10 % asymptomatických žen (20, 21). Zvýšená koncentrace TSH nad 4,0 mIU.l⁻¹ byla v prvním trimestru diagnostikována u 5 % asymptomatických těhotných ze souboru 1770 žen středočeského regionu (22).

Koncem 90. let minulého století bylo publikováno několik sdělení, která jednoznačně upozornila na skutečnost, že děti matek s neléčenou subklinickou či manifestní hypotyreózou v těhotenství mají v 7–9 letech statisticky významně nižší IQ než kontrolní skupina, tj. děti hypotyreózních matek léčených substitucí a matek bez tyreopatií (23–26). Rovněž další studie prokázaly negativní korelaci mezi TSH těhotných matek a IQ jejich potomků (27). Některé studie navíc ukázaly, že i hypotyroxinémie matky během prvního trimestru (bez ohledu na TSH) má negativní vliv na neuropsychický vývoj dítěte (25). Děti matek s volným T4 ve 12. týdnu gravidity pod 10. percentilem měly nižší skóre psychomotorického vývoje než děti matek s vyšším volným T4 (28). V roce 2004 Vermiglio et al. ukázali, že 70 % dětí matek trpících hypotyroxinemií jakékoliv etiologie během prvního trimestru gravidity je postiženo různými poruchami psychického vývoje, jako jsou poruchy pozornosti či hyperaktivita (29).

Z pohledu dnešních vědomostí jsou závažná i starší zjištění, že děti matek s pozitivními protilátkami proti tyreoidální peroxidáze měly v předškolním věku nižší IQ oproti dětem matek s protilátkami negativními (30) a že samotná pozitivita těchto protilátek (bez poruchy tyreoidální funkce) je spojena s vyšším rizikem spontánních potratů (31). Riziko závažného postižení vývoje CNS z důvodu subklinické hypotyreózy matky je podle některých autorů odhadováno až na 1:1000, což je 3–4× více než u vrozené hypotyreózy (26).

Snižená funkce štítné žlázy matky může vést i ke gynekologicko-porodnickým komplikacím. U žen s hypotyreózou nejen manifestní, ale i subklinickou, je prokázána jak snížená fertilita, tak komplikace v průběhu gravidity: Vyskytuje se vyšší procento případů intrauterinního odumření plodu, spontánních potratů, předčasných porodů a preeklampsie (32). V analýze z roku 2005 bylo u žen se subklinickou

hypotyreózou 3× vyšší riziko abrupce placenty a 2× vyšší riziko předčasného porodu (33). Naopak izolovaná hypotyroxinémie matky neměla na průběh těhotenství a porodu negativní vliv (17).

Zvýšené riziko spontánních potratů a předčasných porodů bylo popsáno u eutyreózních žen se zvýšeným titrem protilátek TPOAb, a toto riziko klesalo při podávání levotyroxinu (34). Tato studie je dosud jedinou dokončenou intervenční studií, která prokázala pozitivní vliv léčby levotyroxinem u těhotných žen se subklinickou hypotyreózou nebo eutyreózních s izolovanou pozitivitou tyreoidálních protilátek.

HYPERTYREÓZA V TĚHOTENSTVÍ

Fyziologické těhotenství samo o sobě může imitovat hypertyreózu: Dochází ke zvýšenému srdečnímu výdeji, periferní vazodilataci, laboratorně k vzestupu celkového a částečně i volného T4 a štítná žláza se může mírně zvětšit. U některých zdravých žen je v prvním trimestru přítomna i suprese TSH pod vlivem hCG, která však není důsledkem hyperfunkce štítné žlázy, ale často provází hyperemesis gravidarum (viz výše). Diferenciální diagnostiku by po zhodnocení laboratorního i klinického nálezu měl provést odborný lékař (endokrinolog). Prevalence skutečné hypertyreózy v graviditě je až 10× nižší než v ostatní populaci (asi 0,1 až 0,4 %) a příčinou je v 85 % Gravesova-Basedowova nemoc (35, 36). Navíc se často ve 2. trimestru hyperfunkce zklidní. Důvodem nižšího výskytu je pravděpodobně indukce stavu částečné imunotolerance v těhotenství, která je daná především změnou poměru T lymfocytů (37). Nicméně pokud již se hypertyreóza v těhotenství vyskytne, zvyšuje výrazně riziko předčasného porodu a mírně i riziko časného potratu. Ženy, které otěhotní v době léčby hypertyreózy, mají vyšší riziko komplikací v průběhu těhotenství, kterým lze včasnou diagnózou a odbornou léčbou předejít. Ženy s prodělanou hyperfunkcí štítné žlázy před graviditou mají zvýšené riziko relapsu choroby především po porodu.

Léčba hypertyreózy v graviditě patří do rukou endokrinologa. Pokud se stav nestabilizuje při tyreostatické léčbě, indikuje se operace štítné žlázy, obvykle mezi 2.–3. trimestrem. Při tyreostatické léčbě se preferuje propylthiouracyl (15), neboť po carbimazolu či methimazolu byl popsán zvýšený výskyt vrozených vývojových vad (aplasia cutis a choanální/esofageální atrezie) (36, 38). Hodnoty volného T4 by měly být udržovány v horním pásmu nebo i na horní hranici normy (15). Naopak předávkování tyreostatiky s navozením iatrogenní hypotyreózy může ohrozit vývoj plodu.

JAK PŘI SKRÍNINKU POSTUPOVAT?

Uvedené skutečnosti ukazují, že včasná diagnóza a léčba tyreopatií v těhotenství představují účinnou prevenci jak porodnických komplikací, tak možného negativního dopadu tyreoidální dysfunkce na správný vývoj plodu. Vzhledem k relativně vysoké prevalenci tyreopatií u těhotných žen se odborně společnosti většiny světadílů opakovaně shodly na oprávněnosti zavedení systematického skríninku žen v časně fázi těhotenství nebo ještě před plánovanou koncepcí. Přesto nebylo dosud dosaženo všeobecného konsenzu, zda má být skrínink cílený

jen na rizikové skupiny žen, vyjmenované v tabulce 1 (15), nebo má být celoplošný (9, 19, 39). Skutečností je, že pokud by byl skrínink cílený jen na ženy rizikové, pak 1/3 žen s manifestní či subklinickou hypotyreózou nebude diagnostikována (39). Z tohoto důvodu se autoři článku přiklánějí k názoru, že skrínink by měl být v podmínkách České republiky realizován celoplošně. K ideálnímu posouzení aktuálního stavu i rizika komplikací je nutné vyšetřovat nejen sérové koncentrace TSH, ale i volného T4 a TPOAb. Každý z ukazatelů v graviditě podává pouze část informací. Z fyziologie tyreoidální osy a z citovaných prací je zřejmé, že současné normy TSH pro populaci nebudou bezvýhradně přijatelné pro jednotlivé fáze gravidity. V recentních doporučeních (15) se jako jedna z možností navrhuje přijmout tzv. „trimestr-specifické“ normální rozmezí TSH např. podle Panesara et al.: 0,03–2,3 mIU.l⁻¹ pro 1. trimestr, 0,03–3,1 mIU.l⁻¹ pro druhý trimestr a 0,13 až 3,5 mIU.l⁻¹ pro 3. trimestr gravidity (40). Opakovaně je zdůrazňováno, že k přesnému posouzení tyreoidální funkce v graviditě je nezbytné zohlednit i sérové koncentrace volného T4, protože některé studie ukázaly, že i izolovaná hypotyroxinémie matky (bez ohledu na TSH) má negativní vliv na psychomotorický vývoj narozených dětí (25, 28, 29).

Tab. 1. Ženy se zvýšeným rizikem rozvoje tyreopatie v těhotenství (upraveno podle Abalovich et al. 2007 (15))

Ženy

s tyreopatiemi v osobní nebo rodinné anamnéze se strumou
s pozitivními tyreoidálními protilátkami (pokud byly vyšetřeny)
s klinickými příznaky a laboratorními nálezy svědčícími pro možnou tyreoidální dysfunkci včetně hypercholesterolémie, anémie a hyponatrémie
s diabetes mellitus 1. typu a jinými autoimunitními chorobami léčené pro infertilitu (měly by mít vyšetřený TSH v rámci vyšetření neplodnosti)
s ozářením krku a horní poloviny těla v anamnéze
s předčasným porodem či spontánním potratem v anamnéze

Vyšetření protilátek proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) podává informaci o etiologii funkční poruchy a odhalí ženy se zvýšeným rizikem rozvoje tyreopatie, které mohou být sice eufunkční, ale v graviditě nebo po porodu je porucha funkce může ohrozit. Izolovaná pozitivita TPOAb je navíc spojená se zvýšeným rizikem spontánních potratů a předčasných porodů (34).

V současné době probíhá rozsáhlá multicentrická randomizovaná studie CATS (Controlled Antenatal Thyroid Study), která by měla přinést definitivní odpověď na některé přetrvávající nejasnosti.

Všechny studie, zabývající se skríninkem tyreoidální dysfunkce u těhotných, se shodují na nezbytnosti časně léčby zjištěné poruchy co nejdříve po koncepci. Současně je kladen důraz na plošné dostatečné zásobení těhotných žen jódem (nejméně 250 µg elementárního jódu denně) (15).

S přihlédnutím k těmto skutečnostem a k zavedeným preventivním skríninkovým programům v těhotenství, realizovaným gynekology, se v současnosti v České republice jako

nejracionálnější jeví vyšetření TSH, volného T4, eventuálně TPOAb z krve u žen plánujících graviditu nebo co nejdříve po potvrzení těhotenství. Optimální je provést odběr u ošetřujícího gynekologa, případně u praktického lékaře ihned po zjištění gravidity. Do preventivního programu musí být praktičtí lékaři zapojeni – mohou ženy na význam skríninku nejen upozornit, ale u plánované gravidity skrínink realizovat. Provázanost informací o výsledku vyšetření a konzultace s endokrinologem by neměly být v době internetu problémem (Internetová zdravotní knížka – IZIP). Velmi důležité je zlepšení informovanosti žen ve fertilním věku o významu správné funkce štítné žlázy v těhotenství.

V případech pozitivního skríninku musí následovat bezprodlení stanovení etiologie a významnosti funkční poruchy a rozhodnutí o dalším postupu. Vzhledem ke složitosti hodnocení laboratorních nálezů v graviditě je však nezbytné, aby léčbu určil lékař plně orientovaný v problematice. Platí konsenzus, že podle výsledku by mělo být upravováno dávkování substituční léčby tak, aby TSH nebylo vyšší než 2,5 mIU.l⁻¹ (15), resp. volný T4 byl v horním pásmu normy příslušné laboratoře. Někteří autoři se domnívají, že podobně jako u TSH tak u volného T4 nebude možné u těhotných žen použít normy pro běžnou populaci (15, 41). Vypracování norem patrně bude ještě předmětem diskuzí – jednou z možností je vypracovat pro TSH i volný T4 v každé laboratoři vlastní normy pro jednotlivé fáze gravidity.

ZÁVĚR

O tom, že porucha funkce štítné žlázy ženy v graviditě může mít nepříznivý vliv na průběh těhotenství a vývoj plodu, jsou nezvratné důkazy. Efektivnost skríninku vrozené hypotyreózy stanovením TSH v suché kapce krve (který je dosud jediným celoplošným skríninkem tyreopatií u nás) je nezpochybnitelná. Naproti tomu skrínink tyreopatií u těhotných žen, který prokazuje záchyt 2–4 % funkčních tyreopatií a 5–10 % žen s rizikem funkční tyreopatie, není dosud v České republice systematicky prováděn (ať už celoplošný či cílený na rizikové skupiny). Porucha funkce štítné žlázy v graviditě probíhá převážně asymptomaticky, nebo jsou obtíže připisovány těhotenství. Vyšetření TSH, volného T4 a TPOAb u žen plánujících graviditu, nebo co nejdříve po potvrzení těhotenství (u ošetřujícího gynekologa, případně u praktického lékaře), zachytí nejen ženy s již funkčním onemocněním, ale i ženy se zvýšeným rizikem onemocnění v graviditě nebo po porodu. Realizace a funkčnost tohoto preventivního programu mohou být zajištěny jen tehdy, budou-li o důležitosti skríninku tyreopatií v těhotenství informováni nejen praktický lékař a ošetřující gynekolog, ale i ženy plánující těhotenství.

Zkratky

CATS – studie „CATS“ (Controlled Antenatal Thyroid Study)
CNS – centrální nervová soustava
ELISA – enzymoimunoanalýza
hCG – lidský choriový gonadotropin
IQ – inteligenční kvocient
IZIP – internetová zdravotní knížka
RIA – radioimunoanalýza
rT3 – reverzní trijodtyronin
TBG – tyroxin vázající globulin

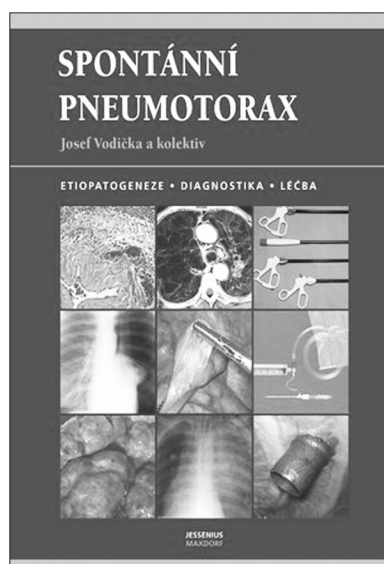
T4 – tyroxin
 TPOAb – protilátky proti tyreoidální peroxidáze
 TSH – tyreoidální stimulační hormon
 T3 – trijodtyronin

LITERATURA

- Tunbridge, W. M. G., Evered, D. C., Hall, R. et al.:** The spectrum of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol.*, 1995, 43, s. 55-68.
- Zamrazil, V.:** Vliv věku na štítnou žlázu. *Diabetes Metabolismus Endokrinologie Výživa*, 2001, 1, s. 46-52.
- Al Taji, E., Biebertmann, H., Límanová, Z. et al.:** Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007, 156, s. 521-529.
- Hníková, O.:** Štítná žláza v dětství a adolescenci. In: Lebl, J. et al.: *Dětská endokrinologie*. Praha, Galén, 2004, s. 265-303.
- Al Taji, E.:** Vrozené poruchy štítné žlázy. In: Kreze, A. et al.: *Všeobecná a klinická endokrinologie*. Bratislava, Academic Electronic Press, s.r.o., 2004, s. 298-310.
- Alexander, E. K., Marsquss, E., Lawrence, J. et al.:** Timing and magnitude of increases in levotyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, s. 241-249.
- Utiger, R. D.:** Maternal hypothyroidism and fetal development. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 601-602.
- Morreale de Escobar, G., Escobar, F.:** Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 18, s. 225-248.
- Morreale de Escobar, G., Obregon, M. J., Escobar, F.:** Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 151, s. U25-U27.
- Thorpe-Beeston, J. G., Nicolaidis, K. H., Felton, C. V. et al.:** Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, s. 532-536.
- Beck-Peccoz, P., Cortelazzi, D., Persani, L. et al.:** Maturation of pituitary-thyroid function in the anencephalic fetus. *Acta Medica Austriaca*, 1992, 19, s. 72-76.
- Burrow, G. N., Fisher, D. A., Larsen, P. R.:** Maternal and fetal thyroid function. *N. Engl. J. Med.*, 1994, s. 1072-1078.
- Auso, E., Lavado-Autric, R., Cuevas, E. et al.:** A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*, 2004, 145, s. 4037-4044.
- Neto, L. V., De Almeida, C. A., Da Costa, S. M., Vaisman, M.:** Prospective evaluation of pregnant women with hypothyroidism: implications for treatment. *Gynecol. Endocrinol.*, 2007, 23, s. 138-141.
- Abalovich, M., Nobuyuki, A., Barbour, L. A. et al.:** Clinical Practice Guideline. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, ahead of print June 3, doi:10.1210/jc.2007-0141.
- Brent, G., Boyle, C. A.:** Introduction. The impact of maternal thyroid diseases on the developing fetus: implications for diagnosis, treatment, and screening. Summary of proceedings, workshop organization, program, and participants. *Thyroid*, 2005, 15, s. 36-40. 17.
- Casey, B. M., Dashe, J. S., Spong, C. Y. et al.:** Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2007, 109, s. 1129-1135.
- Liebert, M. A.:** Iodine supplementation for pregnancy and lactation – US and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2006, 16, s. 949-951.
- Lazarus, J. H., Premawardhana, L. D. K. E.:** Screening for thyroid disease in pregnancy. *J. Clin. Pathol.*, 2004, 58, s. 449-452.
- Hauerová, D., Pikner, R., Topolcan, O. et al.:** Prevalence poruch štítné žlázy u těhotných žen v západočeském regionu ve 2. trimestru těhotenství v roce 2000 - pilotní studie. *Vnitř. Lek.*, 2002, 48, s. 629-631.
- Horáček, J., Špitálníková, S., Čepková, J. et al.:** Screening of autoimmune thyroid disease in pregnancy in highland district. In: *Endocrine abstracts*, European Congress of Endocrinology, Glasgow, UK, Bioscientifica, 2006, s. P881.
- Límanová, Z., Springer, D., Horáček, J. et al.:** Význam screeningu funkčních tyreopatií v graviditě. *Prakt. Gyn.*, 2007, 11, s. 32-33.
- Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C. et al.:** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 549-555.
- Smallridge, R. C., Ladenson, P. W.:** Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, s. 2349-2353.
- Pop, V. J., Brouwers, E. P., Vader, H. L. et al.:** Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin. Endocrinol.*, 2003, 59, s. 282-288.
- Mitchell, M. L., Klein, R. Z.:** The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 151, s. U45-U48.
- Klein, R. Z., Sargent, J. D., Larsen, P. R. et al.:** Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J. Med. Screen.*, 2001, 8, s. 18-20.
- Morreale de Escobar, G., Obregon, M. J., Escobar del Rey, F.:** Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism, or to maternal hypothyroxinaemia? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, s. 3975-3987.
- Vermiglio, F., Lo Presti, V. P., Moletti, M. et al.:** Attention deficit and hyperactivity disorders (ADHD) in the offsprings of mothers exposed to iodine deficiency. A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, s. 6054-6060.
- Pop, V. J., de Vries E, van Baar AL et al.:** Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80, s. 3561-3566.
- Gliozzi, D., Solo, M., Bourdoux, P. et al.:** Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: Maternal and neonatal repercussions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73, s. 421-427.
- Poppe, K., Velkeniers, B., Glinioert, D.:** Thyroid disease and female reproduction. *Clin. Endocrinol.*, 2007, 66, s. 309-321.
- Casey, B. M., Dashe, J. S., Wells, C. E. et al.:** Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 2, s. 239-245.
- Negro, R., Formoso, G., Mangieri, T. et al.:** Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, s. 2587-2591.
- Gliozzi, D.:** Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid*, 1998, 8, s. 859-864.
- Mandel, S. J., Cooper, D. S.:** The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, s. 2354-2359.

37. **Davies, T. F., Larsen, P. R.:** Thyrotoxicosis. In: Larsen, P. R. et al.: Williams textbook of endocrinology. Philadelphia, Saunders, 2002, s. 385.
38. **Clementi, M., Di Gianantonio, E., Pelo, E. et al.:** Methiamzole embryopathy: delineation of the phenotype. Am. J. Med. Genet., 1999, 83, s. 43-46.
39. **Vaidya, B., Anthony, S., Bilous, M. et al.:** Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high risk case finding? J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 92, s. 203-207.
40. **Panesar, N. S., Li, C. Y., Rogers, M. S.:** Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. Ann. Clin. Biochem., 2001, 38, s. 329-332.
41. **Soldin, O. P., Tractenberg, R. E., Hollowell, J. G. et al.:** Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. Thyroid, 2004, 14, s. 1084-1090.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 8352-3.



SPONTÁNNÍ PNEUMOTORAX

Etiopatogeneze, diagnostika a léčba

Josef Vodička a kolektiv

Spontánní pneumotorax je definován jako patologické nahromadění vzduchu v pohrudniční dutině, ke kterému dochází bez zjevného zevního mechanického zásahu. Svojí povahou toto onemocnění zasahuje jak do oboru chirurgie, tak do oboru pneumologie. Diagnostika a především pak léčba spontánního pneumotoraxu prošly v uplynulých letech řadou zásadních změn. Cílem autorů je podat v této knize vyčerpávající a moderní výklad dané problematiky, neboť monografie podobného obsahu nebyla u nás dosud vydána.

V úvodní části je připomenuta embryologie, anatomie a fyziologie dýchací soustavy, v druhé je pak podrobně rozebrána problematika spontánního pneumotoraxu počínaje etiopatogenezí, přes diagnostiku, až po prognózu. Zásadní částí knihy je kapitola věnovaná terapii toho-

to onemocnění, neméně důležitá je i kvalitní obrazová dokumentace. Svou koncepcí a náplní je jedinečným dílem, které v takové podobě poprvé poskytuje souhrnné a přitom nejmodernější poznatky o tomto onemocnění. Proto by tato publikace neměla chybět v knihovně žádného chirurga či pneumologa. Mnoho užitečných poznatků může nepochybně přinést i široké lékařské veřejnosti, včetně studentů medicíny.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2007, 266 stran, vázané, formát B5, cena 695 Kč, Edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-126-4.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Úvaha o fyziologickém mechanismu pohybové reakce uskutečňované míchou na podněty z mozku

¹Nádvorník P., ²Čierny G.

¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně

²Anatomický ústav LF UK, Bratislava

SOUHRN

Komunikace míchy s mozkiem zůstává dosud nejasná. Proto byl na základě míšních stereotaxie učiněn pokus o pochopení fyziologického mechanismu této součinnosti v oblasti pohybu, který generuje mícha. Podnětem byl experimentální objev lokalizace motoneuronů ve všech segmentech míchy, který je základem pro míšní stereotaxi. Zůstalo však vyjasnit anatomické struktury míchy, které se účastní na zpětno-vazební komunikaci mezi míchou a mozkiem. Proto autoři navrhli dvě možné hypotézy, jak tato komunikace probíhá. Jedna se blíží analyticko-syntetickému mechanismu zobrazování reálných předmětů a jeví do paměti mozku a ve formě konkrétních představ je základem konkrétního myšlení. V případě míchy je však třeba uvažovat o jiném pravděpodobnějším mechanismu: o analýze a syntéze, která probíhá mezi zúčastněnými míšními motoneurony, kdy se jejich propojením v neuronální síti míchy zobrazí pohyb a ten se přenáší známými míšními drahami do paměti mozku jako konkrétní představa pohybu. Odtud podle potřeby konkrétním myšlením se představy přenášejí zpětně opět jinými známými míšními drahami zpět k míše a ta pohyb zpětně vykoná.

Myšlení je fyziologickým obrazem technických programů, ale ve formě abstraktního myšlení přechází do oblasti psychologie.

Klíčová slova: mechanismus pohybu, součinnost míchy a mozku, míšní stereotaxe.

SUMMARY

Nádvorník P., Čierny G.: Reflection on the Physiological Mechanisms of Movements Controlled by the Spinal Cord – Brain Interaction

The process of communication between brain and spinal cord remains unclear. Therefore an attempt supported by spinal cord stereotaxy was made to disclose the physiological mechanism underlying the cooperation between brain and spine as generated by the spinal cord. The initializing stimulus was the discovery of motoneuron location in all spinal cord segments providing the organic substrate for spinal cord stereotaxy. What remained to be clarified were the anatomical structures of spinal cord, participating in the feedback between brain and spinal cord. Therefore two possible hypotheses were proposed by the authors.

One is closely related to the analytic-synthetic mechanism of real object and thoughts depiction in the memory of the brain and in the form of concrete ideas forming the basis for concrete thinking. In the case of spinal cord, another more probable mechanism should be considered: The process of analysis and synthesis between the participating spinal motoneurons. The mutual neuronal connections in the spinal cord are capable of depicting the movement pattern and the movement is transferred by means of the described spinal cord pathways to the memory of the brain as a concrete movement idea. From here the ideas are transferred according to the individual needs backwards by means of another described spinal cord pathways back to the spinal cord and the spinal cord is the final effector.

The process of thinking is the physiological correlate of technical software, but in the form of abstract thinking it is transferred to the form of abstract thinking.

Key word: movement mechanism, spinal cord and brain cooperation, spinal cord stereotaxy. Na.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 834–836.

Mícha je integrální součástí centrální nervové soustavy a zabezpečuje pohyb pro všechny etáže mozku. Je proto logický předpoklad, že se pohyb uskutečňuje na nejrůznější podněty nejen z vnitřního prostředí organismu, ale zvláště z jeho vnějšího okolí, ale i na požadavky a cíle, které se vytyčují v mozku samém.

Když se však mícha, např. úrazem, přeruší, komunikace mezi ní a mozkiem ustane na důkaz toho, že se odehrává po ascendentních a descendentních spojovacích dráhách. Má tedy anatomickou podobu, která připouští léčebný zásah, když na některé z funkčních struktur dojde k poruše. Pokud se přitom uvažuje o minimálně invazivním zákroku, nutno pomýšlet na stereotaxi míšni nebo mozkovou (1).

Oporou takových zákroků mohou však být jen znalosti motorických struktur míchy, které však dosud nejsou úplně.

V experimentu na kočkách, u kterých má mícha stejné uspořádání jako mícha lidská, se zjistilo, že šedá hmota míchy je podle charakteru nervových buněk uspořádaná do devíti vrstev, připomínajících mozkovou kůru. Podněty k míše přicházejí přes zadní míšní rohy a jen malý jejich počet dosahuje motoneurony přímo. Pravděpodobně zodpovídají za první antenatální pohyby plodu, podobné míšním reflexům. Dospíváním jedince se však pohyb uskutečňuje zprostředkovaně po dráhách mezi mozkiem a míchou tím, že motoneurony míchy ovládají příslušné svaly.

Na základě klinického pozorování se podařilo lokalizovat projekci svalů do jednotlivých segmentů míchy a Bok (2) z embryonálního vývoje končetin lokalizoval extenzory na ventrální obvod předních míšních rohů a flexory na zadní. Ale lokalizace příslušných motoneuronů pro tyto svaly se nezjistila.

V dokonalém atlasu makrohistologických řezů míchy (3) se ale ukázalo, že se v předních rozích míchy nachází až šest seskupení motorických buněk, ohraničených nervovými vlákny. Předpokládalo se, že odpovídají funkčnímu poslání motoneuronů, ale bez bližší identifikace.

Teprve koncem 20. století se po několika desítkách let završil výzkum lokalizace motoneuronů a metodou tigroidní degenerace motorických buněk po přerušení periferních nervů k jednotlivým svalům kočky se zjistilo jejich topografické rozmístění v krčních a hrudních segmentech míchy (4).

Doplnila se tím přibližná lokalizace motoneuronů v lumbálních a sakrálních segmentech míchy, získaná v sekčním materiálu podle svalů postižených poliomyelitidou (5). Po přenesení všech těchto nálezů do Rileyho atlasu, mohly konečně vzniknout první úplně topometrické mapy míchy pro potřeby míšni stereotaxe.

Pro fyziologickou představu o pohybové reakci míchy na podněty z vyšších struktur mozku včetně jeho svrchovaných oblastí však dosud chybí vědomosti, které se v podstatě týkají komunikace míchy s mozkiem.

Zatím lze hypoteticky uvést dva možné způsoby činnosti míchy I. a II., které jsou analogické přenosu reálných předmětů a jevů okolního světa do mozku. Ve filozofii se považují za odraz vnějšího světa do našeho vědomí. Ve fyziologii však takový odraz nabývá jasnou podobu, např. konkrétní jablko stává se pro mozek stimulem svou barvou a tvarem vzhledem ke zrakovému analyzátoru mozku a podobně svou vůni prostřednictvím čichu nebo hmatu při dotyku jeho povrchu, případně sluchu a chuti při jeho kousání. Jednotlivé vjemy vznikají v různých strukturách mozku, ale mozek svou

simultánní syntetickou činností podrážděná místa ihned pojímá a vytvoří virtuální obraz tohoto jablka, který uloží do své paměti jako konkrétní představu reálného jablka a po transformaci do obecné roviny jako abstraktní pojem, slovo, podstatné jméno, jablko.

ZPŮSOB ČINNOSTI MÍCHY

I když mozek své okolí vnímá omezeným počtem smyslů, množina konkrétních představ je obrovská, podobně jako množina pohybů, které generuje mícha.

Pohyb se však realizuje činností svalů, šlach a kloubů, ve kterých jsou specifické receptory a jejich prostřednictvím, možná, ascendentními drahami v zadních míšních provazcích, vysílá mícha do mozku analytickou informaci, ze které mozek svou syntetickou činností vytvoří virtuální obraz pohybu. Uloží jej do paměti jako konkrétní představu pohybu a podmíněnou transformací ji přemění na abstraktní pojem, sloveso. Mícha tak pohyb nejen vykoná, ale současně ho zobrazuje. Protože pohyb je plynulý, mozek použije sukcesivní syntézu, takže zobrazení připomíná film. Tato jedinečnost pohybového systému dovoluje zpřesnit název motorické soustavy na soustavu kinestetickou (6). Do paměti se tak ukládá nejen syntetická skladba určitého pohybu, ale i celé sekvence navyklých nebo nacvičených pohybů, které vyjadřují děj v čase.

Mozek ze získaných konkrétních představ a abstraktních pojmů, uložených v paměti, skládá reakce na podněty, odpovídající cílům a potřebám organismu a přenáší je descendentními drahami k míše, aby mícha podle nich pohyb realizovala.

Mechanismus, kterým se v mozku vytváří reakce na podnět, odpovídá fyziologicky našemu myšlení a v technické terminologii snad tvoření programu. Myšlení v oblasti abstraktních pojmů, myšlení abstraktní, je sice vzdálené skutečnosti, ale je rychlé, takže umožňuje okamžitě vyvolat základní obrysy chystané reakce z různých úhlů pohledu včetně fantazie, např. pojedeme na chatu, a je v paměti mozku jen virtuální. Realizace zvolené odpovědi se však uskuteční až myšlením konkrétním v oblasti konkrétních reálných představ, např. start auta, jízda po cestách, ..., které je pomalé, ale objektivní. Obě formy myšlení se navzájem prolínají, ale kortikospinální dráhu pro pohybové reakce využívá pravděpodobně jen myšlení konkrétní.

ZPŮSOB ČINNOSTI MÍCHY

Pohyb je však základním projevem života, a to již od embryonálního období, proto lze připustit, že komunikace míchy s mozkiem je přece jen odlišná, i když připouští společné průniky. Mícha je předstupněm mozku, a proto lze očekávat, že sama je jisté syntetické činnosti schopná a musí též mít určitou formu paměti.

Na každé realizaci pohybu se skutečně podílí množství různých motoneuronů v různých segmentech míchy, ale mícha už sama je schopná tuto analytickou formu pohybu simultánní syntézou zpracovat do výsledného pohybu a při jeho plynulosti v určité frekvenci tuto syntézu uskutečňovat sukcesivně po celý čas trvání děje. Aktivované motoneurony

na různých místech míchy se však musí vzájemně propojovat. A toto propojení probíhá prokřeslením dráhy v neuronové síti, tvořené spleť nervových vláken v okolí šedé hmoty míchy, zvláště předních míšních rohů, na kterou připadá až polovina průřezu míchy. Je to snad tím, že se tu uskutečňuje nejsložitější operace míchy při vykonávání pohybu: jeho obraz přenést k mozku a zpětně ho znovu vyvolat.

Strukturu propojení v neuronové síti si možno pro každý pohyb názorně představit jako mnohostranný, mnohoúhelníkový obrazec, graf, co bylo možno použít i při virtuálních obrazech reálných předmětů a jevů. Když uzly grafu odpovídají motoneuronům a jeho strany vzájemným drahám – cestám propojení, pak pomocí těchto cest lze vyjádřit obrovskou pohybovou variabilitu. Každé cestě odpovídá konkrétní pohyb, který je v neuronové síti zapsán jako v paměti. A protože se taková paměť z nižších etází mozku ve vývoji zdokonaluje a přenáší se – možná retikulárním systémem v těsné blízkosti kortikospinální dráhy, – do vyšších etází mozku, zapisuje se pohyb do mozku i touto formou, aby se odtud realizoval v opačném směru míchou. Vzniká tak zpětnovazební okruh, kterým se umožní jakýkoliv pohyb vykonat a naučit se mu za případné iniciace a kontroly zrakem. Konkrétní skladba pohybů se uloží do paměti a po transformaci se označí názvem děje, např. jízda na kole.

Protože však pohyb probíhá v čase a prostoru, hodnotí se vzhledem k rychlosti a směru, co vyjadřuje příslovce, příslovecné určení a při zpodstatnění slovesa i podstatné jméno slovesné. Potom se do paměti zapisuje současně s pohybem též odpovídající napětí svalů, zaměřené na kvalitu pohybu.

Na pohybu se tak účastní další nervové struktury a dráhy, zvláště mezi míchou a somatotopicky uspořádaným mozečkem, který je dentatorubrotalamickou dráhou propojen na vyšší strukturu mozku, talamus, a rubrospinalní dráhou – též v blízkosti kortikospinální dráhy – zasahuje do kvality pohybu, neboť i nc. ruber obsahuje základní somatotopickou organizaci.

Podobně probíhají i reaktivní pohyby, např. na podněty zrakové, sluchové či bolestivé, nebo pohyby vynucené na požadavky např. v práci, sportu, či hudbě.

Pohybový mechanismus tak připomíná funkci složitěho komplexu artikulačních svalů.

Když se pohybem svalů ovládaných míchou realizuje děj, pak pohybem artikulačních svalů se realizuje řeč formou zvukových signálů, abstraktních pojmů, slov. A tyto nové signály začaly označovat vše, co člověk přímo vnímá z vně-

šího prostředí i ze svého vnitřního světa a začal je používat nejen při vzájemném styku, ale i samostatně sám pro sebe.

Slovo se tak stalo abstrakcí skutečnosti a podstatou specificky lidského myšlení, nástrojem vyšší orientace v okolním světě i v sobě samém. Umožnilo spojit se s jinými mozky, vyměňovat si s nimi své poznatky a názory a chránit se ve spojení s jinými, stejně smýšlejícími mozky.

Slova dovolují připomenout si všechny prožitky, zkušenosti a vědomosti, zapsané v paměti člověka, v jeho individuálním vědomí o sobě a světě, a umožňují v gramatických a větných vazbách vyjadřovat myšlenky, kterými mozek hodnotí nejrůznější podněty z přítomnosti, minulosti i očekávané budoucnosti a v reakci na ně připraví optimální odpověď, označovanou za činnost rozumu. Pohybem ji však uskuteční až mícha myšlením v konkrétních představách (7).

Pohyb svalů z míšních motoneuronů též umožnil přenést slova do grafické podoby, písma, a zpřístupnit ho zraku jako společný základ kultury.

Tato objektivní složitá činnost mozku svádí popisovat ji ze subjektivního hlediska jako činnost duše a stává se tak předmětem psychologie, pro kterou cizí duše však zůstává záhadou, neboť nepodléhá vědecké objektivní analýze, ale pouze analýze subjektivní. Lze však předpokládat splynutí obou, protože i jednoduchý podmíněný reflex je z jedné strany objektivní pravdivou skutečností a z druhé strany dovoluje chápat jej zcela podle vlastních pocitů a dohadů, odvozených z vlastních subjektivních stavů.

LITERATURA

1. **Gabriel, E. M., Nashold, B. S.:** History of spinal cord stereotaxy. *J Neurosurg* 1996, 85, s. 725-731.
2. **Bok, S. T.:** Rückenmark II. Strukturlehre des Rückenmarkes. In: Möllendorf Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen 4/1, 1928, s. 502-540.
3. **Riley, H. A.:** An atlas of the basal ganglia, brain stem and spinal cord. Baltimore, Williams & Wilkins, 1943, s. 708.
4. **Čierny, G.:** Motorická lokalizácia v krčnej a hrdnej mieche mačky. Bratislava, Doct. Diss. Comenius. Univ., 1983, s. 224.
5. **Sharrad, W. J. W.:** The distribution of the permanent paralysis in the lower limb in poliomyelitis. *J. Bone Jt. Surg.*, 1955; 37B: s. 540-558.
6. **Pavlov, I. P.:** Sebrané spisy. Praha, SZN, 1953, s. 300.
7. **Nádvořík, P., Pogády, J., Bernadič, M.:** Návrh fyziologické koncepce myšlení, odvozený z psychostereotaktických operací. *Čs. Fyziol.*, 2003, 52, s. 32-37.

Projekt Kulatý stůl k budoucnosti financování zdravotnictví v České republice

V rámci projektu Kulatý stůl byly dne 1. října 2007 zveřejněny otázky pro veřejnou diskuzi o stavu, vývoji a výhledu českého zdravotnictví. Bližší informace lze nalézt na adrese <http://www.kulatystul.cz>

(tt)

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Nutrigenetika a nutrigenomika

Svačina Š.

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

SOUHRN

Podle zpráv WHO ovlivňují dietní faktory významně výskyt více než 2/3 onemocnění. Jde zejména o vlivy zahrnované dnes pod pojmy nutrigenetika a nutrigenomika. Jako nutrigenetika je označována věda zabývající se individuálními odlišnostmi v reakci na dietu podmíněnými geneticky. Nutrigenomika se zabývá úlohou složek výživy v expresi genů. V přehledu jsou tyto pojmy vysvětleny. Jejich význam je ukázán na příkladech vysvětlujících rozdílné výskyty chorob v populacích a na příkladu interakce dietních vlivů a genomu u hypertenze, aterosklerózy a nádorových onemocnění. V budoucnu nutrigenetika a nutrigenomika zcela jistě zásadně ovlivní preventivní i klinickou medicínu.

Klíčová slova: genom, dieta, nutriční, hypertenze, ateroskleróza, nádory, receptory PPAR.

SUMMARY

Svačina Š.: Nutrigenetics and Nutrigenomics

According to WHO reports diet factors influence occurrence of more than 2/3 of diseases. Most of these factors belong to the categories of nutrigenetics and nutrigenomics. Nutrigenetics concerns individual differences in the reaction to food based on the genetic factors. Nutrigenomics analyses direct influences of nutrients on gene expression. Both terms are explained in our review article. Importance of nutritional factors is explained on differences of epidemiology of the same disease in different countries and on the examples of interaction of nutrition and genes for hypertension, atherosclerosis and cancer. In the future both, nutrigenetics and nutrigenomics, will induce many changes in preventive and also in clinical medicine.

Key words: Genoma, diet, nutrition, hypertension, atherosclerosis, cancer, receptors PPAR.

Sv

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 837–839.

Jedním z největších problémů moderní doby jsou závažná onemocnění hromadného výskytu: hypertenze, cukrovka a další metabolická onemocnění, kardiovaskulární onemocnění a onemocnění nádorová. Přestože bylo dosaženo významných úspěchů v léčbě těchto onemocnění, zůstává jejich etiopatogeneze v mnohém nejasná. Tím jsou omezeny i možnosti prevence. Zejména u konkrétního jedince přesně obvykle nevíme, proč onemocnění vzniká. V konkrétním případě jde společně o negativní vlivy životního stylu a genetické predispozice. Mezi vlivy životního stylu jsou na prvním místě vlivy dietní. Vlivy genetické a nutriční byly v minulosti obvykle chápány nezávisle. Dnes víme, že působí ve významné vzájemné interakci.

VYMEZENÍ POJMŮ

Pojem nutrigenetika byl poprvé použit v roce 1975 Brenanem ve stejnojmenné knize. Jako nutrigenetika je označována věda zabývající se individuálními odlišnostmi v reakci na dietu podmíněnými geneticky. Nutrigenomika se zabývá vlivem složek výživy na expresi genů (1). Tyto dva jevy

mohou tedy vysvětlovat běžné klinické zkušenosti. Jeden pacient při určitém nevhodném životním stylu zůstane zdravý, nemá dyslipidémii, ani cukrovku, nedostane infarkt myokardu ani nádorové onemocnění. Jiný naopak při daleko méně nezdravém životním stylu uvedená onemocnění dostane. Je nepochybné, že nárůst výskytu zmíněných onemocnění je dán především změnami životního stylu celých populací. Preventivní a léčebná opatření je však účinnější cílit individuálně podle genetické výbavy jedince. K tomu jsou však naše dnešní znalosti nutrigenetiky i nutrigenomiky zatím malé. V budoucnu snad rozvoj našich znalostí o interakci nutričních vlivů a genomu zásadně změní celou medicínu a umožní individualizovat genetiku i léčbu. Dnes se totiž předpokládá, že nutriční vlivy se podílejí na vzniku všech nemocí z více než dvou třetin (2).

VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ V RŮZNÝCH POPULACÍCH A V RŮZNÝCH STUDIÍCH

Výrazné rozdíly ve výskytu onemocnění v populacích jsou dány jak genetikou, tak nutričními vlivy, ale i jejich interak-

cí. Extrémním případem je cukrovka 1. typu. Její nejnižší (Čína, Venezuela) a nejvyšší výskyt v populaci (Sardinie, Finsko) vykazuje poměr 1:400 (3). Rozdíly nejsou vysvětlitelné HLA konfigurací populací, ani čistě dietními vlivy, ale jejich kombinací. Méně výrazné ale stále i desítky procent činící rozdíly jsou popsány například v populační frekvenci alel apo E4. Tyto rozdíly se uplatní až v kombinaci s vyšším příjmem saturovaných mastných kyselin (4). Rovněž výskyt osteoporotických fraktur ovlivňuje genová výbava. Jejich výskyt je nízký v Číně a v Africe, přestože je zde dietní příjem kalcia nízký. Uplatňují se alely genu VDR. Před osteoporózou chrání genotyp bb, jehož výskyt je oproti asijským a africkým zemím v Evropě přibližně poloviční (5). Vliv příjmu kalcia a vitamínu D se tak uplatní jen při určité genetické predispozici.

NUTRIGENETIKA HYPERTENZE

Klasickým příkladem poznání principů nutrigenetiky je výzkum genů angiotenzinogenu. Výskyt hypertenze je vyšší při genotypu AA než při genotypu AG a nejmenší je při genotypu GG. Tyto rozdíly nejsou výrazné (6). Zásadně se však mění při expozici slané dietě. Genotyp GG je necitlivý na přívod soli, genotypy AA a GA snižují krevní tlak výrazně při omezení soli a zvyšují při přívodu soli.

Zajímavé výsledky přinesla studie DASH, která ukázala, jak významná je dieta založená na příjmu ovoce a zeleniny v léčbě hypertenze. Pozitivně na zvýšený příjem ovoce zeleniny reagují zejména osoby s genotypem AA (7).

Genetická analýza, tzv. promotéru genu atriálního natriuretického peptidu (8) a rovněž genů pro protein ledvinných tubulů adducin (9) dokázala rovněž identifikovat jedince citlivé na přívod soli.

TUKY A NUTRIGENOMIKA

Nejzásadnější vliv na regulaci genů mají látky lipidové povahy. Mastné kyseliny, prostaglandiny a další látky ovlivňují zejména tzv. jaderné receptory PPAR. Ovlivnění těchto receptorů má komplexní vliv nejen na řadu metabolických dějů, ale i na růst buněk, regeneraci tkání, kancerogenezi, zánětlivou odpověď a řadu komplexních biologických dějů. Ovlivnění těchto receptorů se dotýká mnoha medicínských oborů od vnitřního lékařství, přes dermatologii, psychiatrii a neurologii až po onkologii (10). Zároveň však vysvětluje, proč má nezdravá vysokotuková dieta vliv na vznik tolika různých onemocnění od aterosklerózy, přes diabetes mellitus až po výskyt nádorů.

Vývoj léků ovlivňujících tyto receptory je provázen mnoha kontroverzemi. Přes nadějně výsledky v léčbě mnoha nemocí a rozsáhlé investice do vývoje tzv. double či triple PPAR senzitizerů nebyl v posledních letech do klinické praxe uveden žádný lék a řada studií byla zastavena. V roce 2007 pak se aféry dotkly i starších léků. Nečekaná byla publikace Nissena (11) ukazující v metaanalýze kardiotoxické efekty rosiglitazonu. Nedávná tisíce diabetology sledovaná panelová diskuze na Americkém diabetologickém kongresu 2007 v Chicagu na toto téma neskončila jasným výsledkem a situaci dále zkomplikovala.

Velmi významný v regulaci genů je příjem polynenasycených mastných kyselin. Již starší epidemiologické studie (12) ukázaly nízký výskyt autoimunitních onemocnění zahrnujících například diabetes mellitus 1. typu, astma, psoriázu i roztroušenou sklerózu u populace s vysokým příjmem tzv. omega-3 mastných kyselin. Na zvířatech pak bylo prokázáno mnoho dalších pozitivních efektů: vliv na cévní příhody, onemocnění ledvin i výskyt nádorů (13).

Nejvíce zastoupenými polynenasycenými mastnými kyselinami v naší stravě jsou omega-6 mastné kyseliny. Právě vysoký nevyvážený poměr omega-6 a omega-3 mastných kyselin je pravděpodobně závažně patogenní. Omega-3 mastné kyseliny jsou schopny ovlivňovat expresi řady genů zejména pro tvorbu cytokinů a zánětlivých mediátorů – leukotrienů a interleukinů (14). Tyto vlivy jsou velmi zajímavé v experimentu. Pozitivní efekty připisované omega-3 mastným kyselinám jsou rozsáhlé, v současné době je však jen málo důvodů k jejich suplementaci mimo přirozené potravinové zdroje (podrobně v 15). Nedávno publikovaný systematický přehled (16) uvádí přesvědčivě klinické efekty doložené evidence based jen efekty kardioprotektivní. Rozdíly v efektu omega-3 mastných kyselin na prevenci aterosklerózy mohou být dány i nutrigenetickými principy, např. nedávno objevenými polymorfismy genů interleukinu-6 (17). Nemusí tedy jít je o efekt vestavění omega-3 mastných kyselin do membrán, jak se obvykle předpokládá.

DIETNÍ FAKTORY, GENETIKA A ICHS

Jedním z onemocnění, jehož výskyt je nevíce ovlivněn dietními faktory, je ischemická choroba srdeční. Familiární hypercholesterolemie je příkladem monogenního onemocnění vedoucího k ischemické chorobě srdeční. Daleko častější příčinou ischemické choroby srdeční je interakce mnoha genetických změn s mnoha negativními vlivy prostředí. Působící vlivy zemního prostředí shrnujeme pod pojem rizikové faktory, genetická rizika pak stanovujeme v genetických studiích (18). Jaké máme dnes důkazy pro to, že se nutriční a genetická rizika u ICHS ovlivňují? Jsou to především data z North Karelia Diet Intervention Study týkající se apolipoproteinu E (19). Osoby s alelou epsilon 4 reagují nejvíce na vysokotukovou dietu vzestupem a na nízkotukovou poklesem cholesterolemie. Z jiné studie vyplývá, že osoby s alelou epsilon 2 nejvíce reagovaly na podávání rybího tuku poklesem triglyceridémie (20). apo E ovlivňuje i riziko vyplývající z kouření, které je nejvyšší při přítomnosti alely epsilon 3 (21).

Protektivní vliv malých dávek alkoholu má rovněž svou nutrigenetiku. Přítomnost alely gama 2 alkoholdehydrogenázy 3 výrazně zvyšuje protektivní vliv malých dávek alkoholu na ischemickou chorobu srdeční (22).

NUTRIGENOMIKA A NÁDORY

Vztah výživy a životního stylu ke vzniku nádorů je evidentní. Přitom jde o jednu z nejsložitějších oblastí nutrigenomiky. Výše zmíněna byla již problematika jaderných PPAR receptorů, které se dotýkají i problematiky kancerogeneze (podrobně např. v 10).

Nutrigenomická problematika se však liší u jednotlivých nádorů. Nejvíce je pravděpodobně prozkoumána u kolorektálního karcinomu. Příjem masa zvyšuje riziko kolorektálního karcinomu asi o 24 % na 120 g denně a u lahůdek z masa dokonce o 36 % na stejnou dávku (23). Mechanizmy jsou však velmi nejasné. Na změnách DNA se pravděpodobně nejvíce podílí procesy metylace (24). Metylace je aktivována u experimentálních zvířat například nízkým příjmem folátů (25). Pozitivně s nízkým výskytem nádorů obvykle koreluje příjem zeleniny, ovoce a obecně diety bohaté na antioxidanty. Negativní vlivy příjmu masa a tuků jsou vázány na genetickou výbavu v detoxikačních mechanismech GSTM1 a GSTT1 (italská studie EPIC (26)). Také tzv. nádory suprimující gen P53 je ovlivňován dietními faktory – např. tzv. západní dietou (27). Uvádím zde jen některé mechanismy, neboť literatura o dietou navozených změnách exprese DNA či o interakcích diety s konkrétními alelami genů je dnes již nekonečná (podrobně např. v 24).

ZÁVĚR

Prakticky všichni vstupujeme do interakcí s tzv. toxickým prostředím. Pro celé populace je charakteristická absence pohybu, vysoký příjem energie a nezdravé složení diety, zejména nadměrný příjem živočišného tuku a nízký příjem ovoce a zeleniny. Dnes nezbyvá než orientovat preventivní opatření na celou populaci. Z epidemiologických studií dobře známé strategie dietní prevence diabetes mellitus 2. typu (28) užíváme u celé populace a neumíme je zacílit a také nevíme, na kolik se u nich uplatňuje interakce s genomem. Desítky let trvající záhadou medicíny je však skutečnost, že někdo žije s velmi nezdravou životosprávou dlouho a jiný i při zdravé životosprávě onemocní cévními či nádorovými chorobami. Je dnes již takřka jisté, že se na tomto jevu na jedné straně podílí rozdílná geneticky podmíněná reakce na dietní změny a jednak citlivost či rezistence k přímému ovlivnění genomu dietou. Je pravděpodobné, že během několika desítek let bude medicína schopna poznat genetickou výbavu jedince tak, že bude možno predikovat jeho citlivost na nezdravé dietní vlivy. Preventivní opatření tak budou moci být cílena podle nutrigenomických a nutrigenetických analýz. Tato vyšetření změni zásadně náš přístup k chorobám hromadného výskytu, a tím i celou klinickou i preventivní medicínu.

LITERATURA

1. **Simopoulos, A. P.:** Preface to Nutrigenomics and nutrigenetics (Simopoulos, A. P., Ordovas, J. M. ed.) Nutrigenetics and nutrigenomics. Basel, Karger, 2004.
2. WHO technical report series 916. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO, Geneva, 2003.
3. **Muntoni, S. E, Muntoni, S. A.:** Gene-nutrient interactions in Type 1 Diabetes. In: Simopoulos, A. P., Ordovas, J. M. ed.) Nutrigenetics and nutrigenomics. Basel, Karger, 2004, s. 188-209.
4. **Simopoulos, A. P., Nestel, P. (eds):** Genetic variation and dietary response. World Rev Nutr Diet, vol. 80; Karger, Basel, 1997.
5. **Beavan, S. et al.:** Differences in vitamin D receptor genotype and geographic variation in osteoporosis. Lancet 1996, 348, s. 136-137.
6. **Hunt, S. C. et al.:** Angiotensinogen genotype, podium reduction, weight loss and prevention of hypertension. Hypertension, 1998, 32, s. 393-401.
7. **Svetkey, L. P.:** and DASH collaborative research group: Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the DASH study. J. Hypertens., 2001, 19, s. 1949-1956.
8. **John, S. W. M. et al.:** Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. Science, 267, 1995, s. 679-681.
9. **Cusi, D. et al.:** Polymorphism of sloha-adductineans salt sensitivity in patiens with essential hypertension. Lancet, 1997, s. 1353-1357.
10. **Haluzík, M., Svačina, Š.:** Metabolický syndrom a jaderné receptory PPAR. Praha, Grada, 2006.
11. **Nissen, S. E., Wolski, K.:** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N. Engl. J. Med., 2007, 356, s. 2457-2471.
12. **Kromann, N., Green, A.:** Epidemiological studies in the Uppernavik district. Greenland. Acta Med. Scand., 1980, 208, s. 401-406.
13. **Simopoulos, A. P., Ordovas, J. M. (ed.):** Nutrigenetics and nutrigenomics. Basel, Karger, 2004, s. 15-21.
14. **Weber, P. C., Leaf, A.:** Cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. In Simopoulos et al: Effects of omega 3 fatty acids in seafoods. World Rev. Nutr. Diet., vol. 60; Basel, Karger, 1991.
15. **Svačina, Š. et al.:** Klinická dietologie. Praha, Grada, 2007 (v tisku).
16. **Balk, M. E. et al.:** A collaborative effort to apply the evidence – based review process to the field of nutrition. Am. J. Clin. Nutr., 2007, 85, s. 1448-1456.
17. **Fishman, D. et al.:** The effect of novel polymorphism in the interleukin 6 transcription and interleukin 6 plasma levels. J. Clin. Invest., 1998, 102, s. 1369-1376.
18. **Xu, C. F. et al.:** Genetic variation in the apolipoprotein gene loci contribute to response of plasma lipids to dietary change. Genet. Epidemiol., 1990, 7, s. 261-275.
19. **Kuusii, T. et al.:** Concentration and composition of serum lipoproteins during a low fat diet at two levels of polyunsaturated fat. J. Lipid. Res., 1985, 26, s. 360-367.
20. **Minihane, A. M. et al.:** Apo E polymorphism and fish oil supplementation in subjects with atherogenic lipoprotein phenotype. Arterioscler. Tromb. Vascul. Biol., 2000, 20, s. 1990-1997.
21. **Humphries, S. E. et al.:** Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle aged men who smoke. Lancet, 2001, 358, s. 115-119.
22. **Hines, L. M. et al.:** Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficia effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 2001, 344, s. 549-555.
23. **Norat, T. et al.:** Meat consumption and colorectal cancer risk. Int J. Cancer, 2002, 98, 241-256.
24. **Junien, C., Gallou, C.:** Cancer nutrigenomics. In: Simopoulos, A. P., Ordovas, J. M. (eds.) Nutrigenetics and nutrigenomics. Basel, Karger, 2004, s. 210-269.
25. **Choi, S. W. et al.:** Biochemical and molecular aberrations in the rat colon due to folate depletion. J. Nutr., 2003, 133, s. 1206-1212
26. **Palli, D. et al.:** Diet metabolit polymorphism and DNA adducts Int J. Cancer, 2000, 87, s. 444-451.
27. **Sousek, T. et al.:** Significance of TP53 mutations in human cancer Human Mutat, 2003, 21, s. 192-200.
28. **Svačina, Š.:** Prevence diabetu. Praha, Galén, 2003.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Interpret – jedna z rolí klinického genetika

Franková V.

*Ústav humanitních studií v lékařství 1. LF UK, Praha***SOUHRN**

V důsledku značného pokroku v genetickém výzkumu lze předpokládat rychlé zavádění nových genetických testů do klinické praxe. V této souvislosti vzniká mnoho etických otázek, kterým je třeba věnovat náležitou pozornost. Za prvé je genetická informace dědičná, výsledek testu může mít tudíž přímé zdravotní důsledky pro všechny, kteří jsou s testovanou osobou geneticky příbuzní. Za druhé, některá rizika genetického testování – jako rizika psychologická, sociální a finanční nemusí být bezprostředně zřejmá. Za třetí, v důsledku komplexních interakcí mezi geny, jejich produkty a vnějším prostředím jsou možnosti predikce stanovené na základě genetické informace často omezené. Konečně, mnoho genetických chorob nelze účinně léčit anebo jim předcházet, což omezuje využití znalosti genetické informace k doporučení efektivní zdravotní péče. Z těchto důvodů by mělo být součástí procesu genetického testování detailní genetické poradenství umožňující pacientovi provést poučené rozhodnutí (informed consent). Genetické poradenství v České republice poskytuje klinický genetik. Kromě procesu informovaného rozhodování je jeho důležitou úlohou i interpretace genetických dat získaných testováním do zprávy srozumitelné pro pacienta. Což v podstatě znamená zpracování genetických dat do diagnózy a klinické péče, nebo-li převedení statistických dat na fyzickou osobu. To v mnohém determinuje pacientovu budoucnost a ovlivňuje i postoj dalších členů rodiny k testování. Při zavádění nových technologií umožňujících testovat genetickou náchylnost k běžným onemocněním bude genetické poradenství, proces poučeného rozhodování, stejně tak jako přesná a výstižná interpretace výsledků genetického testování, zřejmě nabývat stále většího významu.

Klíčová slova: genetické testování, prediktivní testování, genetické poradenství, informed consent.

SUMMARY

Frankova V.: The Interpreter Role of Clinical Geneticist in the Process of Genetic Testing

Due to the progress in genetic research, development and rapid introduction of new genetic tests into clinical practise can be expected. This is raising many ethical issues which need to be carefully considered. First, genetic information is a familial. Thus, the test result of one person may have direct health implications for others who are genetically related. Second, the risks of genetic testing are also psychological, social and financial. Third, due to complex ways of genes interactions, genetic information often has limited predictive power. Finally, many genetic conditions remain difficult to treat or prevent, meaning the value of genetic information may be limited for altering the clinical care for the person. Given these concerns, detailed counselling and informed consent should be key aspects of genetic testing process. Genetic counselling in Czech Republic is provided by clinical geneticist. Therefore he is playing a key role in addressing these issues to patients. His second role is to interpret the genetic information revealed in genetic testing into the language understandable for patient, which means translation of genetic data into diagnosis and clinical management of individual, a transformation from statistics to physical persons. This interpretation is determining many aspects of patient's future life (future planning, reproductive decisions, prevention, health behaviour, etc.) and also family attitudes towards testing. The importance of genetic counselling, informed consent process and precise interpretation of results will be increasing over the time when new generation of genetic technologies for detecting the common conditions will be introduced into the practise.

Key words: genetic testing, predictive testing, genetic counselling, informed consent.

Fr.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 840–843.

Genetika je jedním z nejrychleji se rozvíjejících oborů medicíny. S narůstající znalostí molekulárně-genetické podstaty řady onemocnění přibývají i nové možnosti molekulární diagnostiky. V uplynulých 20 letech vzrostl počet genetických chorob, které je možno testovat na úrovni DNA z 10 na více než 6000. Metody genetického testování se změnilly z nepřímé metody vazebné analýzy na přímé stanovení sekvence DNA umožňující detekovat mutaci na úrovni změny jediného nukleotidu. Tento pokrok umožnily objevy a následný vývoj metod molekulární genetiky jako použití restričních enzymů a klonování lidských genů v průběhu 70. a 80. let minulého století. Vývoj nakonec kulminoval v Projektu lidského genomu (zajišťovaným v rámci HUGO – Human Genome Organisation). Cílem projektu, který formálně započal v roce 1990, bylo zmapování a stanovení sekvence všech lidských genů. První hrubé přečtení lidského genomu bylo slavnostně ohlášeno 26. června 2000 a o rok později byla hrubá verze lidského genomu zveřejněna (1, 2). Jedním z hlavních příslibů projektu byl i vývoj efektivních strategií prevence a léčby různých onemocnění. Je však zřejmé, že prvním praktickým výsledkem těchto poznatků je a v nejbližší době asi stále bude zavádění dalších genetických testů do klinické praxe a rozšíření možností populačního skríninku. V současné době je stále většina dostupných genetických testů používána v souvislosti se vzácnými a ojediněle se vyskytujícími onemocněními. Nicméně možnosti genetického testování by se měly v budoucnu rozšířit na stanovení genetického rizika u běžných onemocnění tzv. komplexních chorob, jako jsou nádorová nebo kardiovaskulární onemocnění, a vyústit v tak zvanou personalizaci medicíny.

CO JE GENETICKÉ TESTOVÁNÍ?

Hovoříme-li o genetickém testování, je nutné nejprve stanovit, co lze vlastně za genetické testování považovat. Ke stanovení genetické diagnózy nemusí být vždy použito DNA testů nebo karyotypu. Často stačí fyzikální vyšetření, rodinná anamnéza, analýza rodokmenu, hematologické nebo rentgenové či ultrazvukové vyšetření. Stejně tak přestože dojde k analýze DNA určité osoby, jako například při stanovení paternity nebo z forenzních důvodů, nejedná se o genetické testování. V roce 1999 bylo americkou komisí pro genetické testování (Task Force on Genetic Testing) genetické testování definováno jako „analýza lidské DNA, RNA, chromozómů, proteinů a některých metabolitů provedená z klinických důvodů a za účelem prokázání dědičných onemocnění spojených s určitým genotypem, mutací, fenotypem nebo karyotypem“ (3, 4).

Genetické testování se provádí z rozdílných klinických důvodů. Jeho účelem může být 1. stanovení diagnózy u již chorobou postiženého pacienta, 2. určení osob – přenašečů chromozomových mutací nebo genových mutací pro autozomálně recesivní nebo X - vázaná onemocnění, 3. stanovení genetické predispozice nebo prokázání presymptomatické diagnózy u onemocnění s pozdním nástupem (tzv. prediktivní testování), 4. prenatální a preimplantační diagnostika, 5. novorozenecký nebo jiný populační skrínink.

PROČ JE GENETICKÉ TESTOVÁNÍ „JINÉ“?

Současně s pokrokem v genetickém výzkumu začaly být na různých úrovních diskutovány i etické otázky, které se zaváděním genetických testů do praxe bezprostředně souvisejí. Logicky vyvstala otázka, zda se opravdu genetické testování zásadně liší od jiných testů používaných v medicíně (5). V této souvislosti je nutno poukázat na několik aspektů genetického testování. Za prvé je genetická informace dědičná. Tudíž výsledek testu jedné osoby může mít přímé zdravotní důsledky pro všechny, kteří jsou s touto osobou geneticky příbuzní. Lze tedy předpokládat, že v návaznosti na potvrzení genetické diagnózy u postiženého jedince budou u dalších členů rodiny provedeny genetické testy. To může zcela narušit dynamiku rodiny a rozdělit její členy na ty, kteří chtějí test podstoupit a ty, kteří nechťejí, ale cítí se povinni. Stejně tak i výsledek testu může rozdělit rodinu na zdravé a „nemocné“ (6, 7). Samostatným tématem je i komunikace v rodině, informování blízkých i vzdálených příbuzných o výsledku testu a jeho důsledcích (7–10).

Za druhé, některá rizika genetického testování, jako jsou rizika psychologická, sociální a finanční, nemusí být bezprostředně zřejmá. Mezi hlavní psychosociální rizika patří: pocit viny, stres, úzkost, narušená sebeúcta, sociální stigmatizace, diskriminace ze strany pojišťoven a zaměstnavatele (11–14). Za třetí je genetická informace v podstatě neměnná. Znamená to, že vyšetření provedené prenatálně nebo v ranném věku dítěte má na rozdíl od mnoha jiných medicínských testů stejnou platnost i v jeho dospělosti či stáří.

Za čtvrté je v mnoha případech predikce stanovená na základě genetické informace zatím často omezená. Naše geny a jejich produkty vcházejí navzájem mezi sebou a k tomu zároveň i s vnějším prostředím do komplexních interakcí. Mechanizmy a zákonitosti těchto interakcí jsou prozatím většinou málo známy. Důsledkem toho lze stanovit výši genetického rizika vzniku určité choroby, ale stěží lze předpovědět, zda se dané onemocnění vyvine (neúplná penetrance), kdy se vyvine a jak závažná bude jeho manifestace (variabilní expresivita). Konečně, mnoho genetických chorob nelze účinně léčit anebo jim předcházet, což omezuje využití znalosti genetické informace k doporučení efektivní zdravotní péče.

V žádném z těchto aspektů není z medicínského hlediska genetické testování jedinečné. Je to však jejich vzájemná spjitost a spletitost, která je důvodem odlišného přístupu a zvýšené opatrnosti při zavádění genetických testů do praxe. Součástí postupu každého genetického testování by proto mělo být odborné genetické poradenství a poučení rozhodování (= informed consent – viz. níže) a důvěrnost zamezující úniku dat vysoce osobního charakteru. A to zejména v případech, kdy je přínos genetického vyšetření značně diskutabilní. To se týká především prediktivních genetických testů, které jsou v současné době považovány za nejvíce kontroverzní.

Prediktivní genetické testy pro choroby s pozdním nástupem lze dále rozdělit na testy presymptomatické a testy zjišťující predispozici (náchyllost) k určitému onemocnění. Jestliže je při presymptomatickém testování u doposud zdravé osoby zjištěna mutace genu podmiňující onemocnění, lze téměř se stoprocentní jistotou říci, že pokud se dožije věku nástupu, bude touto nemocí postižena. Jde o tak zvané presymptomatické stanovení diagnózy (např. Huntingtonova

choroba). Testy používané ke stanovení genetické predispozice k určitému onemocnění informují o tom, zda je u testovaných osob větší či menší riziko vzniku daného onemocnění (např. dědičně podmíněná nádorová onemocnění). „Diagnózou“ v tomto případě je zvýšené riziko udávané na základě statistických studií, které však nemusí nutně vést ke vzniku onemocnění. U chorob s pozdním nástupem může uplynout řada let i desetiletí, než dojde k projevu příznaků a část nosičů mutace ne onemocní vůbec. Výsledek testu nepřináší informaci o věku, nástupu ani závažnosti onemocnění, takže i přes informativní výsledek vyšetření určitá míra nejistoty stále zůstává. Právě možnosti prediktivního genetického testování by se měly v budoucnu rozšířit na testy stanovujících riziko pro celou škálu běžných onemocnění, taktéž na testy pro geneticky podmíněnou citlivost k vlivům vnějšího prostředí zvyšující riziko vzniku určitých onemocnění a geneticky podmíněnou reakci na léky (= farmakogenetika). Specifické etické konsekvence, kterým se tento článek nevěnuje, má prenatalní a preimplantační diagnostika, genetické testování dětí a populační skrínink.

NĚKTERÉ PROBLÉMY DNA DIAGNOSTIKY

Většina výše zmiňovaných etických otázek a obav ohledně genetického testování se týká testů založených na DNA analýze. A to především z důvodu jejich relativně nedávného a zároveň velmi rychlého rozšíření a komplexnosti jejich interpretace, dále pak citlivých informací osobního charakteru, které může výsledek přinést (např. prokázání non-paternity, riziko vzniku choroby pro potomky nebo u doposud zdravé osoby) a v neposlední řadě je diskutována i jejich finanční nákladnost (15). V ideálním případě by měly DNA testy být méně invazivní, více přesné a méně finančně náročné než jiné způsoby testování. DNA diagnostika je od tohoto ideálu stále ještě velmi vzdálena. Uvedme alespoň některé z důvodů, které by měly stejně jako u jiných laboratorních metod vést k obezřetnému hodnocení DNA testů (4, 16):

Senzitivita

Přestože genetické testování analyzuje genom přímo, není jeho citlivost nutně vysoká. Mnoho DNA testů má sníženou senzitivitu, protože sleduje pouze omezenou skupinu kauzálních mutací. Tato limitace je způsobena stupněm vědeckého poznání – některé kauzální mutace pro dané onemocnění nejsou prozatím známy. Dalším důvodem může být i umístění promotorů nebo jiných elementů kontrolujících genovou expresi mimo analyzovanou část genu.

Specifická

I při přítomnosti DNA změny nelze v některých případech stanovit diagnózu. Některé mutace genů jsou neškodné varianty anebo tak zvané varianty neznámého významu. V některých případech mohou různé mutace jednoho genu způsobovat různá onemocnění.

Interpretace

Interpretace mnoha genetických testů může být komplikována, protože: 1. Efekt určité mutace může být modifikován dalšími geny a vnějším prostředím. 2. Různé změny v jednom určitém genu mohou mít různé projevy. 3. Takzvané

šedé zóny nebo intermediární alely mohou způsobovat onemocnění pouze u části jejich nosičů. 4. Jiné geny, prostředí a individuální faktory, jako je věk a pohlaví, mohou ovlivňovat penetranci, takže dva jedinci s přesně stejným genem mohou mít zcela jiné klinické projevy. 5. Osoba s mutací „způsobující“ onemocnění nemusí být postižena.

GENETICKÉ PORADENSTVÍ A POUČENÁ DOHODA U PREDIKTIVNÍHO GENETICKÉHO TESTOVÁNÍ

Důležitou součástí každého genetického testování by mělo být i genetické poradenství. Genetické poradenství je komunikativní proces, jehož cílem je poskytnutí přesných a srozumitelných informací o diagnóze a prognóze onemocnění, jeho léčebných možnostech, o rizicích postižení pro členy rodiny a o preventivních opatřeních, jak je možno rizikům čelit. Tradičně je genetické poradenství nedirektivní, na základě předaných informací se pacient sám a svobodně rozhodne pro další postup, který formálně potvrdí podepsáním poučené dohody (= informed consent). Zároveň by mělo být i podporné, pacientům a jejich rodinám by mělo nabízet pomoc na profesionální úrovni (17). S tím souvisí i prosazování zájmů a rozhodnutí pacienta, stejně jako i nezbytný empatický přístup k pacientovi a jeho rodinným příslušníkům.

Součástí genetického poradenství by měly být nejméně dvě konzultace, jedna před testem a druhá spojená s předáním výsledků a jejich interpretací. Počet genetických konzultací může být v závislosti na problematice spojené s testováním i vyšší, jako je tomu například u precizně vypracovaného protokolárního postupu na presymptomatické testování Huntingtonovy choroby (18). Genetické poradenství poskytuje odborně školený profesionál, v České republice je to klinický genetik.

Při prediktivním genetickém testování by měl být pacient, kromě výše uvedených medicínských a genetických faktů, taktéž seznámen s podstatou testu a s tím, jestli a jak jeho výsledek ovlivní způsob léčby a prevence. Měl by být i informován o pravděpodobnosti, s jakou lze u vyšetření čekat výsledky informativní nebo neurčité, které nelze interpretovat, případně i o možnosti výsledků nečekaných (např. prokázání non-paternity). Důležitou informací při rozhodování, zda test podstoupit, je i pravděpodobnost, s jakou může být výsledek nepříznivý, a z toho vyplývající důsledky pro pacienta (medicínské i osobní – např. reprodukční plány) a jeho rodinu. Navrženy by měly být i alternativní postupy genetického testu. S pacientem by měly být i diskutovány eventuální negativní dopady testu na psychiku, postavení v rodině, zaměstnání, pojištění, atd. Pacient by měl být seznámen i se svým právem test odmítnout nebo se kdykoliv v průběhu testování rozhodnout, že jeho výsledek nechce vědět. Většina těchto informací je pro laika těžko pochopitelná, přesto jejich porozumění hraje při rozhodování pacienta důležitou roli. Genetik má v procesu poučeného rozhodování a souhlasu roli jejich zprostředkovatele.

Nelehkou úlohu má klinický genetik i při sdělení a interpretaci výsledku prediktivního genetického testu, která je komplikována nejenom problémy DNA diagnostiky (viz výše), ale i převedením výsledku testu na individuální výši rizika vzniku onemocnění. Ve vědecké souvislosti je riziko

vypočítáváno na základě různých faktorů, zatímco se předpokládá, že stanovení rizika osobou je do značné míry ovlivněno osobní zkušeností, morálními hodnotami a sociálními normami. Studie opakovaně prokázaly, že pacienti ve většině případů nevnímají riziko vzniku choroby správně, mají tendenci jej hodnotit binárně (6), případně jej významně nadhodnocovat či podhodnocovat (19–21). Tento fakt do značné míry následně komplikuje jejich postoj k prevenci a klinické péči.

Genetik má funkci překladatele mezi objektivním relativně jednoznačným vědeckým poznáním založeným na statistickém riziku (měřitelná nejistota) a osobní neobjektivní zkušeností pacienta s rizikem (neměřitelná nejistota) (22). Genetik se zároveň musí vypořádat s riziky zahrnutými v problematické interpretaci genetických a/nebo populačních údajů do diagnózy a klinické péče. Což je v podstatě převedení statistických dat na fyzickou osobu. Již dřívější empirický výzkum ukázal, jak těžké a subjektivní je porozumění a interpretace biomedicínky založených pravděpodobností, a to jak pro pacienta, tak i lékaře (23, 24).

ZÁVĚR

Začlenění prediktivních genetických testů pro různá běžná onemocnění do praxe bude nejprve vyžadovat pečlivé zhodnocení jejich rizik a přínosů. Další rozvoj prediktivního testování zřejmě povede k tomu, že do procesu genetického testování budou ve stále větší míře zapojeni jak specialisté jednotlivých oborů, tak i praktičtí lékaři. Přestože jejich role bude spočívat především ve vytipování pacientů, kteří by měli na základě osobní nebo rodinné anamnézy testování podstoupit, bude tato situace vyžadovat jejich důkladné obeznámení s praktickými i etickými aspekty genetického testování. Vzhledem k šíři a komplexnosti problematiky prediktivního genetického testování, a tím pádem i časové náročnosti genetického poradenství zůstane zřejmě role klinického genetika nezastupitelnou. A to především v souvislosti s přesnou a výstižnou interpretací výsledků genetického testování a jejich dalšími důsledky pro pacienta a jeho rodinu. Nebezpečí dezinterpretace hrozí zejména u komerčně dostupných testů. Průběžné vzdělávání zdravotníků a osvěta mezi laickou veřejností, seznamující se širokými dopady genetického testování, je nutným předpokladem dalšího zavádění prediktivních genetických testů do praxe (3, 5).

LITERATURA

- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B. et al.:** Initial sequencing and analysis of the genome, *Nature*, 2001, 409, s. 860-921.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Meyers, E. W. et al.:** The sequence of the human genome. *Science*, 2001, 291, s. 130-135.
- Holtzman, N. A., Watson M. S. (eds.):** Promoting safe and effective genetic testing in the United States: final report of the Task Force on Genetic Testing. Baltimore, John Hopkins, University Press, 1999.
- Burke W.:** Genetic testing. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, s. 1867-1875.
- Harper, P. S., Clarke, A. J.:** Genetics, Society and Clinical Practise. BIOS Scientific Publishers, Oxford, UK, 1997.
- Blain, D., Brooks, B. P.:** Molecular diagnosis and genetic counseling in ophthalmology. *Arch. Ophthalmol.*, 2007, 125, s. 196-303.
- Esplen, M. J., Liede, A., Hoodfar, E. et al.:** Motivation and psychosocial impact of genetic testing for HNPCC. *Amer. J. Med. Genet.*, 2001, 103(1), s. 9-15.
- Peterson, S. K., Watts, B. G., Krehly, L. M. et al.:** How families communicate about HNPCC genetic testing: Findings from a qualitative study. *Amer. J. Med. Genet.*, 2003, 119C, s. 78-86.
- Claes, E., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A. et al.:** Communication with close and distant relatives in the context of genetic testing for hereditary breast and ovaria cancer in cancer patients. *Amer. J. Med. Genet.*, 2003, 116A, s. 11-19.
- Fulda, K. G., Lykens, K.:** Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective. *J. Med. Ethics*, 2006, 32, 143-147.
- Baum, A., Friedman, A., Zakowski S. G.:** Stress and genetic testing for disease risk. *Health Psychol.*, 1997, 16(1), s. 8-19.
- Lerman, C., Shields, A. E.:** Genetic testing for cancer susceptibility: the promise nad the pitfalls. *Nature Reviews*, 2004, 4, s. 235-241.
- Franková, V., Židovská, J., Krutílková, V.:** Psychosociální faktory spojené s genetickým testováním některých dědičně podmíněných nádorových onemocnění. *Čas. Lék. čes.*, 2003, 142, s. 599-602.
- Bleiker, E. M., Hahn D. E., Aaronson, N. K.:** Psychosocial issues in cancer genetics. *Acta Oncol.*, 2003, 42, s. 276-286.
- Brdička, R., Beránek, M., Čimburová, M. et al.:** Frekvenční pohled na vyšetření odchylek genomu. *Čas. Lék. čes.*, 2006, 145, s. 98-103.
- McPherson, E.:** Genetic diagnosis and testing in clinical practise. *Clinical Medicine & Research*, 2006, 4, s. 123-129.
- Goetz, P., Seemanová, E.:** Etické problémy klinické genetiky. *Postgraduální medicína*, 2002, 5, s. 569-571.
- World Federation of Neurology:** Research Comittee, Research Group on Huntington's disease: Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology*, 1994, 44, s. 1533-1536.
- Cull, A., Anderson, E., Campbell, S. et al.:** The impact of genetic counselling about breast cancer risk on womem's risk perceptions and levels of distress. *British Journal of Cancer*, 1999, 79 (3/4), s. 501-508.
- Hopwood, P.:** Breast cancer risk perception: what do we know and understand. *Breast. Cancer Res.*, 2000, 2, s. 387-391.
- Nordin, K., Lidén, A., Hansson, M.:** Coping style, psychological distress, risk perception, and satisfaction in subjects attending genetic counselling for hereditary cancer. *J. Med. Genet.*, 2002, 39, s. 689-694.
- Sachs, L., Taube, A., Tishelman, C.:** Risk in numbers – difficulties in the transformation of genetic knowledge from research to people. *Acta Oncol.*, 2001, 40(4), s. 445-453.
- Rose, G.:** Sick individuals and sick population. *Int. J. Epidemiol.*, 1985, 14, s. 32-38.
- Julian-Reynier, C., Welkenhuysen, M., Hagoel, L. et al.:** Risk communication strategies: state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. *EJHG*, 2003, 11, s. 725-736.

Děkuji dr. J. Paynovi, prof. P. Martáskovi a prof. R. Brdičkovi za přečtení a kritickou diskuzi k rukopisu.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Němá ischémie a hlučné omráčení: pohled na věc a tušení souvislostí

Šochman J.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

SOUHRN

Význam změn ST úseků v elektrokardiogramu nemusí být vždy tak jednoznačný, jak jsme si doposud mysleli. Jasně jsou zřejmě jen deprese ST segmentů u vyjádřených typických obtíží a při prokázané koronární nemoci. Ve stejné situaci jsou jasně přijaty i elevace ST úseků: významově jsou navíc jistě nadřazeny ST depresím. Z dalších kategorií představuje němá ischémie jen část poznaného. Toto sdělení se zabývá i jinými stavy spojenými se změnami ST úseků a variabilními příznaky s nejrůznějšími klinickými dopady.

Klíčová slova: němá ischémie, elektrokardiografie, stresový dopad, ST úseky.

SUMMARY

Šochman J.: Silent Ischemia and Noisy Stunning: A Perspective of the Cause and Hints of Associations

The significance of ST-segment changes in an electrocardiogram need not be always as clear-cut as we used to think. Minor problems usually represent only the ST-segment depressions in the presence of typically manifested problems and established coronary artery disease. The same holds true for ST-segment elevations: in addition, they definitively superior to ST-segment depressions. Among other categories, silent ischemia denotes only a part of what is or can be seen. This article deals with other conditions associated with changes in ST segments and variable symptoms with changeable clinical implications.

Key words: silent ischemia, electrocardiography, stress impact, ST segment.

Šo.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 846–852.

Angina pectoris je klasický terminus technicus v oboru vnitřního lékařství a je spojován se jménem W. Heberdena. V dnešním pojetí je ji možno chápat ze strany nemocného jako subjektivní uvědomění si nepříjemného prožitku spojeného s nedostatečnou perfuzí části myokardu. V naprosté většině je příčina v aterosklerotickém poškození věnčitých tepen nebo přinejmenším v endoteliální dysfunkci. Existují však i jiné situace, kterým je věnován tento přehled a odvozené úvahy.

ANGINA PECTORIS – BOLESTIVÁ ISCHÉMIE I BEZBOLESTNÝ EKVIVALENT

Angina pectoris má ale i jiný význam. Především díky složce bolesti je podvědomě spuštěna obranná reakce, která spočívá v ukončení všech volně řízených somatických aktivit s cílem snížit zatížení srdce. V patofyziologickém pojetí je tento bod bolesti spojen s již téměř vrcholící kaskádou předchozích ischemických dějů, které obsahují nitrobuňkové biochemické změny, alteraci diastolické funkce levé komory a změny její systolické kinetiky a většinou těsně

před prahem pro bolest i elektrokardiografické změny. Periodická dosažení prahu pro bolest mohou být určitým korelujícím ukazatelem tréninku, mohou sloužit k určité funkční adaptaci na ischémii, mohou provokovat tvorbu kolaterál v příslušném cévním kompartmentu a mohou odrážet účinnost dané farmakoterapie. Takto s danou proměnnou zachází denní kardiologická praxe a dle stupně anginy, zvyklostí daného pracoviště a rezerv ve farmakoterapii se odvíjejí další indikace k doplňkovým vyšetřením včetně koronární angiografie. Určitý problém může nastat tehdy, kdy ischemické změny vidíme, ale nemocný žádné potíže nehlásí. Symptomatika je tedy nemá. Chybění algické složky může být dáno nejčastěji tím, že daný ischemický proces ještě nedosáhl prahu pro bolest (jeho poloha je navíc značně individuální), anebo prostě proto, že žádný práh bolesti vůbec neexistuje. To je běžný jev u diabetiků s neuropatií. S ohledem na to, že nejčastější záchyt mají různé elektrokardiografické metody a že za ischemický korelát tohoto stavu jsou považovány deprese ST úseků, je nutno právě tento ukazatel vztahovat k dalším metodám v rámci diferenciativní diagnostiky ST depresí. Otázkou však je, zda to musejí být vždy jen deprese ST úseků?

TŘÍDÍCÍ VÝZNAM DEPRESÍ ST ÚSEKŮ V ELEKTROKARDIOGRAMU

Klíčovou metodou záchytu symptomatických depresí ST jsou zátěžové testy, jejichž význam spočívá v možnosti dynamiky sledování a srovnání s výchozím – klidovým stavem. Jinou vhodnou metodou je dynamické sledování EKG v čase za předpokladu, že běžná křivka primárně neobsahuje hledané změny. Jindy můžeme deprese ST úseků vidět i v elektrokardiogramu pořízeném za klidových podmínek (příkladem může být klasický obraz hypertrofie levé komory s tzv. zatížením – tj. uvedenými depresemi ST úseků většinou ve svodech $V_{4,6}$). S ohledem na to, že hypertrofie levé komory v sobě obsahuje nepoměr mezi zbytnováním svaloviny a neodpovídajícím rozsahem vaskulatury, může být i tato situace vysvětlena zpočátku ekvivalentem ischemií namísto převládajícího názoru o tlakově-mechanické podstatě. K této hypotéze jistě přispívá experimentální pozorování hypertrofického myokardu. Zde bylo zjištěno, že se počet kapilár zásobujících myokard nezvyšuje proporcionálně vzhledem ke zvýšené masě myokardu (1). Tento nálezn byl později potvrzen i u člověka (2). Nicméně daný nepoměr zcela stereotypně končí progresí fibrotizace – a ta má opět jako korelát v elektrokardiogramu uvedené změny ST úseku. V zásadě však lze do jisté míry diferencovat deprese morfologicky na klasické horizontální u čisté ischemie a sešikmené, často s inverzí T vlny u čisté hypertrofie stěn levé komory. Smíšené případy rozlišit touto metodou již nelze, neboť elektrokardiografie má jistá omezení. Podstata patofyziologických dějů však bude podle dnešního pojetí oscilovat v pásmu vymezeném autonomní neuropatií v jednom krajním bodě a mikrovaskulární endoteliální dysfunkcí na druhé hranici (3–7).

VLIV STRESOVÉ REAKCE

Dnes lze dokonce nalézt i jakousi renezanci **vrátkové teorie (gate theory)**: Nemocní s asymptomatickou ischemií myokardu mají nižší aktivaci kortexu mozku než nemocní s vyjádřenými symptomy. Extrakardiální podněty mohou kriticky ovlivňovat centrální zpracování aferentních vzruchů včetně analgetického dopadu (8, 9). Tomu je velmi blízký i výzkum na pomezí psychiatrie a interních oborů: Použití zátěžových metod vypracovaných na základě mentálního

stresu může i v cca 50 % případů nemocných s málo symptomatickou koronární nemocí vyvolat ischemii (10, 11). Naproti tomu u nemocných s námahovou anginou pectoris lze pouze jen u malého procenta (cca 5 %) indukovat anginozní potíže mentálním stresem (12). Zdá se, že stresové vlivy vzniklé přirozeným nástupem ischemie tedy převládají nad mentálním stresem (tj., ten není tolik stresující, protože testy jsou prováděny za fyzicky klidových podmínek a nemocný si může uvědomit, že je vystaven časově vymezenému testu). Nemocní s něhou ischemií myokardu během jakékoli zátěže mají obecně vyšší hladiny β -endorfinu (13, 14). S ohledem na modulaci a vznik bolesti sem vcelku dobře zapadá nález zvýšených hladin některých interleukinů (IL-4, IL-10) a transformačního růstového faktoru beta (TGF- β), které snižují bolestivé děje spuštěné stereotypní prozanětlivou kaskádou reakcí (15). Episody asymptomatické ischemie myokardu mohou stran incidence zaujímat čtvrtinu až polovinu nemocných s prokázanou koronární nemocí a dokonce mohou jasně převýšit počet symptomatických epizod. Zde pak jasně vzniká hypotetické spojení s tím, že epizody něm ischemie mohou být předzvěstí náhlé smrti v kardiologickém pojetí (5). Zmíněná hypertrofie levé komory je jistě v kategorii nepříznivých prognostických ukazatelů. Proto se rozšiřuje výběr metodických možností i na zátěžovou echokardiografii a izotopové metody.

KVANTUM STRESU

Aby to vše nebylo tak jednoduché, je nutno uvažovat i o kvantu stresu. V žádném případě nejde o analogii kvantové teorie ve fyzice. Praxe však přináší nejméně čtyři kategorie stresu. Pokus o taxativní rozdělení běžných stresů, při vyloučení psychiatrických forem přináší tabulka 1.

Běžný denní stres, na který jsme víceméně adaptováni, není třeba více rozvádět. Druhou kategorií je intenzivnější dočasný stres, který je využíván v různých oborech jako testovací podnět (mentální stres jako součást kardiologických výzkumů). Většinou trvá minuty až desítky minut a je reálné a vlastně i předvídatelné brzké zotavení. Do třetí kategorie lze zařadit relativně déletrvající velmi intenzivní psychickou zátěž s akutní reakcí organismu, který na takový podnět není vůbec připraven. Trvá řádově v hodinách a zotavení (psychické) je nejasné, často s permanentním dopadem. Čtvrtou

Tab. 1. Třídění stresových podnětů

Kategorie	charakteristika	popis	trvání	sekrece katecholaminů
I.	běžný denní stres	jeho uvědomění	nerozhoduje, nemusí nastat, jeho ukončení je jisté	asi ne
II.	intenzivnější stres	jeho příčinu lze pojmenovat, jeho konec je jistý	minuty – desítky minut	ano
III.	nadhraniční	udeří do nepřipraveného terénu, ukončení je nepředvídatelné	hodiny	ano
IV.	mezi II a III	protrahovaný/periodický se známou příčinou ukončení nejasné,		asi ano nebo občas

kategorií je protražovaný stres, jak tomu bývá ve válečných situacích. Stresové břemeno zde má asi menší intenzitu, než tomu bylo u vyhraněných stavů II. kategorie; rozhodujícím momentem je zřejmě doba expozice. Zde často dochází k somatizaci psychického strádání v podobě vyššího výskytu vředové choroby gastroduodenální, vyšší výskyt hypertenze apod. (např. u obránců Stalingradu ve 2. světové válce). První kategorii není třeba v běžné praxi uvažovat. Pokud běžný ustálený způsob života přináší neúměrné napětí bez možnosti adaptace, spadá tento stav jasně do oblasti psychiatrie. Třetí kategorie je zcela zvláštní a bude dále rozvedena. Ze čtvrté kategorie již lze s ohledem na současné válečné konflikty a teroristické aktivity rovněž najít adepty.

Význam druhé kategorie byl již zmíněn. Třetí kategorie může mít v kardiologii obraz tzv. emoční kardiomyopatie, nebo někdy také nazývanou Takotsubo disease. Jedním z vysvětlení může být nadměrná produkce katecholaminů a reakce typu omráčení myokardu. Je popsána série 19 nemocných, u nichž nikde nebyla prokázána koronární nemoc, všichni měli velmi intenzivní stres (od úmrtí blízké osoby až po ozbrojené přepadení) a prakticky všichni měli zásadní stupeň dysfunkce levé komory, která odezněla do 4 týdnů (16). Pozoruhodné je, že všichni až na jednoho měli bolest na hrudi a měli nejruznější elektrokardiografické změny, jen ne deprese ST úseků. Pouze 2 nemocní měli diabetes mellitus, a tudíž i nárok na bezbolestný průběh, avšak oba bolest udávali. Podobný dopad, jaký mají reakce na osobní tragédie, mohou vyvolat v dnešní době i různé přírodní katastrofy (17). V každém případě lze uzavřít, že stresové kardiomyopatii jsou více vystaveny postmenopauzální ženy vystavené stresu 3. kategorie (18–21). Typickým znakem je bolest na hrudi, a pokud se ze všech možných EKG projevů vyberou ty nejčastější, pak jde o elevace ST úseků v oblasti přední stěny (18–23). Spekulativně se uvažovalo i o krátkodobém spazmu koronárních tepen, ale v rámci stresové kardiomyopatie je od tohoto mechanismu odklon (zejména ve vztahu k angiografickým nálezům na věnčitém řečišti). Překryv epizody záchvatu spastické anginy (spontánně) a stresem indukované kardiomyopatie je však nepochybně možný. Zatím scházejí poznatky o významu kalciového skóre u nemocných se stresovou kardiomyopatií. Nálezy z klinicky nepřilíživě vzdálené oblasti však příliš nadějí do této oblasti nevkládají (24, 25). Tabulka 2 ukazuje, co zatím v kardiologii známe při vyloučení akutního infarktu myokardu.

Z tabulky je však vidět tušení dalších souvislostí, které neznáme. Na základě nepoměru mezi hypertrofickým svalem a neodpovídajícím rozsahu mikrovaskulatury lze logicky vytvořit hypotézu, že deprese ST úseků ve svodech V_{4-6} u elektrokardiograficky vytvořeného obrazu hypertrofie levé komory (při dalším potvrzení echokardiografií) např. u hypertenze nebo u aortální stenózy mohou být vysvětleny iniciální „němou ischemií“ vyúsťující do obrazu fibrózy myokardu (tlakovým, ischemickým i apoptotickým mechanismem). Dále lze očekávat doposud nepopsaný případ němých elektrokardiografických změn u osob vystaveným stresu III. kategorie. Tato situace by se dala teoreticky očekávat v řadách diabetiků (postmenopauzálních diabetiček?) vystavených intenzivnímu stresu. Zde by mohla nastat zvláštní reakce daná jednak endoteliální dysfunkcí na jedné straně, dále vyplavením katecholaminů, avšak do terénu možné funkční denervace. Je otázkou, zda právě tato složka

Tab. 2. Podnět a jeho korelát v kardiologii

Podnět	EKG změny		pojmenování
	bolest	(STD)	
žádný	ano	ano	angina pectoris/AMI
žádný	ne	ano	nemá ischemie, stálá ischemie hyper-trofického myokardu? event. AMI
námaha	ano	ano	angina pectoris
	ano	ne ^{*)}	angina pectoris
námaha	ne	ano	nemá ischemie
stres (II. kategorie)	ano	ano	angina pectoris/spastická (při zvláštním EKG obrazu) ^{†)}
	ne	ano	nemá ischemie
stres (III. kategorie)	ano	jiné	stresová KMP (Takotsubo, broken heart)
	ne	ano	doposud nepopsáno

^{*)} při vyloučení extrakardiální příčiny bolestí, ^{†)} včetně Osbornovy vlny

nemá nakonec protektivní ráz a omezí konečný dopad? Další otázkou je, zda tato situace vůbec existuje a zda někdo takového nemocného viděl? U nemocných v kategorii doposud označovaných jako stresové omráčení myokardu (tj. vzoru Takotsubo s „hlučným“ průběhem) bývá dle klasického popisu normální angiografický nálezy na viditelném úseku věnčitých tepen. Angiograficky neviditelné cévy (mikrovaskulatura, která je v angiografickém pojetí vyjádřitelná pouze nepřímo jako jakási kontrastní látka docílená opacita myokardu – blush grade) však nedovedeme postihnout, zejména ve smyslu jejich dočasné průchodnosti či neprůchodnosti. V tomto případě nevíme, jak vlastně působí na jednotlivé segmenty věnčitých tepen nárazovitě vyplavený katecholamin (ST úseky zřejmě nereagují vůbec ve smyslu přechodné ischemie, ať již subendokardiální, či transmuralní). Izotopové nálezy z této kategorie zatím scházejí. Katecholaminová noxa by pak teoreticky mohla působit v angiograficky neviditelné části cirkulace (intramyokardiální mikrocirkulace?) s přímým dopadem na reverzibilní kontraktální dysfunkci. Stále však nevysvětlíme, co skutečně bolí. Navíc u prudkého vyplavení nadměrného množství katecholaminů může nastat náhlá smrt arytmiickým mechanismem: Tím nezbude čas na algické projevy a zřejmě ani na případné změny ST segmentů v elektrokardiogramu. Adrenalin může v opakovaných dávkách zřejmě vést k jakémusi přivykání (preconditioning anglosaských autorů) až návyku (typ adrenalinových sportů). Pro nežádoucí rozvoj účinků s dopadem na srdce je tedy asi rozhodující náhlá expozice relativně vyšším dávkám.

CO ŘÍKAJÍ STUDIE

Studie BLAS (Baltimore Longitudinal Aging Study) na relativně malém souboru nemocných naznačila, že nálezy asymptomatických depresí ST úseku během holterovské monitorace byl spojen s vyšším výskytem následných srdečních příhod (26). Nález takové kvality, jakou je deprese

Tab. 3. Cohnova klasifikace němého ischémie^{*)}

Třída I.	Tento typ se objevuje u zcela asymptomatických osob, které nemají a neměly nikdy infarkt myokardu či anginu pectoris (<i>relativně nejméně zastoupená forma</i>).
Třída II.	Tento typ se objevuje u nemocných s nepochybným infarktem myokardu v anamnéze (<i>zde je poměrně velký prognostický dopad</i>).
Třída III.	Tento typ se objevuje u nemocných s anginou pectoris a je prokazatelný dokumentovanými episodami němého ischémie (<i>převládající forma, která reprezentuje podstatné sumární ischemické břemeno - total ischemic burden</i>).

^{*)} zdroj: Peter F. Cohn (5)

ST úseku vymezená v čase a případně blíže vymezená voltážově, je pochopitelně dobře měřitelnou veličinou, která se může variabilně opakovat, a tím má i kvantitativní rozměr. Proto vznikl pojem **ischemického břemene** (ischemic burden), které vyjadřuje celkový počet doložených ischemických epizod, kterým je myokardu vystaven za smlouvenou časovou jednotku (total ischemic burden). Toto již vedlo také k pokusům o klasifikaci němého ischémie. Za jeden z prvních pokusů o systematické třídění může být pokládána Cohnova klasifikace (5). Toto třídění je uvedeno v tabulce 3.

Výstupy ze studií měřících počty ischemických atak například ukázaly, že ve studii TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) byl výskyt závažných srdečních příhod během jednoročního sledování jasně závislý na počtu těchto epizod: Nemocní do 2 ischemických epizod v klidu během 48hodinové monitorace měli výskyt těchto příhod ve 13 %, nemocní s 2–5 epizodami ve 25 % a u nemocných s vyšším počtem než 6 epizod to činilo již plných 32 % (27). Mezi sledované příhody byly zařazeny úmrtí, infarkt myokardu a nestabilní angina pectoris. Proto některé studie již využívají sledování ischemických příhod k titraci léčby (léčba je tak přímo aktivně vedena). Příkladem je projekt ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) (28). Snahou bylo individuálně volit optimální okamžik konverze farmakologické léčby do léčby radikální. Není to však jasně možné z logických důvodů: Neznáme kvalitu dějů v oblasti klíčového plátu (tj. případný přechod do instability, eventuálně ještě dále směrem k infarktu). Takto bylo bez výstupu například studie TIBET (Total Ischemic Burden European Study) (29). Ve studii ASIS bylo zjištěno, že rozličné stupně ischémie – specificky pak ischemické epizody doložitelné ambulantní EKG monitorací, zátěžovými testy a detekovatelnými anginózními symptomy – jsou naprosto na sobě nezávislé (30). Velmi pozoruhodné bylo 15leté sledování 50 zdánlivě zdravých mužů s prokázanou koronární nemocí a symptomatickými ST depresiemi indukovanými zátěžovým testem v Oslo Ischemia Study (31). V dalším průběhu totiž plných 14 (31 %) zemřelo: 5 náhlou smrtí a u dalších 5 proběhl zcela němý infarkt myokardu. Z 36 přeživších mělo pouze 19 nějaké příznaky. Navíc z tzv. kategorie chest pain byla pouze ve 27,5 % označena bolest jako angina pectoris (31).

Rozhodně však je němá ischémie spojena se všemi projevy a typy koronární nemoci (tj. stabilní námahová angina pectoris, nestabilní stavy, poinfarktové fáze, vlastní němá fáze v užším slova smyslu, kdy ještě nemocný není ani klasifikován jako ischemik, ale má již popsané elektrokardiografické změny). V době, kdy panuje redefinice akutního infarktu myokardu na základě adopce biochemického kritéria v podobě srdečních troponinů, působí poněkud chaoticky

popis situace charakterizované výskytem němého ischémie po překonaném infarktu myokardu a současně s novou pozitivitou troponinu (32). Tato situace bezpochyby není dobře interpretovatelná: Po infarktu mohou zaniknout senzitivní nervová vlákna a nová epizoda subendokardiální ischémie s nadlimitním zvýšením troponinu bude nejspíše recidivou na podkladě mikroembolizace nebo spazmu příslušné koronární tepny.

PROBLEMATICKÉ HODNOCENÍ DEPRESÍ ST ÚSEKŮ V ELEKTROKARDIOGRAMU

Když vyloučíme technické příčiny ve vyhledávání a potvrzování depresí ST úseků v elektrokardiogramu, které jsou většinou způsobeny artefakty a rušením signálu při zpracování a tisku výsledné křivky, může nastat řada problémů s interpretací zcela nepochybných změn tohoto druhu, kde se jejich příčina netýká vůbec ischemického mechanismu. Do této kategorie patří například již dříve uvedená hypertrofie levé komory s tzv. zatížením, fyziologické variace křivky, polékové změny, dříve oblíbený termín **posttachykardický EKG syndrom** apod. Naproti tomu může nastat situace, kdy daný úsek nelze posuzovat vůbec (syndrom časně repolarizace, přídatné dráhy atrioventrikulárního vedení, blokády Tawarových ramének, zásadní změny minerálového hospodářství, případně významné změny acidobazické rovnováhy, komorová stimulace atd.). Nicméně naprosto schází představa, jaký je výskyt asymptomatických depresí těsně před zásadní srdeční příhodou. Existují jen sporadické informace, které naznačují, že tato situace existuje jak u nemocných s koronární nemocí, tak i u nemocných bez zásadního postižení koronárních tepen a s minimálními obtížemi. Je popsán případ maratónského běžce s atypickými obtížemi a minimálním nálezem na věnčitých tepnách, kde se během zátěžového testu objevily deprese ST úseků těsně před vznikem komorové tachykardie (33). Při globálním pohledu na zátěžové testy slouží jak hrubá představa údaj, který referuje jedno úmrtí takto vzniklým mechanismem na 10 000 testů (34). Na sérii 157 případů úmrtí během holterovské monitorace bylo celých 84 % případů zaviněno komorovými tachyarytmiemi – nález předcházejících ST depresí však byl zcela minoritní (35). Nicméně je zachycen časový vývoj od depresí ST úseků přes následnou elevaci a komorovou fibrilaci (36). Z nemocných, kteří přežili fibrilaci komor mimo nemocnici, má plných 60 % němou ischémii během následných zátěžových testů (37). Další kazuistiky elektrokardiograficky monitorované náhlé smrti ukazují, že v okamžiku

nástupu smrtící arytmie skutečně mohou být vyjádřeny deprese ST úseků (38, 39). Ischémie a očekávané vyplavení katecholaminů zřejmě snižuje práh pro fibrilaci komor. Systematická sledování scházejí. I nálezy ST elevací často splývají ve směsi Prinzmetalovy anginy, Brugada syndromu, infarktu myokardu s ST elevacemi (STEMI) a Takotsubo kardiomyopatie (40, 41).

ADRENALINOVÁ EXPOZICE A ČASOVÝ PRVEK

Expozici adrenalinu lze velmi obtížně sledovat. Logické je, že náhlý vstup katecholaminu do kardiomyocytu změni různé elektrofyzilogické proměnné, jako je trvání akčního potenciálu apod. Může změnit i morfologii QRS jako třeba u Brugada syndromu, takže hodnocení např. ST úseků je obtížné či nemožné. Prodloužení QT úseku může být také jediným zachyceným znakem před spuštěním komplexní arytmie. Během této arytmie je morfologické hodnocení EKG nemožné, a pokud je následně proveden DC výboj, křivka už nemusí mít výpovědní hodnotu. Proto jakousi velmi hrubou představu mohou přinést práce referující o neplánované aplikaci adrenalinu. Tento exogenní adrenalin však prochází dříve cévním kompartmentem a může měnit jeho vazomotoriku. Takto je referováno o indukci koronárního spazmu s elektrokardiografickými změnami (42), vyvolání ischémie myokardu s komorovými arytmiemi (43) i bez arytmií (44) a o indukci stavu, který bychom dnes jinak hodnotili jako Takotsubo kardiomyopatie (45). Rovněž je známá práce o souboru 28 případů s nechtěnou aplikací epinephrinu autoinjektorem (i zde je referován vznik bolesti) (46). Lze vyvolat i akutní infarkt myokardu s ST elevacemi (47). Jindy převládnu primárně arytmie a úloha EKG je pro posuzování morfologie srdečního stahu nenávratně ztracena.

JINÉ MOŽNOSTI?

V období mezi rokem 1920 a 1953 se rodil nový elektrokardiografický pojem, který je někdy označován jako Osbornova vlna. V zásadě jde o alteraci J bodu, tedy místo, kde se stýká QRS komplex s ST segmentem. Osbornova vlna (nebo J vlna, pozdní delta vlna) je nestejnorodá hrbolovitá elevace v tomto počátku ST segmentu. Vysvětlení Osbornovy vlny je velmi rozmanité, i když nejčastěji je spojována s celkovým podchlazením. Může však souviset i s hyperkalcémií, poškozením mozku, subarachnoidálním krvácením, idiopatickou fibrilací komor a poruchou zakončení cervikálních sympatických nervových vláken. Základní, moderní a shrnující údaje pocházejí z roku 1995 (48). Kardiologické praxi se nejvíce blíží výskyt J vlny u vazospastické anginy (49) a u zvláštního druhu blokády pravého raménka Tawarova s elevací ST úseku v pravém prekordiu při episodách maligních komorových arytmií (50). Rovněž nelze ani dnes vyloučit mechanismy navozené lokálním chlazením kontaktu jícnu a nejspíše levé síně při pití nadměrně vychlazených nápojů, i když prvé pozorování je již přes 80 let staré (51). To vše je však jen k dokreslení celého obrazu.

PRAKTICKÉ ZÁVĚRY

Opakovaný nálezy významných depresí ST úseku v elektrokardiogramu jako nejčastější záchyt projevů možné nemé ischémie by měly být důvodem k zamyšlení nad nemocným. Nemocný by měl vztahován k uznanému výčtu individuálních rizikových faktorů. Z pomocných vyšetření by měly být v kategorii prospěšných především holterovská monitorace a zátěžové testy. Pokud je elektrokardiogram dobře „čitelný“, nebo lépe řečeno interpretovatelný, stačí většinou klasický test na bicyklovém ergometru nebo na běhátku. Pokud je elektrokardiogram zatížen určitou dávkou rozpaků, může být alternativou zátěžová echokardiografie, případně izotopové metody (zejména SPECT). Izotopové metody mohou být nadřazené koronární angiografii, zejména co se týče perfuze myokardu právě těmi nejmenšími cévami (např. řada kolaterál prokazatelných izotopicky není angiograficky vůbec detekovatelná). Na konci diagnostické řady je většinou koronární angiografie, ke které by měl být nemocný odeslán po detailním vysvětlení situace s ohledem na interpretační spleť možných falešně pozitivních závěrů, které indikaci ke koronografii předcházely. Nemocný i indikující lékař se musejí shodnout na tom, že další dostupný vyšetřovací test není přínosný (bez ohledu na různé reference o vyšetření magnetickou rezonancí, PET apod.) a že výstup daného vyšetření může kolísat v rozsahu od normálního koronografického nálezu (na zobrazitelné části koronárního řečiště) až po indikaci k revaskularizaci opírající se o prognosticky uznaná kritéria (zde by měl nemocný pochopit, že i když mu „nic není“, má nález na koronárních cévách takového rozsahu, že jeho další budoucnost je zatížena velkým rizikem koronární příhody). Na druhou stranu nelze souhlasit s tím, že jakýkoliv náhodný nález depresí ST úseku bez dalších rozvah by měl být zbrkle poslán na katetrizační sál při vědomém odsunutí pomocných metodik do pozadí. Jak je vidět, tato problematika je značně choulostivá, nemocných jistě není málo a výstup může být pro nositele daného prvku i fatální. Čili výstup dosud uvedené rozvahy je od ničeho až po náhlou smrt. Nález ST elevací s algickou složkou znamená paušální indikaci ke koronární angiografii bez ohledu na to, zda se později pozmění diagnóza z polohy infarktu myokardu do Takotsubo kardiomyopatie. Změny ST úseků jsou však pouze jen jednou stranou mince. Na druhé straně jde o jednotky maligní arytmie či tzv. náhlou smrt. Zde je již nutno zahrnovat i řadu psychických a katecholaminových stresorů, kde iniciální elektrokardiografický nález v momentu těsně před vznikem maligní arytmie většinou není znám. Vzpomínka na Osbornovu vlnu možná není tak zcela od věci. Situace u nemocných s ICD a možností výpisu ekg v době před výbojem je většinou uměle zkrácená přítomností elektrody v dutině srdce. Takže mnoho nejasného ještě zůstává.

Zkratky

- ACIP – Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (akronym a název studie)
- AMI – akutní infarkt myokardu
- ASIS – Angina and Silent Ischemia Study group (akronym a název studie)
- BLAS – Baltimore Longitudinal Aging Study (akronym a název studie)

DC	– defibrilační výboj
EKG	– elektrokardiogram
ICD	– implantabilní kardioverter – defibrilátor
KMP	– kardiomyopatie
PET	– pozitronová emisní tomografie
QRS	– QRS komplex na EKG křivce
QT	– QT interval na EKG křivce
ST	– ST úsek na EKG křivce
STD	– deprese ST úseků na EKG křivce
STEMI	– infarkt myokardu s elevacemi ST úseků
TIBBS	– Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (akronym a název studie)
TIBET	– Total Ischemic Burden European Trial (akronym a název studie)

LITERATURA

1. **Shibley, R. A., Shibley, L. J., Wearn, J. T.:** The capillary supply in normal and hypertrophied heart of rabbits. *J. Exp. Med.*, 1937, 5, s. 29-42.
2. **Roberts, J. T., Wearn, J. T.:** Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy. *Am. Heart J.*, 1941, 1, s. 617-633.
3. **Maseri, A.:** Silent myocardial ischemia. In *Ischemic heart disease: A rational basis for clinical practice and clinical research*. New York, Churchill Livingstone, 1995.
4. **Stern, S., John, P. F., Pepine, C. J.:** Silent myocardial ischemia. *Curr. Probl. Cardiol.*, 1993, 18, s. 301-359.
5. **Cohn, P. F.:** Silent ischemia: classification, prevalence, and prognosis. *Am. J. Med.*, 1985, 79 (Suppl. 3A), s. 2-8.
6. **Glazier, J. J., Chierchia, S., Brown, M. J., Maseri, A.:** Importance of generalized defective perception of painful stimuli as a cause of silent myocardial ischemia in chronic stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1986, 58, s. 667-672.
7. **Falcone, C., Auguadro, C., Sconocchia, T. et al.:** Susceptibility to pain during coronary angioplasty: usefulness of pupal test. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28, s. 903-909.
8. **Rosen, S. D., Paulesu, E., Nihoyannopoulos, O. et al.:** Silent ischemia as a central problem: Regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 124, s. 1006-1008.
9. **Nihoyannopoulos, P., Marsonis, A., Joshi, J. et al.:** Magnitude of myocardial dysfunction is greater in painful than in painless myocardial ischemia: an exercise echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 25, s. 1507-1512.
10. **Gullette, E. C., Blumenthal, J. A., Babyak, M. et al.:** Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *JAMA*, 1997, 277, s. 1521-1526.
11. **Jiang, W., Babyak, M., Krantz, D. S. et al.:** Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA*, 1996, 275, s. 1651-1656.
12. **Gottdiener, J. S., Krantz, D. S., Howell, R. H. et al.:** Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to functional severity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, s. 1645-1651.
13. **Hikita, H., Kurita, A., Takase, B. et al.:** Usefulness of plasma beta-endorphin levels, pain threshold and autonomic function in assessing silent myocardial ischemia in patients with and without diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.*, 1993, 72, s. 140-143.
14. **Hikita, H., Etsuda, H., Takase, B. et al.:** Extent of ischemic stimulus and plasma beta-endorphin levels in silent myocardial ischemia. *Am. Heart J.*, 1998, 135, s. 813-918.
15. **Mazzone, A., Cusa, C., Mazzuchelli, I. et al.:** Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 38, s. 1895-1901.
16. **Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A. C. et al.:** Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *NEJM*, 2005, 352, s. 539-548.
17. **Gnecchi-Ruscone, T.:** Earthquakes and Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA*, 2005, 294, s. 2169.
18. **Brewington, S. D., Abbas, A. A., Dixon, S. R. et al.:** Reproducible microvascular dysfunction with dobutamine infusion in Takotsubo cardiomyopathy presenting with ST segment elevation. *Cathet. Cardiovasc. Interv.*, 2006, 68, s. 769-774.
19. **Strunk, B., Shaw, R. E., Bull, S. et al.:** High incidence of focal left ventricular wall motion abnormalities and normal coronary arteries in patients with myocardial infarctions presenting to a community hospital. *J. Invasive Cardiol.*, 2006, 18, s. 376-381.
20. **Gianni, M., Dentali, F., Grandi, A. M. et al.:** Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systemic review. *Eur. Heart J.*, 2006, 27, s. 1523-1529.
21. **Bybee, K. A., Kara, T., Prasad, A. et al.:** Systematic review: Transient left ventricular apical ballooning: A syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 141, s. 858-865.
22. **Inoue, M., Shimizu, M., Ino, H. et al.:** Differentiation between patients with Takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circ. J.*, 2005, 69, s. 89-94.
23. **Ogura, R., Hiasa, Y., Takahashi, T. et al.:** Specific findings of the 12-lead ECG in patients with "Takotsubo" cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ. J.*, 2003, s. 67:687-690.
24. **Pirich, C., Leber, A., Knez, A. et al.:** Relation of coronary vasoreactivity and coronary calcification in asymptomatic subjects with a family history of premature artery disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, 31, s. 663-670.
25. **Nasir, K., Redberg, R. F., Rudoff, M. J. et al.:** Utility of stress testing and coronary calcification measurement for detection of coronary artery disease in woman. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, s. 1610-1620.
26. **Fleg, J. L., Kennedy, H. L.:** Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. *Am. J. Cardiol.*, 1992, 70, s. 748-751.
27. **Von Arnim, T.:** Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28, s. 20-24.
28. **Rogers, W. J., Bourassa, M. G., Andrews, T. C. et al. and ACIP Investigators:** Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy revascularization. The ACIP investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26, s. 594-605.
29. **Dargie, H. J., Ford, I., Fox, K. M.:** Total Ischemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET study group. *Eur. Heart J.*, 1996, 17, s. 104-112.
30. **Borzak, S., Fenton, T., Glasser, S. P. et al.:** Discordance between effects of anti-ischemic therapy on ambulatory ischemia, exercise performance and anginal symptoms in patients with stable angina pectoris. The Angina and Silent

- Ischemia Study Group (ASIS). J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 21, s. 1605-1611.
31. **Thaulow, E., Erikssen, J., Sandvik, L. et al.:** Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study). Am. J. Cardiol., 1993, 72, s. 629-633.
 32. **Gianrossi, R., Detrano, R., Mulvihill, D. et al.:** Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation, 1989, 80, s. 87-98.
 33. **Gangasani, S. R., Frumin, H., Safian, R. D. et al.:** Recurrent ventricular fibrillation in a marathon runner during exercise testing. Chest, 2000, 118, s. 249-252.
 34. **Rochmis, R., Blackburn, H.:** Exercise tests: a survey of procedures, safety, and litigation experience in approximately 170 000 tests. JAMA, 1971, 217, s. 1061-1066.
 35. **Bayes de Luna, A., Coumel, P., Leclercq, J. F.:** Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am. Heart J., 1989, 117, s. 151-159.
 36. **Rechavia, E., Sagie, A., Kusniec, J. et al.:** Repetitive ventricular fibrillation preceded by both ST segment depression and elevation during acute myocardial ischemia. Chest, 1988, 93, s. 1296-1298.
 37. **Sharma, B., Asinger, R., Francis, G. S. et al.:** Demonstration of exercise-induced painless myocardial ischemia in survivors of out-of hospital ventricular fibrillation. Am. J. Cardiol., 1987, 59, s. 740-745.
 38. **Pool, J., Kunst, K., van Wermeskerken, J. L.:** Two monitored cases of sudden death outside hospital. Br. Heart J., 1978, 40, s. 627-629.
 39. **Gradman, A. H., Bell, P. A., DeBusk, R. F.:** Sudden death during ambulatory monitoring. Clinical and electrocardiographic correlations. Report of a case. Circulation, 1977, 55, s. 210-211.
 40. **Shu, J., Zhu, T., Yang, L. et al.:** ST-segment elevation in the early repolarization syndrome. Idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. J. Electrocardiol., 2005, 38 (Suppl. 4), s. 26-32.
 41. **Kerin, N. Z., Rubenfire, M., Naini, M. et al.:** Prinzmetal's variant angina: electrocardiographic and angiographic correlations. J. Electrocardiol., 1982, 15, s. 365-380.
 42. **Karch, S. B.:** Coronary artery spasm induced by intravenous epinephrine overdose. Am. J. Emerg. Med., 1989, 7, s. 485-488.
 43. **Davis, C. O., Wax, P. M.:** Prehospital epinephrine overdose in a child resulting in ventricular dysrhythmias and myocardial ischemia. Pediatr. Emerg. Care, 1999, 15, s. 116-118.
 44. **Arfi, A. M., Kouatli, A., Al-Ata, J. et al.:** Acute myocardial ischemia following accidental intravenous administration of epinephrine in high concentration. Indian. Heart J., 2005, 57, s. 261-264.
 45. **Budhwani, N., Bonaparte, K. L., Cuyjet, A. B. et al.:** Severe reversible left ventricular systolic and diastolic dysfunction due to accidental iatrogenic epinephrine overdose. Rev. Cardiovasc. Med., 2004, 5, s. 130-133.
 46. **Mrvos, R., Anderson, B. D., Krenzelok, E. P.:** Accidental injection of epinephrine from autoinjector: invasive treatment not always required. South. Med. J., 2002, 95, s. 318-320.
 47. **Daidsen, J. R., Lambrechtsen, J., Egstrup, K.:** ST elevation myocardial infarction after therapeutic injection of adrenaline. Ugeskr. Læger, 2006, 168, s. 1137-1138.
 48. **Gussak, I., Bjerregaard, P., Egan, T. M. et al.:** ECG phenomenon called the J wave: history, pathophysiology, and clinical significance. J. Electrocardiol., 1995, 28, s. 49-58.
 49. **Maruyama, M., Atarashi, H., Ino, T. et al.:** Osborn waves associated with ventricular fibrillation in a patient with vasospastic angina. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 2002, 13, s. 486-489.
 50. **Brugada, P., Brugada, J.:** Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J. Am. Coll. Cardiol., 1992, 20, s. 1391-1396.
 51. **Wilson, F. N., Finch, R.:** The effect of drinking iced-water upon the form of the T deflection of the electrocardiogram. Heart, 1923, 10, s. 275-278

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomýjeli citovat domácí autory.
 Uvádění citací českých autorů je nejen v zájmu publikujících, ale v zájmu celé naší lékařské veřejnosti.
 Děkujeme za porozumění a spolupráci.

Redakční rada Časopisu lékařů českých

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Trombofilie v těhotenství – fyziologie a patofyziologie hemokoagulačních změn v normální graviditě a při některých patologických těhotenských stavech

Sudrová M., Kvasnička J., Linhartová P., Mazoch J.

Trombotické centrum a Centrální hematologické laboratoře 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Tromboembolické příhody patří mezi nejobávanější komplikace v porodnictví, které svým náhlým vznikem a dosud převážně nedostačující terapií jsou stále na prvních místech v dlouholeté statistice mateřské úmrtnosti. V graviditě se často manifestují také dědičné a získané trombofilie. Přítomnost trombofilie několikanásobně zvyšuje riziko tromboembolické nemoci, ale podle některých studií se u žen s hyperkoagulačním stavem setkáváme ve větší míře i s časnými opakovanými potraty, odumřením plodu in utero, růstovou retardací plodu a pozdními těhotenskými komplikacemi (preeklampsie, abrupce placenty).

Klíčová slova: těhotenství, hemostáza, trombóza, trombofilie, preeklampsie.

SUMMARY

Sudrová M., Kvasnička J., Linhartová P., Mazoch J.: Thromboembolism in Pregnancy – Physiology and Pathophysiology of Hemocoagulation Changes During Normal and Pathological Gravidity

Venous thromboembolism belongs to most feared complications in pregnancy. It is the leading cause of illness and even death during pregnancy and puerperium. Thrombophilias - acquired or inherited, manifest often during pregnancy and puerperium. These risk states could endanger normal pregnancy by increasing the probability of the first or recurrent thromboembolic incident and adverse obstetric events (pregnancy loss, pre-eclampsia, intrauterine growth restriction, placental abruption).

Key words: pregnancy, haemostasis, thrombosis, thrombophilia, pre-eclampsia.

Su.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 853–857.

Tromboembolická nemoc (TEN) je jedna z hlavních příčin mateřské mortality a morbidit v rozvinutém světě. Mnohým úmrtím se dá předejít identifikací rizik TEN a optimální profylaxí. Přesná incidence TEN, vzhledem k variabilitě použitých diagnostických kritérií není známa. Ale předpokládá se, že incidence hluboké žilní trombózy (HŽT) v těhotenství je asi 0,615/1000 (u žen <35 let) a 1,216/1000 (u žen >35 let) a postpartálně 0,304/1000 (u žen <35 let) a 0,72/1000 (u žen >35 let) (1–4). Největší riziko trombózy je v puerperiu (traumatický porod, imobilita atd.) (1, 2). Asi 79 % všech tromboembolických příhod v graviditě tvoří hluboká žilní trombóza a asi 21 % plicní embolie. Z toho 50 % příhod vzniká už v graviditě a 50 % postpartálně v šestinedělí. Důležité je i to, že až u 16 % neléčených HŽT dochází v těhotenství k plicní embolii, která je zatížena vysokou mortalitou. Výskyt plicní embolie je tedy u gravidních žen s HŽT mnohem vyšší než u netěhotných žen (2–3 %) (3, 5). Na rozvoji TEN v graviditě se podílí jednak fyziologické koagulační, hemodynamické a hormonální změny a také další rizikové faktory:

dědičná nebo získaná trombofilie, TEN v osobní anamnéze, chirurgický porod, věk nad 35 let, obezita a mnohé další (6).

FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY HEMOSTÁZY V TĚHOTENSTVÍ

Koagulační faktory

Fyziologické těhotenství je asociováno s patrnými laboratorními změnami ve všech součástech hemostázy, zahrnující vzestup koncentrace většiny koagulačních faktorů, pokles koncentrace některých inhibitorů koagulace a ztlumení fibrinolytické aktivity, což vede k hyperkoagulačnímu stavu. I když tyto změny, které jsou způsobeny hormonálními změnami, chrání těhotnou ženu před závažným krvácením při porodu, jsou zároveň jednou z příčin zvýšené incidence tromboembolické nemoci v graviditě a v šestinedělí.

Přirozený proces hemostázy je dynamické a choulostivé ekvilibrium mezi koagulačním a fibrinolytickým systémem.

Faktor XIII (fibrin stabilizující faktor) stoupá v časném stadiu těhotenství, ve druhém trimestru začíná klesat a na běžnou koncentraci se dostává ve třetím trimestru (7). Koncentrace faktorů XII, X a IX stoupají v průběhu celé gravidity (8, 9). V kontrastu k tomu, faktor XI v průběhu těhotenství klesá. Tato změna byla dávana do souvislosti s vyšší spotřebou faktoru XI (10). Ačkoliv je aktivace faktoru XI jedním z klíčových kroků v generaci trombinu, jsou jeho koncentrace v graviditě nižší jako protipól stoupající aktivity ostatních koagulačních faktorů (8–10). Hladina a koagulační aktivita faktoru FVIII a koncentrace von Willebrandova faktoru (vWF), který slouží jako nosič faktoru FVIII a hraje roli v adhezi destiček, stoupají progresivně v průběhu těhotenství až na 200–300 % (11). Faktor VII také postupně stoupá během gravidity až na 300 % své aktivity. Vzestup koncentrace FV v časném těhotenství je následován poklesem a stabilizací, přesto koagulační aktivita postupně v průběhu těhotenství stoupá (11). Studie změn koncentrace protrombinu (FII) poskytují nejednoznačné závěry, pravděpodobně se koncentrace nemění. Fibrinogen stejnoměrně postupně stoupá až k trojnásobným hodnotám ve třetím trimestru (12). Koagulační kaskáda je iniciována tkáňovým faktorem (TF), který vytváří proteolyticky aktivní komplex s faktorem VII. TF je transmembránový glykoprotein, který je exprimován na mimo-cévních buňkách a v menší míře také na monocytech a endoteliálních buňkách (exprese TF je mimo jiné indukována prozánětlivými cytokiny, endotoxinem, C-reaktivním proteinem, homocysteinem). Některé protizánětlivé cytokiny – např. interleukin-10 (IL-10) expresi TF inhibují. Koncentrace rozpustného TF se v průběhu gravidity nemění, ale exprese TF na monocytech je nižší než u netěhotných. Hodnoty klesají ve druhém trimestru a navracejí se do normálu 3 dny po porodu. TF je iniciátor koagulace *in vivo*, jeho nižší exprese a aktivita na cirkulujících monocytech může hrát důležitou protektivní roli. Protizánětlivý cytokin IL-10 inhibuje monocytární expresi TF (7, 13). Koncentrace IL-10 v průběhu normální gravidity stoupají, a hrají tak důležitou roli v nízké expresi TF na monocytech. Naopak nízké koncentrace IL-10 jsou asociovány s těhotenskými patologiemi, jako například častějšími aborty, preklampsii a pravděpodobně je nízká exprese IL-10 asociovaná i s častějším výskytem trombozy v těhotenství (13). Expresi TF na monocytech *in vitro* indukuje také homocystein (14). Plazmatický homocystein je nižší v těhotenství, s nejnižšími hodnotami ve 2. a 3. trimestru. Dva až tři dny po porodu má opět koncentrace jako před graviditou. Homocystein klesá téměř symetricky s monocytárním TF. Je možné, že snížení homocysteinu hraje roli v poklesu exprese monocytárního tkáňového faktoru (7).

Inhibitory koagulace

Inhibitory koagulace zajišťují, že generace trombinu zůstane lokalizovaná a limitovaná. Změny koagulačních faktorů v těhotenství jsou doprovázeny i průběžnými změnami inhibitorů hemostázy. Antitrombin (AT), heparin kofaktor II, alfa-1 antitrypsin (A1AT) a inhibitor cesty tkáňového faktoru (TFPI) jsou serinové proteázy, jež inhibují koagulační kaskádu, trombin, Xa, TF:VIIa. Koncentrace AT je stabilní, koncentrace heparinového kofaktoru II a alfa-1 antitrypsinu stoupají (15). Je málo známé o TFPI v graviditě, ale zjistila se nižší koncentrace v průběhu porodu než u netěhotných

kontrol (7). Protein C (PC), trombomodulin (TM), protein S (PS), C4b binding protein a APC inhibitor jsou komponenty systému proteinu C. Aktivace systému nastává v okamžiku vazby trombinu na trombomodulin a rapidně snižuje vazbu faktoru VIIIa a Va na fosfolipidové povrchy. Tato degradace se 10× až 20× násobí při kombinaci PC a jeho kofaktoru PS. Koncentrace TM stoupají v průběhu těhotenství a koncentrace proteinu S postupně klesá až na 30–50 % aktivity (11). Koncentrace proteinu C jsou konstantní, nicméně získaná APC rezistence se v graviditě zvyšuje o 50 %. Vzestup APC rezistence koreluje se vzestupem F VIII a poklesem proteinu S (11). Všeobecně je těhotenství asociováno s poklesem inhibitorů koagulace, ačkoliv jsou také prokázány obousměrné změny v koncentraci i aktivitě inhibitorů koagulace a je zřejmé, že tyto změny se významnou měrou podílejí na křehké rovnováze koagulace a fibrinolýzy v graviditě. Annexiny patří do skupiny proteinů vázajících negativně nabitých fosfolipidy. Mají antikoagulační aktivitu *in vitro* a výrazně prodlužují fosfolipid-dependentní koagulační reakce (16). Antikoagulační efekt spočívá ve vytěsnění koagulačních proteinů z fosfolipidového povrchu buněk. V graviditě je výrazně zvýšená plazmatická koncentrace annexinu IV a dále výrazně stoupá po porodu. Annexin IV je exprimován na bazálním a annexin V na apikálním povrchu buněk syncytiotrofoblastu. Annexin IV, který se po porodu vyplaví do oběhu matky, může hrát roli v prevenci disseminované intravaskulární koagulace (DIC) a annexin V se podílí na prevenci trombotických komplikací v placentě (16). Nízká exprese annexinů na placentárním trofoblastu u preeklampsie a antifosfolipidového syndromu souvisí s četným výskytem tromboembolických příhod a placentárních infarktů u těchto stavů (16). Jako markery aktivace koagulace by bylo možno uvést protrombinové fragmenty F 1+2, které jsou odštěpeny od protrombinu při jeho aktivaci faktorem Xa a během gravidity progresivně stoupají (17) a trombin-antitrombinové komplexy.

Fibrinolýza

Fibrinolýza je složitý regulační systém, který zabezpečuje rozklad fibrinové sítě. Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) mění plazminogen na plazmin a ten štěpí fibrin a fibrinogen. Alfa-2 antiplazmin, inhibitor plazminu a inhibitor aktivátoru plazminogenu typ 1 a nově i 2 (PAI-1, PAI-2) kontrolují degradaci fibrinu plazminem. PAI-1 (produkovaný endotelem) stoupá až v posledním trimestru zejména až těsně před porodem, ale vzestup PAI-2 (produkovaný převážně placentou) je detekovatelný již od 8. týdne těhotenství a stoupá až do 33. týdne (17, 18). Paradoxně jsou koncentrace PAI-2 nižší u preeklampsie, pravděpodobně z důvodu placentární insuficience (18). Koncentrace tPA je v počátku těhotenství stejná jako u netěhotných, ale objevuje se postupná tendence k vzestupu v průběhu gravidity (19). Tyto změny vedou k vzestupu D-dimerů a fibrin degradačních produktů (17, 18).

Trombocyty

Mírná trombocytopenie v těhotenství je poměrně častým nálezem. Podle Bremmeho et al. (20) je počet destiček ve 24. týdnu těhotenství signifikantně nižší než ve 12. týdnu. Vzestup středního objemu trombocytů (MPV) nasvědčuje kompenzovanému stavu progresivní destrukce destiček

v průběhu III. trimestru. Většina výzkumníků souhlasí s faktem, že nízký stupeň chronické intravaskulární koagulace v rámci uteroplacentární cirkulace je část fyziologické odpovědi organismu na těhotenství (21). Navíc je zde důkaz o aktivaci destiček *in vivo* v pozdním těhotenství – dokumentován vyšší koncentrací tromboglobulinu v II. a III. trimestru oproti I. trimestru a netěhotným kontrolám (22). Jiné agregační agens, tromboxan A₂ (TXA₂), jenž je potentní vazokonstriktor, stoupne již v časně graviditě a zůstává zvýšený (9). Ovšem trombocytopenie a nadměrná aktivace destiček v těhotenství může být projevem závažného onemocnění (preeklampsie, HELLP syndrom a dalších, vznikajících i mimo graviditu jako idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura, heparinem indukovaná trombocytopenie), které je třeba spolehlivě vyloučit, zvláště pokud je pokles prudký. Snížený počet destiček se pozoruje zvláště v době porodu a 24 hodin po něm, ale během několika dnů po porodu se vrací k normálu, pokud ovšem pokles není způsoben patologickou příčinou.

Endotel

K aktivaci endotelu dochází při působení cytokinů (interleukinů 1b a 6), uvolňuje se TF a dále následuje exprese tzv. adhezivních molekul – selektinů a integrinů a poté dochází k zachycení leukocytů, aktivaci trombocytů a rozvoji zánětlivé a koagulační reakce. V těhotenství je koagulační ekvilibrium velmi křehké a rozvoj neinhibované koagulační reakce (např. DIC, trombóza) relativně snadný, proto je endotel těhotných žen před aktivací zánětlivými cytokiny chráněn. Je to mimo jiné způsobeno i postupným zvýšením hladiny těhotenských estrogenů, které v endotelu potlačují syntézu adhezivních molekul typu E-selektinu, P-selektinu a ICAM-1 (19).

HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY

Gravidní ženy mají zvýšený celkový plazmatický volum i srdeční výdej. Vlivem progesteronu dochází k relaxaci hladké svaloviny, tedy i svaloviny cévní stěny, snižuje se žilní návrat z dolních končetin, těhotná děloha působí jako mechanická překážka. Asi 90 % HŽT v graviditě vzniká na levé dolní končetině, protože se útlakem dělohy zdůrazní komprese levé v. iliaca ilickou arterií (4).

AKTIVACE HEMOSTÁZY U PREEKLAMPSIE

Preeklampsie je multisystémové onemocnění, vyskytující se u 5–13 % gravidních žen, zejména prvorodiček. Projevu je se triádou příznaků – hypertenze (mírná 135/85 – 160/110, těžká >160/110 torrů) po 20. týdnu těhotenství u dříve normotenzních žen, proteinurie (mírná < 3 g/24 hod., těžká > 3 g/24 h.) a otoky. Postihuje převážně uteroplacentární perfuzi, mateřské renální, cerebrální, jaterní cévy a hemokoagulační funkce. Organová perfuze je snížena převážně v důsledku vazokonstrikce, intravaskulární koagulace a sníženého krevního volumu. Onemocnění je způsobeno poruchou placenty, jediný známý způsob úplné léčby je porod placenty. Ačkoliv klinická manifestace preeklampsie většinou není

patrná před III. trimestrem, patogeneticky je velmi důležitá již placentace (23, 24). U těhotných, u kterých se vyvine preeklampsie, trofoblastická invaze nepřesáhne deciduální partii spirálních arterií. Ve spirálních arteriích nedojde k přeměně, která je důležitá pro dostatečné zásobení plodu. Fyziologicky při trofoblastické invazi ztrácejí spirální arterie muskulární vrstvu a stávají se pasivní složkou, kde je průtok krve až 10x větší. Další příčinou nízkého placentárního průtoku je vaskulopatie děložních cév (23, 24). Tato porucha je způsobena alterací endotelových buněk, fibrinoidní nekrózou cév, infiltrací jejich stěn lipofágy a perivaskulární infiltrací mononukleárními buňkami. Snížení placentární perfuze vede k intrauterinní růstové retardaci plodu. Postižené ženy vykazují vyšší vazokonstrikční odpověď na angiotenzin II, stoupá koncentrace vazokonstriktoru TXA₂ a endotelinu (25) a v umbilikalních cévách byla prokázána nižší syntéza vazodilatátorů (PGI₂, NO) (25). Dalším důkazem poškození endotelu jsou zvýšené koncentrace endoteliálního fibronectinu, vWF a PAI-1. Důležité je, že koncentrace vWF a fibronectinu jsou zvýšené dříve, než dojde ke klinické manifestaci onemocnění (26, 27). Proliferaci fibroblastů, endotelií a buněk hladké svaloviny potencuje destičkový růstový faktor (PDGF) uvolněný z destiček a poškozeného endotelu (28) a abnormality v peroxidaci lipidů (29). Aktivuje se koagulační kaskáda, je zvýšená koagulační aktivita F VIII, zvýšená koncentrace trombin-antitrombinového komplexu, fibrinopeptidu A a D-dimerů (25). Poškození endotelu je klinicky zřejmé v glomerulárním kapilárním řečišti (glomerulární kapilární endotelióza, tzn. edém a zmožnění endotelových buněk, které vyplňují kapilární lumen), přičemž dochází k proteinurii nezávislé na poloze těhotné.

U gravidních s preeklampií pozorujeme většinou pokles trombocytů a růst MPV, ke kterému dochází často již před klinickou manifestací onemocnění. Výrazná trombocytopenie je nepříznivým prognostickým znamením progresu preeklampsie. Podrobným vyšetřením zjistíme zvýšenou expresi markerů aktivace destiček. Expresie receptorů CD61 (fibrinogen receptor), CD42a, b (von Willebrandův faktor receptor, trombinový receptor), CD62P (P-selectin), CD63 (glycoprotein 53), a PAC-1 binding (activated fibrinogen receptor) a CD 41 (glycoprotein (GP) IIb/III receptor) je zvýšená (30). Hypertenze a hemodynamické změny, endoteliální dysfunkce, aktivace trombocytů a koagulace a aktivace neutrofilů vede k vazokonstrikci a poruchám mateřské cirkulace a nedostatečnému zásobení plodu s vysokým rizikem IUGR.

TROMBOFILIE V TĚHOTENSTVÍ

Přibližně 50 % TE příhod v graviditě je asociováno s dědičnou, nebo získanou trombofilií (mutace FV-Leiden, mutace F II G20210A, deficit proteinu S, deficit proteinu C, deficit AT, antifosfolipidový syndrom) (3, 4). Bylo publikováno mnoho studií, které zkoumaly asociaci mezi dědičnou trombofilií a tromboembolickou příhodou v graviditě nebo šestinedělí. Autoři prokázali vzrůstající riziko TEN v graviditě a v šestinedělí u žen s dědičnou trombofilií (31–34). V retrospektivních studiích, ve kterých byly vyšetřovány pacientky, které prodělaly TEN v souvislosti s graviditou, bylo zjištěno, že přibližně 30 % z nich má dědičnou trombofilií. Ženy, které již žilní trombózu nebo plicní embolii

prodělaly, mají větší riziko opakování. Mnohé studie prokázaly souvislost mezi opakovanými aborty, preeklampsii, IUGR a trombofilií (35–38). Je doporučeno vyšetřit trombofilní markery u všech gravidních žen, které již jednou nebo opakovaně prodělaly HŽT, nebo plicní embolii, mají v anamnéze opakovaný potrat, intrauterinní úmrtí plodu nebo preeklampsii, a podle rizika dále řídit profylaxi a prevenci TEN (4). Při určování rizika TEN v graviditě se hodnotí anamnestická data a laboratorní nálezy. Prevence a léčba tromboembolické nemoci a těhotenských komplikací v těhotenství a šestinedělí se dále řídí například podle doporučení 7. ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (4).

ZÁVĚR

Fyziologické těhotenství je asociováno s patrnými laboratorními změnami ve všech součástech hemostázy, zahrnující vzestup koncentrace většiny koagulačních faktorů, pokles koncentrace některých inhibitorů koagulace a ztlumení fibrinolytické aktivity, což vede k hyperkoagulačnímu stavu. Přesto při fyziologické graviditě nedochází k tak výraznému zvýšení trombotických stavů, jak by se dalo očekávat. Vše je velmi dobře vyregulováno – zásadní roli zde hraje patrně placenta. Uvedenou rovnováhu však snadno poruší aktivace zánětlivé reakce s vyplavením zánětlivých cytokinů (IL-1). Vyšší koncentrace proteinů akutní fáze CRP a orosomukoidu (indukovány IL-1) např. u gestóz a těhotenských patologií souvisí s rizikem potratu. Proteiny akutní fáze indukované cytokiny typu IL-1 jsou v graviditě aktivně potlačovány. Hemostatické ekvilibrium může být také snadno narušeno při antifosfolipidovém syndromu, dědičné trombofilii, nebo různými těhotenských patologiích.

Zkratky

AIAT	– alfa-1 antitrypsin
APC rezistence	– rezistence na aktivovaný proteinu C
APTT	– aktivovaný parciální tromboplastinový čas
AT	– antitrombin
CI	– interval spolehlivosti (confidence interval)
DIC	– disseminovaná intravaskulární koagulace
HELLP syndrom	– hemolytic anemia, elevated liver enzymes, low platelet count syndrom
HŽT	– hluboká žilní trombóza
IL-1, 6, 10	– interleukin-1, 6, 10
IUGR	– intrauterinní růstová retardace plodu (intrauterine growth restriction)
LMWH	– nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
MPV	– střední objem trombocytů (mean platelet volume)
OR	– podíl šancí (odds ratio)
PAI-1, PAI-2	– inhibitor aktivátoru plazminogenu typ 1 a 2
PC	– protein C
PDGF	– destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor)
PS	– protein S
PE	– plicní embolie
7. ACCP	– American College of Chest Physicians, Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 (4)

TEN	– tromboembolická nemoc
TM	– trombomodulin
TF	– tkáňový faktor
TFPI	– inhibitor tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor)
tPA	– tkáňový aktivátor plazminogenu (tissue plasminogen activator)
TXA2	– tromboxan A2
vWF	– von Willebrandův faktor

LITERATURA

1. **Macklon, N. S., Greer, I. A.:** Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scot. Med. J.*, 1996, 41, s. 83-86.
2. **Rutherford, S., Montoro, M., McGhee, W., Strong, T.:** Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11 year review. *Am. Obstet. Gynecol.*, 1991, 164, (Suppl.) s. 286.
3. **Greer, I. A.:** Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. *Lancet*, 1999, 353, s. 1258-1265.
4. **Bates, S. M., Greer, I. A., Hirsh, J., Ginsberg, J. S.:** Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126 (Suppl. 3), s. 627S-644S.
5. **James, A. H., Jamison, M. G., Branazio, L. R., Myers, E. R.:** Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, 194, s. 1311-1315.
6. **McColl, M. D., Ramsay, J. D., Tait, R. C. et al.:** Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.*, 1997, 78, s. 1183-1188.
7. **Holmes, V. A., Wallace, J. M. W.:** Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem. S. Tr.*, 2005, 33, s. 428-432.
8. **Condie, R. G.:** A serial study of coagulations factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 83, s. 636-639.
9. **Franchini, M.:** Haemostasis and pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 2006, 95, s. 401-413.
10. **Hellgren, M., Blombäck, M.:** Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium I: Normal condition. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1981, 12, s. 141-154.
11. **Clark, P., Brennand, J., Conkie, J. A. et al.:** Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79, s. 1166-1170.
12. **Kvasnička, J., Marek, J., Živný, J. et al.:** Changes in levels of cell adhesion molecules, acute phase proteins, lipids and hemostasis in relation to levels of endogenous estrogens during pregnancy and after ovariectomy. *Ces. Gynekol.*, 1997, 62, s. 332-337.
13. **Wu, M. Y., Chen, H. F., Chen, S. U. et al.:** Increase in the production of interleukin-10 early after implantation is related to the success of pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2001, 46, s. 386-392.
14. **Khajuria, A., Houston, D. S.:** Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood*, 2000, 96, s. 966-972.
15. **Massouh, M., Jatoi, A., Gordon, E. M., Ratnoff, O. D.:** Heparin cofactor II activity in plasma during pregnancy and oral contraceptive use. *J. Lab. Clin. Med.*, 1989, 114, s. 697-699.

16. **Masuda, J., Takayama, E., Satoh, A. et al.:** Levels of annexin IV a V in the plasma of pregnant and postpartum women. *Thromb. Haemost.*, 2004, 91, s. 1129-1136.
17. **Bellart, J., Gilbert, R., Fontcuberta, J. et al.:** Fibrinolysis changes in normal pregnancy. *J. Perinat. Med.*, 1997, 25, s. 368-372.
18. **Kemball-Cook, G., Tuddenham, E. G. D, Mc Vey, J. H.:** Normal haemostasis. In: Hoffbrand, A. V., Catovsky, D., Tuddenham, E. G. D.: *Postgraduate Hematology*, sv. 5. Oxford, Blackwell Publishing, 2004, s. 783-808.
19. **Kvasnička, J., Bendl, J., Živný, J. et al.:** Changes in hemostasis and fibrinolysis in gestational diabetes. *Čas. Lék. čes.*, 1996, 135, s. 106-110.
20. **Bremme, K. et al.:** Enhanced trombin generation and fibrinolytic activity in the normal pregnancy and the puerperium. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 80, s. 132-137.
21. **Fay, R. A. et al.:** Platelets in pregnancy – hyperdestruction in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1983, 61, s. 238-240.
22. **Douglas, J. T. et al.:** Plasma fibrinopeptide A and β -thromboglobulin in pre-eclampsia and pregnancy hypertension. *Thromb. Haemost.*, 1982, 47, s. 54-55.
23. **Ganzevoort, W., Rep, A., Bonsel, G. J. et al.:** Plasma volume and blood pressure regulation in hypertensive pregnancy. *J. Hypertens.*, 2004, 22, s. 1235-1242.
24. **Brown, M. A.:** The physiology of pre-eclampsia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1995, 22, s. 781-791.
25. **Lyll, F., Greer, I. A.:** The vascular endothelium in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Rev. Reprod.*, 1996, 1, s. 107-116.
26. **Lockwood, C. J., Peters, J. H.:** Increased plasma levels of EDI⁺ cellular fibronectin precede the clinical signs of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 162, s. 358-362.
27. **Friedman, S. A., Schiff, E., Emeris, J. J. et al.:** Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995, 172, s. 202-203.
28. **Roberts, J. M., Edep, M. E., Goldfein, A., Tailor, R. N.:** Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells *in vitro*: Morphologic and biochemical evidence. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992, 27, s. 101-108.
29. **Poranen, A. K., Ekblad, U., Uotila, P., Ahotupa, M.:** Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*, 1996, 17, s. 401-405.
30. **Tomer, A.:** Platelet activation as a marker for *in vivo* prothrombotic activity: detection by flow cytometry. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2004, 18, s. 172-177.
31. **Gerhart, A. et al.:** Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerpium. *N. Eng. J. Med.*, 2000, 342, s. 374-380.
32. **Hague, W. M., Dekker, M.:** Risk factors for thrombosis in pregnancy. *Best. Prac. Rest. Clin. Haematol.*, 2003, 16, s. 197-210.
33. **Villareal, C. et al.:** Congenital thrombophilia associated associated to obstetric complications. *J. Thromb. Thrombolys.*, 2002, 14, s. 163-169.
34. **Regan, L., Rai, R.:** Thrombophilia and pregnancy loss. *J. Reprod. Immunol.*, 2002, 55, s. 163-180.
35. **Kupferminc, M. J., Eldor, A., Steinman, N. et al.:** Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, s. 9-13. Erratum in: *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 384.
36. **Younis, J. S., Brenner, B., Ohel, G. et al.:** Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2000, 43, s. 31-35.
37. **Rey, E., Kahn, S. R., David, M., Shrier, I.:** Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 2003, 361, s. 901-908.
38. **Alfirevic, Z., Roberts, D., Martlew, V.:** How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2002, 101, s. 6-14.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00064165.

Nový pohled na patogenezi atopické dermatitidy

Atopická dermatitida (AD) je výsledkem silných interakcí genetických i environmentálních. Nápadné je její spojení s chromozómem 1q21. V tomto regionu jsou diferenciacní komplexy (EDC), sestávající z genů formujících základní komponenty epidermálního povrchu. Filaggrin (FLG) je jeden z nich. Mutace FLG/(R501X a 2282del4) jsou zřejmě

s AD spojeny a ovlivňují také astma doprovázející AD. Autoři podrobně sledovali rodinné zázemí atopických dětí, celkem 426 rodin s 990 dětmi jak postiženými, tak nepostiženými. Nebylo nalezeno signifikantní spojení s AD ($P=0,0001$), astma ($P=0,006$) a s atopií ($P=0,002$). FLG mutace byly u 26,7 % pacientů s AD, ale také u 14,4 % dětí bez AD. Bylo slabé spojení se závažností choroby a spojení s astmatem bylo nezávislé. Skóre LOD bylo 3,57. Asi jsou v lokusu ještě jiné vli-

vy než FLG mutace. Výsledky ukazují důležitost mutací FLG a souvislost s bariérou. Je nezbytné pátrat ještě po dalších genech.

Literatura:

Morar, N. et al.: Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007, 127, s. 1667-1672.

P. Barták

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Milníky kardiovaskulární terapie V. Diuretika

Jerie P.

SOUHRN

Thiazidová diuretika byla uvedena do praxe v roce 1959 a zaujala první místo v léčbě srdeční insuficience a hypertenze. Základní mechanismus účinku thiazidových diuretik spočívá v blokádě reabsorpce natria v horním segmentu distálního tubulu. Dochází ke zvýšení diurézy redukcí intravaskulárního objemu, a tím ke snížení předtížení. Při vystupňované, silné diuréze může dojít ke kritickému poklesu minutového objemu, k hypovolémii, hypotenzii a k synkopám. Dehydratace může být provázena těžkou poruchou vodně- minerální rovnováhy. Při podávání velkých dávek kličkových diuretik, která mají stejný mechanismus účinku lokalizovaný ve vzestupném raménku Henleovy kličky, dochází ke stejnému stavu. Navíc podávání saluretik aktivuje RAAS – proto je správné podávat diuretika v nejmenších účinných dávkách. Při neúčinnosti dosavadní terapie je třeba diuretikum vyměnit, nebo kombinovat s jiným preparátem; u saluretik přidání diuretik šetřících kalium nebo zařazení přestávky a podání preparátu, který vyrovná metabolickou poruchu – např. při neúčinnosti furosemidu se spironolaktonem podání acetazolamidu. Při dlouhodobém podávání saluretik je častá hypokalémie a hyponatrémie, při jejich kombinaci s ACE-inhibitory a spiroolaktonem dochází častěji než dříve k hyperkalémii. Při dlouhodobé léčbě dochází k reaktivní reabsorpci natria a diuretický efekt se ztrácí. Aby se předešlo této „rezistenci na diuretika“, je nutná restrikce soli, snížení tělesné námahy a je třeba zcela vyloučit užívání NSAID, zejména pyrazolonových derivátů, které silně retinují natrium a přispívají k retenci vody. Vedle přehledu současně užívaných diuretik je v článku též podán přehled distribuce tělesné vody a poměru intra- a extracelulární tekutiny ve vztahu ke změnám vodně-minerálního metabolismu.

Klíčová slova: diuretika, acetazolamid, spironolakton, triamteren, intermitentní diuretická léčba, tělesné tekutiny.

SUMMARY

Jerie P.: Milestones of Cardiovascular Therapy. V. Diuretics

After their introduction in 1959, thiazide diuretics have become the cornerstone in the management of heart failure and hypertension. They prevent sodium reabsorption in the upper segment of the distal tubule, increase the diuresis and, by diminishing the intravascular volume, they reduce the preload. With vigorous diuresis, cardiac output may drop under the critical level, and hypovolaemia, hypotension, syncopes and dehydration with severe water-mineral disturbance may occur. A similar disorder takes place after aggressive administration of loop diuretics which act by the same mechanism at the ascending limb of the loop of Henle. Moreover, any chronic treatment with saluretics triggers the contraregulatory activation of RAAS. Thus, the dosing should be cautiously titrated, and with diminishing efficacy the diuretic is to be replaced by another one, or a second drug is to be added. With any potent diuretic agent, electrolyte depletion may occur; therefore, minimal active doses should be applied, potassium-sparing diuretics added or a pause should be inserted after/before furosemide with spiroactone. Hyponatraemia and hypokalaemia are common, and in combined treatment with ACE-inhibitors and spiroactone, hyperkalaemia is frequent. With long-term treatment, a rebound period of sodium reabsorption follows, and the diuretic effect is reduced or lost. To overcome this „diuretic resistance“, the dietary sodium is to be restricted, physical effort avoided and salt retaining drugs (NSAIDs and similar) eliminated. In the article, a short review of basic physiology concerning the water-electrolyte balance and the distribution of body-water is summarized.

Key words: diuretics, acetazolamide, spironolactone, triamterene, intermittent diuretic treatment, body-water.

Je

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 858–861.

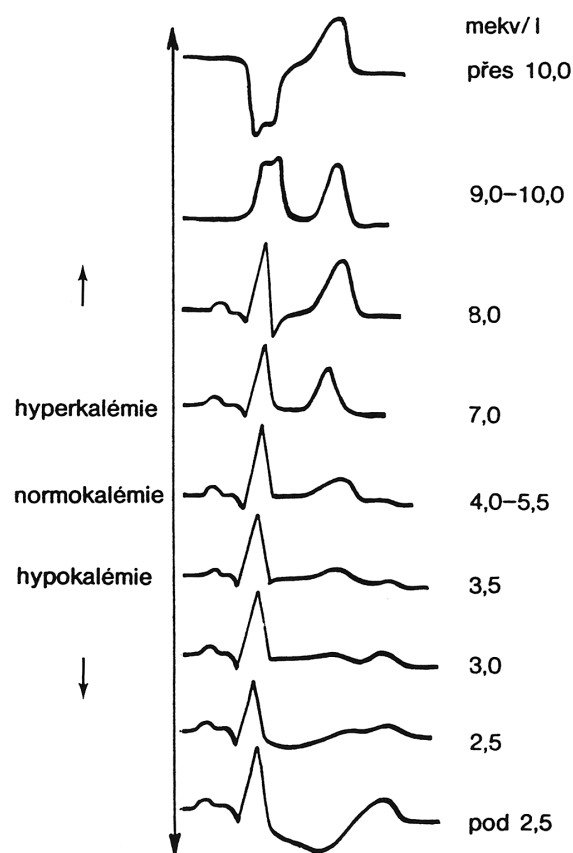
Uvedení thiazidových diuretik do léčebné praxe (1959) představuje kvalitativní změnu v léčbě srdeční slabosti i průlom v léčbě hypertenze (1). Možnost perorální aplikace a známá farmakokinetika, umožňující racionální kombinace s již zavedenými léky, byla hlavním praktickým přínosem. V současné době jsou diuretika samozřejmou součástí léčby hypertenze (HT) i srdeční insuficience (SI); podávají se „paušálně“, většinou schematicky dle aktuálních směrnic. Zapomíná se často na reálná rizika spojená s jejich trvalým užíváním, a na druhé straně jsou přehlíženy možnosti, které skýtá jejich racionální kombinace s léky, zvyšujícími jejich účinek. Účelem tohoto textu není ani přehled jejich historie ani podrobný výčet farmakologických dat, nýbrž poukaz na základní aspekty jejich aplikace, opírající se o fyziologii vodně-minerálního metabolismu.

PŘEHLED DIURETIK A ZÁKLADNÍ LÉČEBNÉ ASPEKTY

Současně se diuretika třídí na thiazidová, kličková a diuretika šetřící draslík (2). Původní, starší třídění rozeznávalo pět hlavních skupin (3):

1. Látky, jejichž hlavním účinkem je zvýšení nabídky elektrolytů a vody tubulům. Patří sem srdeční glykosidy, především digitalis, dříve též scillaren i jiné digitaloidy, dále koloidy zvyšující plazmatický objem (albumin), diuretika osmotická, amonium chlorid a puriny, působící vazodilatačně.
2. Látky ovlivňující selektivně tubulární resorpční funkci: to jsou (respektive byly) pyrimidiny, triaziny a rtuťová diuretika.
3. Diuretika sulfonamidová: a) blokátory karboanhydrázy (acetazolamid), b) thiazidová diuretika – saluretické sulfonamidy.
4. Izindolinové deriváty (mají skupinu SO_2NH_2) – chlorthalidon.
5. Látky s antiodosteronovým účinkem a další kalium šetřící diuretika.

Tento přehled nemá jen historický význam. Léků s diuretickým účinkem, které nejsou dnes běžně užívány – kromě těch uvedených ve 2. skupině – lze využít k úpravě elektrolytového hospodářství u kardiaků, kteří na běžnou léčbu (většinou thiazidová diuretika) už nereagují, u nemocných s tzv. refrakterní srdeční slabostí. Jde většinou o „vyčerpání“ diuretického mechanismu, jak jsme to znali u rtuťových diuretik, k jejichž účinku je třeba chloridového jonu: při silném poklesu hladiny Cl a při alkalóze ztrácí účinnost. Ke zvýšení diurézy, zejména bylo-li třeba podat diuretikum častěji, jsme podávali chlorid amonný (Acidamon), nebo chlorid draselný (KCl). Též se osvědčilo podání látky s jiným mechanismem účinku: hypertonické glukózy, teobrominu (thesal) v nárazové dávce (2–3 g denně po dobu dvou až tří dnů). **Střídáním preparátů bylo možno zvládnout i těžké stavy SI s pokročilým městnáním.** Později, když byla thiazidová diuretika již zavedena, podávali jsme střídavě kalium šetřící léky, spirolakton a triamteren v nárazových dávkách střídavě s thiazidovými diuretiky. Tento způsob **intermitentní terapie** se osvědčil i v dlouhodobé léčbě těžké SI za předpokladu restriktce soli (2 g, maximálně 4 g NaCl denně) a dobře vedené kardiotonické léčby (3, 4).¹



Obr. 1. Vliv kalia na elektrokardiogram (vpravo hodnoty kalia v séru) (dle V. Víška, Kardiologie 1976)

Je-li diuretikum podáváno delší dobu zejména ve vysokých dávkách a je-li kombinováno s léky, které rovněž ovlivňují výměnu minerálních jontů (ACE-inhibitory, spirolakton), je nutno počítat se závažnými komplikacemi, zejména s poruchami rytmu. Paušálně prováděná vyšetření hladiny kalia v séru nemusí – resp. nemohou – obvykle poskytnout včasnou a spolehlivou informaci o závažnosti eventuální kaliové deplece, protože plazmatická koncentrace kalia reflektuje příliš pozdě nitrobuňkové změny. Na hrozící kaliovou depleci upozorní včas jedině elektrokardiogram (obr. 1).

Tělesné tekutiny – jejich anatomie a struktura

Podstatné zvýšení diurézy – ať náhlé nebo protrahované – stejně jako ztráta vody průjemem, zvýšeným pocením nebo zvracením, může přivodit kritickou změnu ve složení tělesných tekutin. Pro člověka, stejně jako pro všechny živé bytosti, je důležitý stálý objem a stálé složení tělesné tekutiny (5). Vodu přijímáme jednak pitím, dále vodou vázanou v potravinách a vodou metabolickou. Přelévání tělesné tekutiny v zažívacím traktu se děje slinami (1,5 l), žlučí (0,5 l), v žaludku (2,5 l) a ve střevech (3,5 l). Denně ztrácíme 800–1000 ml čisté vody perspirací (plícemi a kůží), 500 ml potem, 1500 ml močí a 100 ml stolicí. Tato čísla jsou závislá na zdravotním stavu a zevních podmínkách. Platí však za normálních okolností a je třeba je vzít v úva-

¹Důležitost dodržování správné životosprávy včetně diety se nyní znovu zdůrazňuje – viz citace 2. Konkrétní doporučení jsou vzácná. Seznam potravin (živin) s udáním obsahu kalia najde čtenář v literatuře citované pod čísly 3, 7, 9 a 13.

hu v rámci léčby a péče o pacienta a také sledujeme-li denní vodní bilanci.

U dospělého člověka o váze 70 kg činí objem celkové tělesné vody 42 litrů.

Z toho:

intracelulární tekutina (ICT) 28 litrů

extracelulární tekutina (ECT) 14 litrů, z čehož má

– tkáňový mok objem 10,5 litrů

– plazma 3,5 litru (objem celé krve je 6,5 až 7,0 l)

Při dlouhodobém podávání diuretik i akutním „nárazu“ jde o kontrolu minerální bilance, v podstatě hlavně o kalium. Tu je třeba pamatovat na poměr ICT a ECT – resp. hodnot v séru, protože kalium je elektrolyt intracelulární, natrium převažuje v ECT. Obsah těchto elektrolytů v sušině tkáně prosté tuku (STP) je na 100 g

– v kosterním svalstvu K 45 mekv, Na 2,4 mekv, Mg 13 mekv, kdežto

– v ECT je K 0,5 mekv, Na 11,3 mekv, Mg 0,5 mekv.

Koncentrace kalia v plazmě je tedy zhruba 90× nižší než v buňce. Normální hodnoty kalia v séru mohou být při kontrole kombinované léčby tedy zavádějící a hraniční či nadhraniční hodnoty jsou vždy alarmující. Může již jít o pokročilou depleci kalia.

MODERNÍ DIURETICKÁ LÉČBA

V současné době se užívá k léčbě hypertenze i akutního srdečního selhání a chronické srdeční slabosti saluretik a diuretik šetřících kalium. Směrnice pro léčbu SI doporučují furosemid, hydrochlorothiazid, chlorthalidon, indapamid a amilorid, resp. spironolakton. V tomto souhrnu o klinickém užití diuretik se přidržíme soustavného třídění moderních diuretik (6–11).

Diuretika sulfonylaminová

Thiazidová diuretika brání zpětné resorpci sodíku, draslíku a magnezia v distálním tubulu. Retinují kalcium a ureu, zvyšují glykémii. Chlorothiazid byl jako první uveden na trh v roce 1959 a krátce po něm následoval **hydrochlorothiazid**, který je dnes druhé nejužívanější diuretikum. Podává se v dávce 12,5 mg až 50 mg denně. Účinek nastupuje za půl až za 2 hodiny, dosahuje rychle maxima mezi 4. a 6. hodinou a doznívá do 10–12 hodin. Je obsažen v četných fixních kombinacích, ale racionální užití je ve volné kombinaci, eventuálně s aplikací polovičních dávek.

Metolazon (Zaroxolyn, Novartis) se podává v dávce 2,5 mg až 5 mg; nástup účinku je za 1 hodinu, maxima dosahuje po 2 hodinách a účinek trvá až 24 hodin. Antihypertenzní účinek se dostavuje obvykle po 3 dnech. Lze jej často s úspěchem nasadit u nemocných se SI při neúčinnosti hydrochlorothiazidu. Brání zpětné resorpci v proximálním tubulu a osvědčil se též při omezené renální funkci a rezistenci na furosemid, s nímž jej lze i kombinovat.

Clopamid (dříve Brinaldix, Sandoz) se nyní užívá jen ve fixní kombinaci s reserpinem zejména k léčbě mírné a středně těžké hypertenze u starých lidí (Brinerdin, Crystepin).

Indapamid je diuretikum s indolovým jádrem podávané v dávce 1,25 mg až 5 mg k léčbě hypertenze; má slabší diuretický účinek než hydrochlorothiazid, ale působí protražovaně po dobu 24 až 36 hodin.

Metipamid má stejné dávkování jako indapamid a má mírný vazodilatační efekt, ale četné vedlejší účinky. Podrobnější klinické zkušenosti zatím chybí.

Chlorthalidon (Hygroton Novartis, Urandil Léčiva, CZ) je saluretikum s dlouhou dobou účinku, v dávkách 25 mg až 50 mg vhodné k podání i obden eventuálně i jen 2× za týden. Je účinný už v dávce 12,5 mg, dobře se snáší, protože působí protražovaně, ale má značně vyjádřený kaliuretický účinek. Proto se užívá často kombinace s amiloridem (Amicloton), v malých dávkách s atenololem a reserpinem (Atedon, Tenoretic, Neocrystepin a Sandoretic), které se hodí hlavně pro léčbu hypertenze.

Acetazolamid (Diamox 500 mg, Diamox SR Wyeth 250 mg), jehož základní strukturou je sulfanilamid, je inhibitor karboanhydrázy. Po jeho podání stoupá diuréza: Pro nedostatek směnitelných H-jontů dochází ke zvýšenému vyplavování bikarbonátů a natria, tím k alkalizaci moči a metabolické acidóze. Ta omezí další uvolnění bikarbonátů i natria, a tím navozené zvýšení diurézy (self lifting effect). Diamox se proto podává jen dva, nejvýše tři dny s týdenními intervaly v denní dávce 500–750 mg. Osvědčil se jako součást intermitentní léčby především u pacientů s respirační insuficiencí. Podává se při symptomech počínající výškové nemoci. Jinak je dnes hlavní indikací glaukom (oftalmologové se diví, že pacienti více močí (4, 7, 13)).

Diuretika Henleovy klíčky – High-ceiling diuretics

Furosemid byl uveden na trh roku 1966 jako první klíčkové diuretikum (Lasix, Diurix, Furodrix), který lze aplikovat i parenterálně. Chemickou strukturou je podobný thiazidovým diuretikům; působí nejen v proximálním a distálním tubulu jako thiazidy, nýbrž i v Henleově klíčku. Pro svou vysokou účinnost se stal v roce 1976 nejčastěji předepisovaným diuretikem. Na trhu je v tabletách i kapslích od 20–50 mg a v ampulích 250 mg a 500 mg pro pacienty se sníženou glomerulární filtrací. Interakce a nežádoucí vedlejší účinky jsou stejné jako u ostatních saluretik, v závislosti na dávce ještě silněji vyjádřené, zejména hypokalémie, hyperurikémie a hypovolémie s hypotenzí (12). Při léčbě furosemidem se žilo podávání kalia (KCl), a to i když jsou podávány ACE-inhibitory a přidáván spironolakton. Při SI se tím potencuje riziko hyperkalémie. Vystupňováním diurézy a snížením tlaku dochází ke kolapsům, hypovolémii a dehydrataci. Racionální je podávání furosemidu tam, kde thiazidová diuretika už nepůsobí.

Torasemid (Torem, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 100 mg v injekci) je chemickými i farmakologickými vlastnostmi podobný furosemidu a podává se ve stejných indikacích.

Kyselina etakrynová (Uregyt 50 mg) je nesulfonylaminové diuretikum s podobnými vlastnostmi jako furosemid. Lze ji podávat při přecitlivělosti na sulfonylamin a nemocným s hyperurikemickým syndromem. Rizikem je oto- a nefrotoxická ve vysokých dávkách. Podle našich zkušeností je méně účinná než thiazidy a furosemid.

Piretanid (Arelis Aventis) tablety po 1 mg a **bumetanid** (Burimex Leo) jsou typická krátkodobě působící diuretika s vysokou účinností i při renálním selhání. Bumetanide Leo lze aplikovat injekčně (500 µg/ml)

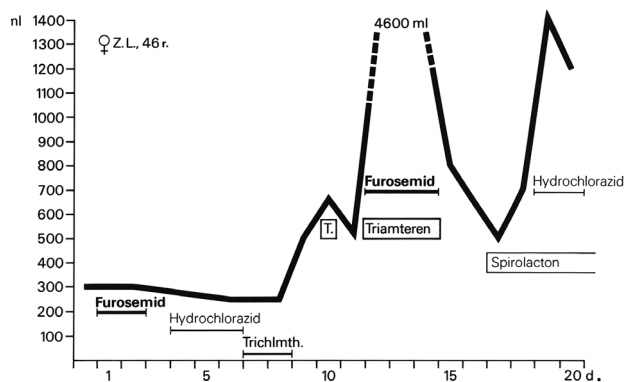
Diuretika šetřící kalium

Spironolakton (Aldacton, 1960) je kompetitivní inhibitor aldosteronu působící v distálním tubulu. Osvědčil se v kom-

binaci se saluretika u pokročilé SI v dávkách 50 mg – 400 mg (3, 9, 13). Byl „znovuobjeven“ po publikaci studie RALES a doporučuje se nyní v dávkách 25 mg a 50 mg u nemocných rezistentních na saluretika (2, 6).

Triamteren (Dyrenium, Dytac, 1961) je pteridinový derivát chemickou strukturou podobný kyselině listové. Má stejný účinek jako spironolakton, s nímž jej lze sukcesivně kombinovat (4) (obr. 2).

Amilorid (Amiclaran, 1969) chemicky pyrazinoylguanidin se podává v dávce 5 mg v kombinacích s hydrochlorothiazidem a chlorthalidonem: Moduretic, (Rheflin a Amicloton) jsou nejužívanější preparáty této skupiny, předepisované i hypertonikům.



Obr. 2. Diuréza u nemocné refrakterní na léčbu diuretiky po podání triamterenu a spironolaktonu (14)

DIURETIKA V PRAXI

Užívání diuretik se rychle vžilo po jejich zavedení, a v současné době se podávají většinou paušálně, schematicky podle směrnice, často však ze setrvačnosti. Vzhledem k tomu, že do terapie jak HT, tak SI byly zavedeny ACE-inhibitory a AT1-blokátory, přičemž zůstaly, nebo byly přidány beta-blokátory, případně aldakton, dochází častěji ke komplikacím, protože se zapomíná na potencovanou aktivaci RAAS, zejména na vzestup aldosteronu. Nemyslí se ani na běžná rizika saluretik, tj. poruchy vodně-minerálního, uhlovodanového, tukového metabolismu a hyperurikémii, v konečných důsledcích tedy hypo- a hyperkalémii, dehydrataci, hypovolémii a při kombinacích hypotenzí a synkopy, progresi diabetu a aktivaci dny. To vše vyžaduje přidání dalších léků. Zásadou léčby je podávat co nejmenší dávky k dosažení žádoucího účinku (9). O možnostech a způsobu této léčby je dostatek informací. Málo diskutovanou otázkou je snížení či ztráta diuretického účinku (2, 4). Nejčastější příčinou je nadměrný přísun soli („normální solení + minerálky a konzervy“) a analgetika skupiny NSAID často užívaná bez vědomí lékaře. Těž vyčerpání účinnosti aktivací kontraregulačních mechanismů výše zmíněných. Účinné řešení spočívá ve vysazení diuretika, úplného vyloučení soli na dva až tři dny a aplikaci hypertonické glukózy, manitolu, které působí osmoticky, nebo teofylinu či jiného xantínového preparátu (vazodilatace). Podle klinického stavu a laboratoře eventuálně KCl nebo aldakton, případně acetazolamid a poté jiné saluretikum, např. metolazon a furosemid. Toto střídání preparátů – **intermitentní diuretická terapie** – se nám osvědčilo v nejtěžších případech SI (4). Nutno vyloučit (a korigovat) hypal-

buminémii a anémii, a zejména u starých pacientů kontrolovat přísun tekutin: oschlý jazyk a suché axily svědčí pro dehydrataci. Naopak: prosáknutí kůže na nártách a trvalý perimaleolární edém znamená, že pacient retinuje již kolem 2 litrů vody. Pravidelné vážení pacienta je vedle základního vyšetření, laboratorní kontroly a ekg předpokladem racionální diuretické léčby (4, 5).

ZÁVĚR

Diuretika mají klíčové postavení v léčbě srdeční insuficience, hypertenze a edémů vůbec. Redukují intravaskulární objem, a tím snižují preload. Je-li diuréza příliš silná, sniží se žilní návrat a klesá i minutový objem. Navíc saluretika aktivují RAAS a jejich trvalé užívání naruší vodně-minerální rovnováhu. Je proto třeba kriticky zvážit jejich indikace a dávkování a racionálně využít možnost vzájemných kombinací a jejich střídání a vkládání pauz. Kombinovaná diuretická léčba vyžaduje pečlivou kontrolu klinického stavu i laboratoře (15). Diuretika zhoršují a aktivují diabetes.

Zkratky

HT	– hypertenze
NSAID	– non-steroidal antiinflammatory drugs
RAAS	– renin-angiotensin – aldosteronový systém
SI	– srdeční insuficience
TK	– krevní tlak

LITERATURA

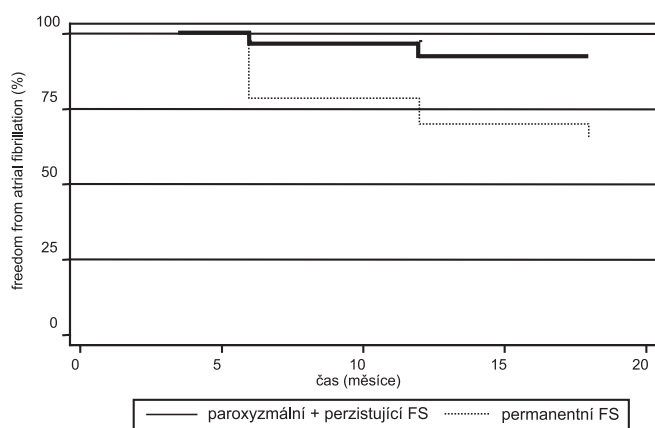
1. **Widimský, J.:** 50 let léčby hypertenze. Praha, Triton, 2001, s. 189.
2. **Sosin, M. D., Bhatia, G., Lip, G. Y. H., Davies, M. K.:** Heart failure. Investigation, Diagnosis, Treatment. London, Manson Publ., 2006, s. 144.
3. **Jerie, P.:** Kardiologie praktického lékaře. II. vyd. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1967, s. 343.
4. **Jerie, P.:** Blokáda aldosteronu v léčbě srdečního selhání. Prakt. Lék., 2002, 82/7, s. 407-411.
5. **Cort, J. H., Fencel, V.:** Tělesné tekutiny. Praha, Státní zdravotnické nakladatelství, 1957, s. 355.
6. **Vítovec, J., Špinar, J.:** Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Praha, Grada, 2000, s. 249
7. **Khan, M. G.:** Cardiac drug therapy, London, W. B. Saunders, 1992, s. 370.
8. **Widimský, J. et al.:** Kardiovaskulární farmakoterapie. Praha, Avicenum, 1991, s. 259.
9. **McMahon, F. G.:** Management of Essential hypertension. Mount Kisco, New York, Futura publishing company, 1978, s. 468.
10. **Purdy, R. E., Boucek, M. M., Boucek, R. J., Jr.:** Handbook of cardiac drugs. 2nd edition, Boston, Little, Brown and comp., 1995, s. 160.
11. **Sharp, N. (ed.):** Heart failure management. London, Martin Drowitz Ltd., 2000, s. 276.
12. **Harris, P.:** Congestive cardiac failure: central role of the arterial blood pressure. Br. Heart J., 1987, 58, s. 190-203.
13. **Štejf, M. et al.:** Kardiologie. Praha, Grada., 1995, s. 557.
14. **Jerie P., Pátek F.:** Užití triamterenu při léčbě městnavé srdeční slabosti. Vnitř. Lék., 1969, 15, s. 1105.
15. **Fencel, V., Jabor, K., Kazda, A., Figge, J.:** Diagnosis of metabolic acidose disturbance in critically ill patients. Am. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162, s. 2246-2251.

Erratum

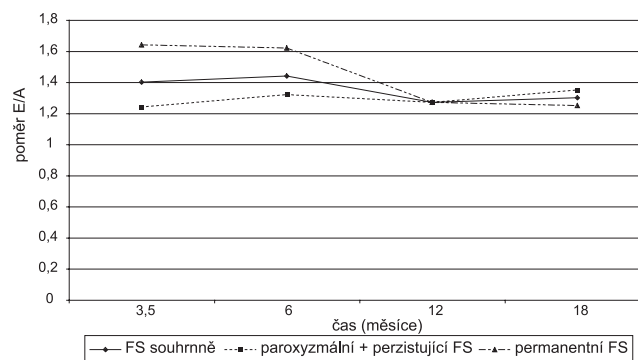
V čísle 9, u článku „Transportní funkce síní po chirurgické ablací fibrilace síní pomocí kryoenergie“ autorů Kolek M., Brát R., Samlík J. (Čas. Lék. čes., 2007, 146, s. 687–698) došlo při tisku k závažným chybám v grafech 1 a 4 až 7. Omylem vypadly části grafů, u grafu 7 byly navíc zaměněny popisy os x a y . Přetiskujeme grafy ve správné podobě.

Tiskárna se autorům článku velice omlouvá.

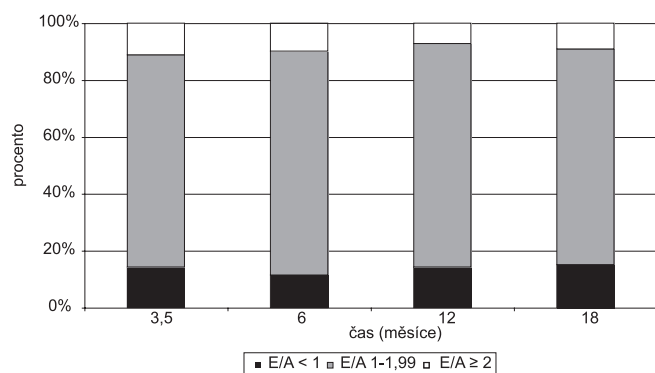
(red)



Graf 1. Freedom from atrial fibrillation

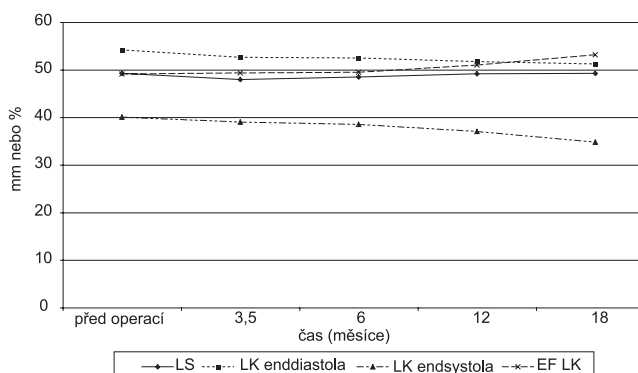


Graf 4. Dynamika poměru E/A transtrikuspidálního průtoku
E – vrcholová rychlost plnění pravé komory v časné diastole,
A – vrcholová rychlost plnění pravé komory při síňovém stahu

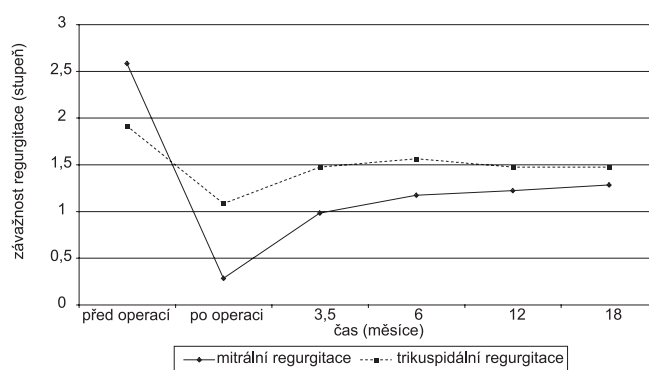


Graf 5. Poměr E/A transtrikuspidálního průtoku – poměrné zastoupení hodnot

E – vrcholová rychlost plnění pravé komory v časné diastole,
A – vrcholová rychlost plnění pravé komory při síňovém stahu



Graf 6. Dynamika vybraných echokardiografických parametrů
LS – levá síň, LK – levá komora,
EF LK – ejekční frakce levé komory



Graf 7. Dynamika mitrální a trikuspidální regurgitace – průměrná závažnost

PŮVODNÍ PRÁCE

Význam sérových protilátek ANCA, ASCA, ABBA u idiopatických střevních zánětů

¹Pintér M., ¹Pintérová Kolesárová M., ²Drahošová M., ¹Rejchrt S., ¹Douda T.,
¹Tachecí I., ¹Kopáčová M., ¹Bureš J.

¹II. interní klinika LF UK a FN a Subkatedra gastroenterologie, Hradec Králové

²Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN, Hradec Králové

ABSTRAKT

Východisko. Přesná diagnostika a rozlišení idiopatických střevních zánětů je důležitá pro naplánování strategie léčby. Cílem této práce bylo odpovědět na otázku, jaký je význam mezi vyšetřovanými protilátkami ANCA, ASCA ve třídě IgG a IgA a ABBA a idiopatickými střevními záněty.

Metody a výsledky. Bylo vyšetřeno celkem 40 pacientů s idiopatickým střevním zánětem (28/40 s Crohnovou chorobou, 12/40 s ulcerózní kolitidou) a 32 zdravých kontrol. Stanovovány byly sérové protilátky ANCA, ASCA IgG, IgA a ABBA. Protilátky ANCA byly stanoveny imunofluorescenčně (Binding Site, V. Británie). Protilátky ASCA byly stanoveny metodou ELISA (AeskuDiagnostics, Německo). ABBA protilátky byly vyšetřovány pomocí protilátky SWAHU (fluoresceinizoikyanátem značené zvířecí antiglobuliny), Sevapharma a.s. C-reaktivní protein (CRP) byl stanoven imunoturbidimetricky na přístroji Roche/Hitachi RP. Klinická data byla získána z dokumentace.

Výsledky. Specificity všech testů byly vysoké (ASCA IgA a IgG u Crohnovy choroby 96,2 %, ANCA protilátky u ulcerózní kolitidy 100%) na rozdíl od senzitivit (42,9% ASCA IgG, 67,9% ASCA IgA u Crohnovy choroby, 33,3 % ANCA u ulcerózní kolitidy). ABBA protilátky měly nízkou specificitu i senzitivitu (46,4 % a 37,5 % u Crohnovy choroby, 41,7 % a 37,5 % u ulcerózní kolitidy). Pozitivní prediktivní hodnota testu u Crohnovy choroby pro ASCA IgG 92,3 %, IgA 95 %, pro ANCA u ulcerózní kolitidy dosahovala 100 %. Kombinace ASCA⁺/ANCA⁻ u Crohnovy choroby a ASCA⁻/ANCA⁺ u ulcerózní kolitidy neovlivnila pozitivní prediktivní hodnotu. ASCA IgA⁺/ABBA⁺ měla u Crohnovy choroby 100% specificitu i pozitivní prediktivní hodnotu. ANCA⁺/ABBA⁻ měla 100% specificitu i pozitivní prediktivní hodnotu u ulcerózní kolitidy. Přítomnost protilátek nebyla ovlivněna lokalizací a formou onemocnění. Hodnota C-reaktivního proteinu významně neovlivnila přítomnost vyšetřovaných protilátek.

Závěry. ASCA IgA, IgG a ANCA protilátky jsou vhodnými markery pro diagnostiku idiopatických střevních zánětů na rozdíl od ABBA protilátek. Kombinací ASCA a ANCA protilátek s ABBA protilátkami se však zvyšuje přesnost sérologické diagnostiky idiopatických střevních zánětů, tedy konkrétně ASCA IgA⁺/ABBA⁺ u Crohnovy choroby a ANCA⁺/ABBA⁻ u ulcerózní kolitidy.

Klíčová slova: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ASCA, ANCA, ABBA.

ABSTRACT

Pintér M., Pintérová Kolesárová M., Drahošová M. et al.: Significance of Serum Antibodies ANCA, ASCA, ABBA in Diagnostics of Idiopathic Intestinal Inflammations

Background. Crohn's disease and ulcerative colitis still remain a heterogeneous group of diseases with an unclear aetiology. Serologic methods play important role in their diagnosing though there is still not an ideal marker. We tried to determine the importance of serological testing of ASCA IgA, IgG, ANCA, ABBA antibodies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

Methods and Results. ASCA IgG, ASCA IgA, ANCA, ABBA antibodies and C-reactive protein were detected by indirect fluorescence assay. ASCA IgA, ASCA IgG, ABBA, ANCA were examined in 40 patients (28 Crohn's disease, 12 ulcerative colitis, 32 health controls). Specificity of ASCA IgA, IgG in CD patients was high (both 96.2%), specificity ANCA in UC 100%. ABBA antibodies had low sensitivity and specificity in both diseases. Combination of ASCA, ANCA, ABBA makes the specificity higher.

Conclusions. We showed the importance of combination ASCA, ANCA with ABBA antibodies to improve the serological diagnosing of IBD.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, ASCA, ANCA, ABBA.

Pi.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 863–867.

Přítomnost různých sérových protilátek u pacientů s Crohnovou chorobou (CN) a ulcerózní kolitidou (UC) poukazuje na podíl imunitního systému na vzniku těchto chorob. Rozlišení těchto dvou jednotek je důležité pro určení optimální strategie léčby a podílí se na pátrání po etiologii idiopatických střevních zánětů. Nalezení konkrétní sérové protilátky, která by rozlišila Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu, je v popředí zájmu současné medicíny.

ASCA (anti *Saccharomyces cerevisiae* antibodies), protilátky proti fosfopeptidomannanu kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*, se vyskytují u 35–63 % pacientů s Crohnovou chorobou a u 8–12 % pacientů s ulcerózní kolitidou. Pro srovnání u zdravých osob to jsou 2–3 % (1, 2). Obecně je vyšší titr protilátek ASCA spojen s časnějším rozvojem onemocnění, s postižením tenkého střeva, s perforující a vazivo-vě-stenózující, agresivní formou onemocnění a časnějším chirurgickým zákrokem (3, 4).

pANCA (anti neutrophil cytoplasmic antibodies, perinuclear type) autoprotilátky se vyskytují u 50–80 % pacientů s ulcerózní kolitidou. Častěji se vyskytuje levostranná, agresivnější, na léčbu nereagující forma, vyžadující chirurgické řešení brzy po rozvoji onemocnění (5). Pozitivita pANCA u Crohnovy choroby je popisována u 10–30 % pacientů (5, 6) a je spojena s klinickými příznaky ulcerózní kolitidy (levostranná kolitida, distálnější lokalizace, kontinuální a povrchovější postižení sliznice).

ABBA (anti-brush border antibodies) jsou protilátky namířené proti kartáčovému lemu enterocytů. V literatuře je popsána pozitivita asi u 50 % pacientů s ulcerózní kolitidou, u 61 % pacientů s Crohnovou chorobou a u 10 % zdravých osob. Nebyla nalezena souvislost mezi přítomností protilátek a aktivitou onemocnění či rozsahem postižení u pacientů s ulcerózní kolitidou (7, 8).

Tyto protilátky se vyskytují i u jiných chorob, konkrétně u vaskulitid, kolagenních a eozinofilních kolitid (pANCA), celiakie a autoimunitní hepatitidy (ASCA).

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor tvořilo 40 pacientů s idiopatickým střevním zánětem a 32 kontrol: 15/28 (54 %) pacientů s Crohnovou chorobou tvořili muži (medián 34 let, 23–82), 13/28 (46 %) ženy (medián 30 let, 20–60); 6/12 (50 %) pacientů s ulcerózní kolitidou tvořili muži (medián 34 let, 26–54 let), 6/12 (50 %) ženy (medián 44 let, 25–78 let). Kontrolní vzorky byly tvořeny 32 zdravými dárči krve, 14 mužů (medián 43 let, 28–56 let), 18 žen (medián 43 let, 28–59 let). Diagnóza Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy splňovala kritéria na základě endoskopického, rentgenologického a histologického nálezu. Protilátky ANCA, ASCA ve třídě IgG a IgA a ABBA byly stanoveny v průběhu onemocnění. Protilátky ANCA byly stanoveny imunofluorescenčně (Binding Site, Velká Británie). Protilátky ASCA byly stanoveny metodou ELISA (AeskuDiagnostics, Německo). ABBA protilátky byly vyšetřovány pomocí protilátky SWAHU (fluoresceinizoithioiyanátem značené zvířecí antiglobuliny), Sevapharma a.s. C-reaktivní protein (CRP) byl stanoven imunoturbidimetricky na přístroji Roche/Hitachi RP.

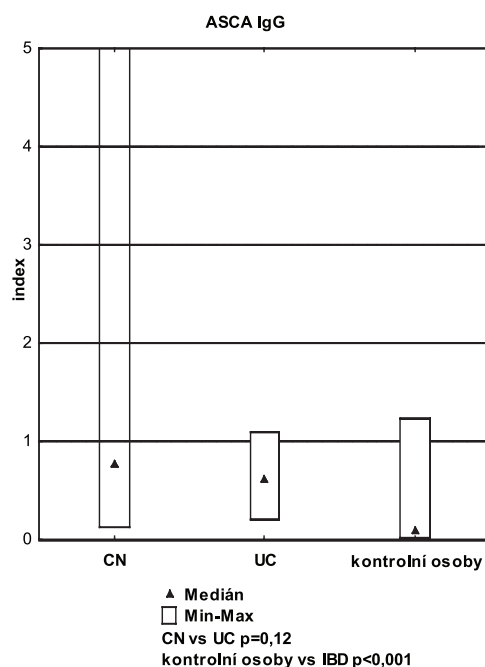
Veškerá data byla zpracována bez identifikačních údajů pacientů, v souladu se zajištěním plné ochrany osobních údajů vyšetřovaných nemocných.

Statistické zpracování bylo provedeno programy NCSS 2004 a Statistica.

VÝSLEDKY

Protilátky ASCA, ANCA, ABBA a jejich vztah k onemocnění

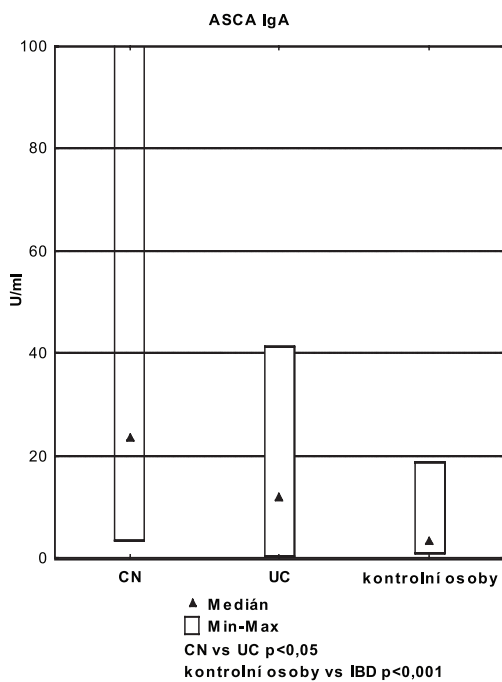
Protilátky ASCA ve třídě IgG byly zvýšené u 12/28 (43 %) pacientů s Crohnovou chorobou (medián 1,32, 1,04–18,5), u 1/12 (8 %) pacienta s ulcerózní kolitidou a u 1/32 (3 %) zdravé kontroly (IBD vs. kontrolní osoby: $p < 0,001$). Ve třídě IgA protilátek ASCA byla zvýšená hodnota celkem u 68 % pacientů s Crohnovou chorobou (medián 39,6, 16,3–1527,3), u 18 % pacientů s ulcerózní kolitidou (medián 24,1, 17–41,2). Jedna zdravá kontrolní osoba (3 %) měla hodnoty IgA ASCA protilátek vyšší než norma (IBD vs. kontrolní osoby: $p < 0,001$) (graf 1 a 2). ANCA protilátky byly pozitivní u 5/28 (18 %) pacientů s Crohnovou chorobou, u 4/12 (33 %) pacientů s ulcerózní kolitidou. Žádná zdravá kontrolní osoba neměla pozitivní ANCA protilátky. Protilátky ABBA byly pozitivní u 13/28 (46 %) pacientů



Graf 1. Titry ASCA protilátek ve třídě IgG u pacientů s Crohnovou chorobou (n=28), ulcerózní kolitidou (n=12) a zdravých kontrol (n=32), norma < 1

s Crohnovou chorobou a 5/12 (33 %) pacientů s ulcerózní kolitidou. 20/32 (63 %) zdravých kontrolních osob bylo ABBA pozitivních. Demografická data pacientů s Crohnovou chorobou jsou uvedena v tabulce 1. Titr protilátek ASCA v obou třídách vzhledem k formě a lokalizaci Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3.

V souboru pacientů jsme nenalezli statisticky významný rozdíl v přítomnosti ANCA protilátek ve vztahu ke stanovení diagnózy ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby ($p=0,24$, $p=0,2$). Nenalezli jsme statisticky významný rozdíl mezi přítomností ANCA protilátek a lokalizací postižení střeva u pacientů s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou ($p=0,12$, $p=1$). Přítomnost ANCA protilátek neovlivňovala statisticky významně typ Crohnovy choroby ($p=0,1$).



Graf 2. Titry ASCA protilátek ve třídě IgA u pacientů s Crohnovou chorobou (n=28), ulcerózní kolitidou (n=12) a zdravých kontrolních osob (n=32), norma < 15 U/ml

Tab. 1. Demografická data, rozdělení Crohnovy choroby dle Vídeňské klasifikace (9)

Crohnova choroba n=28	
<i>věk rozvoje onemocnění</i>	
< 40	23 (82,2 %)
> 40	5 (17,8 %)
<i>pohlaví</i>	
ženy	13 (46,4 %)
muži	15 (53,6 %)
<i>lokalizace</i>	
tenké střevo	0
tlusté střevo	6 (21,4 %)
tenké i tlusté střevo	20 (71,4 %)
horní část GIT	2 (7,2 %)
anoperineální lokalizace	9 (32,1 %)
<i>chování</i>	
zánětlivá	10 (35,7 %)
stenózující	4 (14,3 %)
fistulující	14 (50 %)

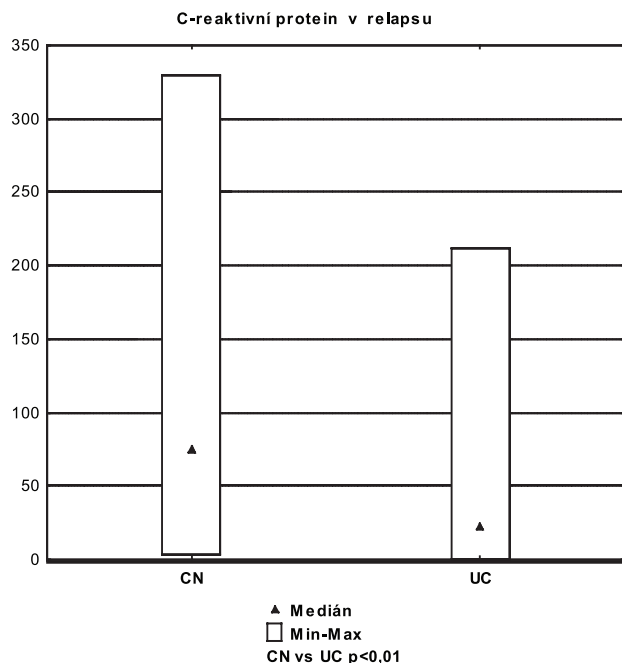
Nenalezli jsme statisticky významný rozdíl v přítomnosti ABBA protilátek vzhledem ke stanovení diagnózy ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby ($p=0,2$). Přítomnost ABBA protilátek v našem souboru nesouvisela s typem Crohnovy choroby ani s jeho lokalizací ($p=0,8$, $p=0,9$). Přítomnost ABBA protilátek neovlivňovala lokalizaci postižení u ulcerózní kolitidy ($p=0,5$). Prokázali jsme, že přítomnost ASCA protilátek ve třídě IgA je statisticky významně vyšší u pacientů s Crohnovou chorobou ($p<0,05$) ve srovnání s ulcerózní kolitidou. Ve třídě IgG se nám toto prokázat nepodařilo. Přítomnost ASCA protilátek u Crohnovy choroby v obou vyšetřovaných třídách IgG

Tab. 2. Hodnoty ASCA IgG, IgA vzhledem k rozsahu postižení a formě Crohnovy choroby

ASCA IgG (index)	tlusté střevo	0,95 (0,48–2,2)
	tenké a tlusté střevo	0,74 (0,12–18,5)
	orální části GIT	0,72 (0,4–1,04)
	zánětlivá	1,07 (0,3–18,5)
	stenózující	0,9 (0,56–1,3)
ASCA IgA (U/ml)	fistulující	0,63 (0,12–4,0)
	tlusté střevo	15,5 (10,6–36,9)
	tenké a tlusté střevo	27,5 (3,4–1527,3)
	orální části GIT	49,6 (12,1–87,1)
	zánětlivá	15,5 (3,4–308,1)
	stenózující	38,9 (6–345)
	fistulující	27,45 (5,3–1527,3)

Tab. 3. Hodnoty ASCA IgG, IgA vzhledem k rozsahu postižení ulcerózní kolitidou

ASCA IgG (index)	rektum	0,74 (0,32–0,90)
	levostranný typ	0,61 (0,2–0,62)
	pankolitida	0,695 (0,31–1,1)
ASCA IgA (U/ml)	rektum	9 (1,3–21)
	levostranný typ	10 (8,2–41,2)
	pankolitida	15,35 (0,2–31,5)



Graf 3. Vztah Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy v relapsu vyjádřený pomocí C-reaktivního proteinu, ($p<0,01$)

a IgA neovlivnilo v našem souboru typ onemocnění ($p=0,39$, $p=0,09$). Pozitivita ASCA protilátek v obou vyšetřovaných třídách neovlivnila lokalizaci postižení střeva u Crohnovy choroby ($p=0,98$, $p=0,46$) a ulcerózní kolitidy ($p=0,12$, $p=0,96$).

Tab. 4. Hodnoty C-reaktivního proteinu dle pozitivity či přítomnosti vyšetřovaných protilátek

Idiopatické střevní záněty	ASCA IgG+	ASCA IgG-	p-value
CRP v relapsu mg/l	118 (8–303)	50 (0–330)	p=0,06*
ASCA IgA+	63 (2–277)	49 (0–330)	p=0,8
ABBA+	63 (2–303)	57 (0–330)	p=0,9
ANCA+	52 (9–277)	61 (0–330)	p=0,7
Crohnova choroba	ASCA IgG+	ASCA IgG-	p-value
CRP v relapsu mg/l	118 (8–303)	67 (3–330)	p=0,2
ASCA IgA+	71 (8–277)	85 (3–330)	p=0,6
ABBA+	71 (8–330)	78 (3–330)	p=0,36
ANCA+	71 (9–277)	78 (3–330)	p=0,9
ulcerózní kolitida	ASCA IgG+	ASCA IgG-	p-value
CRP v relapsu mg/l	21	24 (0–212)	p=1
ASCA IgA+	21 (2–72)	24 (0–212)	p=0,9
ABBA+	24 (2–212)	21 (0–52)	p=0,5
ANCA+	37 (16–72)	18 (0–212)	p=0,3

* beta = 0,499

Laboratorní aktivitu Crohnovy choroby jsme vztáhli k hodnotě C-reaktivního proteinu. U Crohnovy choroby byl medián dosaženého CRP v relapsu 75 mg/l (3–330), u ulcerózní kolitidy medián v relapsu 23 mg/l (0–212). Nalezli jsme statisticky významný rozdíl při porovnání CRP u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou ($p < 0,01$) (graf 3). Hodnota CRP v relapsu byla shodná u stenózujících, zánětlivých i fistulujících formy Crohnovy choroby a neměla vliv na lokalizaci postižení ulcerózní kolitidy. Pozitivita vyšetřovaných protilátek ASCA, ABBA, ANCA neměla vliv na hodnotu C-reaktivního proteinu u obou nemocí (tab. 4).

DISKUZE

Sérologické testy hrají jednu z rolí v diagnostice a diferenciální diagnostice idiopatického střevního zánětu. Cílem této práce bylo určit význam vyšetřovaných protilátek ASCA, ANCA, ABBA u idiopatických střevních zánětů.

Ačkoliv se ASCA protilátky popisují ve vyšší míře u Crohnovy choroby než u ulcerózní kolitidy, statisticky významný rozdíl jsme prokázali pouze ve třídě IgA. Pozitivita ASCA protilátek je ve studiích diskutována jako faktor ovlivňující formu a průběh onemocnění (3). V našem souboru jsme ale neprokázali významný rozdíl v titru ASCA protilátek v obou vyšetřovaných třídách vzhledem k lokalizaci a formě Crohnovy choroby. ANCA protilátky byly přítomny u vyššího počtu pacientů s idiopatickým střevním zánětem (Crohnova choroba 15 %, ulcerózní

kolitida 30 %) ve srovnání s kontrolami 3 %. V případě ABBA protilátek byla pozitivita u 68 % kontrolních zdravých osob, 58 % pacientů s Crohnovou chorobou a u 46 % pacientů s ulcerózní kolitidou. Tyto výsledky jsou až na relativně vysokou pozitivitu ABBA protilátek u kontrolní skupiny ve shodě s literaturou (1, 5, 7, 8). V našem souboru pacientů jsme nenalezli statisticky významný rozdíl v přítomnosti ANCA a ABBA protilátek ve vztahu ke stanovení diagnózy ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby. Vyšetřované protilátky (ANCA, ASCA IgG, IgA, ABBA) statisticky významně neovlivnily lokalizaci a rozsah postižení střeva.

Vyšší hodnota C-reaktivního proteinu v relapsu je spojena s vyšší aktivitou onemocnění a intenzivnější systémovou zánětlivou odpovědí organismu. Proto je vyšší hodnota C-reaktivního proteinu popisovaná právě u Crohnovy choroby, kde se předpokládá díky transmuranálnímu postižení střevní stěny intenzivnější systémová reakce. Tento fakt jsme potvrdili. Nenalezli jsme však rozdíl v CRP vzhledem k lokalizaci a formě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Aktivita onemocnění by mohla souviset s přítomností protilátek či s jejich zvýšeným titrem. Rozdělili jsme tedy pacienty do dvou skupin (podle pozitivity protilátky či hodnoty protilátky nad normu) s cílem zjistit, zda není pozitivita či vyšší hodnota protilátky spojena s vyšší hodnotou CRP. Tuto hypotézu se nám však na našem souboru potvrdit nepodařilo. Pravdou je, že počet vyšetřovaných osob nebyl dostatečný ke spolehlivému vyloučení falešné nulové hypotézy.

Idiopatické střevní záněty dělíme na dvě základní onemocnění Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu podle endoskopického, rentgenologického a histopatologického nálezu. Sérologické testy jsou nedílnou součástí vyšetřovacího programu při stanovování diagnózy. Z literatury vyplývá, že dosud nebyl objeven ideální marker pro Crohnovu chorobu či ulcerózní kolitidu, což jsme v naší práci jen potvrdili. Vzájemná kombinace markerů se však jeví jako výhodná k upřesnění diagnózy idiopatického střevního zánětu a rozlišení Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy (10, 11).

ZÁVĚR

ASCA IgA, IgG a ANCA protilátky jsou vhodnými markery pro diagnostiku idiopatických střevních zánětů na rozdíl do ABBA protilátek. Kombinací ASCA a ANCA protilátek s ABBA protilátkami se však zvyšuje přesnost sérologické diagnostiky idiopatických střevních zánětů, tedy konkrétně ASCA IgA+/ABBA+ u Crohnovy choroby a ANCA+/ABBA- u ulcerózní kolitidy.

Zkratky

ABBA	– anti brush border antibodies
ANCA	– anti cytoplasmatic neutrophil antibodies
ASCA	– anti Saccharomyces cerevisiae antibodies
CN	– Crohnova choroba
CRP	– C-reaktivní protein
IBD	– idiopatic bowel disease
UC	– ulcerózní kolitida

LITERATURA

1. **Annese, V., Andreoli, A., Andriulli, D. R. et al.:** Familial Expression of Anti-Saccharomyces cerevisiae Mannan Antibodies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A GISC Study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 8, s. 2407-2412.
2. **Vermeire, S., Peeters, M., Vlietinck, R. et al.:** Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies (ASCA), Phenotypes of IBD, and Intestinal Permeability: A Study in IBD Families. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2001, 7, s. 8-15.
3. **Ekbom, A.:** The Changing Faces of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. In: *Inflammatory Bowel Disease: From Bench To Bedside*, 2nd Edition. Kluwer, Great Britain, Academic Publishers BV, 2003, s. 5-20.
4. **Forcione, D. G., Rosen, M. J., Kisiel, J. B., Sands, B. E.:** Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease. *Gut*, 2004, 53, s. 1117-1122.
5. **Nakamura, R. M., Matsutani, M., Barry, M.:** Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. *Clinica Chimica Acta*, 2003, 335, s. 9-20.
6. **Achbar, J. P., Barmada, M. M., Duerr, R. H.:** Perinuclear Neutrophil Antibodies Not Markers for genetic susceptibility or indicators of genetic heterogeneity in familial ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97, s. 2343-2349.
7. **Skogh, T., Heuman, R., Tagesson, C.:** Anti-brush border antibodies (ABBA) in Crohn's disease. *Abstract. J. Clin. Lab. Immunol.*, 1982, 9, s. 147-150.
8. **Skogh, T., Bodemar, G., Kihlstrom, E., Ljunghusen, ?.:** Anti-brush border antibodies (ABBA) in sera from patients with ulcerative proctocolitis and in sera with antibodies against *Yersinia enterocolitica* 0:3. *Abstract. J. Clin. Lab. Immunol.*, 1986, 19, s. 117-118.
9. **Gasche, C., Scholmerich, J., Brynskov, J. et al.:** Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Viena 1998. *Inflamm Bowel Dis.*, 2000, 6, s. 8-15.
10. **Reese, G. E., Constantinide, V. A., Simillis, C. et al.:** Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, 101, s. 2410-2422.
11. **Malíčková, K., Janatková, L., Fučíková, T. et al.:** Naše první zkušenosti s vyšetřováním protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) u nemocných s primárními nespecifickými střevními záněty. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 2001, 50, s. 131-135.

Tato práce byla podpořena z výzkumného záměru MZO 00179906 MZ ČR.

KNIHY

TRENDY SOUDOBÉ
DIABETOLOGIE

svazek jedenáctý

Pořadatelka Terezie Pelikánová

Praha, Galén, 2007, 279 s., první vydání, formát 160 x 230 mm, váz., čb. ISBN 978-80-7262-467-6.

Když jsem před časem psal zprávu o 10. svazku *Trendů v diabetologii*, nepředpokládal jsem, že 11. svazek vyjde tak rychle. Diabetologické trendy jsou bezpochyby v edici „Trendy” nejfrekventnější. Tímto svazkem totiž zahajují již druhou desítku a tím se ostatní obory, bohužel, pochlubit nemohou.

Pořadatelkou 11. edice je naše přední diabetoložka prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., vedoucí Centra diabetologie

Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze–Křči. K napsání této knihy přizvala dalších 10 spoluautorů z různých pracovišť (IKEM, Akademie věd ČR, lékařské fakulty, Endokrinologický ústav). Zajistila si tím kvalitní kapitoly od kvalifikovaných pracovníků.

Obsah je pestrý, extenzivní, tvoří jej 7 kapitol zabývajících se jak fyziologickými, tak klinickými tématy. Jejich rozsah je variabilní (16–64 stran). První kapitola (16 s.), se zabývá diabetem u cystické fibrózy, druhá (26 s.) se věnuje problematice diabetu typů MODY, třetí (48 s.) novým poznatkům o molekulárních příčinách diabetu 2. typu, čtvrtá (30 s.) diabetické neuropatii, pátá (41 s.) syndromem polycystických ovaríí a šestá – nejrozsáhlejší (64 s.) – léčbou inzulinem v éře inzulinových analog. Poslední kapitola (31 s.) informuje o vlivu vícenásycených mastných kyselin n-3 na citlivost

k inzulinu. Jde vesměs o zajímavá témata, i když některá přece jen nejsou „trendová”.

Převážná část textů je psána pěknou češtinou, dobře se čte a bude se i dobře pamatovat. Text je pro snadnější pochopení doplněn 25 tabulkami a ilustrován 27 černobílými obrázky. Literatura, uváděná za každou kapitolou, je aktuální, rozsahově se mi ale u některých kapitol zdála příliš rozsáhlá.

Komu knihu doporučit? Knihy edice „Trendy” jsou sice určeny především odborníkům daného oboru (v tomto případě tedy ambulantním i klinickým diabetologům), ale najdou v nich (zvláště v páté kapitole) zajímavé a praktické informace i nespécializovaní internisté a endokrinologové. Věřím, že se dalšího svazku Trendů v diabetologii dočkáme opět brzy.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

PŮVODNÍ PRÁCE

Pilotní studie pro srovnání počítačového algoritmu s variabilním intervalem měření glykémie a standardního protokolu pro intenzivní inzulinovou terapii v peri- a pooperačním období u kardiochirurgických pacientů

¹Roubíček T., ¹Křemen J., ²Bláha J., ²Matias M., ²Kopecký P., ²Rulíšek J.,
¹Anderlová K., ¹Bošanská L., ¹Mráz M., ³Chassin L. J.,
³Hovorka R., ¹Svačina Š., ¹Haluzík M.

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

²Klinika kardiovaskulární chirurgie I. LF UK a VFN, Praha

³University of Cambridge, Velká Británie

ABSTRAKT

Východisko. Zvýšení glykémie nad normální mez je u kriticky nemocných pacientů častým jevem. Řada studií dokazuje, že u některých skupin nemocných vede normalizace glykémie intenzifikovanou inzulinovou terapií k výraznému snížení mortality, délky hospitalizace i počtu komplikací. Cílem této pilotní studie bylo porovnat kompenzaci glykémie s použitím počítačového plně automatického prediktivního kontrolního algoritmu s variabilním intervalem zadávání glykémie (eMPC) oproti rutinnímu protokolu pro kontrolu glykémie u kardiochirurgických pacientů (RP) v peri- a pooperačním období.

Metody a výsledky. Do studie bylo zařazeno celkem 20 pacientů (14 mužů a 6 žen, průměrný věk 68±10 let, BMI 28,3±5,0 kg/m²). Deset pacientů bylo randomizováno pro léčbu s použitím eMPC protokolu a 10 pacientů za použití RP. Všichni pacienti podstoupili plánovanou kardiochirurgickou operaci a byli léčeni kontinuální infuzí s inzulinem se snahou udržení glykémie v rozmezí 4,4–6,1 mmol/l po dobu 24 hodin. Průměrná hladina glukózy byla signifikantně nižší v eMPC skupině než v RP skupině (5,80±0,45 vs. 7,23±0,84 mmol/l, p<0,05), celková průměrná doba v cílovém rozmezí glykémie byla delší v eMPC než RP skupině (67,6±8,7 % vs. 27,6±15,8 %, p<0,05), zatímco průměrná doba nad cílovým rozmezím byla v eMPC skupině významně kratší. Průměrná rychlost infuze inzulinu byla vyšší u eMPC než u RP skupiny (4,18±1,19 vs. 3,24±1,43 IU/hod., p<0,05). Průměrný interval odběrů glykémie byl signifikantně kratší u eMPC než u RP skupiny (1,51±0,24 vs. 2,03±0,16 hod., p<0,05). V žádné ze skupin se nevykytla těžší hypoglykémie.

Závěry. Výsledky naší pilotní studie dokazují, že eMPC algoritmus je efektivnější při kompenzaci glykémie v peri- a pooperačním období u pacientů po kardiochirurgické operaci a srovnatelně bezpečný oproti rutinnímu protokolu v udržení glykémie.

Klíčová slova: inzulinová rezistence, hyperglykémie, kritický stav.

ABSTRACT

Roubíček T., Křemen J., Bláha J. et al.: Pilot Study to Evaluate Blood Glucose Control by a Model Predictive Control Algorithm with Variable Sampling Rate vs. Routine Glucose Management Protocol in Peri- and Postoperative Period in Cardiac Surgery Patients

Background. Increased blood glucose levels are frequently observed in critically ill patients. Recent studies have shown that the normalization of glycemia by intensive insulin therapy decreases mortality, length of the hospitalization and number of complications.

Methods and Results. The aim of this pilot study was to compare blood glucose control by an automated model predictive control algorithm with variable sampling rate (eMPC) with routine glucose management protocol (RP) in peri- and postoperative period in cardiac surgery patients. 20 patients were included into this study (14 men and 6 women, mean age 68±10 let, BMI 28.3±5.0 kg/m²). 10 patients were randomized for treatment using eMPC algorithm and 10 patients for routine protocol. All patients underwent elective cardiac surgery and were treated with continuous insulin infusion to maintain glycemia in target range 4.4–6.1 mmol/l. The study duration was 24 hours. Mean blood glucose was significantly lower in eMPC vs. RP group (5.80±0.45 vs. 7.23±0.84 mmol/l, p<0.05). Percentage of time in target range was significantly higher in eMPC vs. RP group (67.6±8.7 % vs. 27.6±15.8 %, p<0.05). Percentage of time above the target range was higher in RP vs. eMPC group. Average insulin infusion rate was higher in eMPC vs. RP group (4.18±1.19 vs. 3.24±1.43 IU/hour, p<0.05). Average sampling

interval was significantly shorter in eMPC vs. RP group (1.51 ± 0.24 vs. 2.03 ± 0.16 hour, $p < 0.05$). No severe hypoglycaemia in either group occurred during the study.

Conclusions. The results of our pilot study suggest that eMPC algorithm is more effective in maintaining euglycemia in peri- and post-operative period in patients after cardiac surgery and comparably safe as compared to RP.

Key words: insulin resistance, hyperglycemia, critical illness.

Ro.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 868–873.

Zvýšení glykémie nad normální mez je u kriticky nemocných pacientů častý jev, a to nejen u nemocných s anamnézou diabetu, ale i u pacientů s dosud normálním metabolismem glukózy (1, 2). Jednou z hlavních příčin hyperglykémie u kriticky nemocných je vyplavení celé řady stresových hormonů (katecholaminů, glukagonu, kortizolu a růstového hormonu) a také prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8 a TNF- α a dalších), které ovlivňují signální inzulinovou kaskádu na postreceptorové úrovni (3, 4). Zvýšení hladiny glykémie u kriticky nemocných pacientů má za následek vznik mnoha nežádoucích účinků, mezi které se řadí především infekční komplikace (5, 6), zvýšení oxidačního stresu (7), poruchy kardiovaskulárního aparátu (8), neurologické změny (9), poruchy koagulace (10), dysfunkce endotelu (11) nebo poruchy prokrvení ledvin (12).

Řada nedávno publikovaných klinických studií prokázala, že normalizace glykémie u kriticky nemocných pacientů snižuje výskyt nežádoucích komplikací a zlepšuje prognózu nemocných na jednotkách intenzivní péče (JIP) (13). V roce 2001 byla publikována studie Greet van den Berghe et al. (označovaná též jako Leuvenská studie), jejíž výsledky jasně prokázaly, že intenzivní inzulinová terapie s cílem normalizace hladiny krevní glukózy snižuje morbiditu i mortalitu kriticky nemocných pacientů (šlo o smíšenou populaci pacientů s převahou nemocných po kardiokirurgické operaci) (14). Intenzivní inzulinová terapie snížila mortalitu na 4,6 % oproti pacientům léčených konvenčním přístupem s mortalitou 8,0 % ($p < 0,04$). Následující studie ze stejného pracoviště prokázala tentokrát u pacientů na interních jednotkách intenzivní péče výhodnost intenzivní inzulinové terapie ve snížení morbiditu, ale ne mortality (15). Ve skupině intenzivně léčených se zmenšil počet pacientů se selháním ledvin, bylo možné rychlejší odpojení od mechanické ventilace, zkrátila se doba pobytu na JIP a celková doba hospitalizace.

Výše citované klinické studie společně s řadou dalších prokázaly, že normalizace glykémie a snaha o její udržení v úzkém fyziologickém rozmezí je důležitým předpokladem pro snížení počtu komplikací a mortality kriticky nemocných pacientů. Problémem intenzifikované inzulinové terapie však zatím stále zůstávají vysoké nároky na personál, který má za úkol udržet hladinu glukózy v poměrně úzkém rozmezí bez častějšího výskytu hypoglykémie. To samozřejmě vyžaduje časté odběry glykemií s úpravami dávek inzulinu dle aktuálních hodnot a také existenci přesného algoritmu dávkování inzulinu dle aktuální glykémie.

Byla již vyvinuta celá řada protokolů, které pomáhají udržet glykémii u kriticky nemocných pacientů v požadovaném rozmezí (16, 17). V rámci projektu CLINICIP (Closed Loop INsulin Infusion in Critically Ill Patients, www.clinicip.org), jehož cílem je vyvinutí automatického systému k ovlivnění glykémie u kriticky nemocných pacientů, jsme testovali

počítačový algoritmus pro udržení glykémie v úzkém rozmezí (Model Predictive Control – MPC) a porovnali ho se standardním protokolem používaným ke kontrole glykémie v několika evropských kardiovaskulárních centrech. Naše studie prokázala, že MPC algoritmus byl efektivní a také bezpečný v udržení glykémie v úzkém rozmezí (18). Hlavní nevýhodou MPC algoritmu však byla nutnost měření glykémie pravidelně každých 60 minut. Cílem nynější pilotní studie bylo porovnat upravenou verzi tohoto algoritmu, která umožňuje odběr glykemií ve variabilním časovém intervalu (eMPC – enhanced Model Predictive Control), s rutinním protokolem používaným na pooperační jednotce intenzivní péče Kliniky kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Design studie a subjekty

Studie probíhala na pooperační jednotce intenzivní péče kliniky kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze. Do této pilotní studie bylo zahrnuto celkem 20 pacientů (14 mužů a 6 žen; průměrný věk 68 ± 10 let, BMI $28,3 \pm 5,0$ kg/m², 10 pacientů s diabetem mellitus 2. typu na inzulinoterapii), kteří podstoupili plánovanou kardiokirurgickou operaci (14 pacientů aortokoronární bypass, 6 pacientů náhradu chlopně). Deset pacientů bylo randomizováno pro léčbu s použitím eMPC algoritmu s variabilním intervalem měření glykémie a 10 pacientů s použitím standardního protokolu. Průměrná doba trvání operace byla $4,95 \pm 1,4$ hod. a průměrná doba trvání mimotělního oběhu byla $1,79 \pm 0,5$ hod. Charakteristiky obou skupin jsou detailněji shrnuty v tabulce 1.

Tab. 1. Základní charakteristika pacientů – vyjádřeno jako počet pacientů (n) nebo průměr \pm směrodatná odchylka (SD)

	eMPC	standard
počet pacientů	10	10
ženy	3	3
věk (roky)	65 ± 12	71 ± 8
BMI (kg/m ²)	$28,1 \pm 5,5$	$28,4 \pm 4,7$
počet pacientů s DM 2. typu	5	5
doba operace (hod.)	$4,4 \pm 1,0$	$5,5 \pm 1,6$
bazální glykémie (mmol/l)	$6,8 \pm 2,27$	$7,10 \pm 2,43$

Doba trvání studie byla 24 hodin (od počátku chirurgického zákroku). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii před jejím začátkem. Studie byla schválena etickou

komisi 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, a byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací lidských práv. Kritéria pro vyloučení ze studie byla alergie na inzulín, snížená mentální úroveň a jazyková bariéra.

Vyšetření pacientů a sběr vzorků

Pacienti byli vyšetřeni jeden den před plánovanou operací. Všichni byli změřeni, zváženi a byl spočítán jejich body mass index (BMI). Pacientům byla také odebrána krev na standardní laboratorní vyšetření a rozhovorem byla získána anamnéza.

V průběhu léčby byly odebírány vzorky arteriální krve z kanyly a hladina glukózy byla měřena na přístroji ABL 700 analyzer (Radiometer Medical A/S, Kodaň, Dánsko). První vzorek byl odebrán před začátkem operace (čas 0). Další vzorky byly odebírány v různých časových intervalech v závislosti na aktuálních hodnotách glykémie a požadavcích eMPC algoritmu nebo standardního protokolu. Inzulínová terapie byla započata současně se začátkem operace a pokračovala v průběhu celé studie. Inzulín byl podáván intravenózně prostřednictvím centrálního žilního katétru perfuzorem. Koncentrace inzulínu byla 50 IU Actrapidu HM (Novo Nordisk, Baegsvard, Dánsko) v 50 ml 0,9% NaCl.

Protokol s využitím počítačového algoritmu s variabilním intervalem zadávání glykémie

MPC algoritmus, který byl použit v naší studii, byl podrobně popsán v předchozích publikacích (19, 20). Jeho hlavní součás-

tí je počítačový model, který simuluje systém regulace glykémie v lidském těle a umožňuje předpověď budoucí glykémie v závislosti na momentální hladině glykémie a dávce aplikovaného inzulínu. Algoritmus pak navrhuje rychlost infuze s inzulínem tak, aby následná hladina glykémie byla v cílovém rozmezí.

Cílem je pomalejší korekce v případě hyperglykémie, rychlá korekce v případě hypoglykémie nebo udržení normoglykémie (21). Klasický model rutinního protokolu používaného standardně na Jednotce intenzivní péče Kliniky kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze využívá zpětné vazby, a tedy místo toho, aby byla zaručena účinná prevence hypo- nebo hyperglykémie, tento model na ni odpovídá. Glukoregulační model eMPC algoritmu má 8 individuálních parametrů, které jsou upravovány v reálném čase.

Původní MPC algoritmus vyžadoval zadání aktuální hodnoty glykémie každých 60 minut a na jejím podkladě pak stanovil rychlost infuze s inzulínem na následujících 60 minut. Upravený eMPC algoritmus se liší především možností zadávání aktuální glykémie s variabilní frekvencí (tedy ne každých 60 minut). Následný čas kontroly glykémie je pak většinou delší než 1 hodina.

Cílová hladina glykémie byla 4,4–6,1 mmol/l, což je hodnota, která prokazatelně snižuje mortalitu i morbiditu u pacientů po kardiochirurgické operaci (14). Těžká hypoglykémie byla definována jako hladina glukózy pod 2,9 mmol/l. Rutinní protokol je popsán v diagramu 1.

Diagram 1. Rutinní protokol pro kontrolu glykémie

Kontrola glykémie je nutná za 2 hodiny po zahájení infuze s inzulínem. Jestliže:		
1. Cílové rozmezí hladiny glukózy je 4,5–6,1 mmol/l.		
2. Před zahájením infuze s inzulínem je nutné zkontrolovat hladinu draslíku v plazmě, jestliže je $K^+ < 4$ mmol/l je nutná kontrola lékařem.		
3. Před započtením infuze s inzulínem musí být zkontrolovány jiné infuze, jestli neobsahují inzulín.		
4. Standardní ředění inzulínu je 50 IU v 50 ml fyziologického roztoku.		
5. Před zahájením infuze s inzulínem je nutné zkontrolovat, zda pacient nedostal bolus inzulínu subkutánně, nebo neužil perorální antidiabetika v posledních 12 hodinách.		
6. Pokud je zastavena enterální nebo parenterální výživa, zastavit infuzi s inzulínem.		
7. Předpokladem je standardní příjem glukózy a enterální nebo parenterální výživa dle standardního protokolu.		
Glykémie	zahajovací i.v. bolus inzulínu (IU)	počáteční rychlost infuze s inzulínem (ml/h)
6,5–7,9	0	1
8–9,9	5	1
10–12,9	7	2
13–15,9	10	3
16–19,9	13	4
20 a více	15	5
Glykémie	intervence	kontroly glykémie
< 3,5	Zastavit inzulín, podat G40% 40 ml i.v. – zavolat lékaře.	1 hodina
3,6–4,5	Pokračovat s inzulínem rychlostí 1 ml/hod. při glykémii přes 6 mmol/l.	
4,6–5,0	Zastavit inzulín a zavolat lékaře.	1 hodina
5,1–5,9	Snížit rychlost o 1 ml/hod. Rychlost ponechat beze změny, jestliže je glykémie stabilní ve dvou následujících měřeních.	2 hodiny
6,0–6,9	Je možné provést kontrolu glykémie za 4 hodiny.	
7,0–7,9	Zvýšit rychlost o 0,5 ml/hod.	2 hodiny
8,0–9,9	Zvýšit rychlost o 1 ml/hod.	2 hodiny
10,0–12,9	Zvýšit rychlost o 2 ml/hod.	2 hodiny
13,0–15,9	Bolus 5 IU, zvýšit rychlost o 3 ml/hod.	1 hodina
16,0–19,9	Bolus 5 IU, zvýšit rychlost o 4 ml/hod.	1 hodina
>20,0	Bolus 10 IU, zvýšit rychlost o 5 ml/hod.	1 hodina
	Bolus 15 IU, zvýšit rychlost o 5 ml/hod.	1 hodina
Jestliže glykémie poklesne o více než 8 mmol/l ve 2 následujících měření, snížit rychlost infuze s inzulínem na polovinu a zavolat lékaře.		

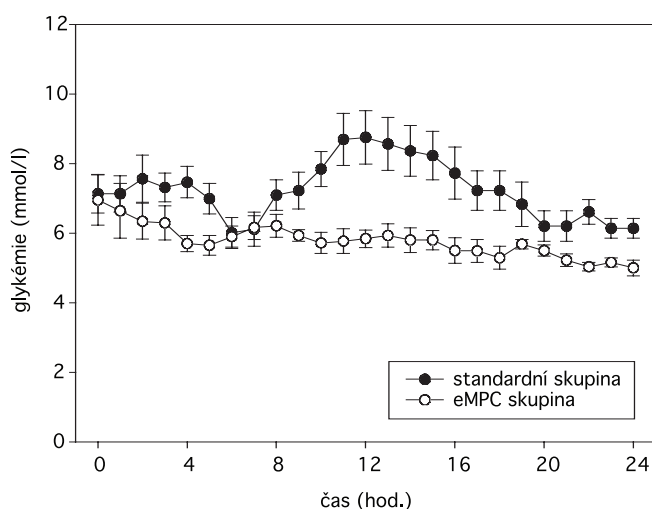
Statistická analýza

Data byla zpracována pomocí programu SigmaStat (Jandel Scientific, USA). Výsledky jsou předkládány jako průměr \pm směrodatná odchylka (SD). Rozdíly mezi standardní a eMPC skupinou byly hodnoceny s použitím t-testu respektive Mann-Whitney rank sum testu.

VÝSLEDKY

V tabulce 1 jsou popsány charakteristiky obou skupin. Skupiny se nelišily věkem, BMI, trváním kardiochirurgického výkonu, bazální hladinou glykémie ani počtem pacientů s diabetem.

Údaje o kompenzaci glykémie, hodnotách krevní glukózy, rychlosti infuze s inzulínem a čas strávený v cílovém rozmezí jsou ukázány v tabulce 2 a 3 a grafu 1 a 2. Průměrná hodnota glykémie po celou dobu studie, průměrná glykémie v průběhu operace a průměrná glykémie v průběhu pobytu na jednotce intenzivní péče byly signifikantně nižší po celou dobu studie ve skupině eMPC oproti skupině



Graf 1. Porovnání glykemických profilů u pacientů léčených pomocí eMPC protokolu a pomocí standardního rutinního protokolu. Vyjádřeno jako průměr \pm střední chyba průměru (SEM) pro $n=10$ /skupinu.

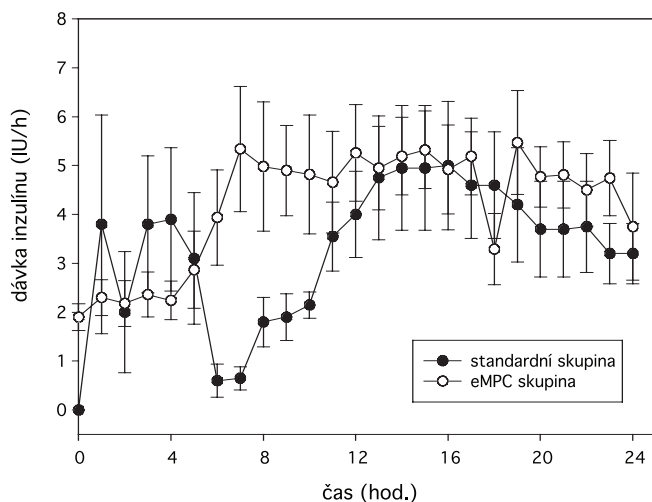
Tab. 2. Porovnání průměrných glykemií po celou dobu studie, v průběhu operace, při pobytu na JIP, rychlosti infuze inzulínu, celkových dávek inzulínu, intervalu kontroly glykémie a průměrného počtu odběrů u pacientů léčených pomocí eMPC algoritmu vs. rutinního standardního protokolu

	eMPC	standard	
průměrná glykémie po celou dobu studie (mmol/l)	5,80 \pm 0,45	7,23 \pm 0,84	$p < 0,05$
průměrná glykémie v průběhu operace (mmol/l)	6,00 \pm 1,71	7,20 \pm 1,45	$p < 0,05$
průměrná glykémie při pobytu na JIP	5,75 \pm 0,76	7,01 \pm 0,93	$p < 0,05$
rychlost infuze inzulínu (IU/h)	4,18 \pm 1,19	3,24 \pm 1,43	$p < 0,05$
celkové dávky inzulínu (IU/24 hod.)	93,3 \pm 42,5	74,6 \pm 39,5	$p < 0,05$
interval kontroly glykémie (hod.)	1,51 \pm 0,24	2,03 \pm 0,16	$p < 0,05$
průměrný počet odběrů u pacienta /24 hod.	16,2	11,9	$p < 0,05$

Tab. 3. Porovnání času stráveného v cílovém rozmezí, nad stanoveným limitem, pod stanoveným limitem a počtu závažných hypoglykemií u pacientů léčených pomocí eMPC algoritmu vs. rutinního standardního protokolu

	eMPC	standard	
čas v cílovém rozmezí (%)	67,6 \pm 8,7	27,6 \pm 15,8	$p < 0,05$
čas v cílovém rozmezí (hod.)	16,2 \pm 2,1	6,24 \pm 3,8	$p < 0,05$
čas nad limitem (hod.)	6,14 \pm 2,49	16,9 \pm 4,1	$p < 0,05$
čas pod limitem (hod.)	1,82 \pm 1,23	0,48 \pm 1,03	$p < 0,05$
počet závažných hypoglykemií	0	0	

ně s rutinním protokolem (tab. 2). Naopak, průměrná rychlost infuze inzulínu a celková dávka inzulínu byla signifikantně vyšší ve skupině eMPC oproti skupině s rutinním protokolem (tab. 2). Průměrný interval odběru vzorků byl signifikantně nižší u eMPC skupiny oproti skupině s rutin-



Graf 2. Porovnání podávaných dávek inzulínu ve skupině léčené pomocí eMPC protokolu oproti standardnímu rutinnímu protokolu. Vyjádřeno jako průměr \pm střední chyba průměru (SEM) pro $n=10$ /skupinu.

ním protokolem (tab. 3). Celkový čas, kdy hladina glykémie u pacienta byla nad stanoveným limitem, byl signifikantně kratší u skupiny eMPC oproti RP skupině (tab. 3).

DISKUZE

Studie dokazuje, že počítačem řízené dávkování inzulínu na podkladě eMPC algoritmu může bezpečně a efektivně ovlivnit hladinu glykémie u pacientů po kardiokirurgické operaci. Kritika předchozí verze MPC algoritmu, který byl použit v předešlé studii (18), byla zaměřena především na nutnost pravidelné kontroly glykémie po jedné hodině. Častější kontrola glykemií po 1 hodině mohla také relativně zvýhodnit MPC algoritmus oproti rutinnímu protokolu s méně častými odběry a takto časté kontroly glykémie samozřejmě také nadměrně zatěžují personál pracující na JIP. Na podkladě těchto připomínek byl MPC algoritmus upraven tak, aby nevyžadoval pravidelné kontroly glykémie. Výstupem z nynějšího eMPC algoritmu je nejen doporučená rychlost infuze s inzulínem, ale také doba stanovení další glykémie. Průměrný interval kontroly glykémie na základě upraveného eMPC algoritmu se tak prodloužil na $1,51 \pm 0,24$ hod. Průměrný interval glykémie však stále zůstává nižší než u rutinního protokolu ($1,51 \pm 0,24$ hod. u eMPC vs. $2,03 \pm 0,16$ hod. u RP). Upravený eMPC algoritmus se zdá být také efektivnější v udržení glykémie v požadovaném rozmezí než předchozí verze MPC. U MPC algoritmu byla průměrná hodnota glykémie $6,47 \pm 0,1$ mmol/l a čas strávený v cílovém rozmezí byl $54,8 \pm 8,8$ % (18), zatímco u nynější verze eMPC algoritmu byla průměrná glykémie $5,80 \pm 0,45$ mmol/l a čas v cílovém rozmezí byl $67,6 \pm 8,7$ %.

Studie také prokazuje, že jak rutinní protokol, tak eMPC algoritmus jsou srovnatelně bezpečné s ohledem na výskyt hypoglykemií. V průběhu naší pilotní studie se nevyskytla epizoda závažné hypoglykémie. Obava z výskytu hypoglykémie však představuje hlavní překážku širšího zavedení těsné kontroly glykémie na jednotkách intenzivní péče. Výhody těsné kontroly glykémie proti potenciálním rizikům možné hypoglykémie jsou podrobně diskutovány jinde (22).

ZÁVĚR

Naše pilotní studie dokazuje, že počítačový algoritmus s variabilním intervalem měření glykémie (eMPC) byl účinnější v udržení normoglykémie u pacientů po plánované kardiokirurgické operaci než standardní protokol. Vzhledem k nízkému počtu pacientů však bude nutné ověření výsledků na větší skupině kriticky nemocných pacientů. Zavedení tohoto algoritmu do komplexního infuzního systému, jehož součástí by byl senzor snímající aktuální hladinu glykémie a infuze s inzulínem, by velmi zvýšilo efektivitu a bezpečnost kontroly glykémie u kriticky nemocných pacientů.

Zkratky

BMI – body mass index
eMPC – počítačový algoritmus s variabilním intervalem měření glykémie

JIP – jednotka intenzivní péče
MPC – počítačový algoritmus s intervalem měření glykémie po jedné hodině
RP – rutinní protokol
SD – směrodatná odchylka
SEM – střední chyba průměru

LITERATURA

1. **Vanhorebeek, I., Van den Berghe, G.:** The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit. Care Clin.*, 2006, 22, s. 1-15.
2. **Nylen, E. S., Muller, B.:** Endocrine changes in critical illness. *J. Intensive Care Med.*, 2004, 19, s. 67-82.
3. **Lewis, K. S., Kane-Gill, S. L., Bobek, M. B., Dasta, J. F.:** Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann. Pharmacother.*, 2004, 38, s. 1243-1251.
4. **Thorell, A., Loftenius, A., Andersson, B., Ljungqvist, O.:** Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin. Nutr.*, 1996, 15, s. 75-79.
5. **Delamaire, M., Maugendre, D., Moreno, M. et al.:** Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet. Med.*, 1997, 14, s. 29-34.
6. **McMahon, M. M., Bistrain, B. R.:** Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1995, 9, s. 1-9.
7. **Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O. et al.:** Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*, 2003, 52, s. 581-587.
8. **Wade, A. O., Cordingley, J. J.:** Glycaemic control in critically ill patients with cardiovascular disease. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2006, 12, s. 437-443.
9. **Parsons, M. W., Barber, P. A., Desmond, P. M. et al.:** Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann. Neurol.*, 2002, 52, s. 20-28.
10. **Winocour, P. D.:** Platelets, vascular disease, and diabetes mellitus. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1994, 72, s. 295-303.
11. **Williams, S. B., Goldfine, A. B., Timimi, F. K. et al.:** Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*, 1998, 97, s. 1695-1701.
12. **Krinsley, J. S.:** Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin. Proc.*, 2003, 78, s. 1471-1478.
13. **Pittas, A. G., Siegel, R. D., Lau, J.:** Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J. Parenter Enteral. Nutr.*, 2006, 30, s. 164-172.
14. **van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F. et al.:** Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, s. 1359-1367.
15. **Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G. et al.:** Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, s. 449-461.
16. **Goldberg, P. A., Siegel, M. D., Sherwin, R. S. et al.:** Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*, 2004, 27, s. 461-467.
17. **Scott, J. F., Robinson, G. M., French, J. M. et al.:** Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke*, 1999, 30, s. 793-799.

18. **Plank, J., Bláha, J., Cordingley, J. et al.:** Multicentric, randomized, controlled trial to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm versus routine glucose management protocols in intensive care unit patients: Response to Ligtenberg et al. *Diabetes Care*, 2006, 29, s. 1987-1988.
19. **Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J. et al.:** Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol. Meas*, 2004, 25, s. 905-920.
20. **Hovorka, R., Chassin, L. J., Wilinska, M. E. et al.:** Closing the loop: the adicol experience. *Diabetes Technol. Ther.*, 2004, 6, s. 307-318.
21. **Parker, R. S., Doyle, F. J., 3rd, Peppas, N. A.:** The intravenous route to blood glucose control. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, 2001, 20, s. 65-73.
22. **Van den Berghe, G.:** First do no harm ... hypoglycemia or hyperglycemia? *Crit. Care Med.*, 2006, 34, s. 2843-2844.

Podporováno projektem 6. rámcového programu Evropské Unie CLINICIP a MSM 0021620814.

KNIHY

Šváb, J.: NÁHLÉ PŘÍHODY BŘIŠNÍ

Praha, Galén a Karolinum 2007, 205 s., první vydání, formát A4, vázané, čb. ISBN 978-80-7262-485-0 (Galén), ISBN 978-80-246-1395-9 (Karolinum).

Když jsem v roce 1948 nastoupil ke studiu na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze, měla monografie profesora Arnolda Jiráska „Náhlé příhody břišní“ už dvě vydání za sebou. Název Náhlé příhody břišní byl překladem názvu jedné anglické knihy. V té době to byla jedinečná, nepřekonatelná kniha, která neměla u nás konkurenci. Vždyť poprvé vyšla již v roce 1936 (další její edice následovaly v letech 1940, 1949 a 1958) a bez přehánění se na ní „vyučily“ diagnostice náhlých příhod břišních již tři generace chirurgů. V následujících letech sice vyšlo několik monografií zabývajících se stejnou nebo podobnou problematikou, ale žádná z nich se nedočkala věhlasu Jiráskových „Náhlých příhod břišních“. Také proto jsem s velkým zájmem očekával vydání tohoto titulu napsaného prof. MUDr. Janem Švábem, CSc. Je dob-

ře, že ji napsal právě on. Jednak je současným přednostou I. chirurgické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, bývalého pracoviště prof. A. Jiráska (a tradice zavazuje!), jednak se klinika této problematice věnuje již několik desítek let.

Kniha má oproti Jiráskově podstatně menší rozsah (205 oproti 440 stran), ale přibýlo obrazové dokumentace a (to hlavně) popisy řady diagnostických postupů. Ty se od Jiráskovy doby přesunuly z oblasti pravděpodobnosti do oblasti jistoty.

Kniha má 192 stran vlastního odborného textu, který je rozdělen do 8 kapitol. Úvodní část (21 s.) se věnuje principům diagnostiky náhlých příhod břišních, vyšetřovacím metodám (mimo, Jiráskově době jedinému rentgenovému vyšetření, jsou již uvedeny ultrasonografie, výpočetní tomografie, endoskopická vyšetření i urgentní laparoskopie), šokovým stavům a současným léčebným metodám (léčba antibiotiky, enterální a parenterální výživa). Ve druhé kapitole (18 s.) jsou uvedeny náhlé příhody břišní zánětlivé (appendicitida, cholecystitida, perforace vředu žaludku a duodena, zánět divertiklu sigmoidea, akutní pankreatitida a peritonitida). Třetí kapitola (12 s.)

se věnuje klasifikaci, diagnostice a léčbě náhlých příhod břišního ileózního původu, čtvrtá (pouhé 4 strany) krvácení do zažívací trubice. Pátou kapitolu (10 s.), která se týká náhlých břišních příhod gynekologického původu, napsal doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc., přednosta Ústavu pro péči o matku a dítě. V šesté kapitole (8 s.) jsou popsány náhlé příhody břišní úrazové a v sedmé (6. s.) perioperační. Nejrozsáhlejší je osmá kapitola (107 s.) popisující chirurgické operační techniky. Knihu uzavírají seznam zkratk, seznam literatury (79 odkazů na domácí i nejmodernější zahraniční literaturu) a rozsahem přiměřený rejstřík.

Text je psán velmi úsporně, formulace jsou jednoznačné a jasné. Bude se dobře číst i pamatovat. Pro přesné pochopení je doplněn 210 obrázky (!), převážně operačních technik.

Komu knihu doporučit? Především mladé generaci chirurgů (tak, jak si přeje také autor) s přáním, aby jim pomohla vstoupit do velkého světa chirurgie.

Jan Petrášek
128 08 Praha 2, U Nemocnice 1

PŮVODNÍ PRÁCE

Změny hladin inhibitoru aktivace plazminogenu (PAI-1) v průběhu estrogenní substituční terapie

Žižka Z., Fait T., ¹Vrablík M.

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

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

ABSTRAKT

Východisko. Cílem studie bylo zjistit změny plazminogen aktivator inhibitor – 1 (PAI-1) jako biochemického rizikového faktoru pro kardiovaskulární nemoci při různých aplikačních formách časné zahájené estrogenní substituční terapie.

Metody a výsledky. V prospektivní randomizované 12týdenní intervenční studii byl v cross-over designu podáván estradiol perorálně v dávce 2 mg denně nebo transdermálně v dávce 0,05 mg denně. Zařazeno bylo 45 zdravých postmenopauzálních žen do 12 týdnů od odstranění dělohy a vaječníků (chirurgické kastrace). Studii dokončilo 41 žen a jejich data byla analyzována. Průměrný věk byl 49±6 let. PAI-1 bylo stanoveno bio imunoassay (Chromolyze™ PAI-1). Po perorální estrogenní terapii hladina PAI-1 signifikantně ($p=0,001$) klesla z 11,39±12,02 IU/l na 5,0±5,27 IU/l. Tyto změny jsou významné i ve srovnání s nesignifikantními změnami po transdermální léčbě.

Závěry. Perorální terapie významně snížila hladiny PAI-1 ve srovnání s transdermální. Tyto změny jsou z pohledu kardiovaskulárního rizika příznivé.

Klíčová slova: estrogenní substituční terapie, kardiovaskulární riziko, PAI-1.

ABSTRACT

Žižka Z., Fait T., Vrablík M.: Changes of Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) During Estrogen Replacement Therapy

Background. The purpose of the present study was to determine changes of plasminogen activator inhibitor – 1 (PAI-1) as biochemical cardiovascular risk factor during the use of different administration methods in the early estrogen replacement therapy.

Methods and Results. In a 12-week prospective, randomized, interventional, cross-over trial, oestradiol was administered orally in a dose of 2 mg daily or transdermally in a dose of 0.05 mg daily. Forty-five healthy postmenopausal women were included into the study within 12 weeks after the hysterectomy and ovariectomy (surgical castration). Forty-one women completed the study and their data were analyzed. The average age was of 49±6 years. PAI-1 was determined by bioimmunoassay (Chromolyze™ PAI-1). The PAI-1 level decreased statistically significantly ($p = 0.001$) after the oral oestrogen therapy from 11.39±12.02 IU/l to 5.0±5.27 IU/l. Changes are also significant compared with non-significant changes after the transdermal therapy.

Conclusions. The oral therapy reduced statistically significantly PAI-1 levels compared with the transdermal method of administration. This change is beneficial from the view of cardiovascular risk.

Key words: Estrogen replacement therapy, cardiovascular risk, PAI-1. Zi.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 874–877.

Vliv hormonální substituční terapie (HRT) na kardiovaskulární rizika je široce diskutován. Význam v určení obecného poměru riziko/přínos má nejen složení, dávka a aplikační cesta HRT, ale také časování zahájení léčby (1).

Sexageny užívané v HRT obecně přináší riziko tromboembolické nemoci. Relativní riziko se pohybuje v rozmezí 2–4 (2). Beralová (3) shrnuje výsledky studií HERS, WHI, WEST a EVTET, které tvoří placebem kontrolované prospektivní studie s více jak 20 000 ženami sledovanými po

dobu 4–9 let. Uvádí relativní riziko (RR) 2,16. Metaanalýza 12 studií (4) prokázala RR 2,14 (CI 1,64–2,81) s výraznějším rizikem v prvních dvou letech užívání (RR pro 1. rok 3,49, CI 2,33–5,59).

Protektivní vliv HRT v primární i sekundární prevenci ischemické choroby srdeční (ICHS) byl doložen v rozsáhlých observačních studiích a jejich metaanalýzách, ale prospektivní randomizované intervenční studie HERS a WHI dospěly k opačnému závěru. Zcela byla opuštěna indikace HRT v sekundární prevenci ICHS. Za primární prevenci

MUDr. Zdeněk Žižka, CSc.
128 51 Praha 2, Apolinářská 18
fax: +420 224 922 545, e-mail: zdenek.zizka@lf1.cuni.cz

musíme považovat pouze ty stavy, kdy není ještě patrné klinické a lépe ani subklinické postižení cévní stěny. Takto postavené studie (např. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) pak ukazují příznivý účinek na ICHS. Toto zjištění podporuje význam časného zahájení hormonální substituce (5).

Neperorální aplikační cesta HRT je většinou spojena s neutrálními vlivy na rizikové faktory aterosklerogeneze. Jisté rozdíly v působení jsou i ve srovnání různých gestagenních složek. To podporuje význam individuální volby aplikační cesty a složení HRT v klinické praxi.

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) je fyziologickým inhibítozem plazminogenu zprostředkované fibrinolýzy. Plasminogen je na plazmin aktivován aktivátory plazminogenu – tkáňovým (tPA) a urokinázovým (uPA). Úkolem PAI-1 je rychlá inhibice tPA. Jeho zvýšená koncentrace je známkou zvýšeného rizika tromboembolické nemoci a rozvoje aterosklerotických změn. Normální hodnoty jsou 11 až 69 µg/l respektive 0–13 IU/ml (6, 7). Koncentrace PAI-1 v plazmě 149 dárců krve určená použitou soupravou Chromolize™ PAI-1, Biopool činila 5,15±7,13 IU/ml, medián 2,60 IU/ml.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Prospektivní studie probíhala od září 2003 do března 2005. Zařazeno bylo 45 zdravých žen s příznaky akutního klimakterického syndromu, 41 žen studii ukončilo a jejich data byla analyzována. Ženy byly 6–12 týdnů po operačním odstranění ovaríí a dělohy. Před operací neměly příznaky estrogenního deficitu. Průměrný věk souboru byl 49±6 let, průměrný body mass index (BMI) na počátku studie byl 2,81±4,98 a v průběhu studie nedošlo k jeho významným změnám. V cross-over designu byly randomizovány pro perorální nebo transdermální estrogenní terapii (ERT) podávanou 12 týdnů s výměnou aplikační formy po týdenní wash-out periodě. Podávány byly 2 mg 17beta-estradiolu (E2) denně perorálně (Estrofem tbl, Novo Nordisk, Dánsko) nebo jejich ekvivalent v transdermální terapeutickém systému, uvolňujícím 0,05 mg E2 denně s týdenní aplikací (Climara emp, Schering, Německo).

Vyšetření byla prováděna na počátku studie, po 12 a 25 týdnech. Plazma byla separována z žilní krve odebrané nalačno mezi 8. a 9. hodinou ranní pomocí Vacutainer systému do zkumavek s EDTA a uskladněna při –80 °C.

Stanovení aktivity PAI-1 bylo provedeno soupravou Chromolize™ PAI-1, Biopool, Ireland. Principem je bio imunoassay – navázaný aktivní tkáňový aktivátor plazminogenu reaguje s aktivním PAI-1 z vzorku plazmy. Aktivní tPA je v navázaném stavu v jamkách na destičce lyofilizováno. Po rozpuštění jsou přidány vzorky plazmy obsahující PAI-1, aktivní PAI-1 reaguje s navázaným tPA. Současně je přidána protilátka s konjugovanou peroxidázou. Po inkubaci jsou zbytky nenavázaných bílkovin vzorku a konjugované protilátky odstraněny promytím. Množství navázaného PAI-1 je určeno pomocí příslušného substrátu. Intenzita vyvinutého zbarvení je přímo úměrná koncentraci PA-1 ve vzorku. Absorbance je měřena ELISA readerem při 492 nm. Jedna jednotka PAI-1 aktivity je definována jako množství PAI-1, které inhibuje 1 mezinárodní jednotku lidského jednoduchého řetězce tPA.

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno párovým t-testem. Studie byla schválena Etickou komisí VFN Praha.

VÝSLEDKY

Hladina PAI-1 signifikantně ($p=0,001$) více klesá ($11,39\pm 12,02$ IU/l vs. $5,0\pm 5,27$ IU/l, $p=0,001$) po perorální ERT než po transdermální ($11,33\pm 11,35$ IU/l, $p=0,973$) (tab. 1).

Tab. 1. Výsledky sledovaných parametrů ve formátu průměrná hodnota ± směrodatná odchylka (minimum – maximum)

	Bazální hodnota	perorální ET	transdermální ET
PAI-1 (IU/ml)	11,39±12,02 (0,0–21,7)	(0,1–44,4) 11,33±11,35	5±5,27 (0,68–43,3)

DISKUZE

Je popsáno několik základních rozdílů mezi perorální a transdermální aplikační formou hormonální terapie. Při transdermální terapii je dosaženo vyrovnanějších plazmatických hladin estrogenu a je snížena metabolická zátěž jater ve smyslu „first-pass efektu“. To platí i pro perkutánní a subkutánní aplikační formy. Transdermální terapie je proto považována za obecně metabolicky šetrnější při současném nulovém rozdílu ve vlivu na akutní klimakterický syndrom, urogenitální atrofii a prevenci osteoporózy (8). Ve studii ESTHER (9) bylo nejen prokázáno významné relativní riziko tromboembolické nemoci u uživatelů perorální ERT (RR 3,5) ve srovnání s ženami bez léčby, ale i s ženami na transdermální ERT s RR 4. Vzhledem k minimálnímu odstupu od začátku iatrogeně nastoleného estrogenního deficitu, můžeme léčbu v naší skupině považovat za časně zahájenou. To by mělo být spojeno s převahou přínosů léčby nad riziky (10).

Ve sledování 3302 žen Study of Women's Health Across the Nation ve věku 42–52 let bylo zjištěno, že s poklesem estradiolu stoupá PAI-1 a tPA, ale nemění se fibrinogen, faktor VII a hsCRP. Vyšší FSH je spojeno s vyšším PAI-1 a fVII, ale nižší hladinou hsCRP a fibrinogenu. Zatímco přechod do menopauzy není spojen s významnými změnami hladiny hemostatických faktorů, nasazení HRT vede k vzestupu hsCRP o 25 % a poklesu PAI-1 o 20 %. Endogenní estrogény snižují riziko kardiovaskulárních nemocí ovlivněním fibrinolytických, ale nikoli koagulačních a zánětlivých markerů. To by mohlo vysvětlit rozdíl mezi vlastními a exogenně podávanými hormony (11).

Po perorální léčbě jsme zjistili signifikantní pokles hladiny PAI-1. Stejně v prospektivní otevřené tříměsíční studii, kde byly srovnávány hodnoty hemostatických markerů při užívání transdermálního estradiolu 0,05 mg/den a bez léčby u postmenopauzálních žen, poklesla po léčbě signifikantně ($p<0,01$) hladina komplexu VIIa-rTF, fibrinogenu i PAI-1 a významně vzrostla hladina t-PA (tissue-type plasminogen activator antigen). Nedošlo ke změně hladin proteinu C, proteinu S, plazminogenu a AT III (12). Ve 12týdenní studii 27 postmenopauzálních žen bylo srovnáváno placebo a estradiol v perorální a transdermální formě. Perorální léčba vyvolala změny svědčící o zvýšené fibrinolýze – snížení PAI-1, tPA a zvýšení D-dimerů. Transdermální léčba a placebo nevyvolaly žádné změny (13). V randomizované cross-over studii srovnávající podání 0,625 mg konjugovaných equinních est-

rogenů (CEE) perorálně nebo 0,1 mg estradiolu transdermálně v souboru 50 žen po měsíci užívání bylo zjištěno, že perorální CEE snižují významně hladinu PAI-1, a to více při čistě estrogenní léčbě ($p < 0,001$) než při přidání medroxyprogesteronacetátu ($p = 0,003$). Byla zjištěna významná inverzní závislost mezi mírou redukce a iniciálními hodnotami. Pokles PAI-1 byl spojen s elevací D-dimerů. Při transdermální léčbě nedošlo k žádným změnám (14). Také v observačním hodnocení souboru 975 žen byl prokázán pokles PAI-1 po perorální HRT a nulové ovlivnění po transdermální léčbě (15). V roční randomizované studii došlo ke snížení PAI-1 o 32 % ($p = 0,01$) po transdermální terapii estradiolem 0,05 mg/den a o 54 % ($p < 0,001$) po nízkodávkované perorální léčbě 1 mg estradiolu (16). Koh (17) srovnával nízkou (0,3 mg) a standardní (0,625 mg) dávku CEE v kombinaci s mikronizovaným progesteronem (100 mg) po dvou měsících podávání. Snížení PAI-1 bylo významné pro oba typy léčby ($p = 0,002$, $p = 0,038$) na stejné úrovni ($p = 0,184$).

Jako součást Danish Osteoporosis Prevention Study bylo v podskupině 248 žen prokázáno po 5 letech léčby zvýšení t-PA a snížení PAI-1, tedy příznivé fibrinolytické změny. Nebyl nalezen rozdíl mezi podáváním 2 mg estradiolu a podáním jeho kombinace s norethisteron acetátem (18). Také srovnání sekvenční kombinované terapie v souboru 45 žen (transdermální estradiol nebo perorální estradiolvalerát v kombinaci s progesteronem) ukázalo po 6 měsících významné snížení tPA i PAI-1 pro perorální aplikaci (19).

V recentně publikované studii 344 postmenopauzálních žen srovnávající aplikaci nízké dávky HRT – 0,025 mg estradiol + 0,125 mg norethisteronacetát transdermálně versus 1 mg estradiol + 0,5 mg norethisteronacetát perorálně – bylo rovněž prokázáno větší snížení PAI-1 po perorální terapii ($p < 0,012$) (20). Stejně podávání 1 mg estradiolu srovnávané ve studii EPAT s placebem v souboru 186 postmenopauzálních žen vedlo po 2 letech podávání k signifikantnímu poklesu PAI-1 ($p = 0,001$) (21), který byl dosažen i při tříměsíční transdermální aplikaci estradiolu 30 postmenopauzálním ženám (22).

V souladu s literárními údaji i v naší studii po perorální léčbě významně klesá hladina PAI-1 o 56 %, zatímco po transdermální léčbě je pouze naznačen nevýznamný trend k poklesu hladiny. V tomto faktoru je vliv perorální léčby příznivější než vliv transdermální terapie.

Dle literárních údajů je zvolená délka intervence 12 týdnů dostatečná, protože změny v koagulačních parametrech po HRT jsou patrné po 3 měsících léčby, a dále se již hodnoty nemění (23).

ZÁVĚR

Ve studii jsme prokázali, že transdermální forma ET je neutrální k hladinám PAI-1. Významné snížení PAI-1 po perorální terapii hodnotíme jako příznivou změnu z hlediska kardiovaskulárního rizika.

Zkratky

BMI – body mass index
E2 – 17beta-estradiolu

ERT – transdermální estrogenní terapii
HRT – hormonální substituční terapie
ICHS – ischemická choroba srdeční
PAI-1 – plazminogen activator inhibitor-1
RR – relativní riziko
tPA – tkáňový aktivátor plasminogenu
uPA – urokinázový aktivátor plasminogenu

LITERATURA

1. **Notelovitz, M.:** The clinical practice impact of the WHI: political vs biologic correctness. *Maturitas*, 2003, 44, s. 29-34.
2. **Fait, T., Vokrouhlická, J., Vrablík, M., Jeníček, J.:** Současné postavení hormonální substituční terapie. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, s. 447-452.
3. **Beral, V., Banks, E., Reeves, G.:** Evidence from randomised trials on the long-term effects of HRT. *Lancet* 2002, 360, s. 942-944.
4. **Miller, J., Chan, B. K., Nelson, H. D.:** Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Service Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 136, s. 680-690.
5. **Fait, T.:** Hormonální substituční terapie a ischemická choroba srdeční. *Klimakterická medicína*, 2006, 11, s. 8-12.
6. **Maruna, P.:** Proteiny akutní fáze. Maxdorf, Praha, 2004, s. 282.
7. **Thogersen, A. M., Jansson, J. H., Boman, K. et al.:** High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women. *Circulation*, 1998, 98, s. 2241-2247.
8. **Modena, M. G., Sismondi, P., Mueck, A. O. et al.:** New evidence regarding HRT is urgently required. Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas*, 2005, 52, s. 1-10.
9. **Scarabin, P. Y., Oger, E., Plu-Bureau, G.:** Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003, 362, s. 428-432.
10. **Salpeter, S. R., Walsh, J. M. E., Greyber, E. et al.:** Mortality associated with HRT in younger and older women. *J. Gen. Intern. Med.*, 2004, 19, s. 791-804.
11. **Sowers, M. R., Madhews, K. A., Jannousch, M. et al.:** Hemostatic factors and estrogen during menopausal transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, s. 5942-5948.
12. **Martinez, C., Masurto, L., Zarate, A. et al.:** Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas*, 2005, 50, s. 39-43.
13. **Vehkavaara, S., Silveira, A., Hakala-Ala-Pietila, T. et al.:** Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001, 85, s. 619-625.
14. **Koh, K. K., Mincemoyer, R., Bui, M. N. et al.:** Effects of HRT on fibrinolysis in postmenopausal women. *Br. J. Med.*, 1997, 336, s. 683-690.
15. **Lowe, G. D., Upton, M. N., Rumley, A.:** Different effects of oral and transdermal HRT on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI a C-reactive protein – a cross-sectional population survey. *Thromb. Haemostat.*, 2001, 86, s. 550-556.
16. **Post, M. S., van der Mooren, M. J., van Baal, W. M. et al.:** Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 189, s. 1221-1227.

17. **Koh, K. K., Shin, M. S., Sakuma, I. et al.:** Effects of conventional and lower doses of HRT in postmenopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, s. 1516-1521.
18. **Madsen, J. S., Kristensen, S. R., Gram, J. et al.:** Positive impact of HRT on the fibrinolytic system. *J. Throm. Hemost.*, 2003, 1, s. 1984-1991.
19. **Scarabin, P. Y., Alhenc-Gelas, M., ve Plu Bureau, G. et al.:** Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17, s. 3071-3078.
20. **Brosnan, J. F., Sheppard, B. L., Norris, L. A.:** Haemostatic activation in post-menopausal women taking low-dose hormone therapy: less effect with transdermal administration? *Thromb. Haemostat.*, 2007, 97, s. 558-565.
21. **Vigen, C., Hodis, H. N., Chandler, W. L. et al.:** Postmenopausal oral estrogen therapy affects hemostasis factors, but does not account for reduction in the progression of subclinical atherosclerosis. *J. Throm. Haemost.*, 2007, epub ahead of print.
22. **Saucedo, R., Basurdo, L., Zarate, A. et al.:** Effect of estrogen therapy on insulin resistance and PAI type 1 concentration in postmenopausal women. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2007, 64, 2, s. 61-64.
23. **Gottsater, A., Rendell, M., Hulthen, U. L. et al.:** HRT in healthy postmenopausal women: a randomised placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J. Int. Med.*, 2001, 249, s. 237-246.

KNIHY

Haškovcová, H.: INFORMOVANÝ SOUHLAS – PROČ A JAK?

Praha, Galén, 2007, 101 s. vydání první, formát 155 x 190 mm, brož., čb. ISBN 978-80-7262-497-3.

Naše zdravotnická zařízení obchází strašidlo – strašidlo informovaného souhlasu. Vzbuzuje strach i rozpaky, je přijímáno i odmítáno. Staří nemocní jsou jím překvapeni a většinou nechápou, proč jim jejich lékař najednou sděluje, proč a jaké výhody i jaká rizika má jejich vyšetření nebo operace (včetně informace o procentuálním riziku smrti u operačního výkonu). Jiní nemocní (a často jejich příbuzní) kladou v těchto souvislostech otázky, na něž nelze jednoznačně odpovědět. Také v lékařských kruzích (ale nejen tam!) se stále častěji diskutuje o náplni a významu tzv. informovaného souhlasu. Ministerstvo zdravotnictví ČR sice vydalo v roce 2006 vyhlášku, v níž je uloženo *každému lékaři* získat informovaný souhlas *každého nemocného*, ať je vyšetřován nebo léčen. V praxi však řada

nejasností přetrvává (některé vyplývají z neurčitosti, mnohoznačnosti, ale i ze složitosti právního jazyka této vyhlášky). A právě tyto nejasnosti se mohou stát – a již se staly předmětem sporu mezi nemocným a lékařem. I v tisku se již objevila zpráva, že asi 50 % nemocných nedostalo od svého lékaře dostatečnou informaci o zdravotním stavu, důvodu a průběhu vyšetření a možnostech léčby.

Z jakého důvodu byla napsána tato útlá knížečka kapesního formátu? Především ve snaze odstranit nebo aspoň minimalizovat tato nedorozumění. Činí tak vysvětlením důvodů a souvislostí vzniku informovaného souhlasu, podstatou jeho účelu i prezentací problémů, které se k němu váží. Na ukázkou stručný výběr některých tematických okruhů: Od medicíny mlčení k informovanému souhlasu, Práva pacientů v České republice, Práva lékařů a dalších zdravotníků, Kdo poskytuje informace, Kdo uděluje informovaný souhlas, Zpochybnění informovaného souhlasu, Informace příbuzným a další témata. Autorka této publikace, prof. Helena Haškovcová, kterou většina čtenářů zná z jejich předchozích knih z oblasti problé-

mů stáří, lékařské etiky a thanatologie, také kvalifikovaně odpovídá na mnoho otázek, například co přináší informovaný souhlas nemocnému a co lékaři, co by měl obsahovat, jakou má mít formu a jaké se objevují v praxi nejčastější nedostatky. Je tedy zřejmé, že nejde o teoretické úvahy, ale především o informace vysokého praktického uplatnění.

S problematikou informovaného souhlasu by se měli seznámit nejen všichni lékaři, ale i zdravotní sestry a rehabilitační i laboratorní pracovníci. Ti všichni se totiž setkávají s nemocným v situacích, kdy je nezbytné (nejen právně!) nemocného informovat v *plném rozsahu o plánovaném diagnostickém a/nebo léčebném výkonu*.

Kniha je kvalifikovaně recenzována JUDr. J. Machem, ředitelem právního oddělení České lékařské komory. Její rozsah umožňuje skutečně každému lékaři, zdravotní sestře, rehabilitačnímu i laboratornímu pracovníkovi aby si ji přečetl, a aby jejím obsahu porozuměl.

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

KAZUISTIKA

Tachykardií indukovaná kardiomyopatie

Andrášová A., Buřka V., Jirmář R., Gregor P.

Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV, Praha

SOUHRN

Tachykardií indukovaná kardiomyopatie je dysfunkce levé komory srdeční způsobená rychlou komorovou frekvencí. Jedná se o reverzibilní příčinu srdečního selhání, které regreduje po navození sinusového rytmu či úpravě frekvence. Ve sdělení se zabýváme etiopatogenezí, diagnostikou a terapií tachykardií indukované kardiomyopatie a popisujeme případ pacientky s touto diagnózou, která byla hospitalizována na naší klinice.

Klíčová slova: tachykardie, kardiomyopatie, srdeční selhání.

SUMMARY

Andrášová A, Buřka V, Jirmář R, Gregor P: Tachycardia-Induced Cardiomyopathy

Tachycardia-induced cardiomyopathy is characterised with a ventricular dysfunction caused by increased ventricular rate. It is a reversible mechanism of the heart failure. Cardiomyopathy can recover after the restoration of sinus-rhythm or after adjusting the heart rate. In the presented paper we are discussing etiopathogenesis, diagnostics and therapy of tachycardia-induced cardiomyopathy and we are describing the case of a patient with this diagnosis, who was admitted to our department.

Key words: tachycardia, cardiomyopathy, heart failure.

An.

Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 878–881.

Gossage a kolektiv autorů prvně popsal kardiomyopatii indukovanou tachykardií v roce 1913 u pacienta s fibrilací síní (1). V roce 1937 Brill a kolektiv popsal další případ pacienta s fibrilací síní a srdečním selháním, které ustoupilo po nastolení sinusového rytmu (2). Whipple vyvinul první experimentální model, který byl pak využíván v mnoha dalších experimentech (3).

Tachykardií indukovaná kardiomyopatie může být definována jako dysfunkce srdeční komory či síně způsobená rychlou síníovou či komorovou frekvencí. Předpokladem v této definici je, že současně není přítomno žádné strukturální onemocnění srdce (4).

Rozpoznat tento stav je důležité, protože je to potenciálně reverzibilní příčina srdečního selhání.

ETIOPATOGENEZE

Na patogenezi tachykardií indukované kardiomyopatie se podílí více faktorů. Dochází k makroskopickým a mikroskopickým změnám myokardu i k poruše jeho elektrických vlastností.

Dochází k dilataci levé komory srdeční a poruše její kontraktility. Zvyšuje se enddiastolický tlak levé komory a je přítomna i její diastolická dysfunkce. V důsledku dilatace mitrálního prstence se objevuje mitrální regurgitace.

Na mikroskopické úrovni dochází k prodloužení a hyperplazii myocytů, redukci myokardiálních kapilár, a tím

i redukci krevního průtoku, dochází také ke změnám extracelulární matrix a myokardiální fibróze. Změny jsou i na molekulární úrovni. Popisuje se nižší exprese beta receptorů, nebo snížení aktivity adenylátcyklázy. Změny jsou rovněž na neurohumorální úrovni. Hladiny ednotelínu jsou vyšší zatím co hladiny oxidu dusnatého nižší (4).

DIAGNOSTIKA A MANAGEMENT

Při diagnostice tachykardií indukované kardiomyopatie je v první řadě důležité na ni pomyslet. Tachykardie totiž nemusí být přítomna permanentně.

Srdeční frekvence potřebná pro vznik tachykardií indukované kardiomyopatie by měla přesahovat 120/min. Nemusí trvat celých 24 hod., měla by trvat minimálně 10–15 % ze 24 hodin. Nejčastěji vzniká při fibrilaci síní, možnost jejího vzniku je však u jakékoliv tachykardie splňující výše uvedené předpoklady.

Mělo by se na ní tedy myslet u každého pacienta se sníženou funkcí komory a současně přítomnou supraventrikulární tachykardií. Samozřejmě musí být vyloučeny jiné příčiny dysfunkce. Především ischemická choroba srdeční u pacientů s vysokým rizikem nebo s její předchozí anamnézou a typická dilatační kardiomyopatie.

Kombinace obrazu dilatační kardiomyopatie s tachykardií a srdečním selháním může být diagnosticky velmi obtížná

z toho důvodu, že může být problematické určit, co je primární – zda tachykardie s následným vznikem dysfunkce levé komory, či obraz selhávající levé komory s kompenzační tachykardií.

U již přítomné dysfunkce levé komory (například z důvodu ICHS či DKMP) může také tachykardie podstatně zhoršit stav stávající dysfunkce. Proto se v těchto případech vyžaduje okamžité řešení vedoucí k optimalizaci tepové frekvence.

Na zvířecích modelech byla pozorována snížená funkce už po 24 hodinách rychlé komorové stimulace. Pokles funkce pokračoval dalších 3–5 týdnů. Po přerušení stimulace docházelo ke zlepšení funkce už po 48 hodinách a do normálu se vrátila v průběhu 1–2 týdnů (5).

U lidí bylo pozorováno, že recidiva tachykardie způsobuje rychlý pokles ejekční frakce a vývoj srdečního selhání. U těchto pacientů je také zvýšeno riziko náhle smrti (6).

Léčba tachykardií indukované kardiomyopatie je založena na zvládnutí arytmie a léčbě srdečního selhání. U pacientů bez ischemické choroby srdeční jsou vhodná antiarytmika třídy IA a IC. Při kontrole komorové odpovědi při fibrilaci síní nebo při prevenci supraventrikulární tachykardie jsou efektivní betablokátory a blokátory kalciových kanálů (třída II a IV). Jsou také lékem volby při léčbě idiopatické ventrikulární tachykardie. Sotalol a amiodaron (třída III) se používají v léčbě supraventrikulární i komorové tachykardie. K nastolení sinusového rytmus lze využít i elektrické kardioverze.

Většinu supraventrikulárních tachykardií a idiopatické komorové tachykardie lze u části vybraných pacientů řešit radiofrekvenční ablací (7, 8).

Léčba srdečního selhání se řídí současnými směrnicemi.

KAZUISTIKA

Žena, 64letá pacientka s dlouholetou schizoafektivní poruchou depresivního typu (užívala tricyklická antidepresiva),

byla přijata pro týden trvající infekci dýchacích cest s febriliemi a progredující dušností. Dle příjmového RTG plic zjištěna pleuropneumonie vpravo, na EKG (obr. 1) supraventrikulární tachykardie (vs. AVRT) s rychlejší odpovědí komor nejasného stáří, TF 140/min, nespecifické změny úseku ST a vlny T ve svodech nad levou komorou. V laboratoři bylo patrné mírné zvýšení ukazatelů zánětu, kardiocifické enzymy byly opakovaně negativní.

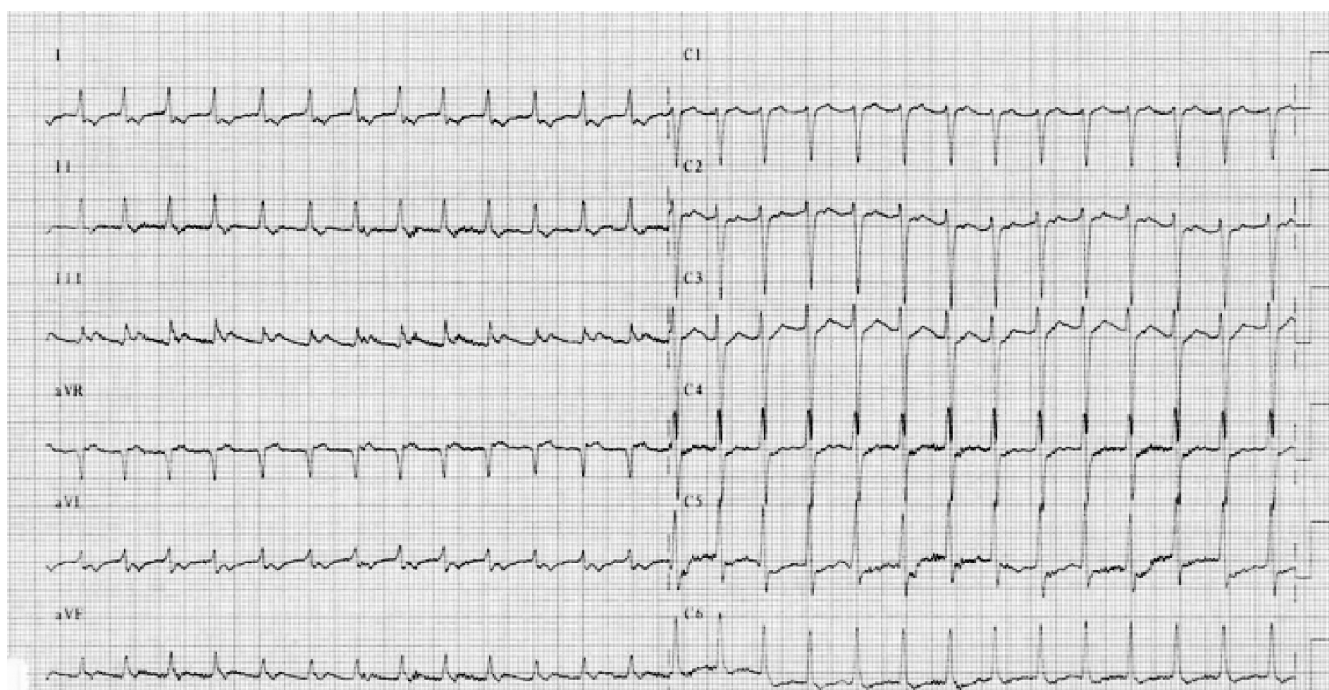
Farmakologicky se nepodařilo tachykardii zvládnout. Pro známky levostranné kardiální dekompenzace a echokardiograficky potvrzenou dysfunkci levé komory srdeční s EF 20 % (prakticky difúzní hypokineze levé komory srdeční s malým cirkulárním perikardiálním výpotkem) byla proto provedena elektrická kardioverze na sinusový rytmus.

Na EKG od kardioverze (obr. 2) obraz preexcitace s delta vlnou, kratším PQ intervalem a negativní T vlnou v I, aVL a V1-6. 24 hodin po elektrické kardioverzi provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření, kde byla funkce levé komory srdeční již zlepšena s ejekční frakcí 45 %, s lokalizovanou poruchou kinetiky posterolaterálně, perikardiální výpotek byl bez progresu. Laboratoř bez pozitivní kardiocifické enzymů. Vyšetřeny byly také protilátky proti chlamydiím a mykoplazmě, tyto byly neaktivní, protilátky proti CMV hraniční. Byla provedena koronarografie, která ukázala zcela normální koronogram (obr. 3).

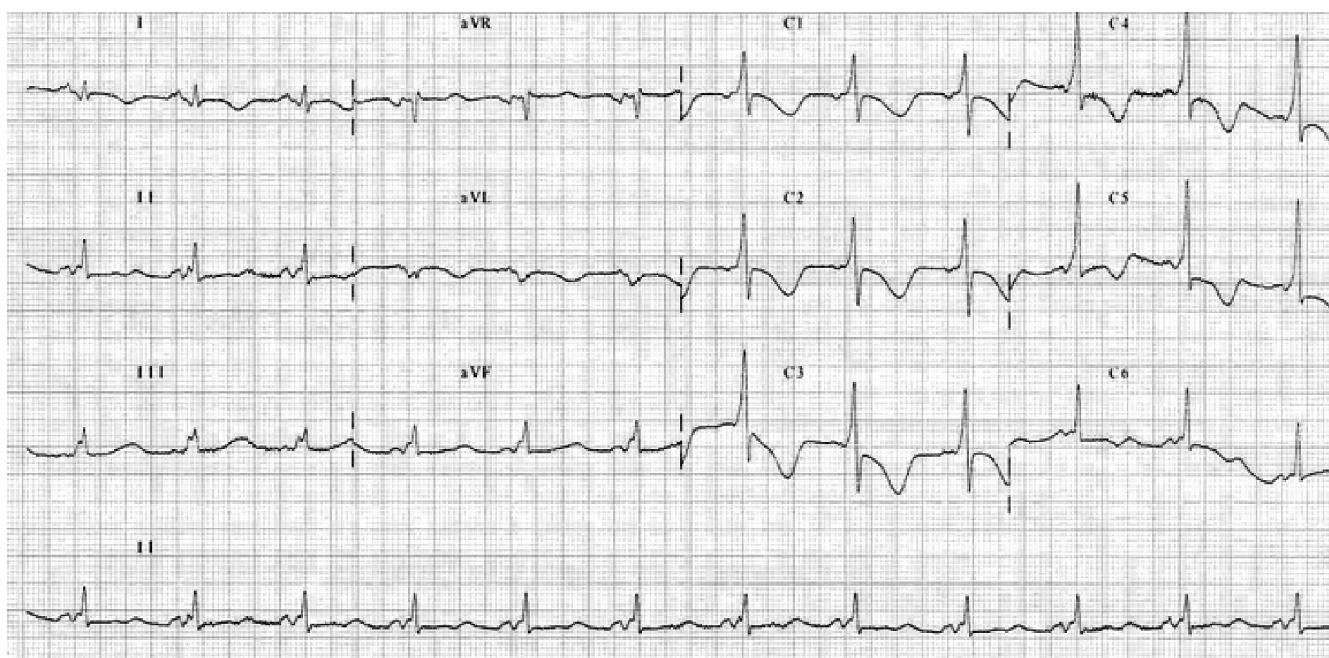
Perfúzní scintigrafie plic (porovnávaná s RTG snímkem plic) vyloučila plicní embolii.

Před propuštěním bylo provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření, které prokázalo EF levé komory srdeční 55 % s lehkou hypokinezou spodní a zadní stěny.

Pacientka byla po propuštění dále sledována v ambulanci. Při propuštění v terapii ACE inhibitor, betablokátor, thiazidové diuretikum a blokátor kalciového kanálu. Pět měsíců po propuštění je echokardiografický nález zcela normální s normální kinetikou levé komory srdeční a EF 70 %. Holterovské



Obr. 1. EKG při přijetí



Obr. 2. EKG po elektrické kardioverzi



Obr. 3. Koronarografie s normálním nálezem

monitorování neprokázalo recidivy supraventrikulární tachykardie, proto byla ponechána zavedená farmakologická léčba. Metodou volby by v případě její recidivy byla radiofrekvenční ablace akcesorní dráhy. Na EKG došlo k normalizaci změn v repolarizační fázi (obr. 4).

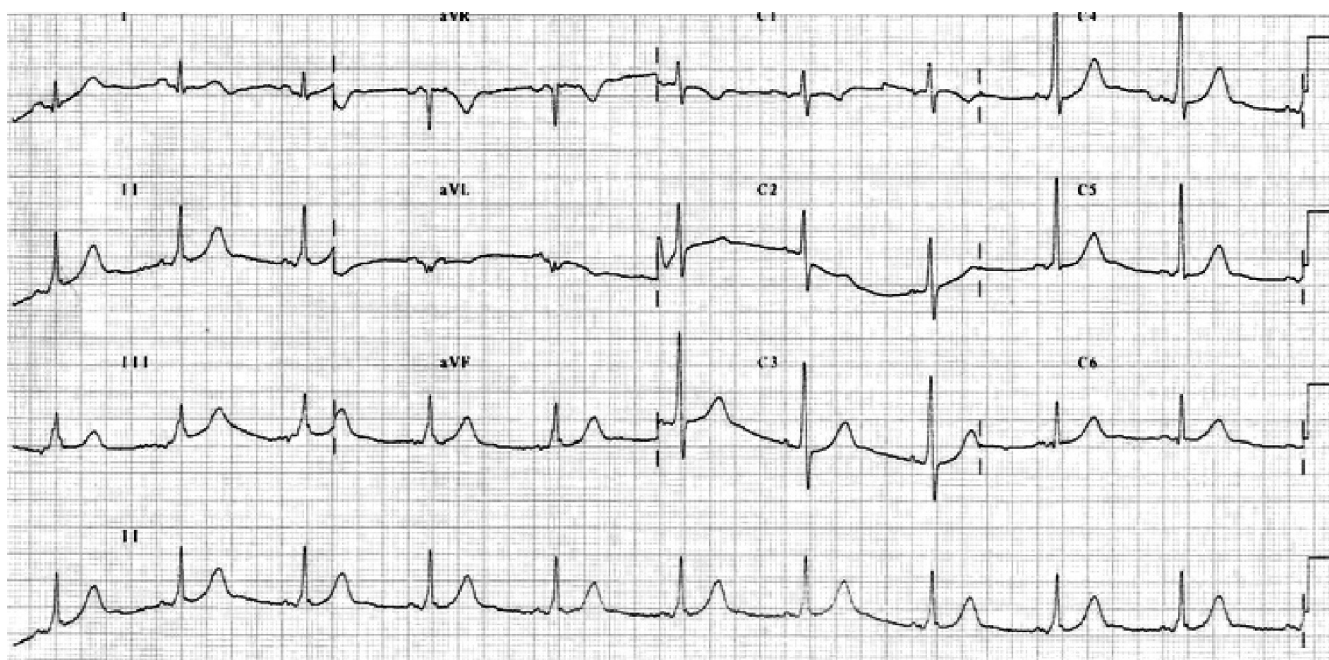
ZÁVĚR

Případem chceme upozornit na potřebu myslet na tachykardii jako na eventuální příčinu dysfunkce levé komory srdeční a srdečního selhání. Tachykardií indukovaná kardio-

myopatie je reverzibilní příčinou srdečního selhání. Klinická manifestace, neurohumorální mechanismy a léčba srdečního selhání se neliší od srdečního selhání jiné etiologie. Avšak v tomto případě léčba tachykardie, která selhání způsobuje, má za následek zlepšení klinického stavu jako důsledku regrese srdečního selhání.

Zkratky

AVRT – AV reentry tachykardie
DKMP – dilatační kardiomyopatie
ICHS – ischemická choroba srdeční



Obr. 4. EKG při kontrole 5 měsíců po propuštění

LITERATURA

1. **Gossage, A. M., Braxton Hicks, J. A.:** On auricular fibrillation. *QJM*, 1913, 6, s. 435-440.
2. **Brill, I. C.:** Auricular fibrillation with congestive failure and no other evidence of organic heart disease. *Am. Heart J.*, 1937, 13, s. 175-182.
3. **Whipple, G. H., Sheffield, L. T., Woodman, E. G. et al.:** Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart. *Proc. N. Engl. Cardiovasc. Soc.*, 1962, 20, s. 39-40.
4. **Khasnis, A., Jongnarangsin, K., Abela G. et al.:** Pacing. *Clin. Electrophysiol.*, 2005, 28, s. 710-721.
5. **Shinbane, J. S., Wood, M. A., Jensen, D. N. et al.:** Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. and clinical studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 29, s. 709-715.
6. **Nerheim, P., Birger-Botkin, S., Piracha, L., Olshansky, B.:** Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation*, 2004, 110, s. 247-252.
7. **Singh, B., Sudan, D., Kaul, U.:** Radiofrequency ablation for bundle branch reentrant tachycardia in a patient with aortic valve replacement and left ventricular dysfunction. *Indian Heart J.*, 1998, 50, s. 551-553.
8. **Vijgen, J., Hill, P., Biblo, L. A., Carlson, M. D.:** Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: Improvement of left ventricular systolic function after radiofrequency catheter ablation of the arrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1997, 8, s. 445-450.

Průnik nanopartikulí do živé kůže

V současné literatuře je diskutován benefit i potenciál nanopartikulí v nanobiotechnologii, ale přitom je málo známo o riziku kontaminace při náhodném kontaktu. Teorie transdermální dopravy léků ukazuje, že penetrace částic nad 600 Da se do dermis touto cestou nedostane. Autoři to zkusili s kovovými částicemi menšími

než 10 nm, které jsou ještě schopné permeace. Na excidované kůži aplikovali dvě stabilizované nanopartikulární disperze pro vertikální difuzi s následným elektronmikroskopickým vyšetřením. Ukázalo se, že nano-částice byly schopné penetrovat do vlasového foliklu a do stratum corneum (SC), někdy se objeví také v epidermis. Projít kůží nedovedou. Tyto výsledky jsou průlomem do představ o kožní penetraci, neboť přinášejí čerstvý důkaz, že

rigidní nano-partikule se dostanou pasivně do živé epidermis skrze SC lipidovou matriku.

Literatura:

Baroli, B. et al.: Penetration of Metallic Nanoparticles in Human Full-Thickness Skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, 127, s. 1701-1712.

P. Barták

KAZUISTIKA

Opakovaná trombóza mechanické chlopenní náhrady

Křížová B., Šochman J.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

SOUHRN

Článek pojednává o kazuistice 54letého pacienta s implantovanou mechanickou chlopenní náhradou v mitrální pozici s přítomností těžké systolické dysfunkce levé komory (dále jen LK) srdeční. Pacient prodělal opakované ataky akutní levostranné srdeční insuficience při dokumentované trombóze mechanické chlopenní náhrady. Medikamentózní léčba nebyla účinná ani při použití systémové trombolýzy. Pacient byl celkem dvakrát reoperován – jedenkrát byla provedena trombektomie a podruhé byla původní mechanická chlopeň odstraněna a nahrazena bioprotézou. Pacient je trvale léčen antikoagulační terapií. Kombinace bioprotézy v mitrální pozici s antikoagulační léčbou se u tohoto nemocného jeví jako definitivní řešení.

Klíčová slova: mechanická chlopenní náhrada, trombóza mechanické chlopenní náhrady, srdeční selhání.

SUMMARY

Křížová B., Šochman J.: Repeated Thrombosis of the Mechanical Heart Valve Prosthesis

Paper presents the cause of 54-year-old patient with implanted mechanical heart valve prosthesis in the mitral position admitted to the hospital with a serious left ventricle (LV) systolic dysfunction. Patient underwent repeated attacks of acute left-sided heart insufficiency on the basis of verified thrombosis of the mechanical heart valve prosthesis. Pharmacological treatment was not effective and the systemic thrombolysis failed. Patient was twice reoperated – thrombectomy was performed during the first surgery, mechanical heart valve prosthesis was replaced with biological prosthesis during the second one. Patient was permanently treated with anticoagulants. The combination of bioprosthesis in the mitral position with the anticoagulant treatment appears to be a final therapy of the patient.

Key words: mechanical heart valve prosthesis, thrombosis of the mechanical heart valve prosthesis, heart failure. *Po.*

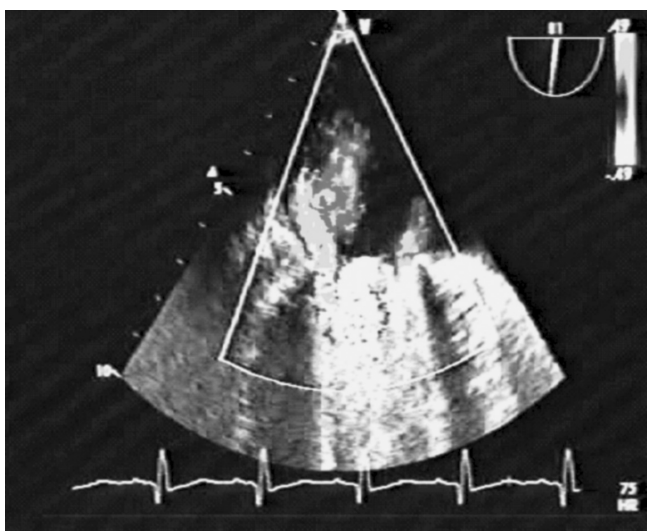
Čas. Lék. čes., 2007, 146, pp. 882–885.

O d konce 60. let minulého století byla vyvinuta řada různých typů mechanických chlopenních náhrad. Pro nutnost trvalé antikoagulační léčby po jejich implantaci a riziko komplikací (krvácivé projevy nebo nebezpečí tromboembolických příhod) byla hledána nová cesta. Spočívá v náhradě chlopně biologickým materiálem (homotransplantáty, alografty, xenotransplantáty). I u těchto materiálů však byly shledány nevýhody. Hlavní z nich je postupná degenerace a nejistota o dlouhodobé mechanické funkci. Kazuistika popisuje případ pacienta s mechanickou srdeční náhradou Allcarbon-Sorin v mitrální pozici. Jedná se o náhradu, u které jsou kovové části pokryty karbonovým filmem. Náš pacient byl opakovaně v kritickém stavu díky opakovaným trombózám této mechanické náhrady.

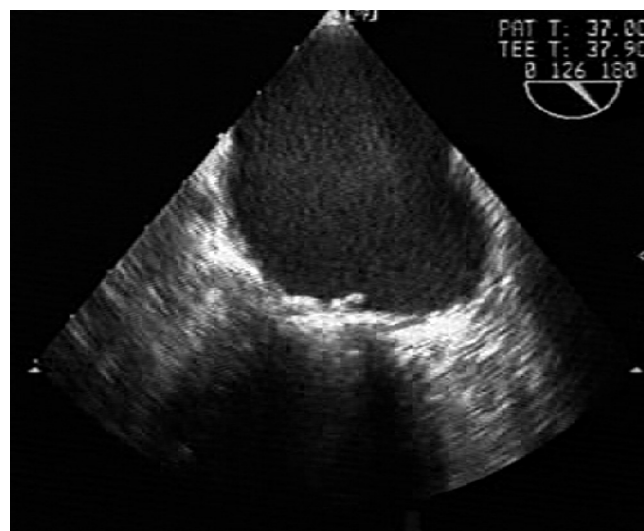
POPIS PŘÍPADU

Nyní 54letý nemocný bez anamnézy přidružených onemocnění byl v lednu roku 2003 hospitalizován pro bolesti na

hrudi a dokumentovanou minimální nekrózu myokardu. V úvodu hospitalizace byly přítomny projevy levostranné srdeční insuficience. Této hospitalizaci předcházela krátkodobá (přibližně měsíční) anamnéza progredující námaň dušnosti. K lékaři se pacient dostavil až ve stadiu ortopnoe. Za hospitalizace byla provedena komplexní vyšetření včetně selektivní koronarografie a jícnové echokardiografie. Nálezy prokázaly přítomnost systolické dysfunkce LK srdeční s ejekční frakcí (dále jen EF) cca 25 % a s dilatací (enddiastolický průměr 71 mm) (EDD). Etiologie této dysfunkce byla ischemická, pro což svědčila jednak přítomnost lokalizované poruchy kinetiky v oblasti přední a spodní stěny a jednak nález na věnčitých tepnách. Byly přítomny chronické uzávěry ramus interventricularis anterior (RIA) a pravé věnčité tepny (ACD). Navíc byla přítomna hemodynamicky významná mitrální regurgitace sekundární etiologie. Po zhodnocení nálezů a po prokázání viability v oblasti přední stěny byl nemocný indikován k provedení kombinovaného kardiokirurgického výkonu. V dubnu 2003 byla provedena revaskularizační operace myokardu (aortokoronární bypass



Obr. 1. Echokardiografický obraz z transezofageálního vyšetření, dvoudutinová projekce, nahoře levá síň, dole levá komora, uprostřed obrazu monodisková chlopně náhrada Allcarbon-Sorin s trombotickým postižením



Obr. 2. Echokardiografické vyšetření, transezofageální vyšetření, měření gradientů na mechanické náhradě v mitrální pozici, maximální gradient 35 mm Hg, střední 22 mm Hg

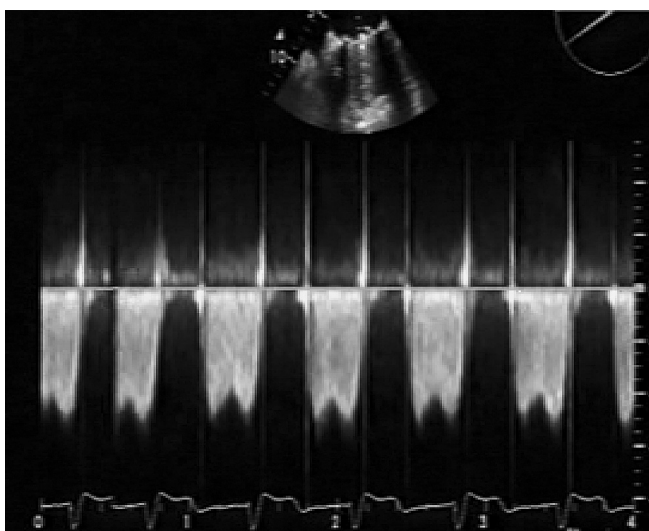
na RIA pomocí a. thoracica interna a žilní štěp na ACD) spolu s náhradou mitrální chlopně mechanickou náhradou – Sorin Allcarbon No 29. Pooperační průběh byl příznivý a pacient byl po osmi dnech propuštěn do domácí péče.

O necelé dva roky později, v lednu 2005, byl pacient přijat v kritickém stavu na spádové interní oddělení s projevy oboustranné srdeční insuficience. Převažovala levostranná srdeční insuficience dosahující až obrazu plicního edému. Vstupní hodnota protrombinového času (dále jen INR) byla 1,8. Stav dobře reagoval na parenterální aplikaci diuretik a přechodnou aplikaci dopaminu. Podle provedených vyšetření byla za tuto epizodu srdečního selhání zodpovědná dysfunkce mechanické náhrady v mitrální pozici. Echokardiograficky byla ověřena přítomnost trombózy chlopně s obrazem kritické stenózy (maximální gradient 35 mm Hg a střední gradient 22 mm Hg) a středně těžkou, převážně postkapilární plicní hypertenzí (obr. 1, 2). Klinický stav navíc komplikovala cévní mozková příhoda s expresivní afazií a parézou pravé horní končetiny. Vzhledem k anamnéze a chybějícímu korelátu v CT obrazu byla zvažována na prvním místě embolizační etiologie.

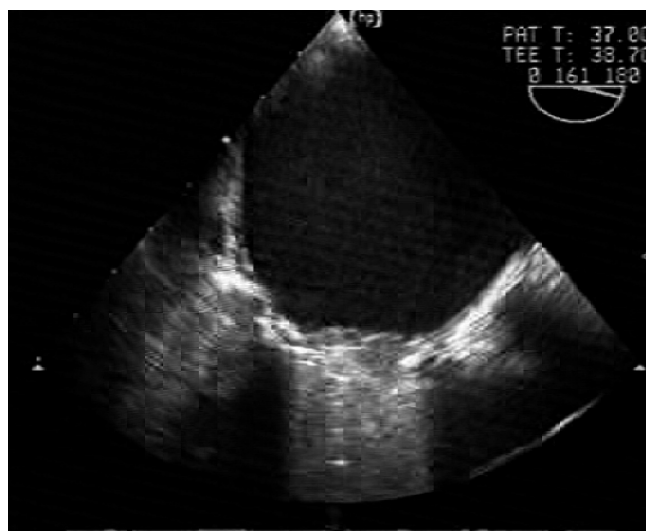
V úvodu byl pacient léčen kombinovanou antikoagulační a antiagregační terapií – kontinuální heparinizací v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou. Hodnoty parciálního tromboplastinového času dosahovaly 2,5–3 násobku normálních hodnot. Ani po týdenní terapii nebyl patrný efekt této léčby. Pro trvající nález obstrukce a pro opětovné zhoršení klinického stavu byl pacient indikován z vitální indikace k reoperaci. Dne 16. května 2005 byla provedena druhá operace s provedením trombektomie. Peroperačně byla sledována mechanická náhrada prakticky obturovaná trombotickými hmotami staršího data. Nález hmot staršího data potvrdilo i patologické pracoviště. Peroperačně byly odstraněny všechny hmoty trombu, povrch chlopně zůstal hladký. Povrch chlopně náhrady byl ošetřen antibiotiky. Pooperační průběh byl opět nekomplikovaný i při přetrvávající významné dilataci a dysfunkci levé komory. Pacient byl devátý pooperační den propuštěn do domácí péče s nastavenou perorální antikoagulační léčbou (hodnota INR 2,5).

V září téhož roku došlo u pacienta k další akutní epizodě levostranné srdeční insuficience. Poslechově byl oslabený klik mechanické náhrady a echokardiografie opět prokázala rozsáhlou trombózu náhrady v mitrální pozici s obrazem hemodynamicky významné stenózy (obr. 3). Vstupní INR bylo tentokrát 2,5. Další reoperace byla v první době odmítnuta pro vysoké operační riziko. Vzhledem ke znalostem o neúčinné aplikaci heparinu v minulosti bylo přistoupeno k aplikaci systémové trombolýzy. První den bylo podáno celkem 90 mg tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) podle následujícího schématu: bolus 10 mg a následně 80 mg po dobu dvouhodinové infuze. Poté bylo pokračováno v kontinuální 60hodinové infuzi s heparinem s hodnotami parciálního tromboplastinového času okolo 80 sekund. Léčba byla účinná a došlo k poklesu hladiny fibrinogenu z 4,4 g/l na 0,6 g/l. Postupně došlo k částečnému ústupu poslechového nálezu a ke zlepšení echokardiografického obrazu. Nicméně, pro přetrvávající nález neobstruktivní trombózy disku náhrady s rizikem embolizace a pro nově přítomnou intravalvulární mitrální regurgitaci (obr. 4) při neúplném dovírání disku náhrady bylo indikováno opětovné podání trombolýzy – trombolitikum bylo aplikováno v dávce 180 mg po dobu 20 hodin. Infuze byla po této době přerušena. Důvodem přerušování byla nově vzniklá bolest hlavy a výsledek provedeného CT mozku s obrazem plášťového subdurálního hematomu temporo-parietálně vlevo o maximální šíři 3 mm a tří drobných hemoragií okcipitálně parasagitálně. Po domluvě s hematologem a neurologem bylo pokračováno v aplikaci heparinu a následně nízkomolekulárního heparinu společně s kyselinou acetylsalicylovou.

Pacient byl v dalším období bez neurologické symptomatologie a kontrolní CT mozku v odstupu tří a pěti dnů neprokázala progresi velikosti subdurálního hematomu. Klinický neurologický nález byl po celé toto období v normě. Po šestidenní léčbě heparinem však došlo náhle ke změně poslechového nálezu na srdci. Zvuk mechanické náhrady přestal být znovu ostře slyšitelný. Ke změně klinického stavu pacienta a echokardiografického obrazu došlo až v odstupu dalších 24 hodin. Klinickou manifestací byla akutní epizoda



Obr. 3. Echokardiografický obraz z transezofageálního vyšetření, dvoudutinová projekce, nahoře levá síň, dole levá komora, uprostřed patrný trombotické hmoty na mechanické náhradě



Obr. 4. Echokardiografický obraz, transezofageální vyšetření, dvoudutinová projekce, patrný intravalvulární jet mitrální regurgitace

levostranné srdeční insuficience, která jen přechodně reagovala na vazodilatační, diuretickou a inotropní podporu (aplikace nitrátů, furosemidu a dopaminu). Posléze došlo k rozvoji plicního edému a šokového stavu s alterací renálních funkcí, nutností umělé plicní ventilace a aplikace vysokých dávek inotropní podpory. V této fázi byl nemocný indikován k další reoperaci s implantací bioprotézy. Při výkonu byla provedena explantace mechanické náhrady. Tato byla prakticky obturována čerstvými trombotickými hmotami. Byla implantována bioprotéza C-E No 27 s následným podáváním nízkomolekulárního heparinu. Do 48 hodin došlo k výraznému klinickému zlepšení a nemocný byl osmý pooperační den přeložen na spádové interní oddělení a po třítydenním pobytu zde propuštěn domů. Po 6 týdnech podávání nízkomolekulárního heparinu byla zahájena trvalá antikoagulační léčba warfarinem.

Pro podezření na koagulopatii bylo zahájeno laboratorní vyšetřování hyperkoagulačních stavů. Jednoznačná porucha nebyla prokázána, nicméně pro horší spolupráci nemocného nebyla všechna nutná vyšetření dokončena. Podobně bylo problematické další ambulantní sledování nemocného. Podle posledních zpráv je nemocný v klinicky stabilizovaném stavu, bez projevů srdeční insuficience a neurologického deficitu. Je léčen perorální antikoagulační léčbou s hodnotami INR kolem 3,0.

DISKUZE

Mechanické srdeční náhrady mají dosud nezastupitelné místo v léčbě hemodynamicky významných chlopenních vad. Jejich hlavní výhodou oproti bioprotézám je jejich dlouhodobá „životnost“, neboli prakticky časově neomezená funkce bez mechanických poruch. Nicméně k zajištění správné funkce mechanických náhrad a minimalizaci rizika trombózy je nezbytná trvalá antikoagulační terapie v ideálním terapeutickém rozmezí. Tato léčba je účinnou prevencí tromboembolických komplikací u většiny pacientů implantovanými mechanickými náhradami (1, 4). Přesto se vyskytují

nemocní, u kterých se objeví klinická manifestace chlopenní trombózy nebo embolizace trombotických hmot do systémového řečiště. Asi u dvou třetin pacientů s trombotickým postižením mechanické náhrady lze dokumentovat neúčinnou antikoagulační léčbu (4). Optimální hladina INR u pacienta s implantovanou mechanickou náhradou v mitrální pozici se udává v rozmezí 2,5–3,5. Při nižších hodnotách se zvyšuje riziko vzniku trombózy. Jeho riziko se pohybuje dle literárních údajů v rozmezí 0,4–1% za rok (2–4) a je přibližně dvojnásobně vysoké u protéz v mitrální pozici v porovnání s aortálními náhradami (4). V případě výskytu obstrukce mechanické náhrady je vždy nutné počítat s tím, že jde o potenciálně závažnou komplikaci. Od správného určení diagnózy se pak odvíjí volba optimální léčby, a tím i šance na úspěch (5–8). V diferenciální diagnostice je třeba rozlišovat mezi trombem (starý organizovaný trombus nebo čerstvá trombóza), přerůstáním fibrózní tkáně z okolí a vegetací při infekční endokarditidě (2).

Pravidla léčby trombózy mechanické chlopenní náhrady nejsou přesně vymezena. Léčba je individuální a závisí i na celkovém zdravotním stavu pacienta. Je možné volit mezi aplikací trombolýzy nebo chirurgickou revizí chlopně. Mortalita akutních reoperací je vysoká a dosahuje 20–50 % (4).

Nad příčinou opakovaných trombóz mechanické náhrady našeho pacienta lze jistě spekulovat. Jistě se na opakovaných atakách podílela špatně vedená antikoagulační léčba. Nelze však vyloučit i přítomnost koagulopatie, která ale nebyla jednoznačně potvrzena.

ZÁVĚR

Závěrem lze konstatovat, že trombotické postižení náhrady je vzácnou, avšak závažnou komplikací implantace mechanické náhrady srdeční chlopně. Před zahájením léčby je nutné správně stanovit etiologii obstrukce mechanické chlopně. K tomu nám může napomoci rozbor symptomů nemocného, poslechový nálezný a zejména echokardiografický vyšetření.

Podezření na akutní trombozu u našeho pacienta podporovalo akutní zhoršení klinického stavu a změna v poslecho-
vém nálezu, kdy došlo k oslabení zvuků náhrady. Diagnóza
byla stanovena echokardiograficky. Vzhledem k tomu, že
není jednoznačně stanoven postup léčby trombozy mecha-
nické srdeční chlopně, jsme při první epizodě trombozy
zahájili kombinovanou antikoagulační a antiagregační léčbu
formou kontinuální heparinizace a aplikace kyseliny acetyl-
salicylové. Nemocný byl v té době hemodynamicky stabilní
a nebyl jednoznačný důvod k operaci. Terapie však byla bez
efektu a konečným řešením byla reoperace. Při recidivě
trombozy jsme přistoupili k podání systémové trombolýzy,
jejíž efekt byl jen přechodný a jejíž aplikaci jsme byli nuceni
ukončit předčasně pro krvácivou komplikaci. V meziob-
rové shodě s hematologem a neurologem jsme pokračovali
v aplikaci heparinu a kyseliny acetylsalicylové i při známé
neurologické komplikaci. Pacient byl podruhé neoperován
pro opětovnou obstrukci náhrady v šokovém stavu. Byla
implantována bioprotéza a následně indikována trvalá anti-
koagulační léčba. Nemocný je doposud po kardiální i neuro-
logické stránce v pořádku.

Zkratky

ACD	– pravá věnčitá tepna
EDD	– enddiastolický diametr
RIA	– ramus interventricularis anterior
tPA	– tkáňový aktivátor plazminogenu

LITERATURA

1. **Hering, D., Piper, C., Horstkotte, D.:** Drug insight: an overview of current anticoagulation therapy after heart valve replacement: *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2005, 2, s. 415-422.
2. **Tang, G. H., Rao, V., Siu, S. et al.:** Thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis: *J. Card. Surg.*, 2005, 20, s. 481-486.
3. **Saito, T., Misawa, Y., Fuse, K. et al.:** The CarboMedies prosthetic heart valve: experience with 180 implants: *J. Artur. Organs.*, 2005, 8, s. 51-55.
4. **Aschermann M.** (hlavní autor a pořadatel): *Kardiologie 2. díl*, 1. vyd. Praha, Galén, 2004, s. 1303-1323.
5. **Girard, S. E., Miller, F. A., Orszulak, T. A. et al.:** Reoperation for prosthetic aortic valve obstruction in the era of echocardiography: trends in diagnostic testing and comparison with surgical findings: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, s. 579-584.
6. **Lengyel, M., Futer, V., Keltai, M. et al.:** Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, s. 1521-1526.
7. **Rizzoli, G., Guglielmi, C., Toscano, G. et al.:** Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1999, 16, s. 74-90.
8. **Vitale, N., Renzulli, A., Cerasuolo, F. et al.:** Prosthetic valve obstruction: thrombolysis versus operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1994, 8, s. 365-370.

Deštníková ochrana DNA keratinocytů

Keratinocytový mikrodeštník z perinukleárního mikrotubulárně/melano-fagolyzozomálního komplexu chrání jadernou DNA před poškozením UV radiací. Již dříve autoři ukázali, že cytoplazmatický dynein je motorem, který má účast v perinukleárně směřované agregaci fagocytovaných melanozomů. Dynactin, z něhož je p150^{Glued} největší podjednotkou, se může spojit přímo s mikrotubuly, a tak vázat organely k dy-

neinu v rozličných doménách. Dále lze vyšetřit mechanismus mikrodeštníku transfekcí siRNA cílenou proti p150^{Glued} v lidské keratinocytové kultuře s 0,5 mm fluorescentními mikrosférami a pomocí time-lapse analýzy, konfokální imunolokalizace a Western bloty ukázaly signifikantní pokles p150^{Glued} podjednotek a ubylo i kolokalizovaných mikrotubulů, zmenšilo se i perinukleární umístění konvergentních mikrotubulárních struktur. Inhibována byla perinukleární agregace fagocytovaných

mikrosfér a redukováno hlavní centripetální přemístění. Nálezy ukazují, že dynactin p150^{Glued} hraje významnou roli ve funkční integritě keratinocytového mikrodeštníku.

Literatura:

Byers, R. et al.: Requirement of Dynactin p150^{Glued} Subunit for the Functional Integrity of the Keratinocyte Microparasol. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, 127, s. 1736-1744.

P. Barták

Ke dvacátému výročí úmrtí prof. MUDr. Karla Rašky, DrSc.

John C.

„Lovec mikrobů“ byl podle Kruifa neohrožený badatel vedený touhou odhalit dosud neznámou příčinu infekce, izolovat jejího mikrobiálního původce, popsat jeho vlastnosti a navrhnout účinnou léčbu. Kruifovský „bojovník se smrtí“ uměl z šířící se infekce odvodit souvislosti a veden intuicí a zkušenostmi uměl zabránit hrozící epidemii. Profesor Karel Raška (17. 1. 1909 – 21. 11. 1987) splňoval tyto charakteristiky beze zbytku.

Medicínu vystudoval jako vojenský stipendista. Proto epidemii dyzenterie E a hromadné onemocnění meningitidou rozpoznal a utlumil u vojenských útvarů. Rozhodující část jeho badatelského a medicínsko-organizačního přínosu byla spjata s vedením IV. odboru Zdravotního ústavu v Praze ve Šrobárově ulici. Z výzkumných akcí, které koncipoval a vedl, vybereme ty nejpodstatnější. Ve válečných letech u nás laboratorně diagnostikoval fetální erythroblastózu a přispěl k provedení první léčebné exsanguinační transfuze v Evropě. Těsně po válce vedl „akci Terezín“. S několika státními spolupracovníky potlačil za vydatné pomoci pěti sovětských armádních nemocnic epidemii skvrnitého tyfu a zabránil jejímu rozšíření. Společně s profesorem Patočkou vykonával po válce zdravotní dozor nad organizovaným odsunem Němců. Ve druhé polovině 40. let 20. století zdůvodnil racionální šestidenní léčbu spály.

V roce 1951 vypukla na Rožňavsku epidemie horečnatého onemocnění, které bylo v prvých fázích považováno za břišní tyfus. Raška rozpoznal, že jde o klišťovou encefalitidu způsobenou kontaminovaným kozím mlékem. Za jeho vedení se podařilo velké interdisciplinární skupině epidemii potlačit. V roce 1955 vytvořil expediční skupinu, která na Kraslicku detailně prostudovala ohnisko Q-horečky.

Při práci zde již byl uplatněn aktivní přístup epidemiologické bdělosti (surveillance). V 60. letech přispěl k eliminaci tuberkulózy a brucelózy skotu v našich krajích.

V Praze založil jednu ze světových sérových bank. V roce 1963 byl generálním ředitelem Světové zdravotnické organizace Candauem vyzván, aby se stal ředitelem „divize sdělných nemocí“ SZO v Ženevě. Během svého působení zde obohatil světovou epidemiologii o nový komplexní pohled na problematiku nakažlivých nemocí. Nejvýznamnějším směrotvorným vkladem do vědeckého fondu SZO bylo vytvoření nové koncepce boje s pravými neštovicemi. Raška tu se spolupracovníky, které pečlivě vybíral i v řadách čes-

kých mikrobiologů a epidemiologů, přispěl tvůrčím způsobem k historicky nejvýznamnějšímu úspěchu SZO, vymýcení pravých neštovic. Za zásluhy v této oblasti byl v roce 1984 oceněn jako devatenáctý vědec na světě Jennerovou medailí Královské lékařské společnosti v Londýně.



V roce 1950 se konal v Purkyňově ústavu na Albertově rozsahem zcela ojedinělý mikrobiologický sjezd s mezinárodní účastí. Program zahrnoval všechny obory mikrobiologie. Tajemníkem a s profesory Františkem Patočkou a Ivanem Málkem i „dramaturgem“ sjezdu byl Karel Raška. Lidové noviny (redaktor Khás) přinášely tehdy ze všech odborných jednání obsáhlé několikasloupcové referáty. Zaslíbený pozorovatel již tehdy postřehl, že se Československo stane brzy velmocí v mikrobiologii a epidemiologii.

Vždy inspirující Raška tehdy na zasedání Svazu československých spisovatelů vyzval muže a ženy pera, aby se nezdráhali čerpat náměty pro svá díla z bouřlivě se vyvíjející mikrobiologie a epidemiologie. České obdoby knih Kruifových jsme se však nedočkali.

V roce 2005 vyšla péčí nakladatelství Karolinum publikace skromně nazvaná „Vzpomínky na Karla Rašku, zakladatele československé epidemiologie“. Raškou vedený Ústav epidemiologie a mikrobiologie se v ní „vyloupl“ jako rušné výzkumné pracoviště, v němž se intenzivně bávalo na problémech, kterým dnes říkáme „translační“, to je bezprostředně přenosné do medicínské praxe. Vztahy mezi ředitelem a spolupracovníky různých věkových skupin byly tak tvořivé, že tu lze právem mluvit o vztahu učitele a žáků, o Raškově epidemiologické škole. Dílo alespoň jednoho z našich „lovců mikrobů“ a „bojovníků se smrtí“ bylo ve „Vzpomínkách“ spravedlivě zhodnoceno.

VYBRANÉ SOUHRNY

Pettersson, A. et al.

Vhodný věk pro orchiopexi u nesestouplých varlat*Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer. NEJM, 2007, 356, s. 1835-41.*

Nesestouplá varlata, což je rizikový faktor pro vývoj testikulárních tumorů, jsou obvykle léčena chirurgicky. Avšak, zda má věk, kdy je uskutečněna chirurgická léčba (orchiopexi), vliv na toto riziko, není jasné. V období let 1964–1999 byla sledována kohorta švédských mužů, kteří se podrobili orchiopexi a následně byli sledováni. Data byla získána ze zvláštního národního registru (Swedish National Register). Sledovaný soubor představoval téměř 17 000 mužů. Relativní riziko vzniku tumoru mezi jedinci, kteří se podrobili orchiopexi před 13. rokem věku, bylo 2,23 v porovnání s obecnou populací Švédska. Ti jedinci, kteří absolvovali orchiopexi až po 13. roce, měli riziko vyšší: 5,4.

Resumé: Chirurgická léčba nesestouplých varlat uskutečněná před pubertou evidentně snižuje riziko testikulárních tumorů.

Čtyřsložková vakcína proti HPV k ochraně vysokého stupně cervikálních lézí*Quadrivalent Vaccine against HPV to Prevent High-Grade Cervical Lesions. NEJM, 2007, 356, s. 1915-1927.*

Lidské papilomaviry jsou významnou příčinou genitální verukózy a cervikálního karcinomu. HPV typy 16 a 18 působí přibližně 70 % cervikální rakoviny ve světě. Za účelem zhodnocení čtyřsložkové vakcíny (HPV-6/11/16/18) byla provedena 3. fáze klinické studie (Future II study group). Znáhodněná, dvojitě zaslepená studie hodnotila celkem 5305 vakcinovaných žen a 5260 žen s placebem. Do studie byly zahrnuty ženy ve věkovém rozmezí 15–26 let a sledovány byly následně 3 roky. Vakcína byla podávána celkem 3× (1. den, dále za 2 měsíce a za 6 měsíců). U vakcinovaných žen bez předchozí infekce HPV byla jednoznačně prokázána signifikantní redukce cervikální intraepiteliální neoplazie.

Lachmann, H. J. et al.

Vývoj a závěry u systémové amyloidózy*Natural history and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. NEJM, 2007, 356, s. 2361-2371.*

Depozita amyloidových vláken odvozených z amyloidového proteinu A cirkulujícího v krvi jako protein akutní fáze jsou příčinou systémové amyloidózy a vážných komplikací u řady chronických zánětlivých chorob. O vývoji amyloidózy a její odpovědi na léčbu je dosud známo jen málo poznatků. V této studii bylo celkem sledováno 374 nemocných a hodnocena byla klinická symptomatologie, orgánové funkce a přežití. Predominantní manifestací základního onemocnění byly renální dysfunkce. Medián přežití po stanovení diagnózy byl 133 měsíců. V průběhu následného sledování signifikantně korelovala mortalita a renální prognóza se sérovou koncentrací amyloidu A.

Einhorn, L. H. et al.

Vysokodávkovaná chemoterapie a záchrana kmenovými buňkami u metastatických germinálních tumorů

High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors. NEJM, 2007, 357, s. 340-348.

Metastatické testikulární tumory, které nebyly úspěšně léčeny pomocí iniciální chemoterapie, jsou potenciálně kurabilní s vysokodávkovanou chemoterapií doplněnou o záchrannou léčbu kmenovými hematopoetickými buňkami. Studie se retrospektivně zabývala 184 nemocnými s metastatickými testikulárními tumory, u kterých základní onemocnění progredovalo i po obdržení kombinované chemoterapie s cisplatinou. Nemocní dostávali karboplatinu (700 mg/m² tělesného povrchu), etoposid (750 mg/m² tělesného povrchu) a následně infuzi autologních hematopoetických kmenových buněk. Z celkového počtu 184 pacientů celkem 116 dosáhlo kompletní remise bez relapsu během následného sledování (medián 48 měsíců, rozpětí: 14–118). Z celkem 135 jedinců, kteří dostali terapii ve 2. linii, se celkem 94 onemocnění zbavilo. Celkem 22 pacientů ze 49, kteří obdrželi léčbu ve 3. linii, se onemocnění rovněž zbavili. Celkem 98 nemocných z úhrnného počtu 144 pacientů, jejichž onemocnění bylo senzitivní na platinu, se onemocnění zbavili. Mezi seminomy byl zjištěn podíl ztráty onemocnění u 26 z celkem 35 nemocných a u 90 z celkového počtu 149 nemocných s germinálními tumory jinými než seminom.

Resumé: Testikulární tumory jsou kurabilní pomocí vysokodávkované chemoterapie doplněné o léčbu hematopoetickými kmenovými buňkami, dokonce i když jde o terapeutický režim třetí linie, nebo i pozdější, či u nemocných refrakterních na terapii platinou.

Ford, E. S. et al.

Objasnění poklesu úmrtí na ischemickou chorobu srdeční v USA v letech 1980–2000

Explaining the Decrease in U. S. deaths from Coronary Disease, 1980-2000. NEJM, 2007, 356, s. 2388-2398.

Mortalita na ischemickou chorobu srdeční se v USA v posledních několika desetiletích výrazně snížila. K odhadu role specifické kardiální terapie a změn v rizikových faktorech onemocnění byl pro tento pokles použit předem validovaný statistický model IMPACT.

Zahrnutí byli dospělí jedinci od 25 do 84 let. Přibližně u 47 % jedinců byl přisuzován uvažovaný pokles mortality terapeutickým intervencím: sekundární preventivní léčba po infarktu nebo revaskularizace (11 %), iniciální léčba akutního infarktu nebo nestabilní angíny (10 %), léčba srdečního selhání (9 %), revaskularizace chronické angíny (5 %) a ostatní terapie (12 %). Asi ve 44 % byl přisouzen pokles mortality změnám rizikových faktorů: redukcí celkového cholesterolu (24 %), úpravě systolického krevního tlaku (20 %), kouření (12 %), fyzické inaktivitě (5 %). Tyto redukce byly však částečně vyrovnány zvýšením body mass indexu a prevalencí diabetu, které byly započítány do vzestupu úmrtí (8 % respektive 10 %).

Resumé: Přibližně polovina redukce úmrtí na ICHS v USA mezi lety 1980 a 2000 byla přisouzena redukcí hlavních rizikových faktorů a druhá polovina terapii založené na důkazu.

Public Health Genomics European Network 2nd Steering Group Meeting in Prague, 24. a 25. září 2007

Ve dnech 24. a 25. září zasedala v Praze vedoucí skupina projektu „Evropská síť pro genomiku ve veřejném zdraví“, na kterou navázalo první seznamovací setkání domácích odborníků, z jejichž středu by měla vzejít National Task Force – jinými slovy skupina, která by se věnovala této problematice na domácí scéně.

Projekt Public Health Genomics European Network (PHGEN) (www.phgen.eu) je dalším příkladem prorůstání genetiky/genomiky do všech medicínských oborů, v tomto případě spíše snahy uchopit genetiku jako nástroj k řešení otázek lidského zdraví na co nejširší úrovni, která v sobě zahrnuje systémy zdravotní péče počínaje organizací, řízením, ekonomickým zajištěním, ale hlavně koncepcí vývoje. V souvislosti s naším členstvím v Evropské unii, jak uvedl zástupce Evropské komise K. Freese, se zdraví stalo záležitostí evropskou a na tuto skutečnost je třeba při řešení domácí problematiky brát zřetel. Ke stále volnějším pohybu obyvatelstva za zaměstnáním se přidružuje i pohyb za zdravotní péčí, a je třeba počítat s tím, že pacienti budou i přeshraničně vyhledávat například zařízení s kratší čekací dobou, s lepším vybavením a většími zkušenostmi. S tím pochopitelně souvisí i otázka dokumentace a její přenosnost, nebo dostupnost v rámci členských států. Situace dědičných chorob a jejich diagnostika se poněkud liší od ostatních chorobných stavů a stále probíhá střet názorů mezi zastánci výjimečnosti genetických informací, která vyžaduje speciální zákony, a těmi, kteří i genetické informace považují za běžné zdravotnické informace, a zákony, kterým podléhají, uznávají za dostatečné i pro informace genetické. V tomto směru však bohužel platí, že potřeba zákonů a jejich účinek by měly odpovídat situaci v místě, kde je chceme aplikovat. Mnoho zákonů by bylo zbytečných, kdyby všichni lidé byli slušní, poctiví a pravdomluvní – v případě genetiky bychom měli klást důraz ještě na dostatečné vzdělání a nesobeckost. Proto zákon, který by nějakým způsobem zacházení s genetickými informacemi reguloval, spíše potřebujeme a měli bychom pro něj dobré vzory ve skandinávských zemích – např. ve Švédsku. Až v odborných kruzích, ale i u ostatních občanů, dostatečně stoupne povědomí o genetice a jejich zákonitostech, stane se takový zákon pravděpodobně nepotřebným – což ovšem z hlediska k tomu nezbytné doby, je obtížné odhadnout. Naše situace se v určitých směrech od jiných evropských států příliš neli-

ší. V některých směrech je zřetelně pokrokovější, v jiných zaostalejší, ale situace se mění. Například v Itálii, kterou zastupovala S. Boccia, kde genetické testování podléhá udělení licence ministerstvem zdravotnictví a kde existují výzkumné programy přímo vyhlášené ministerstvem podle potřeby dosáhnout určitých cílů, což můžeme jen závidět, existují některé podobné problémy jako u nás. Některé genetické testy provádějí i jiné laboratoře než genetické a v takových případech zcela chybí nezbytné genetické poradenství. Na jednání vystoupila rovněž S. Aymé, která referovala o projektu Orphanet (www.orphanet.org), jehož ústředním produktem je on-line dostupná databáze dědičných chorob a jejich diagnostika, a M. Macek jr. jako zástupce projektu EuroGentest (www.eurogentest.org) a F. B. Kristensen, který informoval o aktivitách v rámci EUnetHTA (www.eunetha.net) – pracovní skupiny, která se věnuje využití nových technologií.

Navazující setkání domácích odborníků vedl ředitel Státního zdravotního ústavu v Praze J. Volf, který byl také hostitelem obou akcí. Úvodní velice bohatou přenášku, zabývající se současným stavem a budoucím směřováním PHGEN aktivit přednesla A. Brand. Upozornila na cíle zdravotní péče, které by se měly soustředit na pohyb od kurativní medicíny, od léčení již vzniklých onemocnění k preventivní medicíně – předcházení jejich vzniku. K tomuto pohybu je pochopitelně zapotřebí angažovat co nejintenzivnější zapojení genomiky, bez níž by posun od současné prediktivní, k výhledově personalizované a konečně preventivní zdravotní péči nebyl možný. Rovněž zdůraznila, že dosud běžně uplatňované hledisko populační se více soustředí na jednotlivé rodiny a konečně na jedince, což bude nejspíše umožněno technologickým pokrokem, kdy se analýza individuálních genomů stane běžně dostupnou. Jednání se také zúčastnil delegát Evropské komise K. Freese, který navázal na svou přednášku a diskuzní příspěvky z jednání vedení PHGEN a zdůraznil potřebu informací o odlišnostech přístupů jednotlivých členských států, jejichž zdrojem mohou být právě vytvářené národní skupiny.

prof. MUDr. Radim Brdicka, DrSc.

128 00 Praha 2, U Nemocnice 1

fax: +420 221 977 371, e-mail: radim.brdicka@uhkt.cz

DOPISY REDAKCI

**MOSCHOWITZOVA NEBO
MOSCHCOWITZOVA
PURPURA?**

Eponyma jsou v medicíně nezřídka předmětem kritických připomínek, neboť nemusí korespondovat s osobou, která určitou nemoc či syndrom popsala první. Přesto jsou ale eponyma v lékařství frekventně používána a zejména geneticky jasně definované syndromy jsou toho objektivním dokladem.

Některá jména či příjmení těch, kdo určitou chorobu jako první popsal či jmen příslušných pacientů však pravděpodobně vybízí k tomu, že dojde k jejich snadnému pozměnění, které je pak opakovaně literárně uváděno. V číslech 2 (2007, 146, s. 173) a 4 (2007, 146, s. 420) Časopisu lékařů českých jsou dvě krátká upozornění vztahující se ke jménu Eli Moschowitz. Autoři obou sdělení jasně dokládají, že tato osobnost byla muž, oba se však nevyhnuli určité drobné chybě v příjmení tohoto lékaře. A to i přesto, že v nekrologu k úmrtí je správně uváděno jméno Eli Moschcowitz. Obdobně je uvedeno toto jméno i v rámci dostupných informací z Mount Sinai Hospital (www.mountsinai.org):

**Eli Moschcowitz**

He was the first to describe the eosinophilic response in allergic reactions. In 1924, in collaboration with Dr. Abraham Wilensky, he described delineated granulomatous lesions of the small bowel. This discovery happened nine years before Mount Sinai's Burrill Crohn, Leon Ginzberg, and Gordon Oppenheimer elucidated regional ileitis. Dr. Moschcowitz was also the first to describe pulmonary hypertension and thrombotic thrombocytopenic purpura.

Objektivně je třeba dodat, že v řadě literárních zdrojů i velmi renomovaných medicínských periodik je promiskue uváděno „Moschcowitz“ a Moschowitz“. Také většina internetových serverů vyhledá identickou osobu, resp. publikace její či publikace s jejím eponymem bez rozdílu, zda je použit termín Moschcowitz nebo Moschowitz.

Snad tedy na závěr – zůstává-li ještě ne vše poznáno v etiopatogenezi trombotické trombocytopenické purpury nebo-li purpury Moschcowitzovy, pak neměnným faktem je, že první popis této jednotky uvedl lékař – muž s gramaticky správným jménem Eli Moschcowitz.

Pro zajímavost – v Mount Sinai Hospital v minulosti pracovalo několik dalších lékařů, jejichž jména se stala součástí eponym: Emanuel Libman a Benjamin Sacks (Libman-Sacksova endokarditida); Jacob Churg a Lotte Strauss-ová (Churg-Strauss syndrom); Burrill Crohn (Crohnova nemoc).

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.
II. dětská klinika FN
625 00 Brno, Černoplní 9
e-mail: zdoleze@fnbrno.cz

NIMESULID

Vrcholové vedení společnosti Helsinn (Londýn – Anglie, PROTEXT/ots) oznámilo 27. září pozitivní výsledek šetření zemí Evropského úřadu pro schvalování léčiv, které bylo zahájeno v souladu s článkem 107 na základě závažných jaterních problémů.

Výbor pro léčiva pro humánní medicínu (CHMP) potvrdil, že přínos látky nimesulid převažuje nad jeho riziky. Výhody této látky převažují nad riziky, ale je nezbytné omezit dobu užívání preparátu a jeho nasazování tak, aby bylo riziko vzniku jaterních problémů u pacientů udržováno na minimální míře.

Léčiva obsahující látku nimesulid v systematické podobě jsou v mnoha členských státech Evropské unie (EU) schválena pro

léčbu akutní bolesti a příznaků bolestivé osteoartritidy a primární dysmenorhei (bolesti při menstruaci). Látka nimesulid je tedy prověřený protizánětlivý lék, který své účinky prokázal za 22 let jejího prodeje, jenž byl zahájen na italském trhu v říjnu roku 1985.

Povolení k prodeji léčiv s obsahem látky nimesulid bylo pozastaveno v Irsku příslušným úřadem dne 15. května 2007, protože byly hlášeny závažné vedlejší účinky způsobující poškození jater. Poté, co irský úřad nahlásil Evropskému úřadu pro schvalování léčiv pozastavení prodeje tohoto preparátu, začal CHMP v červnu 2007 posuzovat bezpečnost těchto léčiv pro játra s cílem zjistit, zda je nutné přijmout stejné regulační opatření jako v Irsku, také v rámci celé EU.

Po posouzení všech dostupných důkazních materiálů, uzavřela organizace CHMP šetření s tím, že zjištěné údaje nezakládají nutnost pozastavit prodej preparátu v Evropě. Zároveň bylo rozhodnuto o tom, že je třeba změnit povolení k prodeji léčiv obsahujících látku nimesulid a poskytnout lékařům a pacientům aktuální informace s cílem omezit riziko poškození jater.

Výbor CHMP proto doporučil, aby léčba látky nimesulid byla omezena na maximálně 15 dnů a také, aby všechna balení léčiv s obsahem této látky s více než 30 dávkami (tablety nebo sáčky) byla stažena z trhu. Lékařům se doporučuje, aby léčiva s obsahem látky nimesulid předepisovali na základě individuálního posouzení rizik pro pacienty.

tisková zpráva

OSOBNÍ ZPRÁVY

**MUDr. PAVEL JERIE
OSMDESÁTILETÝ**

MUDr. Pavel Jerie, český lékař a svým údělem emigrant, se narodil 9. prosince 1927 ve vážené českobratrské evangelické rodině. Po studiích na pražské lékařské fakultě, kde již jako medik – pomocná vědecká síla v biologickém ústavu poznal stimulující osobnost profesora Jana Bělehrádka, přišel v lednu roku 1952 na interní oddělení nemocnice v Mostě k našemu společnému učiteli primáři Ladislavu Symonovi.

V době těžkého společenského útlaku byla mostecká interna oázou bezpartijních lékařů. Tehdy jsem poznal Pavla Jerie a od té doby sleduji jeho rozmanitou a pracovitou životní cestu. Nepřízní doby a jeho vlastním rozhodnutím bylo mu dopřáno prožít v české domovině jen jednu její třetinu.

V tom severočeském období se – od roku 1956 již v krajské nemocnici v Ústí nad Labem – začala projevovat záliba Pavla Jerie pro kardiologii a jeho literární talent. Svoje tehdejší zkušenosti vtělil do monografie „Kardiologie praktického lékaře“, která byla v té době (1964) velmi oceňována.

V roce 1968 v duchu rodové tradice angažovaný Pavel Jerie po ztroskotání společenských nadějí emigroval se svojí věrnou ženou Soňou a našel další dlouhodobé odborné a lidské uplatnění ve Švýcarsku: V Basileji našel druhý domov a získal zde perspektivní zaměstnání u světoznámé farmaceutické firmy SANDOZ. Zde se



stal dlouholetým vedoucím kardiovaskulární skupiny klinického výzkumu a podílel se v průběhu let na registraci některých léků zejména s antihypertenzivním účinkem. V té době vykristalizovala také dvě základní témata jeho kardiologického zájmu, která vyznačují jeho odbornou aktivitu dodnes: hypertenze a srdeční selhání, k tomu nezbytný zájem o farmakoterapii obecně i o některé otázky etické.

Listopad 1989 s návratem svobody do jeho české domoviny vřele uvítal. Od té doby se do ní pravidelně vrací ze svého druhého švýcarského domova, přednáší a diskutuje na půdě naší kardiologické společnosti, navštěvuje s přednáškami i okresní a krajská pracoviště kardiologicky aktivní a navazuje dvacetiletou emigrací přerušené přátelské vztahy. Činorodost Pavla Jerie se v té době ještě znásobila. Podílel se na kapitole „Naši kardiolo-

gové v zahraničí“ v monografii Zdeňka Fejfara a spolupracovníků (2001). Jako věrný žák a později mladší přítel profesora Jana Bělehrádka napsal tři vzpomínky na něj do monografie věnované Bělehrádkově cestě ke svobodě ducha (2003).

Po roce 1989 publikuje frekventně v našich domácích odborných časopisech články s převážně kardiologickou tematikou, ale i úvahy o výchově praktických lékařů, o situaci v biologii, sérii článků: jednu o pokrocích kardiologie v několika rocích na konci 20. století, druhou o milnících kardiovaskulární terapie, i jiné aktuálně potřebné. Domácí aktivitu doplňuje členstvím v redakční radě Časopisu lékařů českých.

Basilejské prostředí jeho druhého domova s tradicí náboženské reformace znamená pro Pavla Jerie, křesťana, českého bratra a činorodého lékaře duchovní ukotvení na jeho dvojdomé životní cestě.

Milý Pavle, posílám Ti k Tvým osmdesátinám srdečný pozdrav z naší společné mostecké internistické kolébky do Tvého druhého švýcarského domova s přáním všeho dobra, s vroucím přáním, aby Tě Bůh stále obdarovával duševní svěžestí a nezbytným tělesným zdravím i činorodostí pro Tebe příznačnou, i aby Tě těšily a posilovaly láska a přítulnost rodinného kruhu.

Za přátele a blízké

MUDr. Jaroslav Ulrich, CSc.
434 01 Most
Josefa Suka 1591/blok 511

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

OTTO HEINRICH WARBURG

(1883–1970)

Otto H. Warburg se narodil ve Freiburgu/Br. v rodině významného německého fyzika Emila Warburga, s jehož jménem je spojena řada priorit a objevů zejména v oblasti tepelného záření, kapilární elektřiny a proměny energie ve fotochemických procesech. Otto Warburg se nevydal přímo v otcových šlépějích, nicméně rodinné prostředí, v němž vyrůstal, bylo nepochybně inspirující a zanechalo bezprostřední stopy v jeho vědecké práci. O. Warburg se rozhodl po maturitě studovat chemii – tehdy ještě stejně jako u nás na filozofické fakultě. Studia zahájil v rodném městě, ale poté odešel do Berlína přitahován osobností profesora Emila Hermanna Fischera – zakladatele fyziologické chemie. V roce 1906 zde získal doktorát z chemie, ale rozhodl se, že bude pokračovat ve studiích, aby získal i doktorát medicíny. Studoval na lékařské fakultě v Mnichově a Heidelbergu, kde v roce 1911 promoval. Nastoupil zde na asistentské místo na interní klinice, ale klinická práce u lůžka nemocných ho

patrně plně neuspokojovala. Byl přitahován experimentální prací a po výzkumném pobytu na zoologické stanici v Neapoli se na kliniku již nevrátil. V roce 1912 se v Heidelbergu habilitoval z fyziologie a v následujícím roce získal místo v biologickém Ústavu císaře Viléma v Berlíně. I když v letech první světové války (1914–1918) sloužil jako důstojník kavalerie, podařilo se mu udržet kontakt s vědeckou prací a v roce 1915 byl v Berlíně jmenován mimořádným profesorem biologie. Od roku 1918 zastával místo vedoucího biologického oddělení uvedeného ústavu, od roku 1931 pak stál v čele pro něho nově zřízeného Ústavu buněčné fyziologie (dnes Max Planck Institut) v Berlíně.

Hluboké vzdělání chemika a lékaře zároveň mu umožnilo prozkoumat mnohé složité procesy na rozhraní biologie a chemie. Výzkumně se zabýval především chemií a fyzikální chemií buněk. Na základě zkoumání látkové přeměny v nádorových buňkách vypracoval vlastní teorii vzniku rakoviny (Ueber den Stoffwechsel der Tumoren, Berlin 1926, též anglicky). Zavedl do biochemie nové fyzikální a chemické metody (např. spektrofotometrii). Sám

zkonstruoval přístroj na manometrické měření v biochemii, který nese jeho jméno.

V roce úmrtí svého otce (1931) získal Warburg Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu za objev struktury a účinku enzymů dýchacího řetězce.

Jeho objev byl u nás velmi pohotově reflektován – např. v učebnici Lékařské chemie od profesora pražské lékařské fakulty Ant. Hamsíka a profesora brněnské lékařské fakulty O. Wagnera. Ve čtvrtém díle této klasické a opakovaně vydávané „učebnici pro mediky a příručky pro lékaře“ (věnovaném biochemii), který vyšel poprvé v roce 1932, již nalezneme kapitolku „dýchací ferment Warburgův“, ve druhém vydání z roku 1936 ještě poněkud rozšířenou. Na ni pak navazuje další, již velmi podrobná kapitola „Žlutý ferment Warburgův a Christianův“. Čeští medici a lékaři byli tedy seznámeni s Warburgovým objevem velmi brzy a kvalifikovaně.

doc. PhDr. Ludmila Hlaváčková, CSc.

*Ústav dějin lékařství
a cizích jazyků 1. LF UK
128 00 Praha 2, Kateřinská 32
e-mail: dejiny@lf1.cuni.cz*



*Život je otevřený, protože nic není hotového.
Je radostno, že můžeš vše v něm vytvořit sám.*

BEDŘICH VÁCLAVEK