

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

ČAS. LÉK. ČES., 146
2008, č. 2, s. 73–128
CLC EAL 147 (2)
73–128 (2008)

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

ROČNÍK 147/2008, č. 2

VEDOUcí REDAKTOR

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

REDAKČNÍ RADA

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

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

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

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

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

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

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

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.
Chirurgická klinika 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. Jaroslav Lindner, CSc.
II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

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

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

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

Prof. 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

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

- Zeman M., Jiráček R., Žák A., Jáchymová M., Vecka M., Tvrzická E., Staňková B.,
Dušejovská M.: Metabolický syndrom a deprese – klinické vztahy 75
- Kvasnička T.: Metabolické účinky endokannabinoidního systému 81

Původní práce

- Hušáková P., Ulčová-Gallová Z., Bibková K., Mičanová Z.: Kvalita spermatu
plzeňských vysokoškolských studentů 85
- Hedvig J., Podracká L., Potočková D.: Mozgový natriuretický peptid může
predikovat zmenu geometrie srdce u dětí s chronickou obličkovou chorobou ... 90
- Adamus M., Koutná J., Gabrhelík T., Zapletalová J.: Tracheální intubace
bez podání svalového relaxancia – vliv odlišných dávek sufentanilu
na kvalitu intubačních podmínek: prospektivní studie 96
- Vlašínová J., Kozák M., Křivan L., Sepší M.: Komplikace v oblasti kapsy
kardiostimulátoru 102
- Charvát J., Kratochvíl J., Martínková V., Masopust J., Pálová S.: Zkušenosti
s podáváním časné enterální výživy kriticky nemocným
na jednotce intenzivní metabolické péče 106

Kazuistika

- Kuntscherová J.: Je současný rozsah vyšetření dárců krve dostatečný?
Onemocnění zhoubným nádorem u aktivních dárců krve 113

Speciální sdělení

- Kuntscherová J.: Jaký je výskyt zhoubných nádorů
mezi bývalými dárci krve? 117

Dějiny lékařství

- Souček M., Svačina P.: II. interní klinika Lékařské fakulty MU
a FN u sv. Anny v Brně slaví 60. výročí svého vzniku 120

Vybrané souhrny

- 122

Sjezd

- Barták P.: 35th Annual Meeting of European Society for Dermatological
Research 124

Osobní zprávy

- 125

Knihy

- 116

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

- 126

Laureáti Nobelovy ceny

- Mášová H.: Albert Szent-Györgyi von Nagyrápolt 128

CONTENTS

(No. 2, 3rd February 2008) Journal of Czech Physicians

Review Articles

- Zeman M., Jiráček R., Žák A., Jáchymová M., Vecka M., Tvrzická E., Staňková B.,
Dušejovská M.: Metabolic Syndrome and Depression –
Clinical Relations 75
- Kvasnička T.: The Metabolic Effects of the Endocannabinoid System 81

Original Articles

- Hušáková P., Ulčová-Gallová Z., Bibková K., Mičanová Z.: Semen Quality
of Pilsener University Students 85
- Hedvig J., Podracká L., Potočková D.: Brain Natriuretic Peptide Might
Predict the Abnormal Geometry of Heart in Children
with Chronic Kidney Disease 90
- Adamus M., Koutná J., Gabrhelík T., Zapletalová J.: Tracheal Intubation
without Muscle Relaxant – the Impact of Different Sufentanil Doses
on the Quality of Intubating Conditions: A Prospective Study 96
- Vlašínová J., Kozák M., Křivan L., Sepší M.: Complications with the Pocket
of Cardiac Stimulator 102
- Charvát J., Kratochvíl J., Martínková V., Masopust J., Pálová S.: Experience
with Early Enteral Nutrition Application in Critically ill Patients
in Medical Intensive Care Unit 106

Case Report

- Kuntscherová J.: Is the Extent of Present Examination of Blood Donors
Sufficient? Malignancies in Active Blood Donors 113

Special Article

- Kuntscherová J.: The Occurrence of Malignancies in Former Blood Donors ... 117

History of Medicine

- Souček M., Svačina P.: Second Department of Internal Medicine, Masaryk
University, Faculty of Medicine at Santa Anna in Brno is Celebrating
the 60th Anniversary of the Foundation 120

Selected Abstracts

- 122

Congress

- Barták P.: 35th Annual Meeting of European Society
for Dermatological Research 124

Personal News

- 125

Books

- 116

Instruction to the Authors

- 126

Nobel Prize Laureates

- Mášová H.: Albert Szent-Györgyi von Nagyrápolt 128

<http://www.clsjep.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2008

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

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

Vychází 12x ročně. Předplatné na rok 1212 Kč (1668 Sk), jednotlivé číslo 101 Kč (139 Sk).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 296 181 805 – Jana Špalová, e-mail: spalova@cls.czInformace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Inzertní oddělení ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 224 266 253, tel./fax: 224 266 265, e-mail: ntsinzerce@cls.cz

Registrační značka MK ČR E 77.

Rukopisy zasílejte na adresu prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: horak@fnkv.cz
Rukopis předán do výroby dne 30. 1. 2008. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány ČSL JEP. Vydavatel získá otiskem příspěvku výlučné 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 kopiována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování
v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým či elektronickým včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění. Zpracování pro internet provádí: NT Servis s. r.o.,
U Kněžské louky 2124/53, 130 00 Praha 3, tel.: 284 818 342-3, fax: 284 820 966, e-mail: ntservis@ntservis.cz, internet: www.ntservis.cz

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Metabolický syndrom a deprese – klinické vztahy

¹Zeman M., ²Jiráček R., ¹Žák A., ¹Jáchymová M., ¹Vecka M.,
¹Tvrzická E., ¹Staňková B., ¹Dušejská M.

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

²Psychiatrická klinika, centrum pro Alzheimerovu chorobu a Katedra psychiatrie IPVZ, Praha

SOUHRN

Na celém světě rychle roste výskyt obezity i diabetes mellitus 2. typu, údaje WHO hovoří o jejich celosvětové epidemii. Česká republika se s ohledem na prevalenci obezity řadí na jedno z předních míst v Evropě. Obezita je jednou z hlavních komponent metabolického syndromu, který označuje současný výskyt (*cluster*) rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou dyslipidémie, arteriální hypertenze, porušená glukózová tolerance, případně diabetes mellitus 2. typu, prokoagulační stav a subklinický zánět. Význam metabolického syndromu spočívá zejména v tom, že několikanásobně zvyšuje riziko diabetes mellitus 2. typu i kardiovaskulárních onemocnění. Podobně jako u obezity a diabetes mellitus 2. typu je pozorován významný nárůst výskytu depresivních poruch, které patří na celém světě k nejvýznamnějším onemocněním z hlediska pracovní neschopnosti a invalidity. Vztahy mezi metabolickým syndromem, diabetem mellitem a depresí jsou známy již dlouho. Mezi nemocnými s diabetem se častěji vyskytuje deprese, která je zase rizikovým faktorem diabetes mellitus 2. typu a přítomnost deprese zvyšuje mortalitu diabetiků. V posledních letech jsou tyto vztahy intenzivně analyzovány. V práci je podán přehled možných společných genetických příčin i faktorů nutričních, metabolických i hormonálních, které by mohly odpovídat za uvedené nálezy.

Klíčová slova: metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu, genetické polymorfismy, oxidační stres, hyperhomocysteinémie, polyenové mastné kyseliny n-3.

SUMMARY

Zeman M., Jiráček R., Žák A. et al.: *Metabolic Syndrome and Depression – Clinical Relations*

The occurrence of both obesity and type 2 diabetes mellitus is rapidly increasing; according to WHO data, this can be considered as a worldwide epidemic. The obesity is one of the components of metabolic syndrome, the cluster of several risk factors of atherosclerosis such as dyslipidemia, hypertension, impaired glucose homeostasis, pro-thrombotic state and subclinical inflammation. The importance of the metabolic syndrome is confirmed by findings of the several times increased risk of both the type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Similarly, as in the case of obesity and diabetes, the incidence and prevalence of depressive disorder are still increasing and depressive disorder belongs to the most important causes of disability. The interrelations between depressive disorder and diabetes are known for a long time. Diabetics very often suffer from depression and *vice versa*, the depressive disorder is a significant risk factor of type 2 diabetes mellitus development and worsens the survival of diabetics. Those relationships have been recently intensively studied. Our paper reviews genetic, nutritional, metabolic and hormonal factors, contributing to the above mentioned syndrome.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, genetic polymorphisms, oxidative stress, hyperhomocysteinemia, n-3 polyunsaturated fatty acids. Ze.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 75–80.

Pojem „metabolický syndrom“ vyjadřuje současný výskyt metabolických odchylek, jako jsou intraabdominální akumulace tuku, dyslipidémie, hypertenze a inzulínová rezistence (IR), která přechází do poruch glukózové homeostázy až diabetes mellitus 2. typu (DM2). Nověji je uváděn chronický subklinický zánět a protrombotický stav (1). Tyto

poruchy současně představují rizikové faktory rozvoje aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Kritéria pro diagnózu metabolického syndromu (MS) jsou uvedena v tabulce 1 (2). Mezinárodní diabetologická federace zdůrazňuje význam centrální obezity jako základního faktoru MS a definuje jej jako přítomnost centrální obezity (obvod

doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc.
 IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
 U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
 fax: +420 224 923 524, e-mail: mirozem@seznam.cz

Tab. 1. Definice metabolického syndromu

Definice NCEP, ATP III

přinejmenším 3 z následujících kritérií:

- obvod pasu > 102 cm u mužů, > 88 cm u žen
- triglyceridy v séru $\geq 1,7$ mmol/l
- HDL-cholesterol (HDL-C) $\leq 1,04$ mmol/l u mužů, $\leq 1,30$ mmol/l u žen
- zvýšený krevní tlak ($\geq 130/85$ mm Hg)
- glykémie na lačno $\geq 6,1$ mmol/l

Definice WHO

Diabetes, porušená glukózová tolerance, porušená glykémie na lačno (IFG) nebo inzulinorezistence (HOMA) a přinejmenším 2 z následujících kritérií:

- poměr pas:boky > 0,9 u mužů, > 0,85 u žen
- triglyceridy v séru $\geq 1,7$ mmol/l nebo HDL-C $\leq 0,9$ mmol/l u mužů, $\leq 1,0$ mmol/l u žen
- exkrece albuminu močí > 20 $\mu\text{g}/\text{min}$
- krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg

Definice EGIR IRS (European Group for the Study of Insulin Resistance)

Hyperinzulinémie na lačno (nejvyšší kvartil) a přinejmenším 2 z následujících kritérií:

- glykémie na lačno $\geq 6,1$ mmol
- krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg, nebo léčená hypertenze
- triglyceridy v séru $\geq 2,0$ mmol/l nebo HDL-C $\leq 1,0$ mmol/l nebo léčená hyperlipidémie
- obvod pasu > 94 cm u mužů, > 80 cm u žen

Vysvětlivky: NCEP, ATP III (National Cholesterol Education Program (NCEP) of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), třetí soubor doporučení Národního cholesterolového edukačního programu v USA pro léčbu dospělých, 2001; IFG (impaired fasting glycaemia), tj. glykémie na lačno $\geq 6,1$ mmol, HOMA (homeostasis model assessment) – matematický model k určování inzulinové rezistence

pasu > 94 (resp. 80) cm u mužů (resp. žen)) a dalších 2 z následujících faktorů: triglyceridémie (TG) > 1,70 mmol/l, HDL-C < 1,0 (resp. 1,30) mmol/l u mužů (resp. žen), TK > 130/85 mm Hg (nebo antihypertenzivní léčba) a poruchou glykémie nalačno (glykémie > 5,6 mmol/l), nebo přítomností DM2. Prevalence MS v současné době na celém světě stoupá (1). Při použití definice, užívající kritéria ATP III, bylo ve Finsku zjištěno v populaci mezi 42 až 60 lety asi 14 % osob s MS, zatímco v USA v populaci 44–49 let činila 43,6 % (3). V Řecku byla podle kritérií ATP III klasifikována prevalence MS (adjustována na věk) asi 24 %, zatímco při použití kritérií IDF to bylo již asi 43 % (4). V posledních letech je na celém světě rovněž pozorován stálý vzestup výskytu depresivních poruch. V USA se odhaduje, že asi u 10–20 % žen a 5–12 % mužů dojde během života alespoň k jedné epizodě velké deprese, přičemž asi u poloviny z nich se bude opakovat (5). Deprese je komplexní heterogenní onemocnění, jehož patofyziologie dosud nebyla objasněna. Zvažuje se řada etiologických faktorů, jako deplece serotoninu, ale i jiných monoaminů v oblastech mozku, spojených s emocemi, spánkem, chutí k jídlu i v oblastech mozkové kůry, které se podílejí na vyšších nervových činnostech. Dalším faktorem je chronická aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina (HHN) s následnou zvýšenou tvorbou kortikotrofního hormonu (corticotrophin-releasing-hormone – CRF). Deprese může vznikat také v důsledku nedostatečné plasticity neuronů v odpověď na různou zátěž, např. chronický stres (6). Základními příznaky deprese jsou stav hlubokého smutku a beznaděje (depresivní nálada) a ztráta zájmu o běžné životní aktivity. Dále může být přítomna řada obtíží, jako poruchy spánku, zejména nespavost, ale i hypersomie, poruchy koncentrace myšlení a poruchy paměti, změny hmotnosti (většinou anorexie s úbytkem hmotnosti, ale i přejídání), únava, neklid, ztráta sexuálního zájmu, pocety provi-

nění i myšlenky na smrt. V praxi se rozlišuje několik typů deprese:

1. Velká depresivní porucha – je charakterizována trvalou smutnou náladou a neschopností se radovat a brání aktivním životním postojům. Často se objevují opakované epizody deprese během života.

2. Atypická deprese – je podskupinou velké depresivní poruchy. Pozoruje se zde i krátké přechodné zlepšení nálady, častěji je přítomen hmotnostní přírůstek v důsledku přejídání a hypersomie.

3. Dystymie – bývá označována za mírnější depresi („*low-grade depression*“), která trvá alespoň dva roky. Nemocní mají mírně až středně depresivní náladu většinu dní, i když mohou mít i krátká období „normální“ nálady.

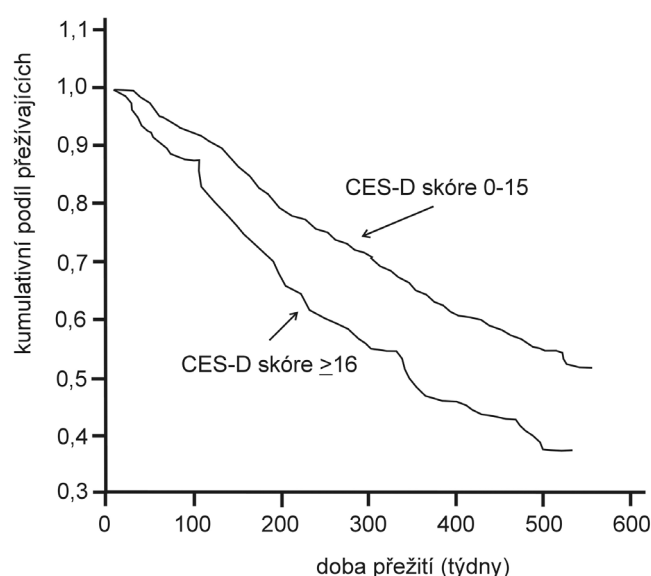
4. Deprese u bipolární poruchy. U nemocných se střídají období deprese a mánie, přičemž někdy může před objevením se manické fáze proběhnout několik depresivních epizod nebo opačně několik manických fází před jednou fází deprese.

5. Sezonní afektivní porucha (*seasonal affective disorder – SAD*) se objevuje většinou u mladších jedinců na podzim a v zimě v období nedostatku slunečního svitu.

6. Poporodní deprese se manifestuje u žen po porodu zřejmě v důsledku hormonálních změn, provázejících porod. Organická deprese vzniká na podkladě organických změn mozku – např. při cerebrovaskulárním onemocnění nebo u neurodegenerativních poruch.

Úmrtnost nemocných s depresí je ve srovnání s běžnou populací významně vyšší zřejmě v důsledku vyšší prevalence KVO, zejména ischemické choroby srdeční (ICHS) a DM2. Deprese je považována za významný rizikový faktor ICHS (7) i DM2 (8). Přítomnost deprese u diabetiků zvyšuje jejich úmrtnost (9) (graf 1). Podle některých autorů je deprese i rizikovým faktorem rozvoje diabetických komplikací u DM2 (10). Je možné, že v pozadí pozorovaných sou-

vislostí mezi depresí, ICHS a DM 2 je MS. Metabolický syndrom je významným rizikovým faktorem ICHS i DM2 (11). Asociace mezi příznaky deprese a MS byla prokázána ve studii sledující páry mužských dvojčat (12). V populaci sledované v NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) byla prevalence MS mezi ženami s depresí dvojnásobná než u žen bez deprese (13). Na zvýšeném riziku ICHS u deprese se podílejí faktory behaviorální (vyšší výskyt kuřáctví u depresivních osob, sedavý způsob života, resp. nedostatek fyzické aktivity), nesprávné stravovací návyky a s tím spojená obezita i špatná compliance k léčbě i faktory biologické (endoteliální dysfunkce, zvýšený tonus sympatiku, snížená variabilita srdeční frekvence, subklinický zánětlivý stav, dysfunkce krevních destiček s jejich zvýšenou agregabilitou). Většina těchto biologických faktorů je současně charakteristická pro MS (1). Vztahy mezi depresí a diabetes mellitus jsou komplexní a dosud nebyly plně vysvětleny. Situace je zřejmě poněkud odlišná u diabetes mellitus 1. typu (DM1) a DM2. Podle většiny autorů je deprese u DM1 spíše jeho důsledkem (14). U DM2 deprese většinou předchází manifestaci diabetu a je v těchto případech pozorována častější návratnost epizod, které jsou delší než u osob bez diabetu (15). Některé biologické markery jsou společné pro nemocné s MS, DM2 i depresí. Patří sem například dysfunkce osy HHN se vzestupem kortisolémie a rezistence periferních tkání na působení inzulínu, která je považována za hlavní za jeden z hlavních faktorů rozvoje



Graf 1. Doba přežívání (v týdnech) v diabetické populaci ($n = 558$), sledované v USA v rámci NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) Epidemiologic Follow-up Study v letech 1982–1984, podle hodnot škály deprese (50). Dotazník deprese CES-D zahrnuje 20 položek, popisujících příznaky deprese (jako např. poruchy koncentrace, spánku, psychomotorické retardace atd.), hodnocených čtyřbodovou škálou 0–3. Osoby, jejichž celkové skóre je 16 a více, jsou považovány za depresivní. Upraveno podle (9).

Tab. 2. Možné vlivy deprese na rozvoji diabetu

Vliv deprese	potenciální mediátor
↑ váhy	obezita
↑ únavnost, ↓ společenského uplatnění	fyzická inaktivita
častější kuřáctví	kouření cigaret
↑ hladiny CRF a kortisolu	hyperaktivita osy hypothalamus-hypofýza nadledvina
hyperglykémie, inzulinorezistence	porucha glukózové homeostázy
↑ metabolismu noradrenalinu,	↓ variability srdeční frekvence abnormality vegetativního nervového systému (↑ tonus sympatiku,
	↓ tonus parasympatiku)
↑ hladiny TNFalfa, IL-6 a jiných cytokinů	záněť
geny spojené s depresí a inzulinovou rezistencí	genetické příčiny

CRF – corticotropin releasing factor, TNF – tumor necrosis factor, IL – interleukin (dle 16)

DM2 a za hlavní determinantu MS (1, 15, 16). Mechanismy, kterými může deprese ovlivnit manifestaci DM2, jsou uvedeny v tabulce 2.

Řada farmak, užívaných v léčbě deprese, vede k přírůstku hmotnosti a může tak zvyšovat riziko manifestace MS a DM2, v některých případech i nezávisle na hmotnostním přírůstku (17). Tricyklická antidepresiva a inhibitory monoaminoxidázy jsou obvykle spojena s větším hmotnostním nárůstem než selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI). Ani účinek jednotlivých SSRI není stejný, udává se, že paroxetin, sertralin působí nárůst hmotnosti, zatímco fluoxetin může dokonce vést k poklesu. Jiný typ antidepresiva, bupro-

pion, je v tomto ohledu považován za neutrální. Antidepresivum mirtazapin ze skupiny noradrenergeních a specificky serotoninergních antidepresiv vede rovněž k významnému vzestupu hmotnosti. U nemocných s bipolární poruchou je často užívána kombináční léčba, zahrnující také antipsychotika druhé generace. Jejich podávání vede často k hmotnostnímu nárůstu a k dalším vedlejším metabolickým účinkům, zejména k inzulinorezistenci, zvýšení hladiny TG a k poklesu HDL-cholesterolu v plazmě, a tak zvyšuje riziko vývoje MS i DM2. Hmotnostní nárůst bývá nejvyšší po podávání clozapinu a olanzapinu, v menší míře po risperidonu a quetiapinu a nejméně po aripiprazolu a ziprasidonu, hladiny lipidů jsou nejméně ovlivňovány ziprasidonom a amisulpridem (17, 18).

Antipsychotika v různé míře nepříznivě ovlivňují homeostázu glukózy nezávisle na nárůstu hmotnosti přímou interferencí s účinky inzulínu s následnou inzulinorezistencí (17).

Cílem tohoto sdělení je podat přehled o faktorech, které mohou stát v pozadí asociací mezi MS a depresí.

GENETICKÉ FAKTORY V PATOGENEZE MS A DEPRESE

Genetická determinace MS není přesně známa. Význam zde mají zřejmě různé geny v různých lokusech, které působí ve vzájemné interakci (interakce gen-gen). Dále se uplatňuje interakce genů s podmínkami zevního prostředí (výživa, fyzická aktivita, stres, kouření, infekce) i s činiteli metabolickými. Dnes je známa řada kandidátních genů, které jsou u různých etnických skupin asociovány s MS (19). Jde např. o geny pro dopaminový receptor D2 (DRD2), angiotensinogen (ANG), peroxizomálními proliferátory aktivované receptory gamma (PPARG), adiponektin (ADIPOQ), leptin (LEP), leptinový receptor (LEPR), protein vázající mastné kyseliny 2 (fatty acid binding protein 2, FABP2), C-reaktivní protein (CRP) a řadu dalších. Rovněž u deprese hraje významnou roli dědivost. Relativní riziko prvostupňových příbuzných je asi 2–3, ještě větší je v případě depresí manifestovaných před 30. rokem věku a s tendencí k rekurenci (20). Mezi kandidátní geny patří např. geny kódující serotoninový transportér (SLC6A), serotoninový receptor 2A (5HT2A), tyrozin-hydroxylázu (TH), což je enzym limitující syntézu dopaminu, tryptofan-hydroxylázu 1 (TPH1), katalyzující syntézu serotoninu i katechol-O-methyltransferázu (COMT), která odpovídá za katabolismus dopaminu (20). Jinou kandidátní molekulou je faktor BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), protein, který usnadňuje růst i homeostázu neuronů a moduluje neurotransmisi (6). Byly popsány dva polymorfismy ve vztahu k depresi: SNP (-281 C > A) na promotéru 1 a Val66Met. Vzhledem k popsaným vztahům mezi MS, DM2, KVO a depresivní poruchou jsou hledány genetické faktory, které by mohly stát v pozadí všech uvedených onemocnění. Gen pro angiotenzin-konvertující enzym (ACE), u kterého byly prokázány vztahy ke KVO, může být kandidátním genem pro depresi, jelikož ACE ovlivňuje aktivitu osy HHN. V pozadí deprese i KVO může stát polymorfismus genu pro angiotenzin konvertující enzym – ACE I/D, spočívající v absenci nebo přítomnosti sekvence 257-pp alu uvnitř intronu 16 genu pro ACE, kde alela D je spojena s vyšší koncentrací AT II. Byla popsána jeho interakce s polymorfismem C825T pro β_3 subjednotku proteinu G (21) s ovlivněním výskytu deprese i KVO. Byla také prokázána asociace varianty genu pro ACE (SNP rs4291) s unipolární depresí (22). Dalším možným kandidátním enzymem je tyrosin hydroxyláza, klíčový enzym biosyntézy katecholaminů, kde byla popsána asociace varianty HUMTH01 s inzulinorezistencí a depresí (23).

VÝZNAM CNS, NEUROHUMORÁLNÍCH FAKTORŮ

U nemocných s depresí i MS je pozorována odlišná odpověď na stresující vlivy. Zpracování stresových podnětů

v mozku vede k odpovědím autonomního systému, osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina (HHN) i systému oběhového a imunitního. Funkční poruchy těchto funkcí jsou pozorovány u MS i u depresí a vztahy mezi depresí a inzulinovou rezistencí byly opakovaně publikovány (24). U nemocných s depresí je často zjišťována nadprodukce kortikotropního hormonu (CRF – corticotropin-releasing factor), zvýšená hladina kortisolu, porucha suprese jeho sekrece při dexametazonovém supresním testu a dysfunkce osy HHN s poruchou cirkadiálního rytmu (aktivace ve večerních hodinách) (25). Dalšími společnými rysy MS a deprese je porušená funkce autonomního nervového systému. Nesprávná životospráva (zejména nízká fyzická aktivita během dne a příjem potravy v pozdních nočních hodinách) vede k poruše rovnováhy v autonomním nervovém systému, s převahou sympatiku v oblasti hrudníku a v kosterním svalstvu s následným zvýšením krevního tlaku, inzulinové rezistence ve svalstvu a naopak ke zvýšené aktivitě parasympatiku v břišní oblasti, která vede k hypersekreci inzulínu a akumulaci viscerální tukové tkáně a zvýšenému riziku MS, DM2, dyslipidémie, hypertenze a viscerální obezity (26).

CHRONICKÝ ZÁNĚTLIVÝ STAV, OXIDAČNÍ STRES, HYPERHOMOCYSTEINÉMIE

V patogenezi inzulinové rezistence a MS se významně uplatňuje oxidační stres (27). Je prokazována zvýšená hladina zánětlivých cytokinů TNF α , interleukinu 6 (IL-6) a CRP, které korelují s obezitou, rizikem diabetu i KVO (28). Oxidační stres také může zřejmě v interakci se systémem BDNF ovlivňovat neuroplasticitu a kognitivní funkce, a tak se účastnit v patogenezi deprese (29). Nemocní s obsedantně kompulzivní poruchou (OKP) a současnou depresí měli ve srovnání s pacienty s OKP bez deprese zvýšenou hladinu lipoperoxidace (30). V jiné studii symptomy deprese korelovaly s hladinou lipoperoxidů v séru (31). Dalším faktorem, který má význam v patogenezi degenerativních onemocnění CNS i deprese, je homocystein (Hcy) (32). Hyperhomocysteinémie je považována za rizikový faktor KVO, působení Hcy zde zahrnuje poškození endoteliálních buněk, oxidační stres, změnu exprese transkripčních faktorů, cytoadhezních molekul a chemotaktických faktorů, reaktivitu krevních destiček, ovlivnění koagulace a fibrinolýzy a modifikaci lipoproteinů (33). Zvýšená hladina Hcy a nedostatek kyseliny listové v mozku negativně ovlivňují diferenciaci neuronů a gliálních buněk, tvorbu a funkci synapsí, vedou ke zvýšenému oxidačnímu stresu a k poškození DNA (34).

DEFICIENCE PUFA N-3 V PATOGENEZE MS A DEPRESE

PUFA n-3 tvoří podstatnou část lipidové složky mozku a hrají zde významnou strukturální a funkční roli (35). Byly prokázány negativní korelace mezi dietním příjmem PUFA n-3 a výskytem duševních onemocnění (36). U deprese byly nalezeny snížené koncentrace PUFA n-3 ve fosfolipidech a cholesterylesterech séra (37), v membránách erytrocytů (38) i v tukové tkáni (39). Koncentrace kyseliny eikosapen-

taenové (EPA) v erythrocytech korelovala negativně se závažností deprese, zatímco poměr AA/EPA pozitivně (40). Deficience PUFA n-3 vedla u krys ke změnám v metabolismu mozkových catecholaminů (41). PUFA n-3 snižují v mozku sekreci zánětlivých cytokinů, příznivě ovlivňují neurotransmisi a funkci osy HHN, ovlivňují fluiditu membrán a druhotně tak i jejich strukturu a funkci (42). Příčiny snížené koncentrace PUFA n-3 ve tkáních u nemocných s depresí i MS nejsou jasné. Jednou z možností je snížený dietní přísun v důsledku změněných dietních návyků (43), možná je také jejich zvýšená oxidace. Bylo provedeno několik studií, ve kterých podávání PUFA n-3 příznivě ovlivnilo depresi u bipolární poruchy (44) a zvýšilo účinnost terapie u depresí rezistentních na léčbu (45). U nemocných s depresí perzistující po standardní léčbě bylo úspěšné podávání samotné EPA (46). PUFA n-3 mohou depresi příznivě ovlivňovat také pozitivním působením na neoneurogenezi. Byla zjištěna asociace mezi depresí a defekty v neurogenezi ve specifických oblastech mozku (zejména gyrus dentatus, GD v hippocampu). Oblast GD je anatomicky spojena i s limbickým systémem, který se podílí na mechanismech emocí (47). Pokles objemu hippocampu byl pozorován u chronického stresu a byl nalezen i u depresivních osob. V experimentálních studiích byl opakovaně prokázán pozitivní efekt PUFA n-3 na neoneurogenezi, působení jejich pleiotropními účinky. PUFA n-3 v membránách neuronů ovlivňují prostorovou strukturu membránových proteinů včetně receptorů, transportérů, dále membránovou fluiditu s následným ovlivněním vazby neurotransmiterů a signalizace uvnitř buňky. Roli v působení PUFA n-3 hraje inhibice exprese prozánětlivých cytokinů jako interleukinu 1 β (IL-1 β) a tumor-nekrotizačního faktoru α (TNF- α), které rovněž působí negativně na neurogenezi (48). Podávání PUFA n-3 také příznivě ovlivňuje expresi neurotrofického faktoru BDNF (49), podobně jako podávání antidepressivních farmak.

Závěrem lze shrnout, že dnes je k dispozici řada klinických i experimentálních údajů, které ukazují na možné souvislosti mezi depresivní poruchou a přítomností rysů metabolického syndromu, který je mimořádně významným rizikovým faktorem rozvoje DM2 a KVO. Podstata těchto souvislostí však dosud není objasněna. Mohou se uplatňovat vlivy složení diety či stav chronického subklinického zánětu u obou poruch. V současné době je v popředí zájmu častý nález zmnožení viscerálního tuku u nemocných s depresivní poruchou a dysfunkce autonomního nervového systému, která patří mezi možné příčiny jak deprese, tak i MS. K objasnění těchto souvislostí by mohly přispět prospektivní studie, zabývající se vztahy mezi depresí a komponentami MS nebo intervenční studie, sledující možné současné příznivé ovlivnění MS, zejména inzulínové rezistence na jedné straně, i deprese na straně druhé. Nadějným prostředkem by mohly být přípravky, obsahující PUFA n-3, které příznivě ovlivňují většinu komponent MS a jejichž deficit je prokazován v tkáních depresivních osob.

Zkratky

AA	– kyselina arachidonová, 20:4n-6
ACE	– angiotenzin-konvertující enzym
BDNF	– mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor)

DP	– depresivní poruchy
EPA	– kyselina eikosapentaenová, 20:5n-3
Hcy	– homocystein
KVO	– kardiovaskulární onemocnění
IDF	– Mezinárodní diabetologická federace (International Diabetologic Federation)
IR	– inzulínová rezistence
MS	– metabolický syndrom
OKP	– obsedantně kompulzivní porucha
PL	– fosfolipidy
PUFA	– vícenenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
TG	– triglycerid
CES-D	– (Center for Epidemiologic Studies-Depression)

LITERATURA

1. **Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z.:** The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005, 365, s. 1415–1428.
2. **Bloomgarden, Z. T.:** Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, 2004, 27, s. 824–830.
3. **Okosun, I. S., Liao, Y., Rotimi, C. N. et al.:** Abdominal obesity and clustering of multiple factors in metabolic syndrome in White, Black and Hispanic Americans. *Ann. Epidemiol.*, 2000, 10, s. 263–270.
4. **Athyros, V. G., Ganotakis, E. S., Elisaf, M., Mikhailidis, D. P.:** The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 8, s. 1157–1159.
5. **Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J. et al.:** Neurobiology of depression. *Neuron*, 2002, 34, s. 13–25.
6. **Vaidya V.A., Duman R. S.:** Depression-emerging insights from neurobiology. *Br. Med. Bull.*, 2001, 57, s. 61–79.
7. **Rugulies R.:** Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.*, 2002, 23, s. 51–61.
8. **Eaton W. W., Armenian H., Gallo J. et al.:** Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population-based study. *Diabetes Care*. 1996, 19, s. 1097–1102.
9. **Zhang, X., Norris, S. L., Gregg, E. W. et al.:** Depressive symptoms and mortality among persons with and without diabetes. *Am. J. Epidemiol.*, 2005, 161, s. 652–660.
10. **De Groot M., Anderson R., Freedman K. E. et al.:** Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom. Med.*, 2001, s. 619–630.
11. **Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., Lennon, L., Morris, R. W.:** Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, s. 2644–2650.
12. **McCaffery, J. M., Niaura, R., Todaro, J. F. et al.:** Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Psychosom. Med.*, 2003, 65, s. 490–497.
13. **Kinder, L. S., Carnethon, M. R., Palaniappan, L. P. et al.:** Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom. Med.*, 2004, 66, s. 316–322.
14. **Eaton, W. W.:** Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *J. Psychosom. Res.*, 2002, 53, s. 903–906.
15. **Talbot, F., Nouwen, A.:** A review of the relationship between depression and diabetes in adults. Is there a link? *Diabetes Care*, 2000, 23, s. 1556–1562.

16. **Lustman, P. J., Clouse, R. E.:** Depression: a potentially modifiable risk factor for diabetes and its complications. *Diabetes Spectrum*, 2004, 17, s. 147–148.
17. **Tschoner, A., Engl, J., Laimer, M. et al.:** Metabolic side-effects of antipsychotic medication. *Int. J. Clin. Pract.*, 2007, 61, s. 1356–1370.
18. **Nasrallah, H. A.:** A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*, 2003, 28, s. 83–96.
19. **Snyder, E. E., Walts, B., Perusse, L. et al.:** The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res.*, 2004, 12, s. 369–439.
20. **Levinson, D. F.:** The genetics of depression: a review. *Biol. Psychiatry*, 2006, 60, s. 84–92.
21. **Bondy, B., Baghai, T. C., Zill P. et al.:** Combined action of the ACE D-and G-protein beta3 T-allele in major depression: a possible link to cardiovascular disease? *Mol. Psychiatry*, 2002, 7, s. 1120–1126.
22. **Baghai, T. C., Binder, E. B., Schule, C. et al.:** Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol. Psychiatry*, 2006, 11, s. 1003–1015.
23. **Chiba, M., Suzuki, S., Hinokio, Y. et al.:** Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism*, 2000, 49, s. 1145–1149.
24. **Timonen, M., Laakso, M., Jokelainen, J. et al.:** Insulin resistance and depression: cross sectional study. *Brit. Med. J.*, 2005, 330, s. 17–18.
25. **Gillespie, C. F., Nemeroff, C. N.:** Hypercortisolemia and depression. *Psychosom. Med.*, 2005, 67 (Suppl.1), s. S26–S28.
26. **Kreier, F., Yilmaz, A., Kalsbeek, A. et al.:** Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2003, 52, s. 2652–2656.
27. **Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M. et al.:** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2004, 114, s. 1752–1761.
28. **Sonnenberg, G. E., Krakower, G. R., Kissebah, A. H.:** A novel pathway to the manifestation of metabolic syndrome. *Obes. Res.*, 2004, 12, s. 180–186.
29. **Wu, A., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F.:** The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur. J. Neuroscience*, 2004, 19, s. 1699–1707.
30. **Kuloglu, M., Atmaca, M., Tezcan, E. et al.:** Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 2002, 46, s. 27–32.
31. **Tsuboi, H., Shimoi, K., Kinae, N. et al.:** Depressive symptoms are independently correlated with lipid peroxidation in a female population: comparison with vitamins and carotenoids. *J. Psychosom. Res.*, 2004, 56, s. 53–58.
32. **Bottiglieri, T., Laundy, M., Crellin, R. et al.:** Homocysteine, folate, methylation and monoamine metabolism in depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000, 69, s. 228–232.
33. **Bolander-Gouaille, C.:** Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism. 2nd ed. Paris, Springer Verlag France, 2002, 262 s.
34. **Mattson, M. P., Shea, T. B.:** Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.*, 2003, 26, s. 137–148.
35. **Bourre, J. M., Dumont, O., Durand, G.:** Brain phospholipids as dietary source of (n-3) polyunsaturated fatty acids for nervous tissue in the rat. *J. Neurochem.*, 1993, 60, s. 2018–2028.
36. **Hibbeln, J. R.:** Fish consumption and major depression. *Lancet*, 1998, 351, s. 1213.
37. **Maes, M., Christophe, A., Delanghe, J. et al.:** Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res.*, 1999, 85, s. 175–291.
38. **Peet, M., Murphy, B., Shay, J., Horrobin, D.:** Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol. Psychiatry*, 1998, 43, s. 315–319.
39. **Mamalakis, G., Tornaritis, M., Kafatos, A.:** Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002, 67, s. 311–318.
40. **Adams, P., Lawson, S., Ssanigorski, A., Sinclair, A.:** Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids*, 1996, 31, s. S157–S161.
41. **Zimmer, L., Vancassel, S., Cantagrel, S. et al.:** The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 75, s. 662–667.
42. **Hirashima, F., Parow, A. M., Stoll, A. L. et al.:** Omega-3 fatty acid treatment and T(2) whole brain relaxation times in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2004, 161, s. 1922–1924.
43. **Žák, A., Tvrzická, E., Zeman, M., Vecka, M.:** Patofyziologie a klinický význam vícenenasycených mastných kyselin řady n-3. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144 (Suppl. 1), s. 6–18.
44. **Stoll, A. L., Severus, W. E., Freeman, M. P. et al.:** Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999, 56, s. 407–412.
45. **Nemets, B., Stahl, M., Belmaker, R.:** Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2002, 150, s. 477–479.
46. **Peet, M., Horrobin, D.:** A dose-ranging study of the effects of ethyleicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2002, 59, s. 913–919.
47. **Jacobs B. L., van Praag H., Gage F. H.:** Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol. Psychiatry*, 2000 5, 262–269
48. **Beltz, B. S., Tlusty, M. F., Benton, J. L., Sandeman, D. C.:** Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. *Neurosci Lett.*, 2007, 26, s. 154–158.
49. **Wu, A., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F.:** Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma*, 2004, 21, s. 1457–1467.
50. **Radloff, L. S. The CES-D Scale:** A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 1977, 1, s. 385–401.

Práce byla podporována grantem IGA MZ ČR, č. NR-8806-3.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Metabolické účinky endokanabinoidního systému

Kvasnička T.

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Endokanabinoidní systém je endogenní signální systém, který hraje důležitou roli v regulaci energetické homeostázy a metabolismu tuků a sacharidů, což může potenciálně ovlivnit kardiometabolické riziko. Endokanabinoidy jsou zapojeny v mechanismech ovlivňujících chuť k jídlu a tělesnou hmotnost. Centrální i periferní stimulace endokanabinoidního systému podporuje metabolické procesy vedoucí následně ke zvýšení hmotnosti, k lipogenezi, inzulínové rezistenci, dyslipidémii a porušené glukózové toleranci. Endokanabinoidní systém je trvale aktivnější u obézních jedinců. Endokanabinoidní systém se stává potenciálním mechanismem, který reguluje důležité aspekty kardiiovaskulárních a metabolických funkcí.

Klíčová slova: endokanabinoidy, anadamid, receptory: CB1, CB2, obezita, kardiometabolické riziko.

SUMMARY

Kvasnička T.: Metabolic Effects of the Endocannabinoid System

The endocannabinoid system (ECS) is an endogenous signalling system that plays an important role in the regulation of energy homeostasis and lipid and glucose metabolism—all of which can influence cardiometabolic risk. Endocannabinoids are involved in the appetite and body weight regulation. Central or peripheral stimulation of ECS favours metabolic processes that lead to weight gain, lipogenesis, insulin resistance, dyslipidemia, and impaired glucose homeostasis. ECS is tonically overactive in obese individuals. ECS appears to be a promising novel mechanistic pathway that modulates important aspects of the cardiovascular and metabolic function.

Key words: endocannabinoids, anadamid, receptor: CB1, CB2, obesity, cardiometabolic risk. Kv.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 81–84.

STRUKTURA A SOUČÁSTI
ENDOKANABINOIDNÍHO SYSTÉMU

Endokanabinoidní systém je endogenní signální systém, jehož součástí na sebe vzájemně působí, jsou nezávislé a přispívají k vitálním funkcím organismu včetně energetické homeostázy a metabolismu látek. Endokanabinoidní systém jako fyziologický signální systém tvoří jedinečný způsob komunikace mezi buňkami, které jsou jeho součástí a které se mohou navzájem ovlivňovat. Součástí endokanabinoidního systému jsou dva druhy receptorů: CB1 a CB2. Receptory CB1 se nacházejí v řadě orgánů podílejících se na kontrole energetického metabolismu (např. mozek, tuková tkáň, gastrointestinální trakt, játra a kosterní svaly) (1–3). CB2 receptory jsou primárně exprimovány v imunitním systému (4, 5) a nezdá se, že by sehrávaly klíčovou roli v energetické homeostáze nebo řízení příjmu potravy. CB1 i CB2 jsou jako receptory spřažené s G-regulačními proteiny součástí velké a rozmanité rodiny membránových receptorů, jejichž primární funkcí je přenos specifických extracelulárních signálů do buněk. K nejvíce studovaným endogenním ligandům

kanabinoidních receptorů, neboli endokanabinoidům, které se vážou na CB1 receptory a aktivují je, patří anandamid (N-arachidonylethanolamid) (6), sn-2-arachidonoylglycerol (2-AG) (5, 7), noladin ether (2-arachidonoylglycerylether), virodhamin (O-arachidonylethanolamin) a N-arachidonoyldopamin. Mezi endogenní kanabinoidy jsou často řazeny i palmitoylethanolamid nebo okeanid a další.

Endokanabinoidní systém je za normálních podmínek neaktivním fyziologickým systémem, k jehož přechodné aktivaci dochází pouze v případě aktuální potřeby (8). Endokanabinoidní systém je trvale aktivovaný u lidské obezity i u zvířecího modelu vrozené i dietou indukované obezity.

PERIFERNÍ A CENTRÁLNÍ SIGNALIZACE
ENDOKANABINOIDNÍHO SYSTÉMU

Endokanabinoidy vzájemně působí na centrální i periferní signály, které regulují energetickou homeostázu, působí na periferní afferentní signály, pronikají k neuropeptidům v hypothalamu a regulují příjem a výdej energie. Centrální-

MUDr. Tomáš Kvasnička, CSc.
Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: tomas.kvasnicka@seznam.cz

mi místy regulace příjmu potravy jsou jádra hypothalamu včetně nucleus (ncl.) paraventricularis, laterálního hypothalamu a ncl. arcuatus, dále centra pro motivaci a ovlivnění chování v předním mozku a zadní vagový komplex v mozkovém kmeni. Střední peptidy ghrelin a PYY působí lokálně na vagové aferenty a na ncl. arcuatus, prostřednictvím kterých pravděpodobně ovlivňují příjem potravy. Signalizací do CNS a lokálními metabolickými účinky se endokanabinoidy podílí na regulaci energetické rovnováhy a metabolismu lipidů a sacharidů. Příkladem může být snížení syntézy adiponektinu v tukové tkáni a zásah do syntézy mastných kyselin a lipogenezi v játrech (9).

Podíl endokanabinoidního systému na regulaci příjmu energie byl zpočátku přisuzován především centrálním mechanismům, což podporují i výsledky experimentálních studií. Zdá se, že endokanabinoidní systém působí v mozku na dvou úrovních. Podporuje motivaci k vyhledávání potravy a je i silným popudem k přijímání potravy, a to přes mezolimbické mechanismy. Navíc, po krátkodobém hladovění dochází k aktivaci endokanabinoidního systému v hypothalamu, který následně reguluje aktivitu dalších orexigenních a anorexigenních působků ve smyslu podpory chuti k jídlu (10). K pochopení duálního působení endokanabinoidního systému v mozku je nutno rozlišovat, že hypothalamus reguluje více úroveň signalizace rovnováhy pro pocit hladu a sytost, kdežto limbický systém ovlivňuje především příjem potravy a jeho motivační aspekty, např. smyslovou přitažlivost jídla. Na základě výsledků dalších studií se předpokládá propojení periferních a centrálních účinků endokanabinoidů na regulaci příjmu potravy a tělesné hmotnosti. Nové poznatky nasvědčují tomu, že existuje společný mechanismus řízený endokanabinoidy, který působí periferně na lipogenezi a centrálně ovlivňuje příjem potravy. Zahrnuje aktivaci transkripčního faktoru SREBP-1c a s ním asociovaných enzymů, acetyl-CoA karboxylázy-1 (ACC1) a syntézy mastných kyselin (FAS), v játrech a v hypothalamu.

ENDOKANABINOIDY A PŘÍJEM POTRAVY

Endokanabinoidy jsou zapojeny v mechanismech ovlivňujících chuť k jídlu a tělesnou hmotnost. Při hladovění se zvyšují hladiny anandamidu a 2-AG v limbické oblasti, což je místo ovlivňující vyhledávání potravy. Hladovění rovněž zvyšuje hladinu 2-AG v hypothalamu, i když v menší míře. U hladin endokanabinoidů v mozečku, který není přímo zapojen do regulace příjmu potravy, nebyly v průběhu měření za různých podmínek zaznamenány žádné změny. Řada studií na zvířecích modelech prokázala, že podání endokanabinoidů stimuluje příjem potravy. Při pozorování účinku podání anandamidu u myši se zjistilo zvýšení příjmu potravy až o 44 %, které bylo navíc spojeno s významně zvýšenou hladinou norepinefrinu ($p < 0,01$), dopaminu ($p < 0,05$) a 5-hydroxytryptaminu (serotoninu) ($p < 0,001$) v hypothalamu (11). Po intrahypotalamické aplikaci anandamidu se u potkanů pozorovala zvýšená chuť k jídlu jako účinek zprostředkovaný CB1 receptory (12). Injekční aplikace 2-AG do ncl. accumbens, který je součástí limbického systému, stimuluje příjem potravy, a to dokonce v závislosti na dávce (13). Tyto studie přinášejí přímé důkazy o změnách hladin endoka-

nabinoidů v určitých oblastech mozku v průběhu hladovění a příjmu potravy. Povaha uvedených změn podporuje úvahy o účasti endokanabinoidního systému v ovlivňování motivace a chuti k jídlu. V játrech vede vysokotuková dieta ke zvýšení aktivity CB1 receptorů a zvýšení hladiny anandamidu, snížení aktivity hydrolázy amidů mastných kyselin (FAAH), primárního enzymu odpovědného za katabolismus anandamidu. Stimulace CB1 receptoru vede ke zvýšení exprese transkripčního faktoru SREBP-1c a souvisejících enzymů (ACC1 a FAS). Stimulace této cesty následně zvýší množství *de novo* vytvářených mastných kyselin v játrech a následně vede k častějšímu výskytu jaterní steatózy a obezity. Přímým nebo nepřímým mechanismem jsou také regulovány hormony související s metabolismem a příjmem potravy, jako inzulin, leptin a adiponektin. Ovlivnění jejich hladin může negativně působit na změny příjmu potravy a metabolismu. Například podání exogenního leptinu vyvolá snížení hladin anandamidu a 2-AG v hypothalamu a tím tlumí příjem potravy. Stimulace CB1 receptorů v hypothalamu aktivuje SREBP-1c a FAS, což následně vyvolá hyperfagickou reakci. Porucha signalizace CB1 receptoru (např. u CB1 knock out myši) inhibuje obě cesty, a tak vede ke snížené produkci mastných kyselin a prevenci hyperfagie. Zdá se pravděpodobné, že obě tyto cesty endokanabinoidního systému sehrávají důležitou úlohu v regulaci tělesné hmotnosti a lipidového profilu v podmínkách obezity (14, 15). V jedné ze studií, která podporuje hypotézu o trvale zvýšené aktivitě endokanabinoidního systému jako možné příčiny obezity (16), se zjistilo, že nadváha a obezita je u lidí v souvislosti s geneticky podmíněnou poruchou v endokanabinoidním inaktivačním systému. U jedinců s vyšším BMI byla prokázána mutace v enzymu FAAH, který je odpovědný za primární degradaci anandamidu. Na zvířecím modelu dietou indukované obezity byla prokázána vyšší exprese CB1 receptorů a vyšší hladiny endokanabinoidů. Při měření exprese CB1 receptoru byla v tukové tkáni potkana a myších adipocytech 3T3 F442A použitím PCR zjištěna 3 až 4násobně vyšší exprese mRNA pro CB1 receptor v tukové tkáni obezích *fa/fa* potkanů ve srovnání se štíhlými jedinci. Podobně byla zjištěna zvýšená exprese mRNA pro CB1 receptor v diferencovaných adipocytech ve srovnání s nediferencovanými adipocyty (17). Tyto nálezy jsou v souladu s předpokládaným významem CB1 receptorů v regulaci ukládání tukových zásob a přibývání na váze. V jiné studii byla měřena hladina anandamidu a 2-AG v játrech wild-typu kontrolních myši a CB1 knock out myši krmených standardní nebo vysokotukovou dietou. Vysokotuková dieta vedla u kontrolních myši k dietou indukované obezitě. Po třech týdnech byly hladiny anandamidu významně vyšší u obou skupin, wild-typu kontrolních zvířat i u CB1 knock out myši, krmených vysokotukovou dietou ve srovnání se zvířaty krmenými standardní dietou. Avšak, tento rozdíl byl mnohem menší u CB1 knock out myši. Kromě zvýšené hladiny agonistů kanabinoidních receptorů bylo u zvířat krmených vysokotukovou dietou zaznamenáno i zvýšení exprese CB1 receptoru. Míra syntézy mastných kyselin byla významně zvýšena u wild-typu kontrolních myši krmených vysokotukovou dietou, a naproti tomu nižší u CB1 knock out myši se stejnou dietou (14). Souhrnně tyto poznatky svědčí pro zvýšenou aktivitu periferního endokanabinoidního systému v souvislosti s obezitou podmíněnou geneticky nebo indukovanou dietou.

PŮSOBENÍ STIMULACE ENDOKANABINOIDNÍHO SYSTÉMU NA PŘÍRŮSTEK HMOTNOSTI

Stimulace centrálních nebo periferních součástí endokannabinoidního systému podporuje ty metabolické procesy v organismu, které vedou ke zvyšování hmotnosti a metabolickým poruchám. Navíc dle současných znalostí jsou tyto centrální a periferní účinky vzájemně propojeny. V současné době je dobře známo, že endokannabinoidy jsou důležitým stimulatorem chuti k jídlu a na úrovni hypothalamu působí spolu s dalšími neuronálními a hormonálními systémy, které se podílejí na regulaci energetické rovnováhy. Endokannabinoidy mají i periferní účinky, například vliv na ukládání tuku v tukové tkáni. Aktivovaná protein kináza (AMPK) působí jako ukazatel stavu zásob, který reguluje energetickou rovnováhu na buněčné i celkové úrovni a může zprostředkovat účinky antidiabetik jako např. metformin nebo agonistů PPAR gamma receptorů. Kanabinoidy stimulují aktivitu AMP-kinázy v hypothalamu a v srdci, ale inhibují její aktivitu v játrech a tukové tkáni (18). Tyto nově popsané účinky endokannabinoidů na AMP-kinázu umožňují pochopení a vysvětlení řady jejich dříve známých účinků jako např. zvýšení množství tukové tkáně a zvýšení chuti k jídlu. Dále prokazují propojení orexigenních účinků endokannabinoidů v hypothalamu s jejich účinky na periferní tkáně prostřednictvím AMP-kinázy.

Rimonabant působí jako selektivní blokátor receptorů CB₁ a napomáhá optimalizovat funkci narušeného endokannabinoidního systému. V léčebném programu RIO bylo prokázáno, že rimonabant u lidí s nadváhou způsobuje úbytek hmotnosti, zmenšení odvodu pasu a zlepšuje metabolismus lipidů a glukózy (19).

ZÁVĚR A PERSPEKTIVY

Endokannabinoidní systém je endogenní signální systém, který hraje důležitou roli ve složité regulaci energetické rovnováhy, příjmu potravy, jaterní lipogenezi a glukózové homeostázy. Experimentální studie prokázaly zvýšení aktivity endokannabinoidního systému u lidské obezity a u zvířecích modelů obezity geneticky podmíněné i dietou indukované. Rostoucí množství poznatků o endokannabinoidním systému postupně objasňuje jeho začlenění do fyziologické regulace řady funkcí v centrálním i periferním nervovém systému včetně energetické homeostázy a metabolismu sacharidů a lipidů. Endokannabinoidní systém má významnou roli při ovlivnění kardiovaskulárního rizika a metabolického profilu. Selektivní blokátory CB₁-receptorů kanabinoidního systému budou možná tím vysněným lékem, který dokáže komplexně a pozitivně ovlivňovat kardiometabolické riziko.

Zkratky

ACC1 – acetyl-CoA karboxylázy-1
CNS – centrální nervový systém
2-AG – sn-2-arachidonoylglycerol
FAAH – hydroláza amidů mastných kyselin
FAS – syntáza mastných kyselin
PCR – polymerázová řetězová reakce

PPAR – peroxisome proliferator activated receptors
PYY – peptid YY

LITERATURA

1. **Cota, D., Marsicano, G., Tschop, M. et al.:** The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, s. 423–431.
2. **Engeli, S., Bohnke, J., Feldpausch, M. et al.:** Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 2005, 54, s. 2838–2843.
3. **Izzo, A. A., Mascolo, N., Capasso, F.:** The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids. *Cur. Opin. Pharmacol.*, 2001, 1, s. 597–603.
4. **Munro, S., Thomas, K. L., Abu-Shaar, M.:** Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 1993, 365, s. 61–65.
5. **Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L. et al.:** Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.*, 1995, 50, s. 83–90.
6. **Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A. et al.:** Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992, 258, s. 1946–1949.
7. **Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A. et al.:** 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 215, s. 89–97.
8. **Kvasnička, T.:** Endokannabinoidy – nová možnost v léčbě metabolického syndromu a odvykání kouření. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144, s. 81–84.
9. **Sharkey, K. A., Pittman, Q. J.:** Central and peripheral signaling mechanisms involved in endocannabinoid regulation of feeding: a perspective on the munchies. *Sci STKE*, 2005, 5, s. 2210–2112.
10. **Di Marzo, V., Matias, I.:** Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat. Neurosci.*, 2005, 8, s. 585–589.
11. **Hao, S., Avraham, Y., Mechoulam, R., Berry, E. M.:** Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 392, s. 147–156.
12. **Jamshidi, N., Taylor, D. A.:** Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol.* 2001, 134, s. 1151–1154.
13. **Kirkham, T. C., Williams, C. M., Fezza, F., Di Marzo, V.:** Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 136, s. 550–557.
14. **Osei-Hyiaman, D., DePetrillo, M., Pacher, P. et al.:** Endocannabinoid activation at hepatic CB₁ receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, s. 1298–1305.
15. **Lichtman, A. H., Cravatt, B. F.:** Food for thought: endocannabinoid modulation of lipogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, s. 1130–1133.
16. **Sipe, J. C., Waalen, J., Gerber, A., Beutler, E.:** Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2005, 29, s. 755–759.
17. **Bensaid, M., Gary-Bobo, M., Esclangon, A. et al.:** The cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR 141716 increases

- Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol. Pharmacol.*, 2003, 63, s. 908–914.
18. **Kola, B., Hubina, E., Tucci, S. A. et al.:** Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMPactivated protein kinase. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280, s. 25196–25201.
19. **Pi-Sunyer, F. X., Aronne, L. J., Heshmati, H. M. et al.:** RIO-North America Study Group: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2006, 295, s. 761–775.

Práce vznikla za podpory grantu MZ ČR, č. 0000 64165.

Imunosupresorické vlastnosti CD3

Ač byly CD3 specifické monoklonální protilátky původně použity v transplantaci jako nespecifické supresory, nyní jsou znovu objeveny pro jejich schopnost vyvolat imunitní toleranci. V myším modelu autoimunitního diabetu indukují remisi nastolením tolerance k pankreatickým beta-buňkám. Počátkem 1980 byly uvedeny do klinické transplantace, aby léčily rejekce allograftů. Pokusy ukázaly, že tyto protilát-

ky jsou velice potentní při posilování imunitní tolerance. Imunitní mechanismus, který zprostředkuje jejich tolerogenní kapacitu, se pravděpodobně rozvíjí ve dvou fázích:

1. krátké trvání s přechodnou polarizací Th buněk, clearance patogenních buněk a blokáda škodlivé imunitní reakce a 2. dlouhé trvání s přítomností T_{reg} buněk, která může být spojená s přenositelnou nebo aktivní tolerancí.

U myši s autoimunitním diabetem CD3-specifické protilátky indukují stálou remisi tím, že restaurují toleranci k pankreatickým

beta-buňkám. Nově bylo toto pojetí dáno i v klinice. Následně posilují dlouhodobou T-buněčnou aktivní toleranci. Čerstvě se ukazuje, že TGF-beta dependentní CD4⁺CD25⁺ T_{reg} jsou asi hlavními aktéry v tomto efektu.

Literatura:

Chatenoud, L.: CD3-specific antibody-induced active tolerance: From bench to bedside. *Nature Reviews Immunology*, 2003, 3, s. 123–132.

P. Barták

Rate control in permanent atrial fibrillation

Guidelines on the use of digoxin are inconsistent with evidence from randomized trials

Autoři revidovali 57 publikací, mezi nimi 25 randomizovaných dvojité slepých kontrolovaných studií, srovnávajících účinek digoxinu, β-blokátorů, Ca-antagonistů a jejich kombinací na tepovou frekvenci, při chronic-

ké fibrilaci síní. Podnětem k této analýze je skutečnost, že nové směrnice publikované v červnu 2006 ve Velké Británii (NICE), stejně jako revidovaná doporučení ACC/AHA/ESC uvádějí v této indikaci na prvním místě β-blokátory a Ca-antagonisty a opomíjejí digoxin v rozporu s dosavadní zavedenou a osvědčenou praxí. Pečlivým rozborem a srovnáním všech dat dospěli k závěru, že nejúčinnější základní léčbu představuje digoxin v kombinaci s β- či Ca-antagonisty (pokud tyto poslední nevedou

k dekompenzaci) a zdůrazňují, že nejbezpečnější je začít léčbu monoterapií digoxinem. Tento závěr je v textu dostatečně osvětlen při výkladu účinků jednotlivých léků.

Reference – 47 citací – lze nalézt v internetové verzi bmj.com.

Literatura:

Nikolaidou, T., Channer, K. S.: *BMJ*, 2007, 335, s. 1057–1058.

P. Jerie

PŮVODNÍ PRÁCE

Kvalita spermatu plzeňských vysokoškolských studentů

Hušáková P., Ulčová-Gallová Z., Bibková K., Mičanová Z.

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN, Plzeň

ABSTRAKT

Východisko. Zhoršování kvality spermatu představuje problém pro lidskou populaci. Jednou z možností hodnocení plodnosti u mužů je hodnocení parametrů spermioqramu. Cílem bylo sledování spermioqramu a imunologických vlastností ejakulátu našich vysokoškoláků.

Metody a výsledky. Základní hodnocení vzorků získaných od 110 vysokoškoláků bylo prováděno podle kritérií Světové zdravotnické organizace. Průkaz přítomnosti spermaglutinačních protilátek jsme prováděli pomocí přímého mixed-antiglobulin-reaction-testu pro IgG a IgA. K detekci intraakrozomálních proteinů jsme použili monoklonální protilátky a následnou sekundární imunofluorescenci. Anamnestická data jsme získali cíleným dotazníkem. Normozoospermie byla zjištěna u 72 %, oligozoospermie ve 14 %, astenozoospermie v 5 %, teratozoospermie ve 4 % a oligoastenozoospermie v 5 % případů. Na 5% hladině významnosti jsme nepotvrdili negativní vliv nikotinu, užívání drog, nošení těsného prádla, horkých koupelí a saunování na kvalitu spermatu. Ve skupině s patologickým spermioqramem významné procento studentů konzumuje více jak dvakrát týdně konzervované či kořeněné potraviny oproti skupině s normálním spermioqramem. Fyziologické nálezy intraakrozomálních proteinů jsme našli u 75 % normospermatiků a u 43 % patologických spermioqramů. Výskyt spermaglutinačních protilátek byl nevýznamný.

Závěry. Na kvalitě spermatu se podílí celá řada vnitřních i vnějších faktorů. Náhodně vybraná skupina našich vysokoškolských studentů měla lepší parametry ejakulátu, než jsme původně očekávali.

Klíčová slova: kvalita spermatu, ejakulát, spermioqram.

ABSTRACT

Hušáková P., Ulčová-Gallová Z., Bibková K., Mičanová Z.: Semen Quality of Pilsner University Students
Background. Decreasing quality of the semen represents a big problem for human population. Parameters of spermioqramms are used for obtaining of information about the human semen quality. The aim of our study was to evaluate parameters of semen and its immunological characteristics in relation to data from personal history of our students.

Methods and Results. Basic analysis of semen samples of 110 students was performed according to World Health Organization criteria. Direct mixed-antiimmunoglobulin-reaction-tests for detection of sperm-agglutinating antibodies, intraacrosomal proteins by specific monoclonal antibodies and immunofluorescence examination were used. Data from anamnesis were obtained by a questionnaire. Normozoospermia was found in 72% cases, oligozoospermia in 14%, asthenozoospermia in 5%, teratozoospermia in 4%, oligoasthenozoospermia in 5% of men. We have not confirmed negative influence of smoking, drug abuse, wearing tight clothes, hot baths, and using sauna on sperm quality. There was significantly higher percentage of students consuming preserved and spicy food more than twice a week in the group with pathological spermioqramm in comparison with the normozoospermic group. Acrosomal proteins were found in 75% men with normozoospermia and in 43% of pathological spermioqramms. Findings of sperm-agglutinating antibodies were not significant.

Conclusions. Semen quantity as well as quality is affected by many intrinsic and extrinsic factors. Our study shows that fertility of our students is better than we expected.

Key words: sperm quality, semen, spermioqramm.

Hu.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 85–88.

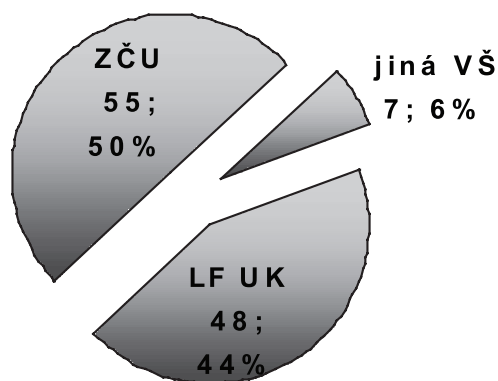
Současné zhoršování kvality ejakulátu, dané nejen poklesem koncentrace spermií, ale i zvyšujícím se podílem morfologických abnormalit spermií a vznikem imunopatologických reakcí, znesnadňuje fertilizační proces, koreluje

s plodností dnešních mužů, a představuje tak významný problém pro lidskou populaci. Mužský faktor je zodpovědný za 40–50 % infertilit párů (1–5). Vnitřní příčiny mužské snížené plodnosti se rozlišují jako pretestikulární (ageneze varlat,

Klinefelterův syndrom, hypogonadotropní hypogonadismus, testikulární (oboustranný kryptorchismus, varikokéla, Sertoli-cell-only syndrom) a posttestikulární (obstrukční azoospermie, zánětlivá onemocnění, anatomické malformace genitálu vrozené a poúrazové, poruchy ejakulace – retrográdní ejakulace, přítomnost antispermatických protilátek) (6). Dále ke snížené plodnosti přispívají některé exogenní vlivy, stresový či ekologický faktor (zhoršující se kvalita životního prostředí) (4, 7–9), ale zřejmě i spotřeba kávy, alkoholu, tabákových výrobků, drog a léků. Například studie sledující vliv žvýkání tabáku na kvalitu spermatu u indiánů ukázala významnou asociaci se snížením kvality spermatu (10). Kouření cigaret, ale i vysoké koncentrace přízemního ozónu v atmosféře mohou spustit zánětlivou reakci v mužském genitálním traktu, či umožnit vznik cirkulujících toxic- kých látek a zapříčinit tak snížení koncentrace spermií v ejakulátu (5). Negativně ovlivňují spermiogenezi rovněž různé fyzikální faktory z okolí (radioaktivní, elektromagnetické, tepelné záření) či konzumace potravin upravených konzervačními látkami nebo obsahující estrogény. Zcela nedávné studie upozorňují, že elektromagnetické vlnění emitované mobilními telefony může u mužů snižovat fertilizační potenciál (3, 11–14).

KOHORTA

Vysokoškoláky jsme oslovili prostřednictvím inzerátů rozmístěných ve veřejných prostorách plzeňských fakult (zastoupení jednotlivých univerzit) (graf 1). Podmínkou



Graf 1. Zastoupení univerzit ve studijní skupině

účasti na studii byl věk do 30 let, dodržení třídní sexuální abstinence před odběrem a dobrý zdravotní stav, tj. bez akutního infekčního onemocnění v době odběru.

Po podepsání informovaného souhlasu jsme od studentů průměrného věku 23 (20–29) let získali 110 vzorků ejakulátu, u nichž byl hodnocen spermioqram, přítomnost spermatoglutinačních protilátek a intraakrosomálních proteinů.

POUŽITÉ METODY

Administrativní část zahrnovala podepsání informovaného souhlasu a vyplnění cíleného dotazníku, který posloužil jako zdroj anamnestických dat (obsahoval i dotazy ohledně kouření, užívání drog, konzumace kávy, alkoholu, konzervovaných a kořeněných potravin,

nošení těsného prádla, koupání v horké lázni, saunování, frekvence pohlavních styků, typ používané antikoncepce, počet sexuálních partnerek (partnerů) ke dni odběru).

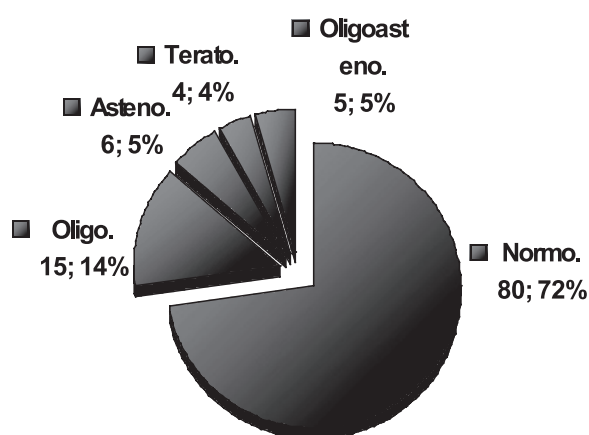
Vzorky byly odebírány masturbací do čistých širokohrdlých nádobek. Základní hodnocení spermioqramu jsme provedli po 30 minutovém zkapalnění ejakulátu podle kritérií Světové zdravotnické organizace (WHO) – objem a viskozita ejakulátu, koncentrace spermií, kvalita pohybu spermií dle McLeoda, procento pohyblivých spermií, hodnocení morfologie spermií.

Spermatoglutinační protilátky v semenné plazmě jsme prokazovali pomocí přímého komerčního MAR-testu (přímý smíšený antiimmunoglobulinový test) pro IgG a IgA (FertiPro). V přítomnosti protilátek proti spermiím dochází ke vzniku pohyblivých shluků spermií a latexových partikulí, které jsme sledovali pod inverzním mikroskopem (zvětšení 200×). Aglutinace, na jejichž vzniku se podílelo více než 50 % spermií, jsme hodnotili jako pozitivní.

Podstatou imunodetekce intraakrosomálních proteinů je specifická reakce monoklonální protilátky Hs 8, Hs 14 nebo Hs 36 k daným antigenům (proteinům) a akrozomu lidské spermie; 20 µl spermií získaných swim-up-ovou metodou se rozetře na podložní sklo. Po zaschnutí při pokojové teplotě se fixuje 10 minut acetonem, následně promývá fosfátovým pufrům (PBS) a inkubuje s monoklonálními protilátkami (Hs 8, Hs 14, Hs 36), původně připravenými v Ústavu molekulární genetiky Akademie věd České republiky (15–18), inkubovány 45 min při 37 °C (protilátky byly naředěny v PBS na koncentraci imunoglobulinu 20 µg/ml). Po promytí v PBS jsou roztěry buněk inkubovány (45 min, 37 °C) se sekundární protilátkou značenou fluorescein izothiocyánátem. Vzorky jsou pak montovány do Vectashieldu H-1200 a hodnoceny pod imunofluorescenčním mikroskopem. Hodnotili jsme procento imunofluorescenčně označených spermií (17, 18).

VÝSLEDKY

Normozoospermie byla zjištěna u 72 %, oligozoospermie ve 14 %, astenozoospermie v 5 %, teratozoospermie ve 4 % a oligoastenozoospermie v 5 % případů (graf 2).



Graf 2. Typy spermioqramů a jejich podíl na celkovém množství hodnocených vzorků

Průměrné hodnoty souboru (objem 3 ml; koncentrace spermií 57,6 mil./ml; celkové množství spermií v ejakulátu 176,24 mil.) odpovídaly normálním hodnotám dle WHO (tab. 1).

Dobrou motilitu spermií vykazovalo 90 % vzorků. Nálezy spermatoglutinačních protilátek v izotypu IgA ve 4 případech

Tab. 1. Výsledné hodnoty základních parametrů spermogramu

	Referenční \emptyset (rozmezí) hodnoty		medián	směrodat. odchylka
objem	2 ml a více	3 ml (0,4– 8,5)	2,8	1,525
koncentrace spermií	20 milionů/ml a více	57,6 mil./ml (0 - 100)	60,0	31,56
celkové množství spermií	40 milionů v ejakulátu a více	176,24 mil./ejakulát (0–600)	155,0	134,36

Tab. 2. Výsledky hodnocení přítomnosti
intraakrozomálních proteinů

Charakte- ristika	celkový počet (n = 110)	%	normální spermio- gram 80	%	patologický spermio- gram 30	%
pozitivní	73,0	66,4	60,0	75,0	13,0	43,3
negativní	32,0	29,1	20,0	25,0	12,0	40,0
nehodno- telný vz.	5,0	4,5	0,0	0,0	5,0	16,7

Tab. 3. Procentuální zastoupení studentů s různými anamnestickými faktory ve skupině s normálním a patologickým spermogramem
P udává závislost faktoru na typu spermogramu, hodnoty P < 5 jsou statisticky významné.

Charakteristika	celkový počet (n = 110)	%	normální spermio- gram 80	%	patologický spermio- gram 30	%	P
nikotinizmus	29	26,4	22	27,5	7	23,3	65,9
nekouří	81	73,6	58	72,5	23	76,7	
užívá drogy	20	18,2	15	18,8	5	16,7	80,1
neužívá drogy	90	81,8	65	81,3	25	83,3	
horká koupel a sauna							
alespoň 1x týdně	45	40,9	35	43,8	10	33,3	32,2
ne	65	59,1	45	56,3	20	66,7	
těsné spodní prádlo	36	32,7	31	38,8	5	16,7	2,8
volné spodní prádlo	74	68,2	49	61,3	25	83,3	
sportuje	84	76,4	60	75,0	24	80,0	58,2
nesportuje	26	23,6	20	25,0	6	20,0	
káva denně	27	24,5	19	23,8	8	26,7	75,2
ne	83	75,5	61	76,3	22	73,3	
alkohol denně	13	11,8	8	10,0	5	16,7	33,5
ne	97	88,2	72	90,0	25	83,3	
konzervované a kořeněné							
více jak 2x týdně	67	60,9	44	55,0	23	76,7	3,8
ne	43	39,1	36	45,0	7	23,3	

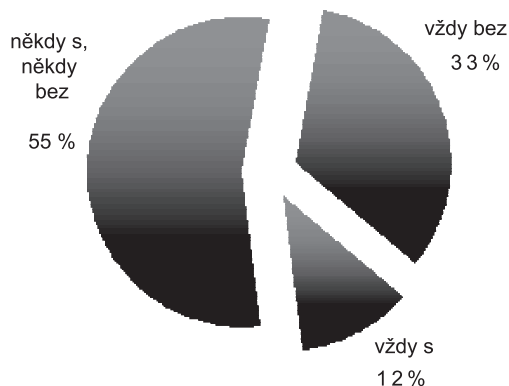
byly nevýznamné, v izotypu IgG se jednalo o 3 záchyty, z toho 2 významné (60 % H-H : aglutinace hlavička k hlavičce, 50 % T-T: aglutinace bičík k bičíku).

Fyziologické hodnoty intraakrozomálních proteinů byly nalezeny u 75 % normospermatiků a u 43 % patologických spermogramů (tab. 2). Vzorek byl hodnocen jako pozitivní při označení nejméně 90 % spermií.

Na 5% hladině významnosti jsme nepotvrdili negativní vliv nikotinizmu, užívání drog, nošení těsného prádla (navzdory všeobecně rozšířenému názoru), horkých koupelí a saunování na kvalitu spermatu. Ve skupině s patologickým spermogramem bylo zjištěno mírně vyšší procento sportujících a také pijících denně kávu a alkohol a výrazně vyšší procento studentů konzumujících více než dvakrát týdně konzervované či kořeněné potraviny oproti skupině s normálním spermogramem (tab. 3).

Prezervativ při každém styku používá jen 12 % studentů, 55 % jen někdy a 33 % nikdy (graf 3).

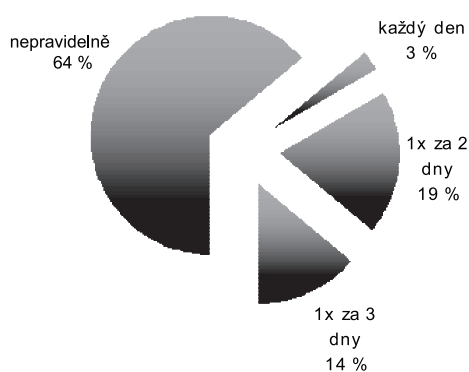
Průměrný počet sexuálních partnerek (partnerů) byl 5,3 (0–37). 64% respondentů uvádělo nepravidelnou frekvenci pohlavních styků, 1x za 2–3 dny 33 % a každodenní 3 % (graf 4).

**Graf 3.** Používání prezervativu při souloži

DISKUZE A ZÁVĚR

Možností jak hodnotit mužskou fertilitu je mimo jiné sledování parametrů spermogramu, především koncentrace spermií v ejakulátu (referenční hodnoty dle WHO > 20 mil./ml, přesto se nedá tvrdit, že nižší hodnoty znamenají neplodnost (19)), jejich motility (pokud 50 % a více spermií vykazuje pohyb stupně 1–2, nebo 25 % pohyb stupně 3–4) a morfologie (> 30 % spermií s normální morfologií je hodnoceno jako normální) (20), vyšetřování důležitých proteinů v akrozomu spermií (1, 15–18) a sledování spermaglutinačních protilátek v lidském ejakulátu (klinicky významné jsou při shluknutí více než 50 % spermií (20)).

Mezi další důležité markery snížené kvality spermatu a poškození spermií patří imunogenita seminální plazmy a povrchových spermiových antigenů a nepřítomnost akrozomálních proteinů (1). Sledování protilátek proti spermiím



Graf 4. Frekvence pohlavních styků

a detekce intraakrozomálních proteinů se tak stávají dalšími významnými ukazateli mužské plodnosti.

Nedávná dánská studie (21) ukázala náhodný vztah mezi zvýšenou frekvencí snížené plodnosti otců a hypospadií u jejich synů v porovnání spermiologických parametrů fertálních zdravých otců a zdravých synů. Na počtu 64 otců synů s hypospadií autoři prokázali nejen zvýšenou četnost hypospadií, ale i sníženou kvalitu ejakulátu. Otcové i synové zřejmě sdílejí společný gen pro reprodukční dysfunkce, ale autoři současně nevylučují i účast četných zevních faktorů.

Také vliv automaticky zahříváných sedadel v moderních vozech silně ovlivňuje skrotální teplotu (22), která jako stresový faktor může negativně ovlivňovat kvalitu spermií především při dlouhých jízdách.

Na kvalitě spermatu se podílí celá řada vnitřních i vnějších faktorů. Náhodně vybraná skupina našich vysokoškolských studentů měla lepší parametry ejakulátu, než jsme původně očekávali. Pozitivní průkaz intraakrozomálních proteinů u 75,0 % normospermatiků oproti pozitivitě u 43,3 % vzorků ze skupiny s patologickým spermiogramem potvrzuje užitečnost použití monoklonálních protilátek k určení stavu akrozomu, potažmo kvality spermií, čehož bylo již využito u pacientů v IVF programu (15). V neposlední řadě studie umožnila náhled do sexuálního života studentů. Snažili jsme se najít souvislost mezi laboratorními výsledky a zjištěnými anamnestickými daty.

Zkratky

MAR-test	– Mixed-Antiglobulin-Reaction-Test
PBS	– Phosphate Buffered Saline
WHO	– Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

LITERATURA

1. Pavlásek, J., Pěkníková J., Ulčová-Gallová Z. et al.: Significance of the acrosome reaction and sperm agglutinating antibodies in human semen. *Čes. Gyn.*, 2004, 69, s. 306–311.
2. Baker, H. W. G., Burger, H. G., DeKretser, D. M.: Relative incidence of etiologic disorders in male infertility. *Male Sexual Dysfunction*, 1995, 4, s. 341–352.
3. Kilgallon, S. J., Simmons, L. W.: Image content influences men's semen quality. *Biology Letters*, 2005, 1, s. 253–255.

4. Sharp, R. M., Skakkebaek, N. E.: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 1993, 341, s. 1392–1395.
5. Tillett, T.: Sperm Alert Environmental. *Health Perspectives*, 2006, 114, s. 2–3.
6. Hora, M.: *Urologie pro studenty všeobecného lékařství*. Praha, Karolinum, 2004, s. 103.
7. Carlsen, E., Jorgen, H. P., Anderson, A. M., Niels, E. S.: Effects of ejaculatory frequency and season on variations in semen quality. *Fertil Steril.*, 2004, 82, s. 358–366.
8. Moline, J., Golden, A., Bar-Chama, N. et al.: Exposure to hazardous substances and male reproductive health: a research framework. *Environ Health Perspect*, 2000, 108, s. 803–813.
9. Safe, S.: Endocrine Disrupters and Human Health. Is there a problem? An update. *Environ. Health Perspect*, 2000, 108, s. 487–493.
10. Said, T. M.: *Fertility Weekly*, 2005, 3, s. 5–6.
11. Davoudi, M., Brossner, C., Kuber, W.: The influence of electromagnetic waves on sperm motility. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, 2002, 19, s. 18–22.
12. Eroglu, O., Oztas, E., Yildirim, I. et al.: Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility; an in vitro study. *Archive of Medical Research*, 2006, 37, s. 843.
13. Fejes, I., Zavadzki, Z., Sollosi, J.: Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Archives of Andrology*, 2005, 51, s. 385–393.
14. Deepinder, F., Makker, K., Agarwal, A.: Cell phones and male infertility: dissecting the relationship, *Reprod Biomed Online*, 2007, 15, s. 266–270.
15. Capkova, J., Geussova, G., Peknicova, J.: Monoclonal antibody to human sperm acrosomal protein. *Folia Biol.*, 2000, 46, s. 55–57.
16. Peknicova, J., Capkova, J., Geussova, G. et al.: Monoclonal antibodies to intra-acrosomal proteins inhibit gamete binding. *Theriogenology*, 2001, 56, s. 211–223.
17. Peknicova, J., Moos, J.: Monoclonal antibodies against boar acrosomal antigens labeling undamaged acrosomes of spermatozoa in immunofluorescence test. *Andrologia*, 1990, 22, s. 427–435.
18. Peknicova, J., Moos, J., Mollova, M. et al.: Changes in immunochemical localization of acrosomal and sperm proteins in boar spermatozoa in during capacitation and induced acrosome reaction. *Anim. Reprod. Sci.*, 1994, 35, s. 255–271.
19. Nelson, C. M., Bunge, R. G.: Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil Steril.*, 1974, 25, s. 503–507.
20. WHO (World Health Organization): *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*. 4th ed. Cambridge, 2000.
21. Asklund, C., Jørgensen, N., Skakkebaek, N. E., Jensen, T. K.: Increased frequency of reproductive health problems among fathers of boys with hypospadias. *Hum. Reprod.*, 2007, 22, s. 2639–2646.
22. Jung, A., Strauss, P., Lindner, H. J., Schuppe, H. C.: Influence of heating car seats on scrotal temperature. *Fertil. Steril.*, 2007, 2, s. 125–129.

Práce byla podpořena grantem MSM 002 162 0812.

NABÍDKA ČASOPISŮ ČLS JEP V ROCE 2008

ČASOPIS	PERIOD.	CENA/ČÍSLO Kč	PŘEDPLATNÉ Kč	CENA/ČÍSLO Sk	PŘEDPLATNÉ Sk
Acta chirurgiae plasticae	4 x	100,-	400,-	139,-	556,-
Anesteziologie a intenzivní medicína	6 x	88,-	528,-	120,-	720,-
Časopis lékařů českých	12 x	101,-	1212,-	139,-	1668,-
Česká a slovenská farmacie	6 x	104,-	624,-	145,-	870,-
Česká a slovenská oftalmologie	6 x	70,-	420,-	100,-	600,-
Česká a slovenská psychiatrie	8 x	64,-	512,-	99,-	792,-
Česká gynekologie	6 x	99,-	594,-	139,-	834,-
Česká revmatologie	4 x	94,-	376,-	132,-	528,-
Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství	6 x	91,-	546,-	129,-	774,-
Česko-slovenská dermatologie	6 x	95,-	570,-	135,-	810,-
Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství	4 x	130,-	520,-	170,-	680,-
Česko-slovenská pediatrie	12 x	85,-	1020,-	115,-	1380,-
Endoskopie	4 x	73,-	292,-	99,-	396,-
Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie	4 x	90,-	360,-	129,-	516,-
Otorinolaryngologie a foniatrie	4 x	103,-	412,-	142,-	568,-
Pracovní lékařství	4 x	102,-	408,-	143,-	572,-
Praktický lékař	12 x	69,-	828,-	99,-	1188,-
Rehabilitace a fyzikální lékařství	4 x	96,-	384,-	129,-	516,-
Rozhledy v chirurgii	12 x	97,-	1164,-	132,-	1584,-
Transfuze a hematologie dnes	4 x	68,-	272,-	99,-	396,-
Revizní a posudkové lékařství	4 x	114,-	456,-	159,-	636,-

STUDENTI (je nutné doložit potvrzení o studiu):

ČASOPIS	PERIOD.	CENA/ČÍSLO Kč	PŘEDPLATNÉ Kč	CENA/ČÍSLO Sk	PŘEDPLATNÉ Sk
Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství	6 x	45,-	270,-	70,-	420,-
Česko-slovenská pediatrie	12 x	43,-	516,-	65,-	780,-
Praktický lékař	12 x	33,-	396,-	59,-	708,-

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

Časopisy, které ČLS JEP vydává u dalších nakladatelů:

Česká a slovenská gastroenterologie a hematologie; period.: 6x ročně;
objednávky: **www.galen.cz**, tel.: 257 326 178.
Klinická biochemie a metabolismus; period.: 4x ročně
objednávky: **lukas.vlachynsky@lexisnexus.cz**; tel.: 775 745 574, 274 013 268.
Klinická onkologie; period.: 6x ročně;
objednávky: Klinická onkologie, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno; **bousa@mou.cz**; tel, fax: 543 134 226.
Vnitřní lékařství; period.: 12x ročně;
objednávky: Medica Health World, **medica@mhv.cz**, **eliska.skalkova@mhw.cz**.
Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie; period.: 6x ročně
objednávky: Medica Health World, **medica@mhv.cz**, **eliska.skalkova@mhw.cz**.
Česká radiologie; period.: 4x ročně
objednávky: **www.galen.cz**, tel.: 257 326 178.

PŮVODNÍ PRÁCE

Mozgový natriuretický peptid môže predikovať zmenu geometrie srdca u detí s chronickou obličkovou chorobou

¹Hedvig J., ¹Podracká L., ²Potočková D.

¹I. Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

²Ústav lekárskej informatiky LF UPJŠ, Košice

ABSTRAKT

Východisko. Kardiovaskulárne choroby sú vedúcou príčinou morbiditu/mortality u detí s chronickou obličkovou chorobou. Nedávne štúdie ukázali, že mozgový natriuretický peptid je vhodný kardiálny biomarker na stratifikáciu kardiovaskulárneho rizika u dospelých. Či má mozgový natriuretický peptid rovnaký diagnostický potenciál u detí s chronickou obličkovou chorobou, nie je známe. Cieľom práce bolo zistiť, či mozgový natriuretický peptid môže predikovať kardiálnu dysfunkciu u detí s chronickou obličkovou chorobou.

Metódy a výsledky. Autori študovali vzťah medzi plazmatickými koncentraciami mozgového natriuretického peptidu, echokardiografickými nálezmi a kardiovaskulárnym rizikom (hypertenzia, anémia, lipidy, C-reaktívny proteín, i-parathormón, kalciofosforový metabolizmus) u 46 detí (10 detí v predialyzačnom štádiu, 14 na dialýze, 11 po transplantácii obličky a 11 zdravých kontrol). Hodnoty \log_{10} mozgového natriuretického peptidu boli u dialyzovaných detí ($2,09 \pm 0,78$) signifikantne vyššie ako u zdravých detí ($1,43 \pm 0,34$, $p = 0,012$), u pacientov v predialyzačnom štádiu chronickej obličkovej choroby ($1,52 \pm 0,42$, $p = 0,039$) a po transplantácii obličky ($1,71 \pm 0,46$, $p = 0,19$). Abnormálnu geometriu srdca malo 19 detí (54,28 %). Pacienti s excentrickou hypertrofiou ľavej komory mali vyššie hodnoty \log_{10} mozgového natriuretického peptidu voči zdravým kontrolám ako chorí s koncentrickou hypertrofiou ľavej komory ($2,178 \pm 0,956$ vs. $1,496 \pm 0,395$, $p = 0,05$, resp. $1,982 \pm 0,618$ vs. $1,496 \pm 0,395$, $p = 0,04$). Mozgový natriuretický proteín koreloval s hypertrofiou ľavej komory ($p = 0,001$), s i-PTH ($p = 0,03$) a s anémiou ($p = 0,027$).

Záver. BNP môže predikovať zmenu geometrie srdca u detí s chronickou renálnou insuficienciou a je vhodným markerom kardiovaskulárnej stratifikácie aj v tejto skupine pediatrickej populácie.

Kľúčové slová: mozgový natriuretický peptid, chronická obličková choroba, hypertrofia ľavej komory, geometria srdca.

ABSTRACT

Hedvig J., Podracká L., Potočková D.: Brain Natriuretic Peptide Might Predict the Abnormal Geometry of Heart in Children with Chronic Kidney Disease

Background. Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity/mortality in children with chronic kidney disease. Recently it has been shown that a brain natriuretic peptide is a sensitive cardiac marker for classification of the cardiovascular risk in adults. Whether it has the same diagnostic value in children with chronic kidney diseases has to be established. The purpose of the study was to evaluate whether the brain natriuretic peptide can predict cardiac dysfunction in children with chronic kidney disease.

Methods and Results. Relation between serum level of the brain natriuretic peptide, echocardiography and cardiovascular risk factors (hypertension, anaemia, lipids, C-reactive protein, secondary hyperparathyroidism) has been studied in 46 children (10 patients at predialysis, 14 patients on dialysis, 11 children with kidney transplant and 11 healthy controls). Brain natriuretic peptide was significantly higher in dialysed patients (2.09 ± 0.78) in comparison with healthy children (1.43 ± 0.34 , $p = 0.012$) and with both groups of patients at pre-dialysis stage (1.52 ± 0.42 , $p = 0.039$) and after kidney transplant (1.71 ± 0.46 , $p = 0.19$). Abnormal heart geometry was found in 19 patients (54.28%). Compared to controls, brain natriuretic peptide was higher in children with eccentric but not in those with concentric hypertrophy (2.178 ± 0.956 vs. 1.496 ± 0.395 , $p = 0.05$, resp. 1.982 ± 0.618 vs. 1.496 ± 0.395 , $p = 0.04$). Significant correlation was found between levels of brain natriuretic peptide and ventricular hypertrophy ($p = 0.001$), with the level of parathyroid hormone ($p = 0.03$) and with the degree of anaemia ($p = 0.027$).

Conclusions. Brain natriuretic protein can predict an abnormal geometry of heart in children with chronic kidney disease. Our preliminary results suggest that it is a suitable marker of cardiovascular classification in paediatrics.

Key words: brain natriuretic peptide, chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, cardiac geometry. *He.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 90–95.

Demografické údaje mapujúce smrtnosť obyvateľstva západnej civilizácie už roky konštatujú, že kardiovaskulárne choroby sú vedúcou príčinou morbidít a mortality u dospelých. V ostatnom čase sa ukazuje, že rovnaký trend platí aj pre rizikovú populáciu detských pacientov. K skupinám so smrtonosným kardiovaskulárnym „bremenom“ patria aj deti s chronickou obličkovou chorobou (CKD – chronic kidney disease). Zníženie kardiovaskulárneho (KV) rizika sa preto stalo otvorenou a naliehavou výzvou, ktorej čelia pediatri aj detskí nefrológovia.

Keľková mortalita detí s pokročilou obličkovou chorobou je napriek dramatickým medicínskym pokrokom až o 35 až 47 % vyššia v porovnaní s ich zdravými rovesníkmi (1). K jej najčastejším príčinám patria KV ochorenia, ktoré tvoria štvrtinu všetkých úmrtí u detí s renálnym zlyhaním (2) a dominujú aj u mladistvých po transplantácii obličky. Tieto údaje majú veľký klinický význam, ak si uvedomíme, že KV mortalita v bežnej pediatrickej populácii je extrémne nízka. Preto včasná diagnostika a liečba srdcových chorôb môže významne zlepšiť prežívanie detí s CKD.

Najčastejšou KV komplikáciou je hypertrofia ľavej komory (HLK), ktorá sa vyskytuje až u 75 % dialyzovaných pacientov (3–6). Početné klinické štúdie dokladajú, že HLK podporuje rozvoj koncentrických a excentrických zmien geometrie srdca a je relevantným indikátorom KV rizika nielen u pacientov s urémiou (7, 8), ale aj v bežnej populácii (9). Preto nedávne správy o výskyte HLK až u 1/3 detí so včasným štádiom CKD vyvolali obavy pediatrov (10). Interpretácia príčinných súvislostí nie je jednoduchá, ale predpokladá sa, že môže ísť o interakciu hemodynamických a ne-hemodynamických faktorov. Toto vysvetlenie podporuje detailnejšia klinická analýza, ktorá ukázala, že mužské pohlavie, vysoký body mass index, anémia, objemové preťaženie a chronický zápal sú hlavné určujúce deteminanty zmien geometrie srdca. Na druhej strane sa zdá, že podiel arteriovej hypertenzie v tomto procese sa u detí preceňoval.

So zreteľom na alarmujúce demografické údaje je v centre pozornosti klinikov hľadanie neinvazívnych a spoľahlivých markerov, ktoré dokážu stratifikovať pacientov s CKD podľa KV rizika. K najslubnejším prediktívnym markerom patrí mozgový natriuretický peptid (BNP). V medicínskej praxi sa osvedčil najmä pri diagnostike kongestívneho zlyhania srdca, avšak recentné klinické štúdie u dospelých ukázali, že BNP spoľahlivo detekuje ventrikulárnu dysfunkciu aj u chorých s urémiou. Skúsenosti s monitorovaním BNP u detí sú len sporadické a obmedzujú sa na kongenitálne srdcové chyby, či stavy po transplantácii srdca, údaje u detí s renálnou insuficienciou chýbajú. Cieľom našej štúdie bolo zistiť, či môžu sérové hodnoty BNP odrážať kardiálnu dysfunkciu u pediatrických pacientov s CKD.

SÚBOR PACIENTOV A POUŽITÉ METÓDY

Do štúdie sme zaradili 46 detí (35 pacientov s CKD, 19 chlapcov, 16 dievčat, $\bar{x} = 16,12 \pm 5,14$ rokov) a 11 zdravých kontrol (5 chlapcov, 6 dievčat, $\bar{x} = 14,73 \pm 5,04$ rokov) porovnateľných vekom a pomerom pohlaví. Pacienti boli rozdelení do 4 skupín:

1. skupinu tvorilo 10 detí s chronickou obličkovou chorobou v predialyzačnom období ($\bar{x} = \text{GF}: 58,09 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), v 2. skupine bolo 14 detí na chronickej hemodialýze ($\bar{x} = 9 \pm 7$ mesiacov).

Do 3. skupiny sme zaradili 11 detí po transplantácii obličky ($\bar{x} = 62 \pm 38$ mesiacov, $\bar{x} = \text{GF}: 88,55 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Kontrolná skupina pozostávala z 11 zdravých detí (bez ochorenia srdca a obličiek s $\text{GF} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

U všetkých detí sme vyšetrili krvný obraz, CRP, základné biochemické parametre, renálne funkcie, kostný metabolizmus (kalciom, fosfor, ich súčin), intaktný parathormón (i-PTH), BNP, kvantitatívnu proteínúriu a echokardiografické vyšetrenie (echokg). Krv na BNP sme odobrali do 2,5 ml skúmavky s EDTA. Vzorka sa hneď scentrifugovala rýchlosťou 6000 otáčok/min počas 20 minút pri teplote 4 °C a získaná plazma sa zmrazila pri teplote -80 °C až do vyšetrenia BNP. BNP (fy Abbott) sa vyšetrovalo metódou MEIA (microparticle enzyme immunoassay). Echokg sa realizovalo na ultrazvukovom prístroji Siemens Acuson CV70 3,5 MHz sektorovou sondou podľa odporúčaní Americkej spoločnosti pre echokardiografiu (11). U každého dieťaťa sa merala diastolická hrúbka interventrikulárneho septa (IVSd), zadnej steny ľavej komory (LVPWd), systolický a diastolický rozmer ľavej komory (LVDS, LVDD). Masa ľavej komory sa indexovala k výške a vyjadrovala sa v $\text{g/m}^{2,7}$ (IMLK). Relatívna hrúbka stien (RWT) sa určovala z podielu súčtu interventrikulárneho septa so zadnou stenou ľavej komory a diastolického rozmeru ľavej komory (IVSD+LVPWd/LVDD). Koncentrická remodelácia sa definovala ako RWT nad 0,45, čo zodpovedalo 95. percentilu tejto hodnoty nameranej v kontrolnej skupine detí. Hypertrofia ľavej komory bola definovaná ako IMLK väčší ako 37,6 $\text{g/m}^{2,7}$ (95. percentil v zdravej kontrolnej skupine). Za koncentrický typ HLK sa považoval nález RWT > 0,45; $\text{LVM/výška}^{2,7} > 37,6 \text{ g/m}^{2,7}$, za excentrický typ HLK hodnoty RWT < 0,45; $\text{LVM/výška}^{2,7} > 37,6 \text{ g/m}^{2,7}$.

Štatistika

Získané výsledky sa spracovali štatistickým programom Statistica Cz 6.0 firmy StatSoft, štatistickým programom Arcus Quickstat Biomedical v.1.1 a programom Microsoft Excel 2003. Na overenie hypotézy rovnosti stredných hodnôt príslušných parametrov u dvoch skupín sme použili Studentov t-test pre nezávislé vzorky, v prípade viacerých skupín sme použili ANOVU s následným LSD testom. Pri porušení predpokladu normality dát sme použili Mann-Whitneyho U test resp. Kruskal-Wallisovu ANOVU. Vzťah medzi premennými sa vyhodnocoval Pearsonovou korelačnou analýzou. Rozdielnosť výskytu sledovaného znaku vo vybraných vzorkách sme testovali χ^2 -testom resp. Fisherovým exaktným testom. Aby sa vylúčil vplyv rozdelenia hodnôt plazmatickej koncentrácie BNP, zvolili sme transformáciu dát ako logaritmus BNP so základom 10 (\log_{10} BNP, ďalej len logBNP). Osobitne sa vyhodnotil vzťah medzi sekundárnym hyperparatyroidizmom, resp. anémiou a poškodením srdca. Za štatisticky významný rozdiel sme považovali hodnoty $p \leq 0,05$.

VÝSLEDKY

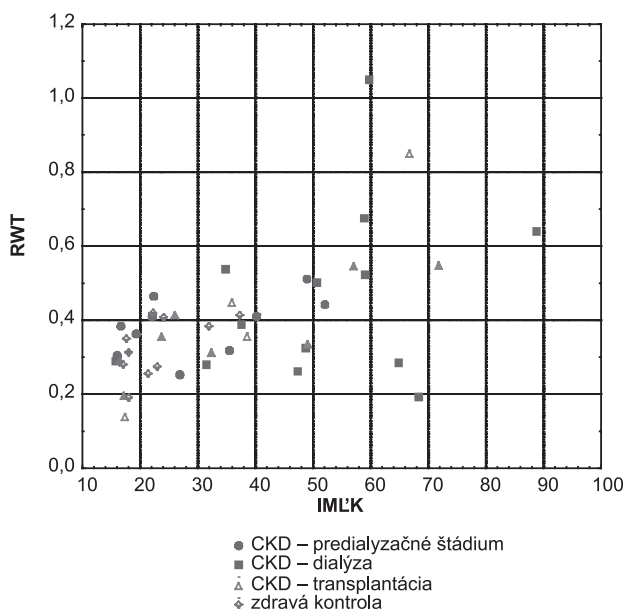
Klinické charakteristiky súboru

Najčastejšou základnou chorobou bola renálna hypo/dysplázia, ktorá sa vyskytovala u 41 % chorých. Vrodené alebo hereditárne nefropatie malo 34 % pacientov a glomerulonefritídu 25 % chorých detí. Obličkové choroby boli v jednotlivých skupinách porovnateľne zastúpené. 54 % pacientov sa liečilo na hypertenziu. Z 1. skupiny (predialyzačné štádium CKD) malo 41 % detí hypertenziu, v 2. skupine (dialýza) 54 % a v 3. skupine (transplantácia) 63 % chorých. 32 % pacientov užívalo inhibítory ACE v monoterapii, 16 % detí kombináciu ACE inhibítora a blokátora angiotenzínového receptora, 52 % chorých malo inú antihypertenzívnu liečbu.

Tab. 1. Základné laboratórne charakteristiky v súbore 46 detí

Parameter	CKD predialyzačné štádium	CKD dialýza	CKD transplantácia	Zdravá kontrola	
Hb (g/l)	141,21 ± 25,23 (2)**, (3)*	119,41 ± 12,07 (1)**, (4)***	120,63 ± 19,07 (1)*, (4)**	145 ± 15 (2)***, (3)**	p = 0,017
CRP (mg/l)	2,95 ± 3,52	10,52 ± 11,18	3,24 ± 3,59	menej ako 5,0	ns.
kreatinín (μmol/l)	164,10 ± 63,56 (2,4)***	548,79 ± 199,83 (1,3,4)***	129,18 ± 20,77 (1,4)***	59,55 ± 14,89 (1,2,3)***	KWA p < 0,001
GF (ml/min/1,73m ²)	58,09 ± 27,29 (2,4)***	14,20 ± 6,11 (1,3,4)***	58,55 ± 15,01 (2,4)***	98 ± 6 (1,2,3)***	KWA p < 0,001
cholesterol (mmol/l)	4,75 ± 1,15	5,23 ± 1,22 (4)*	4,95 ± 1,43	4,35 ± 0,85 (2)*	KWA p = 0,01
homocysteín (μmol/l)	9,76 ± 1,72	15,18 ± 9,14	13,38 ± 3,92	9,7 ± 5,7	ns.
Ca (mmol/l)	2,45 ± 0,11	2,36 ± 0,23	2,37 ± 0,14	2,52 ± 0,11	p = 0,07
P (mmol/l)	1,10 ± 0,24 (2)***	1,76 ± 0,41 (1,3,4)***	1,13 ± 0,23 (2)***	1,23 ± 0,26 (2)***	p < 0,0001
CaxP (mmol/l)	2,71 ± 0,61 (2)**	4,21 ± 1,15 (1,3)**, (4)*	2,71 ± 0,62 (2)**	3,10 ± 0,71 (2)*	KWA p = 0,002
iPTH (pg/ml)	56,50 ± 45,01	496,71 ± 306,45	96,10 ± 151,66	32,32 ± 20,49	
log ₁₀ iPTH (pg/ml)	1,66 ± 0,31 (2)***	2,61 ± 0,29 (1,3,4)***	1,74 ± 0,42 (2)***, (4)*	1,44 ± 0,25 (2)***, (3)*	p < 0,0001
BNP (pg/ml)	52,33 ± 58,14	498,77 ± 800,04	89,32 ± 108,82	35,25 ± 25,20	
log ₁₀ BNP (pg/ml)	1,53 ± 0,42	2,09 ± 0,78 (2)*	1,71 ± 0,46 (1,4)*	1,44 ± 0,34	p = 0,024 (2)*

1. skupina CKD – predialyzačné štádium, 2. skupina CKD – dialýza, 3. skupina CKD – transplantácia, 4. skupina – zdravá kontrola
 ***p < 0,001, **p < 0,01, *p < 0,05
 KWA – Kruskal-Wallisova ANOVA

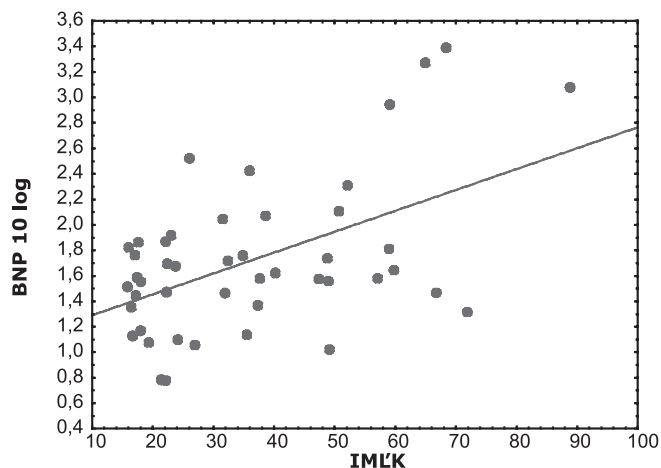


Graf 1. Index masy ľavej komory u predialyzovaných, dialyzovaných a transplantovaných pacientov

V tabuľke 1 a na grafoch 1 a 2 sú uvedené základné klinické, hematologické a biochemické parametre v celom súbore chorých. Priemerné hodnoty sledovaných parametrov sú porovnávané medzi jednotlivými skupinami súboru.

Echokardiografické vyšetrenie

Výsledky echokg nálezov sú zhrnuté v tabuľke 2. Zo súboru 35 chorých malo 19 detí abnormálnu geometriu srdca, čo tvorí 54,28 %. Jednalo sa o 3 pacientov v predialyzačnom



Graf 2. Distribúcia BNP v závislosti od indexu masy ľavej komory (IMLK)

štádiu, 10 detí na dialýze a 6 pacientov po renálnej transplantácii. Z hľadiska kardiálnej patológie malo 10 pacientov (28,57 %) koncentrickú hypertrofiu ľavej komory, šesť pacientov (17,14 %) malo excentrickú hypertrofiu ľavej komory a u troch pacientov (8,57 %) sme zistili koncentrickú remodeláciu LK. IMLK a RWT sa významne líšili u dialyzovaných (p ≤ 0,001) a transplantovaných pacientov (p ≤ 0,015) v porovnaní so zdravou kontrolou. Inými slovami, u dialyzovaných a transplantovaných detí sa významne častejšie vyskytovala hypertrofia ľavej komory ako u chorých v predialyzačnom období CKD a v skupine zdravých rovesníkov. Distribúciu IMLK, ktorý je indikátor hypertrofie ľavej komory, a RWT v jednotlivých skupinách znázorňuje graf 1.

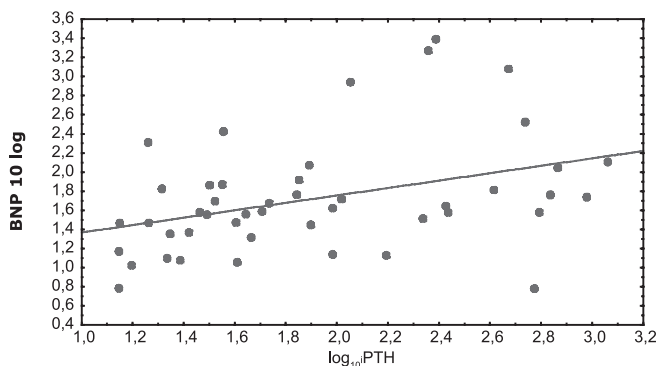
Tab. 2. Echokardiografické nálezy v súbore 46 detí

Echokg	chorí spolu n = 35	CKD predialyzačné štádium n = 10	CKD dialýza n = 14	CKD transplantácia n = 11	Zdravá kontrola n = 11	p
IMLK (g/m ^{2,7})	40,69 ± 19,12 (2)**	30,01 ± 13,33 (1)**, (4)***	49,17 ± 19,61 (4)*	39,63 ± 19,16 (2)***, (3)*	22,45 ± 6,65	0,005 M-WT
RWT	0,42 ± 0,18	0,39 ± 0,08	0,45 ± 0,23	0,40 ± 0,19	0,32 ± 0,08	0,09 M-WT
Normálna geometria n/%	16/45,71%	7/70,0% (4) 0,09	4/28,57% (4)***	5/45,45% (4)**	11/100%	< 0,001
Abnormálna geometria						
Excentrická LVH n/%	6/17,14%	0 ns.	4/28,57% ns.	2/18,18% ns.	0	ns.
Koncentr. LVH n/%	10/28,57%	2/20,0% ns.	5/35,71% (4)*	3/27,27% ns.	0	0,045
Remodeling n/%	3/8,57%	1/10,0% ns.	1/7,14% ns.	1/9,09% ns.	0	ns.

1. skupina CKD – predialyzačné štádium, 2. skupina CKD – dialýza, 3. skupina CKD – transplantácia, 4. skupina – zdravá kontrola
*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

M-WT – Mann-Whitney U test

V pravom (poslednom) stĺpci sú porovnania všetkých chorých ku kontrolnej skupine. Hodnoty sú uvedené ako priemery a štandardné odchýlky

Graf 3. Korelácia medzi log₁₀BNP a log₁₀ i-PTH

Výsledky vyšetrenia BNP v sére

Analýzou rozptylu sa potvrdil signifikantný rozdiel log BNP medzi jednotlivými skupinami (p = 0,024). Hodnoty logBNP u dialyzovaných detí (2,09 ± 0,78) boli signifikantne vyššie v porovnaní so zdravými kontrolami (1,43 ± 0,34, p = 0,012) a chorými v predialyzačnom štádiu CKD (1,52 ± 0,42, p = 0,039) ako aj v porovnaní s transplantovanými pacientmi (1,71 ± 0,46, p = 0,19).

BNP a echokardiografia

Pri členení súboru s/ a bez hypertrofiie LK sa ukázalo, že významne vyššie priemerné hodnoty logBNP majú chorí s HLK ako pacienti bez hypertrofiie ľavej komory (2,01 ± 0,71 vs. 1,54 ± 0,43, p = 0,038, Mann-Whitney test). Štatisticky signifikantný vzťah medzi HLK a logBNP potvrdila aj korelačná analýza (r = 0,515, p < 0,001, y = 1,126 + 0,016*x). Porovnaním log BNP u detí s HLK sme zistili, že chorí s excentrickou HLK mali vyššie hodnoty logBNP voči zdravým kontrolám ako chorí s koncentrickým typom HLK (2,178 ± 0,956 vs. 1,496 ± 0,395, p = 0,05) (1,982 ± 0,618 vs. 1,496 ± 0,395, p = 0,04).

BNP a sekundárny hyperparatyroidizmus

Pacienti so sekundárnym hyperparatyroidizmom mali vyšší logBNP (1,95 ± 0,71 vs. 1,53 ± 0,39, p = 0,03 Mann-Whitney test) a vysokú signifikantnú závislosť medzi HLK a logBNP (r = 0,716, p = 0,0003) v porovnaní s chorými, ktorí mali nízky PTH. Inými slovami, čím bol vyšší iPTH, tým bol vyšší BNP (log₁₀iPTH vs. log₁₀BNP: r = 0,374, p = 0,010; y = 0,979 + 0,388*x) a HLK. Navyše, BNP signifikantne korelovalo aj so súčinom Ca × P (r = 0,4413, p = 0,0021) a s RWT (r = 0,3583, p = 0,0145).

BNP a anémia

U chorých s anémiou sme pozorovali štatisticky významne vyššie hodnoty logBNP ako u pacientov bez anémie (2,074 ± 0,755 vs. 1,561 ± 0,353, p = 0,027, Mann-Whitney test). Navyše, u chorých s vysokými hodnotami BNP (nad 100 pg/ml) sa zistila vysoká prediktívna hodnota pre výskyt anémie (Odds Ratio, OR = 7,111; 95% CI (1,23;40,98)).

DISKUSIA

Deti s chronickou obličkovou chorobou nesú ťažké bremeno srdcovo-cievneho poškodenia, čím patria k najohrozenejšej skupine z celej pediatrickej populácie. Príčiny kardiovaskulárneho postihnutia pri renálnych chorobách sú multifaktoriálne. Okrem tradičných KV rizík sa uplatňujú aj s urémiou asociované faktory ako napr. anémia, HLK, kostno-cievna choroba (hyperparatyroidizmus, hypokalcémia, hyperfosfatémia, nedostatok vitamínu D), hyperhomocysteinémia, zápal a iné. Najbežnejšou kardiálnou abnormalitou asociovanou s renálnou insuficienciou je HLK. Prístup k definovaniu HLK u detí podľa echokg môže byť rozdielny. Väčšina detských kardiológov odporúča kalkulovať index masy ľavej komory k výške dieťaťa (12, 13). Nedávne práce potvrdili, že „táto indexácia“ sa osvedčila aj pri prognózova-

ní KV rizika u dospelých (14). V predloženej práci, sme rovnako ako ďalší autori (10, 12, 13) definovali IMLK vo vzťahu k aktuálnej telesnej výške vyšetrovaného dieťaťa, preto môžeme naše výsledky relevantne porovnávať s literárnymi údajmi. Z nášho súboru 35 detí malo až 19 pacientov (t.j. 54,28 %) abnormálnu geometriu srdca. Z hľadiska stupňa renálneho zlyhania boli 3 chorí v predialyzačnom štádiu CKD, 10 detí na chronickej dialýze a 6 pacienti po transplantácii obličky. Koncentrická hypertrofia sa vyskytovala častejšie ako excentrická hypertrofia. Desať pacientov (28,57 %) malo koncentrickú a 6 pacientov (17,14 %) excentrickú HLK. U ďalších 3 pacientov (8,57 %) sme zistili koncentrickú remodeláciu LK. Naše výsledky sú v súlade so závermi veľkej multicentrickej európskej štúdie, ktorá odhalila prekvapivo častý výskyt HLK u detí s CKD (10). Autori zistili, že až 35 % zo 156 detí v predialyzačnom štádiu CKD malo HLK. Vyšší výskyt HLK v našom súbore (54 %) možno vysvetliť tým, že tretina našich chorých bola už na chronickej dialýze. Toto vysvetlenie podporujú aj klinické pozorovania u dospelých, z ktorých je známe, že IMLK rastie úmerne s poklesom renálnych funkcií a u chorých na dialýze môže dosiahnuť až dvojnásobok normálnej hodnoty (15). Na druhej strane 30 % našich detí v predialyzačnom štádiu už malo prítomnú abnormálnu geometriu srdca. Aj v dvoch detských štúdiách zameraných na sledovanie vzťahu medzi geometriou srdca a včasným (predialyzačným) štádiom renálnej insuficencie sa zistila koncentrická HLK častejšia ako excentrická forma, ktorá dominovala u detí na dialyzačnej liečbe (16). Tieto, ale aj ďalšie výsledky potvrdzujú, že remodelácia ľavej komory koncentrického alebo excentrického typu sa odohráva už vo včasných štádiách CKD. V pokročilom a/alebo koncovom štádiu renálnej insuficencie je hlavným faktorom podporujúcimi vznik koncentrickej a/alebo excentrickej remodelácie hypertenzia a objemové preťaženie. Ľavá komora sa prispôbuje na zvýšený afterload koncentrickou remodeláciou a zvýšený preload vyvoláva excentrickú remodeláciu (17). Na úlohu objemového preťaženia môže nepriamo poukazovať aj vyšší log BNP u detí s excentrickou ako s koncentrickou HLK ($2,178 \pm 0,956$ vs. $1,982 \pm 0,618$). Ďalším prekvapivým záverom multicentrickej pediatickej štúdie bol fakt, že distribúcia geometrie ľavej komory je nezávislá na prítomnosti artériovej hypertenzie. Je zaujímavé, že ani u našich chorých hypertenzia nekorešpondovala s echokg a nekorešpondovala ani so žiadnou skupinou antihypertenzív. Či má u detí artériová hypertenzia v tomto procese menší význam, ako sa pôvodne predpokladalo, treba ešte overiť. Jedným zo špekulatívnych vysvetlení môže byť kardioprotektívny na krvnom tlaku nezávislý vplyv ACEI event. ich kombinácia s AT1 blokátormi a dobrá kontrola hypertenzie.

Echokardiografické vyšetrenie je indikované v selektovanej skupine chorých, preto sa hľadajú neinvazívne testy, ktoré môžu slúžiť ako diagnostický marker kardiálnej dysfunkcie. Nedávno sa na predikciu KV morbidita a mortality osvedčilo monitorovanie BNP a N-terminálu proBNP (NT-BNP) v sére. Vzostup masy ľavej komory a tlakovej nálože nezávisle stimuluje syntézu BNP a preto plazmatické koncentrácie BNP a N-terminálu proBNP (NT-BNP) „verne“ odrážajú masu a funkciu srdca (12–15). Z observačných štúdií vyplynulo, že na zvýšení BNP sa môže podieľať nielen myokardiálna dysfunkcia ale aj renálne funkcie (18, 19). Preto interpretácia vyšších sérových koncentrácií BNP

u chorých s CKD je zložitá. Či ide len o dôsledok zníženej glomerulovej filtrácie alebo priamy vplyv kardiálneho poškodenia sa skúmalo Cox-ovou regresnou multivariačnou analýzou, ktorá dokáže „matematicky odseparovať“ podiel nižšieho renálneho klírensu na sérovej koncentracii BNP. Použitie tohto štatistického modelu exaktne potvrdilo, že vyššie hodnoty BNP sú nezávislým prediktorom chorého srdca aj u pacientov s renálnou insuficienciou. Zoccali et al. vo veľkej skupine 246 dialyzovaných dospelých bez srdcového zlyhania ako prvý zistil, že srdcové natriuretické peptidy (ANP a BNP) sú nezávisle prediktory pre ejekčnú frakciu. BNP vo všetkých sledovaných parametroch spoľahlivejšie odrážalo HLK ako ANP a nezávisle predikovalo mortalitu chorých (8). Aj Cataliotti uvádza, že pacienti, ktorí zomreli na KV príčiny, mali signifikantne vyššie BNP ako chorí, ktorí prežili (18). Dobrú výpovednú hodnotu BNP podporujú aj naše pozorovania. Demonštrovali sme, že deti s HLK majú významne vyššie priemerné hodnoty BNP ako pacienti bez hypertrofie ľavej komory ($404,15 \pm 723,90$ vs. $57,21 \pm 73,93$; $p < 0,038$). Pozitívnu koreláciu medzi HLK a BNP sme potvrdili aj regresnou analýzou s logaritmom BNP ($p < 0,038$).

Príčiny kardiovaskulárneho postihnutia u chorých so zlyhaním obličiek sú multifaktoriálne. Z celého radu kauzálnych súvislostí sa v ostatných rokoch študuje najmä anémia a kostná choroba. Renálna anémia je „klasickou“ sprievodnou komplikáciou chronickej obličkovej choroby. Dodávka kyslíka do myokardu u chorých v urémií klesá napriek jeho rastúcim potrebám. Zvýšený preload a znížený afterload síce kompenzatorne udržiavajú tkanivovú oxygenáciu, ale konečným dôsledkom ochranného patofyziologického mechanizmu je remodelácia myokardu. Význam anémie podčiarkujú longitudinálne štúdie u dospelých, ktoré exaktne dokladajú, že zmeny hemoglobínu paralelne sprevádzajú zmeny v raste myokardu ľavej komory (14). V našom súbore sme u pacientov s vysokými hodnotami BNP (nad 100 pg/ml) zistili signifikantne vyšší výskyt anémie ($p = 0,023$) s vysokou prediktívnou hodnotou (Odds Ratio, OR = 7,111; 95%CI (1,23;40,98)).

Nedávno sa dokázalo, že vznik vaskulárnych kalcifikácií podmieňuje najmä hyperfosfatémia a sekundárny hyperparatyroidizmus (19, 20). Klinické údaje o asociácii KV rizika a kostno-cievnej choroby podporujú aj naše výsledky. Deti so sekundárnym hyperparatyroidizmom mali vyššie BNP ($p = 0,01$). BNP signifikantne korelovalo so súčinom CaxP ($r = 0,4413$, $p = 0,0021$), s RWT ($r = 0,3583$, $p = 0,0145$) a tiež s IMLK ($r = 0,3377$, $p = 0,0217$). Naša štúdia prvýkrát demonštruje, že BNP koreluje so sekundárnym hyperparatyroidizmom u detí s CKD. Získané dáta naznačujú, že abnormality kostného metabolizmu treba akceptovať ako KV rizikový faktor aj v detskom veku.

ZÁVER

Choroby srdca a ciev sú „súputníkom“ urémie a najčastejšou príčinou mortality a morbidita u detí s chronickými chorobami obličiek. Moderná diagnostika kardiovaskulárneho poškodenia sa opiera o kardiálne biomarkery, ku ktorým bezpochyby patrí aj mozgový natriuretický peptid. Výsledky našej štúdie ukazujú, že BNP môže predikovať zmenu geo-

metrie srdca u detí s chronickou obličkovou chorobou a je vhodným markerom kardiovaskulárnej stratifikácie aj v tejto skupine pediatrickej populácie.

Skratky

ACE	– angiotenzín konvertujúci enzým
ANP	– atriálny natriuretický proteín
BMI	– body mass index
BNP	– mozgový natriuretický peptid
CKD	– chronic kidney disease (chronická choroba obličiek)
CRP	– C-reaktívny proteín
GF	– glomerulová filtrácia
HLK	– hypertrofia ľavej komory
IMLK	– index masy ľavej komory
iPTH	– parathormón
KV	– kardiovaskulárny
LV mass	– hmota ľavej komory
LVDd	– diastolický rozmer ľavej komory
LVDs	– systolický rozmer ľavej komory
LVPWd	– hrúbka zadnej steny ľavej komory v diastole
NT pro BNP	– N-terminálna časť mozgového natriuretického peptidu
RWT	– relatívna hrúbka steny

LITERATÚRA

1. **Mitsnefes, M. M.:** Pediatric end-stage renal disease: heart as target. *J. Pediatr.*, 2002, 141, s. 162–164.
2. **Parekh, R. S., Carroll, C. E., Wolfe, R. A. et al.:** Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J. Pediatr.*, 2002, 141, s. 191–197.
3. **Parfrey, P. S., Foley, R. N.:** The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, s. 1606–1615.
4. **Mitsnefes, M. M., Daniels, S. R., Schwartz, S. M. et al.:** Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: Prevalence and predictors. *Pediatr. Nephrol.*, 2000, 14, s. 898–902.
5. **Longenecker, J. C., Coresh, J., Power, N. R. et al.:** Traditional cardiovascular risk factors in dialysis patients compared with general population: The CHOICE study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13, s. 1918–1927.
6. **Gruppen, M. P., Groothoff, J. W., Prins, M. et al.:** Cardiac disease in young adults patients with end-stage renal disease since childhood: A Dutch cohort study. *Kidney Int.*, 2003, 63, s. 1058–1065.
7. **Sillberg, J. S., Barre, P. E., Prichard, S. S. et al.:** Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 1989, 36, s. 286–290.
8. **Zoccali, C., Benedetto, F. A., Mallamaci, F. et al.:** Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int.*, 2004, 65, s. 1492–1498.
9. **Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D. et al.:** Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham Heart Study. *N. Eng. J. Med.*, 1990, 322, s. 1561–1566.
10. **Matteucci, M. C., Wühl, E., Picca, S. et al.:** Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, 17, s. 218–226.
11. **Members of the Chamber Quantification Writing Group are: Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B. et al.:** Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005, 18, s. 1440–1460.
12. **Daniels, S. R., Kimball, T. R., Morrison, J. A. et al.:** Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 76, s. 699–701.
13. **Urbina, E. M., Gidding, S. S., Bao, W. et al.:** Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 1995, 91, s. 2400–2406.
14. **de Simone, G., Kizer, J., Chinali, M. et al.:** Normalisation for body size and population attributable risk of left ventricular hypertrophy: The Strong Heart Study. *Am. J. Hypertens.*, 2005, 18, s. 191–196.
15. **Mitsnefes, M. M., Kimball, T. R., Witt, S. A. et al.:** Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation*, 2003, 107, s. 864–868.
16. **Mitsnefes, M. M., Kimball, T. R., Border, W. L. et al.:** Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 2004, 65, s. 1461–1466.
17. **Grossman, W., Jones, D., McLaurin, L. P.:** Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin. Invest.*, 1975, 56, s. 56–64.
18. **Cataliotti, A., Malatino, L., Jougasaki, M. et al.:** Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clinic Proc.*, 2001, 76, s. 1111–1119.
19. **Clerico, A., Capriolo, R., Del Ry, S. et al.:** Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. *J. Endocrinol. Invest.*, 2001, 24, s. 24–30.
20. **Blacher, J., Guerin, A. P., Pannier, B. et al.:** Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*, 2001, 38, s. 938–942.

PŮVODNÍ PRÁCE

Tracheální intubace bez podání svalového relaxancia – vliv odlišných dávek sufentanilu na kvalitu intubačních podmínek: prospektivní studie

¹Adamus M., ¹Koutná J., ¹Gabrhelík T., ²Zapletalová J.

¹Klinika anesteziologie a resuscitace LF UP a FN, Olomouc

²Ústav lékařské biofyziky LF UP, Olomouc

ABSTRAKT

Východisko. Tracheální intubaci lze provést po podání opioidu a intravenózního anestetika bez svalové relaxace. Ve studii jsme zjišťovali, jak dávkování sufentanilu ovlivní kvalitu intubačních podmínek bez aplikace relaxancia po indukci anestezie propofolem.

Metody a výsledky. Devadesát nemocných bylo náhodně rozděleno do jedné ze tří skupin. Po podání midazolamu (0,05 mg.kg⁻¹) nemocní dostali sufentanil 0,2 μg.kg⁻¹ (skupina SUF-0,2), 0,3 μg.kg⁻¹ (skupina SUF-0,3) nebo 0,4 μg.kg⁻¹ (skupina SUF-0,4). Po indukci anestezie propofolem (2 mg.kg⁻¹) jsme hodnotili kvalitu intubačních podmínek jako excelentní a dobré (klinicky přijatelné) nebo neuspokojivé. Excelentní intubační podmínky jsme pozorovali u 28 % (SUF-0,2), 41 % (SUF-0,3) a 54 % (SUF-0,4) nemocných, špatné u 31 % (SUF-0,2; p = 0,041 vs. SUF-0,3, p = 0,006 vs. SUF-0,4), 7 % (SUF-0,3) a 3 % (SUF-0,4) nemocných. Nemocní, u nichž se vyvinula hypotenze po úvodu, byli starší než nemocní se zachovanou oběhovou stabilitou (60 ± 15 vs. 52 ± 17 let, p = 0,013).

Závěry. Sufentanil (0,3–0,4 μg.kg⁻¹) v kombinaci s propofolem (2 mg.kg⁻¹) zajistí klinicky přijatelné intubační podmínky bez podání svalového relaxancia u 93–97 % nemocných.

Klíčová slova: celková anestezie, endotracheální intubace, propofol, sufentanil.

ABSTRACT

Adamus M., Koutná J., Gabrhelík T., Zapletalová J.: *Tracheal Intubation without Muscle Relaxant – the Impact of Different Sufentanil Doses on the Quality of Intubating Conditions: A Prospective Study*

Background. Following opioid and intravenous anaesthetic, tracheal intubation may be accomplished without any muscle relaxant. In this study, we evaluated the dose requirements for sufentanil with propofol without muscle relaxant administration to obtain clinically acceptable intubation conditions and cardiovascular responses.

Methods and Results. After midazolam (0.05 mg.kg⁻¹), 90 patients were randomized into three equal groups, each receiving sufentanil 0.2 (SUF-0.2), 0.3 (SUF-0.3) or 0.4 (SUF-0.4) μg.kg⁻¹, respectively. Following induction of anaesthesia with propofol (2 mg.kg⁻¹), the quality of tracheal intubation was assessed as excellent or good (clinically acceptable) and poor. Excellent intubation conditions were observed in 28 %, 41 % and 54 % of patients in groups SUF-0.2, SUF-0.3 and SUF-0.4, respectively, while poor conditions were present in 31 % (SUF-0.2; p = 0.041 vs. SUF-0.3, p = 0.006 vs SUF-0.4), 7 % (SUF-0.3) and 3 % (SUF-0.4). Patients with induction-related hypotension were older than those without (60 ± 15 vs. 52 ± 17 yr, p = 0.013).

Conclusions. Sufentanil (0.3–0.4 μg.kg⁻¹) in combination with propofol (2 mg.kg⁻¹) provided clinically acceptable intubating conditions in 93–97% patients.

Key words: general anaesthesia, endotracheal intubation, propofol, sufentanil.

Ad.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 96–101.

Po úvodu do celkové anestezie se k usnadnění tracheální intubace zpravidla podává svalové relaxans periferního typu (NMB – neuromuscular blocker). Tato apnoická technika poskytuje zpravidla excelentní podmínky jak pro direktní laryngoskopii, tak i pro bezproblémové zavedení endotracheální rourky. Pokud zajistíme dostatečnou hloubku aneste-

zie, např. kombinací propofolu s alfentanilem nebo remifen-tanilem, lze intubovat i bez podání relaxancia (1–5). To je výhodné v případech, kdy je nutná tracheální intubace, ale nervosvalová blokáda v dalším průběhu výkonu nutná není. V České republice se u delších operačních výkonů častěji než výše uvedené krátkodobě účinné opioidy (alfentanil,

MUDr. Milan Adamus, Ph.D.
Klinika anesteziologie a resuscitace LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: milan.adamus@seznam.cz

remifentanil) používají látky s delším působením (sufentanil). V randomizované kontrolované studii jsme zkoumali, jestli je možná tracheální intubace bez svalové relaxace po podání propofolu a sufentanilu a zda kvalitu intubačních podmínek ovlivňuje množství podaného sufentanilu. Cílem bylo najít optimální dávkování podaných preparátů k zajištění dostatečné sedace, potlačení reaktivity dýchacích cest a navození krátkodobé apnoe.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Po schválení Etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a získání informovaného souhlasu jsme prospektivně vyšetřovali 90 nemocných podstupujících plánovaný operační výkon s nutností tracheální intubace. Vylučovací kritéria představovala: nesouhlas nemocného se zařazením do studie, ASA klasifikace nad II (se zvláštním zaměřením na nedostatečně kontrolovanou hypertenzi), věk pod 18 let, předpokládaná obtížná intubace (Mallampatiho klasifikace (6) vyšší než II) a přítomnost stavu nebo onemocnění se zvýšeným rizikem aspirace (např. gastroezofageální reflux). Z anesteziologického dotazníku jsme zjistili demografická data nemocných (pohlaví, věk, hmotnost, výšku, klasifikaci dle ASA) a vypočítali body mass index (BMI) a tělesný povrch (BSA – body surface area).

Bezprostředně před úvodem do anestezie byli pacienti pomocí blokované randomizace (k dosažení stejné velikosti souborů) zařazeni do jedné ze tří skupin (SUF-0,2, SUF-0,3 a SUF-0,4), které se lišily velikostí podané dávky sufentanilu (0,2, 0,3 nebo 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Anestezie

Po uložení nemocného na operační stůl jsme založili základní monitorování (EKG, SpO_2 a NIBP [neinvazivní TK]). Ke sledování a záznamu všech funkcí během anestezie jsme použili přístroj Datex-Ohmeda S/5[™] Anaesthesia Monitor s příslušnými moduly (EKG křivka, NIBP, pulzní oxymetrie, složení dechové směsi v inspiriu a na konci expira (O_2 , CO_2), spirometrie, kožní teplota).

Před úvodem do anestezie jsme u nemocných zajistili nitrožilní vstup zavedením periferní kanyly velikosti 18 nebo 20 G a intravenózně podali midazolam (Dormicum[®], Roche, 0,05 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Zahájili jsme podávání kyslíku obličejovou maskou. Po preoxygenaci jsme podle randomizačního protokolu podali sufentanil (Sufenta[®] forte, Janssen Pharmaceutica) v dávkách 0,2, 0,3 nebo 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ a po minutě jsme během 30 s aplikovali propofol (Propofol, Fresenius Kabi) v dávkách 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Během nástupu anestezie jsme spontánní dýchání prohlubovali manuální ventilací obličejovou maskou a postupně přešli na ventilaci řízenou. Při nedostatečné hloubce anestezie (přítomnost víčkového reflexu) jsme v minutovém odstupu doplňovali propofol dávkou 0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (max. do 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Po půl minutě od ukončení aplikace propofolu jsme provedli direktní laryngoskopii (laryngoskop dle Macintoshe, lžice 3 pro ženy, lžice 4 pro muže) a první pokus o tracheální intubaci. U žen jsme volili rourku velikosti 7,0 mm, u mužů 8,0 mm, vždy s obturační manžetou, kterou jsme po intubaci naplnili vzduchem během 5 s. Rourka byla v místě manžety potřena gelem s lokálním anestetikem (Mesocain[®], Spofa). Všechny intubace prováděl vždy tentýž zkušený anesteziolog, který popsal laryngoskopický obraz v klasifikaci podle Cormacka a Lehane (7). Jestliže laryngoskopický obraz odpovídal stupni III a více, nemocného jsme ze studie vyřadili a postupovali standardním způsobem. Kvalitu intubačních podmínek jsme popsali podle doporučení konsenzuální konference o správné klinické výzkumné praxi (GCRP, Good Clinical Research Practice) studií farmakodynamiky svalových relaxancií (8) (tab. 1). Pokud nebylo možné napoprvé atraumaticky zavést endotracheální rourku, vrátili jsme se k ventilaci obličejovou maskou a po podání

Tab. 1. Hodnocení kvality intubačních podmínek podle (8)

A relaxace mandibuly (laryngoskopie)	B postavení hlasivek (hlas. štěrbin)	C reakce na intubaci a naplnění manžety
3 výborná (snadná)	3 nehybné (otevřená)	3 žádná
2 lehké napětí (uspokojivá)	2 pohybující se (otevřená)	2 pohyb dýchacích svalů
1 malá (obtížná)	1 pohybující se (uzavřená)	1 náznak kašle (do 5 s)
0 žádná (nemožná)	0 nehybné (uzavřená)	0 silný kašel

intubační skóre = A + B + C

Intubační podmínky: excelentní: všechny proměnné jsou hodnoceny jako výborné (3); dobré: všechny proměnné jsou hodnoceny nejméně jako dobré (2 nebo 1), a zároveň hodnota intubačního skóre je nejméně 6; špatné: aspoň jedna proměnná je hodnocena jako nevhovující (0) a/nebo hodnota intubačního skóre je nižší než 6; klinicky akceptovatelné intubační podmínky = excelentní + dobré

cisatracurium (Nimbex[®], GlaxoSmithKline) v dávkách 0,15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ jsme s intubací vyčkali nástupu svalové relaxace.

Hemodynamické parametry (tlak krevní – systolický, diastolický; pulzovou frekvenci) jsme během úvodu měřili automaticky v minutových intervalech. Stanovili jsme tak hodnoty před úvodem do anestezie (preindukční, tj. před podáním všech léků) a dále po indukci anestezie midazolamem, sufentanilem a propofolem (postindukční), těsně po tracheální intubaci (postintubační) a po třech a pěti minutách od tracheální intubace. Hypotenzi jsme definovali jako pokles MAP o více než 25 % z preindukční hodnoty. Bezprostředně po zjištění poklesu MAP jsme provedli kontrolní měření, a verifikovanou hypotenzi jsme korigovali intravenózně podáním efedrinem (5 mg). Při poklesu pulzové frekvence pod 45 $\text{pulzů}\cdot\text{min}^{-1}$ jsme podali atropin (Atropin, Hoechst-Biotika) v dávkách 0,5 mg. Anestezii jsme udržovali směsí 40 % kyslíku, oxidu dusného a sevofluranu (Sevorane[®], Abbot Laboratories; end-tidal 0,75 %) s prohlubovanou nebo řízenou ventilací k dosažení normokapnie. Sběr dat potřebných do studie jsme ukončili pět minut po tracheální intubaci a dále jsme anestezii a monitorování vedli zvyklým způsobem (sufentanil, oxid dusný, sevofluran a cisatracurium, pokud po jeho podání vyvstala indikace).

Statistická podpora

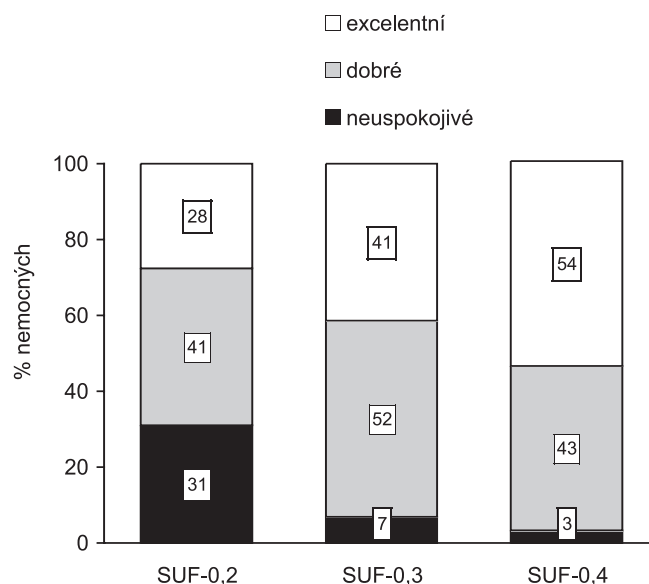
Ke zpracování dat a prezentaci výsledků jsme použili statistické softwarové balíky InStat 3.06 a Prism 4.03 (GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA, www.graphpad.com). U získaných údajů jsme nejprve ověřili, zda respektují normální rozložení (Kolmogorov-Smirnovův a Shapiro-Wilkův test), a podle toho použili příslušný parametrický nebo neparametrický test. Demografické údaje jsme srovnali analýzou rozptylu při jednoduchém třídění (ANOVA) s post-hoc testem dle Bonferroniho nebo Kruskal-Wallisovým testem s post-hoc testem dle Dunna. Kategorické údaje (distribuce dle pohlaví, ASA klasifikace, intubační skóre) jsme analyzovali přesným testem podle Fishera nebo chí-kvadrát testem. Oběhové parametry (střední arteriální tlak, pulzová frekvence) jsme uvnitř skupin srovnali pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) opakovaných měření s post-hoc testem dle Bonferroniho (nebo Friedmanovým testem s post-hoc testem dle Dunna), mezi skupinami pak pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) s post-hoc testem dle Bonferroniho (nebo Kruskal-Wallisovým testem s post-hoc testem dle Dunna). Porovnání věkových skupin, u nichž se vyskytla hypotenze po úvodu do anestezie, jsme provedli nepárovým t-testem.

Pro zjištění, které nezávisle proměnné faktory (pohlaví, věk, výš-

ka, váha, BSA, BMI, množství podaného sufentanilu) ovlivňují kvalitu intubačních podmínek jako závislou proměnnou, jsme použili vícenásobnou lineární regresní analýzu (metoda nejmenších čtverců). Za rozhodující ukazatel pro posouzení příslušného modelu jsme považovali mocninu korelačního koeficientu (r^2). Ověřili jsme rovněž potenciální zlepšení korelace pomocí transformace dat (logaritmování, umocnění, odmocnění, převrácená hodnota). Za statisticky významnou jsme považovali hodnotu $p \leq 0,05$.

VÝSLEDKY

Do studie jsme při respektování vylučovacích kritérií zařadili 90 nemocných (40 mužů, 50 žen). U jednoho nemocného ve skupině SUF-0,2 a jednoho nemocného ve skupině SUF-0,3 jsme museli k intubaci použít svalovou relaxaci (cisatracurium $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$) a oba nemocní byli z hodnocení vyřazeni, protože laryngoskopický obraz byl u obou na stupni III v klasifikaci podle Cormacka a Lehane (7). 88 nemocných bylo intubováno bez svalové relaxace. Demografické parametry nemocných byly ve skupinách SUF-0,2, SUF-0,3 a SUF-0,4 podobné (tab. 2).



Graf 1. Kvalita intubačních podmínek ve skupinách SUF-0,2, SUF-0,3 a SUF-0,4 klinicky akceptabilní = excelentní + dobré

Tab. 2. Demografická charakteristika nemocných

	SUF-0,2 (n = 29)	SUF-0,3 (n = 29)	SUF-0,4 (n = 30)	p
pohlaví (M/Ž)	11/18	14/15	13/17	0,729
věk (roky)	58,1 ± 13,9	54,1 ± 17,6	54,1 ± 17,0	0,554
hmotnost (kg)	75,9 ± 15,6	79,2 ± 16,5	76,6 ± 17,5	0,784
výška (cm)	168,1 ± 8,7	171,2 ± 11,1	169,6 ± 9,3	0,484
BSA (m ²)	1,87 ± 0,22	1,93 ± 0,25	1,89 ± 0,24	0,617
BMI (kg.m ⁻²)	26,83 ± 5,09	26,85 ± 4,32	26,57 ± 5,72	0,823
ASA (I/II)	9/20	10/19	9/21	0,928
Mallampati (I/II)	22/7	18/11	16/14	0,194

Údaje jsou ve formátu průměr ± SD, nebo počty oddělené lomítkem.

BSA body surface area, BMI body mass index, ASA klasifikace fyzického stavu nemocného dle American Society of Anesthesiologists, Mallampati skóre dle (6)

SUF-0,2 sufentanil $0,2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$, SUF-0,3 sufentanil $0,3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$, SUF-0,4 sufentanil $0,4 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$

Tab. 3. Meziskupinové (řádky, hodnota p) a vnitroskupinové (sloupce) srovnání středního arteriálního tlaku (MAP) před indukcí anestezie, po indukcii, po tracheální intubaci a po třech a pěti minutách od intubace

	SUF-0,2 (n = 29)	SUF-0,3 (n = 29)	SUF-0,4 (n = 30)	p
před indukcí	98,1 ± 13,4	98,8 ± 10,3	97,3 ± 9,8	0,748
po indukcii	85,0 ± 14,0***	82,8 ± 16,2***	79,6 ± 12,5***	0,347
po intubaci	94,0 ± 13,8	89,3 ± 15,6**	87,5 ± 12,3**	0,185
po 3 min	75,2 ± 16,6***	82,7 ± 19,9***	76,1 ± 17,4***	0,232
po 5 min	75,1 ± 13,9***	72,4 ± 9,9***	73,4 ± 13,8***	0,659

Údaje jsou v torrech ve formátu průměr ± SD.

SUF-0,2 sufentanil $0,2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$, SUF-0,3 sufentanil $0,3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$, SUF-0,4 sufentanil $0,4 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$

p < 0,01 vs. před indukcí, *p < 0,001 vs. před indukcí

Iniciální dávka propofolu (2 mg.kg^{-1}) byla vždy dostatečná k indukcii anestezie a nebylo nutné ji navyšovat doplňujícími bolusy. Po ztrátě vědomí bylo možné všechny nemocné manuálně ventilovat obličejovou maskou a provést direktní laryngoskopii (laryngoskopický obraz dle Cormacka a Lehane I u 68 % nemocných, II u 30 % a III u 2 % nemocných).

Kvalitu intubačních podmínek shrnuje graf 1. U 28 %

(SUF-0,2), 41 % (SUF-0,3) a 54 % (SUF-0,4) nemocných byly podmínky excelentní, klinicky přijatelné podmínky (excelentní + dobré) jsme pozorovali u 69 % nemocných skupiny SUF-0,2 ($p = 0,041$ vs. SUF-0,3, $p = 0,006$ vs. SUF-0,4), 93 % nemocných skupiny SUF-0,3 a 97 % nemocných ve skupině SUF-0,4. Zatímco laryngoskopie byla ve všech skupinách hladká (klasifikace I nebo II dle Cormacka

Tab. 4. Meziskupinové (řádky, hodnota p) a vnitroskupinové (sloupce) srovnání pulzové frekvence před indukci anestezie, po indukci, po tracheální intubaci a po třech a pěti minutách od intubace.

	SUF-0,2 (n = 29)	SUF-0,3 (n = 29)	SUF-0,4 (n = 30)	p
před indukci	70,9 ± 14,7	72,4 ± 9,9	70,5 ± 10,6	0,819
po indukci	75,1 ± 12,4	79,8 ± 13,1**	78,1 ± 12,6**	0,366
po intubaci	72,2 ± 14,4	72,0 ± 11,5	68,4 ± 14,6	0,486
po 3 min	64,3 ± 13,2**	65,3 ± 12,0**	63,7 ± 11,0*	0,866
po 5 min	62,8 ± 12,1***	65,3 ± 11,7**	64,1 ± 10,9*	0,704

Údaje jsou v úderech za minutu ve formátu průměr ± SD.

SUF-0,2 sufentanil 0,2 µg kg⁻¹, SUF-0,3 sufentanil 0,3 µg kg⁻¹, SUF-0,4 sufentanil 0,4 µg kg⁻¹

*p < 0,05 vs. před indukci, **p < 0,01 vs. před indukci, ***p < 0,001 vs. před indukci

a Lehane) s otevřenou hlasivkovou štěrbinou, na degradaci kvality intubačního skóre se nejvíce podílela reakce na zavedení tracheální rourky a naplnění obturační manžety.

Úvodní oběhové parametry (střední arteriální tlak a pulzová frekvence) byly stejné ve všech skupinách a rovněž oběhové reakce při úvodu do anestezie, během tracheální intubace a po ní byly podobné. Po úvodu do anestezie poklesl MAP ve všech skupinách (13–18 %, p < 0,001) s přechodným menším vzestupem po intubaci (6–9 %, p < 0,01 pro SUF-0,3 a SUF-0,4) (tab. 3). Během sledovaného období se střední arteriální tlak ve všech skupinách držel na signifikantně nižších hodnotách (16–25 %, p < 0,001) ve srovnání s výchozími. Úvod do anestezie byl sledován vzestupem pulzové frekvence (5–11 %), který byl výraznější ve skupinách SUF-0,3 a SUF-0,4 (p < 0,01) (tab. 4). Po tracheální intubaci byla ve všech skupinách pulzová frekvence na úrovni preindukčních hodnot (ns) a v dalším průběhu opět poklesla (8–11 %), nejvýrazněji ve skupině SUF-0,2 (p < 0,001).

U žádného nemocného jsme nepodali atropin. Skupiny se nelišily počtem nemocných, u nichž bylo nutné korigovat hypotenzi efedrinem (21, 17 a 27 %) v dávce 5–20 mg, přičemž průměrné množství efedrinu podaného jednomu nemocnému bylo podobné ve všech skupinách (ns). Nemocní, u nichž se vyvinula po úvodu do anestezie hypotenze (pokles MAP nejméně o 25 % z preindukčních hodnot), byli starší než nemocní se zachovanou oběhovou stabilitou (60 ± 15 vs. 52 ± 17 let, p = 0,013).

Vícenásobnou lineární regresní analýzou jsme určili proměnné, které ovlivňovaly výsledné intubační skóre. Ze sedmi parametrů (pohlaví, věk, výška, váha, BSA, BMI, množství podaného sufentanilu) měly vliv na kvalitu intubačních podmínek pouze dvě – množství podaného sufentanilu (p < 0,001) a věk nemocného (p = 0,009). Závislost mezi nimi a intubačním skóre bylo možno popsat rovnicí:

$$\text{intubační skóre [body]} = 4,34 + (3,001 \times \text{SUF} [\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}]) + (0,0475 \times \text{věk [roky]}).$$

Ve 46,1 % bylo možno hodnotu závislé proměnné (intubační skóre) předpovědět z lineární kombinace dvou nezávislých proměnných (věk, množství podaného sufentanilu, $r^2 = 0,461$). Predikční sílu bylo možno dále o něco zlepšit ($r^2 = 0,485$), pokud jsme ve výpočtech nahradili hodnotu skóre její mocninou. Příslušná rovnice pak měla tvar:

$$(\text{intubační skóre [body]})^2 = 10,376 + (42,049 \times \text{SUF} [\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}]) + (0,727 \times \text{věk [roky]}).$$

DISKUZE

Tracheální intubace při svalové relaxaci je zavedenou a bezpečnou metodou moderní anesteziologické praxe. Mohlo by se tedy zdát, že postup, který relaxaci k intubaci nepotřebuje, neskýtá žádnou výhodu oproti standardní apnoické technice. Pravděpodobně připustíme, že v naší každodenní praxi je podání NMB během doplňované anestezie rutinně používaným postupem, kterému mnohdy chybí racionální podklad. Bezpečné provedení některých operačních výkonů totiž nevyžaduje svalové uvolnění a relaxans se podává především pro tolerování endotracheální rourky během anestezie. Je však pravdou, že zavedení supraglottických způsobů zajištění dýchacích cest (např. laryngeální maskou) význam svalové relaxace v této indikaci snížilo. Existují však i situace, kdy je sice potřebná intubace, ale podání relaxancia není nezbytné nebo vhodné, či je dokonce kontraindikováno (např. operační výkony v ORL nebo stomatologické). Svalová relaxace může být spojena se závažnými nežádoucími účinky. Nadměrná nebo nepotřebná hloubka nervosvalové blokády je považována za jeden z rozhodujících faktorů, který přispívá k nežádoucí bdělosti nemocného během celkové anestezie (9). Intubaci bez svalové relaxace se lze vyhnout i dalším potenciálními komplikacím, které souvisejí s použitím NMB – anafylaxe (10), pooperační reziduální kurarizace (11) nebo nežádoucí účinky antagonizace blokády neostigminem, zvláště pak za situace, kdy monitorování nervosvalového přenosu je na českých anesteziologických pracovištích spíše výjimkou než pravidlem (12). Vynechání svalové relaxace rovněž přináší potenciál rychlejšího návratu spontánní ventilace, než je tomu po aplikaci nedepolarizujících svalových relaxancií s intermediární délkou účinku (3).

Tracheální intubace bez podání svalového relaxancia však není prosta rizik. Pokud kombinace premedikace, intravenózního anestetika a opioidu nezajistí při indukci dostatečnou hloubku anestezie, může být laryngoskopie i intubace spojena s poškozením dýchacích cest (13). Intubace musí být za všech okolností atraumatická. Pokud je obtížná už sama direktní laryngoskopie, je potřebné pro intubaci zvážit buď prohloubení anestezie nebo podání svalového relaxancia.

Nejčastěji studovanými indukčními látkami pro intubaci bez relaxace jsou propofol a krátkodobě působící opioidy. Stevens et al. (2) prokázali dobré intubační podmínky po podání jak propofolu (2 mg.kg⁻¹), tak etomidatu (0,3 mg.kg⁻¹), pokud jim předcházela aplikace alfentanilu (40 µg.kg⁻¹). Stejný autor v jiné práci (3) potvrdil platnost těchto závěrů i při nahrazení alfentanilu remifentanilem (3 µg.kg⁻¹). Taha et al. (14) po podání remifentanilu (2 nebo

3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) upřednostňují jako nejvýhodnější indukční agens propofol před thiopentalem i etomidatem, protože výrazněji tlumí laryngeální reflexy. Klemola et al. (4) srovnávali kvalitu intubace po podání alfentanilu (30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) a dvou různých dávek remifentanilu (3 nebo 4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), vždy s propofolem (2,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Nejlepšího výsledku dosáhli kombinací propofolu a remifentanilu 4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, když alfentanil ani remifentanil v nižší dávce nepotlačil hypertenzní reakci na intubaci. Durmus et al. (5) sledovali intubační podmínky po podání tří různých dávek remifentanilu (2 až 4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) a indukci thiopentalem (5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) a při akceptovatelných postindukčních hemodynamických změnách doporučují nejvyšší dávkování remifentanilu (4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Kvalitu intubačních podmínek je možné podle některých autorů zlepšit podáním lidokainu (1,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) buď nitrožilně tři minuty před intubací (2, 15), nebo topicky formou spreje při direktní laryngoskopii (16). I když oba postupy usnadní tracheální intubaci snížením výskytu a závažnosti kašle jako reakce na zavedení rourky, s největší pravděpodobností nezabrání spolehlivě hypertenzní odpovědi na intubaci. Proto je některými autory prospěšnost rutinní aplikace lidokainu při intubaci zpochybňována (17).

Údajů o využití sufentanilu v souvislosti s intubací bez relaxace je málo. Baillard et al. (18) používají tuto techniku u plánovaných operací rutinně, pokud svalovou relaxaci nevyžaduje povaha chirurgického výkonu a nejedná-li se o nemocné se zvýšeným rizikem hemodynamické lability (např. hypertonicí). Během indukce podávali midazolam, sufentanil, propofol a topicky lidokain a uvádějí stejný výskyt klinicky přijatelných intubačních podmínek u relaxovaných i nerelaxovaných nemocných (98 %). Excelentní podmínky však byly častější u relaxovaných nemocných (87 % vs. 72 %, $p = 0,005$), kteří rovněž vyžadovali nižší dávku propofolu (medián 2,7 vs. 3,6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $p < 0,001$) i sufentanilu (medián 0,23 vs. 0,25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $p = 0,001$). Výskyt dočasné dysfonie v souvislosti s intubací byl v této studii stejný u relaxovaných i nerelaxovaných nemocných (2,5 %).

Práce Baillarda et al. (18) je observační studií, která porovnává kvalitu intubačních podmínek u relaxovaných a nerelaxovaných nemocných. Naším cílem bylo identifikovat faktory, které ovlivňují kvalitu intubace při vynechání svalové relaxace. U všech nemocných jsme proto zvolili totožný anesteziologický postup, kdy jedinou proměnnou bylo množství podaného sufentanilu. Vícenásobná regresní analýza prokázala, že se kvalita intubačních podmínek zlepšovala s věkem a množstvím podaného sufentanilu. Hypotenze, která zpravidla následovala po úvodu do anestezie, nezávisela na dávce sufentanilu, ale byla častější i závažnější u starších nemocných. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu vždy, rozhodujeme-li u seniorů o nejvhodnějším způsobu úvodu do anestezie. Lepší podmínky pro intubaci bez svalové relaxace tak u nich mohou být zneváženy závažností hypotenze, která tento postup zpravidla provází. Metodou volby v těchto případech může být proto tracheální intubace v mělčí (ale zároveň adekvátní) doplňované anestezii se svalovou relaxací.

Tracheální intubace bez použití NMB má v indikovaných případech opodstatnění. Výsledky této studie potvrzují, že sufentanil (0,3 až 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) v kombinaci s propofolem (2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) zajistí klinicky přijatelné intubační podmínky bez podání svalového relaxancia u 93 až 96 %

nemocných. Pokud však jednoznačně vyžadujeme excelentní intubační podmínky u všech nemocných, doporučujeme při úvodu do anestezie zvážit podání svalového relaxancia při pečlivém respektování všech předností i nedostatků tohoto postupu. Jako autoři se výhod tracheální intubace bez svalové relaxace nevzdáváme, ve studii jsme hledali optimální postup pro situace, kdy tato technika bude vhodná.

Zkratky

ANOVA	– analýza rozptylu
BMI	– body mass index
BSA	– tělesný povrch (body surface area)
MAP	– střední arteriální tlak (mean arterial pressure)
NMB	– svalové relaxans periferního typu (neuromuscular blocker)

LITERATURA

1. Scheller, M. S., Zornow, M. H., Saidman, L. J.: Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth. Analg.*, 1992, 75, s. 788–793.
2. Stevens, J. B., Vescovo, M. V., Harris, K. C. et al.: Tracheal intubation using alfentanil and no muscle relaxant: is the choice of hypnotic important? *Anesth. Analg.*, 1997, 84, s. 1222–1226.
3. Stevens, J. B., Wheatley, L.: Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants. *Anesth. Analg.*, 1998, 86, s. 45–49.
4. Klemola, U. M., Mennander, S., Saarnivaara, L.: Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2000, 44, s. 465–469.
5. Durmus, M., Ender, G., Kadir, B. A. et al.: Remifentanil with thiopental for tracheal intubation without muscle relaxants. *Anesth. Analg.*, 2003, 96, s. 1336–1339.
6. Mallampati, S. R., Gatt, S. P., Gugino, L. D. et al.: A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1985, 32, s. 429–434.
7. Cormack, R. S., Lehane, J.: Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*, 1984, 39, s. 1105–1111.
8. Fuchs-Buder, T., Claudius, C., Skovgaard, L. T. et al.: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2007, 51, s. 789–808.
9. Pollard, R. J., Coyle, J. P., Gilbert, R. L. et al.: Awareness during anaesthesia: a prospective study. *Anesthesiology*, 2007, 106, s. 269–274.
10. Mertes, P. M., Laxenaire, M. C., Alla, F.: Anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology*, 2003, 99, s. 536–545.
11. Berg, H., Roed, J., Viby-Mogensen, J. et al.: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997, 41, s. 1095–1103.
12. Adamus, M., Gabrhelík, T., Marek, O. et al.: Svalová relaxace na ARO České republiky 2006 – dotazníková studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2007, 18, s. 85–90.

13. **Mencke, T., Echternach, M., Kleinschmidt, S. et al.:** Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2003, 98, s. 1049–1056.
14. **Taha, S., Siddik-Sayyid, S., Almeddine, M. et al.:** Propofol is superior to thiopental for intubation without muscle relaxants. *Can. J. Anesth.*, 2004, 52, s. 249–253.
15. **Woods, A. W., Allam, S.:** Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. *Br. J. Anaesth.*, 2005, 94, s. 150–158.
16. **Bulow, K., Nielsen, T. G., Lund, J.:** The effect of topical lignocaine on intubating conditions after propofol-alfentanil induction. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1996, 40, s. 752–756.
17. **Mulholland, D., Carlisle, R. J. T.:** Intubation with propofol augmented with intravenous lignocaine. *Anaesthesia*, 1991, 46, s. 312–313.
18. **Baillard, C., Adnet, F., Borron, S. W. et al.:** Tracheal intubation in routine practice with and without muscular relaxation: an observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2005, 22, s. 672–677.

Poděkování patří ing. Josefu Zákravskému (Hoyer, Praha, s. r. o.) a Mgr. Vladimíru Šrekovi (Fresenius Medical Care, Česká republika, s. r. o.) za podporu a technickou pomoc.

ZPRÁVY

SPOLEK LÉKAŘŮ ČESKÝCH V PRAZE

pořádá v únoru a březnu 2008 pravidelné přednáškové večery s diskuzí.
Začátek vždy v 17.00 hodin v Lékařském domě – Praha 2, Sokolská 31.

DNE 11. ÚNORA 2008

Přednáškový večer III. interní kliniky 1. LF UK a VFN
přednosta: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Charvátův večer Metabolické aspekty kouření

Koordinátor: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

1. Š. Svačina: Úvod (5 min)
 2. P. Sucharda: Kouření a metabolický syndrom (15 min)
 3. P. Broulík, V. Zikán: Kouření a kost (15 min)
 4. M. Prázný, J. Škrha: Kouření a diabetes (15 min)
 5. E. Králíková: Současné možnosti léčby tabakismu na III. interní klinice 1. LF UK a VFN (15 min)
- Diskuze

DNE 18. ÚNORA 2008

Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů českých v Praze
předseda: prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

Maydlova přednáška
Historie, vývoj a současné problémy kloubních náhrad
Přednáší: prof. MUDr. Antonín Sosna, DrSc.

DNE 25. ÚNORA 2008

Přednáškový večer I. interní kliniky 3. LF UK a FNKV
Přednosta: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Jonášův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

1. J. Horák: Úvod (5 min)
 2. M. Hendrichová, J. Horák, B. Cieslarová, M. Dostalíková, J. Vránová: Poruchy metabolismu železa a mědi u NAFLD/NASH (10 min)
 3. K. Krátká, M. Čimbuřová, H. Michalíková, J. Stránský, J. Vránová, J. Horák: Metabolismus železa u nemocných s pozdní kožní porfyrií (10 min)
 4. J. Žabka, M. Havrda, M. Tóthová: Fokálně segmentální glomeruloskleróza - tři klinické tváře jedné histologické diagnózy (10 min)
 5. M. Havrda, R. Slavíčková, Z. Frühaufová, M. Lapšová: Infekční komplikace v programu peritoneální dialýzy na I. interní klinice FNKV 1998-2008 (10 min)
 6. F. Málek: Úloha zánětu v patofyziologii akutního a chronického srdečního selhání (10 min)
- Diskuze

DNE 3. BŘEZNA 2008

Přednáškový večer Ústavu klinické biochemie a patobiochemie
2. LF UK a FNM
Přednosta: prof. MUDr. Richard Průša, CSc.

Kazuistiky v laboratorní medicíně

Koordinátor: prof. MUDr. Richard Průša, CSc.
1. R. Průša: Úvod (5 min)

2. K. Kotaška: Je stanovení S-kreatininu vždy věrohodné? (úskalí preanalytické fáze) (12 min)
 3. J. Kukačka: Hladiny stroncia v krvi u léčené pacientky. Vyšetření platiny u onkologického pacienta (12 min)
 4. R. Průša: Břišní kolika a intoxikace olovem u 14leté dívky (12 min)
 5. H. Tesfaye: Hypokalémie u suicidálního pokusu 17leté dívky (12 min)
 6. J. Masopust: Medicína založená na pochopení mechanismu vzniku a léčení chorob (5 min)
- Diskuze

DNE 10. BŘEZNA 2008

Přednáškový večer Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN
Přednosta: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

Seklův večer Onkogenetika v experimentu a klinické praxi

Koordinátor: doc. MUDr. Milada Kohoutová, CSc.

1. M. Kohoutová: Úvod (5 min)
 2. B. Otová: Testování nových látek s protinádorovými účinky v experimentálním modelu (15 min)
 3. M. Kohoutová: Hereditární formy kolorektálního karcinomu (15 min)
 4. Z. Musil: Hereditární formy feochromocytomu a paragangliomu (15 min)
 5. J. Kotlas: Genetická konzultace v rodinách s nádorovým onemocněním (15 min)
- Diskuze

DNE 17. BŘEZNA 2008

Přednáškový večer II. interní kliniky 1. LF UK a VFN
Přednosta: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Pelnářův večer Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Koordinátor: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

1. A. Linhart: Úvod – vzpomínka na prof. Pelnáře (5 min)
 2. D. Ambrož, P. Jansa, A. Linhart: Epidemiologie onemocnění (12 min)
 3. T. Paleček, P. Jansa, L. Jelínková, J. Marešová, M. Aschermann, A. Linhart: Diagnostika chronické tromboembolické plicní hypertenze (15 min)
 4. P. Jansa, D. Ambrož, A. Linhart: Farmakoterapie (15 min)
 5. J. Lindner, P. Jansa, M. Aschermann, A. Linhart: Chirurgická léčba (12 min)
- Diskuze

DNE 31. BŘEZNA 2008

Přednáškový večer Centra diabetologie IKEM Praha
Přednosta: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Syllabův večer

Koordinátor: prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

1. T. Pelikánová: Úvod (5 min)
 2. Z. Vlasáková: Inkretiny v léčbě diabetu (15 min)
 3. R. Kožnarová: Nové technické postupy v diabetologii (15 min)
 4. A. Jirkovská, J. Mašková, V. Havlová: Naše zkušenosti s použitím kontinuální monitorace glykémie (10 min)
 5. R. Bém, A. Jirkovská: Kostní metabolismus u pacientů s Charcotovou osteoartrózi (15 min)
- Diskuze

prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., prof. MUDr. Miloš Grim, DrSc.,
předseda vědecký sekretář

PŮVODNÍ PRÁCE

Komplikace v oblasti kapsy kardiostimulátoru

Vlašínová J., Kozák M., Křivan L., Sepši M.

Interní kardiologická klinika FN, Brno

SOUHRN

Východisko. Počet pacientů s kardiostimulátory se zvyšuje, jednak z důvodů delšího přežívání, ale i pro rozšíření indikací ke kardiostimulaci. Při zvyšujícím se počtu výkonů, musíme počítat i s větším počtem komplikací a tyto komplikace řešit tak, abychom zabránili vážnějšímu poškození pacienta.

Metody a výsledky. V našem sdělení jsme se zaměřili na možné komplikace v oblasti kapsy kardiostimulátoru, monitorovali jsme jejich výskyt, sledovali typ komplikace, nebezpečí vzniku infekční endokarditidy a uvádíme vlastní zkušenosti z řešení těchto komplikací. Z celkového počtu 3978 výkonů jsme indikovali k revizi kapsy PM 141 pacientů, což představuje 3,5 %.

Závěry. Opakované kontroly kapsy a při potížích včasné odeslání pacientů na specializované pracoviště je nezbytné pro bezpečnost nositelů kardiostimulátorů.

Klíčová slova: kapsa kardiostimulátoru, infekční endokarditida.

SUMMARY

Vlašínová J., Kozák M., Křivan L., Sepši M.: Complications with the Pocket of Cardiac Stimulator

Background. The number of patients with pacemakers is increasing. The first reason is longer survival, the second reason is widening indications to cardiac stimulation. Along with increasing numbers of performances, we have to reckon larger number of complications and these complications solve so, that we avoid more serious damage of a patient.

Methods and Results. In our article we focused on possible complications in the area of pacemaker pockets, monitored their appearance, watched the type of complication, the danger of the creation infection endocarditis and we present our own experiences with solving such complications. From the total number of 3978 surgical interventions was 141 patients indicated for the revision of the pocket.

Conclusions. Repeated controls of the pocket and early reported of the patients to the specialised clinic is necessary for the safety of the patients with pacemakers.

Key words: pocket of cardiac stimulator, infection endocarditis.

VI.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 102–105.

Trvalá kardiostimulace patří již neodmyslitelně k léčebným metodám v kardiologii. Zatímco dříve se kardiostimulátor indikoval hlavně pacientům s atrioventrikulárními blokádami jako život zachraňující výkon, dnes již větší podíl na primoimplantacích představují pacienti se sick sinus syndromem. Vzhledem k sofistikovaným přístrojům s mnoha funkcemi se dnes již daleko více zohledňuje kvalita života pacienta. V posledních letech přibývá i tzv. nebradykardických indikací trvalé kardiostimulace, např. resynchronizační terapie, která již nezastupitelně patří k možnostem léčby srdečního selhání. Ve světě se odhaduje kolem 500 000 implantačních ročně, a i když se jedná o vysoce efektivní a bezpečný výkon, musí se počítat i s komplikacemi jak časnými, tak pozdními a hlavně je nezbytné naučit se tyto komplikace řešit tak, aby neohrožovaly život pacienta (1).

V tomto sdělení předkládáme zkušenosti našeho pracoviště s komplikacemi v oblasti kapsy kardiostimulátoru.

SOUBOR NEMOCNÝCH
A POUŽITÉ METODY

Za 10 let, v letech 1997–2006 bylo na Interní kardiologické klinice FN, Brno provedeno 3276 primoimplantací, 679 reimplantací pro vybití zdroje a 23 rozšíření na biventrikulární systém. Celkem bylo provedeno tedy 3978 výkonů, kdy se otevírala kapsa kardiostimulátoru, což vždy považujeme za rizikový okamžik, jak ke vzniku hematomu, tak infekce. Za sledované období jsme provedli 141 revizí kapsy, což představuje 3,5 %. Tyto revize byly u 103 pacientů, u některých byly komplikace v oblasti kapsy řešeny opakovaně (tab. 1).

V retrospektivní studii jsme monitorovali výskyt komplikací v oblasti kapsy kardiostimulátoru, sledovali časné a pozdní komplikace, analyzovali typ zjištěné komplikace, prováděli doplňující soubor vyšetření v jejich diagnostice a řešení a hodnotili riziko vzniku infekční endokarditidy. Na základě našich zkušeností navrhneme doporučení optimálního postupu v řešení těchto komplikací.

Jako komplikace (tab. 2) v oblasti kapsy jsme označili:

Tab. 1. Počet reoperací z celkového počtu výkonů

Soubor pacientů z období 1997–2006	počet	%
výkony	3978	100
reoperace pro potíže s kapsou PM	141	3,5

Tab. 2. Komplikace

Komplikace	predisponující faktory
hematom	antikoagulace, arteriální krvácení, venózní krvácení kolem elektrody
dehiscence	nadměrný tlak v jizvě (hematom, výpotek), chybná chirurgická technika
migrace	špatná fixace kardiostimulátoru ke spodině kapsy
eroze	setrvalé dráždění, trauma, kachexie
bolest	svalové spazmy ???
infekce	peroperační kontaminace, metastatické šíření chronické infekce

Hematom, většinou časný pooperační, u části pacientů se jednalo o pozdní komplikaci – např. po úderu na oblast kardiostimulátoru.

Fluktuace nad přístrojem téměř vždy pozdní komplikace, takto označujeme serózní výpotek, často recidivující, bez známek zánětu.

Dekubitus vždy pozdní komplikace, v některých případech počínající se ztenčením kůže nad přístrojem a lividním zbarvením, někdy i s protruzí kardiostimulátoru či elektrody.

Infekce ve většině případů pozdní komplikace, jednak jako zinfikovaný dekubitus, někdy předcházely úrazy do oblasti PM. U 5 pacientů byl dekubitus a následně infekce nad zaslepenými, již nefunkčními elektrodami. Jeden pacient měl infekci kapsy po bodnutí hmyzem.

Přemístění kardiostimulátorů pro dyskomfort pacientů, nebo z kosmetických důvodů.

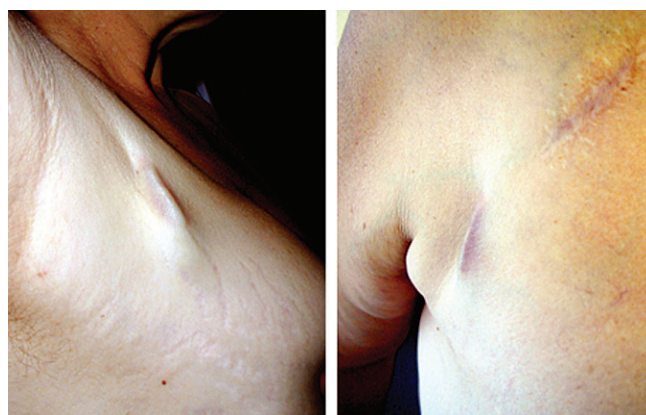
VÝSLEDKY

Revizi kapsy jsme indikovali pro hematom u 81 pacientů, z toho 72 časně do 3 dnů po primoimplantaci (52 pacientů bylo chronicky antikoagulovaných u 6 byly diagnostikovány koagulopatie).

Hematom je důvodem 58 % všech revizí a z celkového počtu výkonů tvoří revize kapsy pro hematom 2 %. Fluktuaci nad kapsou kardiostimulátoru jsme měli u 8 pacientů, jedná se o 5 % komplikací. Fluktuace při serózním výpotku byly řešeny v 5 případech konzervativně. Ve 2 případech jsme PM posouvali na jiné místo a u jednoho pacienta jsme extrahovali přístroj pro infekci, která se projevila po opakovaných punkcích výpotku. Dekubitus jsme měli u 25 pacientů, představuje 18 % všech revizí a 1 % z celkového počtu výkonů. Infekci kapsy mělo 22 pacientů, což je 15 % všech revizí a 0,6 % z celkového počtu výkonů. U 7 pacientů jsme provedli explantaci celého kardiostimulačního systému. Přemístění pro bolestivost, či nevhodnost pozice se prováděla u 5 pacientů.

Hematom, jako časná komplikace primoimplantace, byl řešen během hospitalizace revizí kapsy, stavěním krvácení a snížením antikoagulační léčby. Většinou se jednalo o paci-

enty s chronickou antikoagulací po náhradě chlopně. I když tyto pacienty klasicky převádíme před výkonem na nízkomolekulární heparin, je toto riziko větší. Dle našich zkušeností lze jako další rizikový faktor uvést chronickou renální insuficienci, diabetes mellitus a vyšší věk. Část pacientů s hematomem přichází jako pozdní komplikace s odstupem více jak půl roku od primoimplantace. U těchto pacientů bývá příčinou hematomu úraz (napadení cizí osobou, padnutí těžkého předmětu na oblast stimulatoru). Tito pacienti mívají protrženou původní kapsu, a zdroj krvácení je z okolní tkáně (obr. 1). U těchto hematomů bývá také dost často porušen kožní kryt a zároveň hrozí dekubitus a infekce. Při revizi rány vyjmeme koagula, stavíme krvácení a kardiostimulátor se snažíme umístit hlouběji do podkoží, případně subpektorálně.

**Obr. 1.** Infekce v kapse kardiostimulátoru**Obr. 2.** Počínající dekubitus kapsy kardiostimulátoru

Fluktuace se serózním sterilním někdy se opakujícím výpotkem si nedokážeme jasně vysvětlit. Jedná se o komplikaci pozdní, leckdy po několika letech od primoimplantace.

Punktujeme čirou tekutinu, okolí kapsy nejvíe známky zánětu, pacient je afebrilní a bez laboratorních známek zánětu. Nebezpečím jsou opakované punkce a evakuace tekutiny, kdy může dojít k zanesení infekce. Jako řešení se podávala antiflogistika, někdy jsme aplikovali do kapsy kortikoidy.

O komplikaci zvané dekubitus hovoříme, jestliže je kůže nad kardiostimulátorem zřetelně tenčí, bývá lividní, oproti

spodně není pohyblivá, případně je již patrný defekt v kožním krytu s protržímí elektrody, či části kardiostimulátoru. V okolí kapsy nejsou známky zánětu a bílkoviny akutní fáze jsou negativní a pacient je afebrilní.

Jestliže se nejedná o defekt v kožním krytu (obr. 2), řešíme tuto komplikaci pouze excizí poškozené tkáně se zanořením kardiostimulátoru hlouběji do zdravé tkáně – opět nejčastěji subpektorálně. Existuje-li defekt v kožním krytu a část kardiostimulačního systému již prominuje ven z rány, provádíme v jedné době zavedení nového kardiostimulačního systému z druhé strany a následnou explantaci původního pacemakeru, kdy elektrody ponecháváme zaslepené v ráně. Při opakovaných potížích i se zaslepenými elektrodami, kdy tyto prominují a hrozí vznikem dekubitů, indikujeme vzhledem k možnosti vzniku zánětu a nebezpečí rozvoje infekční endokarditidy extrakci.

Infekce v oblasti kapsy kardiostimulátoru je nejzávažnější komplikací. Kapsa bývá zduřelá, může být patrna fluktuace a okolí je zarudlé (obr. 3). Někdy má pacient teploty a bývají zvýšeny zánětlivé markery. U některých pacientů se v oblasti kapsy vytvoří píštěl, kterou odtéká hnis.

Jako infekční agens bývá nejčastěji vykultivován *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus koaguláza* negativní a *Staphylococcus epidermidis*. U těchto pacientů nasazujeme okamžitě antibiotika a dle echo obrazu – nejlépe transezofageálního – zjišťujeme, zda nejsou vegetace na elektrodách a odebíráme hemokultury.



Obr. 3. Dekubitus s výhřezem elektrody u kachektické pacientky



Obr. 4. Dekubitus a infekce kapsy kardiostimulátoru

Jako první je třeba zjistit stupeň závislosti pacienta na kardiostimulaci. U modernějších přístrojů jsme schopni odečíst procento stimulace z programátoru. U ostatních přístrojů přeprogramujeme do režimu VVI na frekvenci 40/min a dle telemetru sledujeme podíl zastoupení stimulace.

Jestliže jsou hemokultury negativní, nejsou známky sepse, pak u pacientů dependentních na stimulaci implantujeme nový kardiostimulační systém druhostranně. Poté vyjmeme původní systém z infikované kapsy, stimulator explantujeme, elektrody zaslepíme, posuneme mimo původní kapsu, ránu vyčistíme a ponecháme ještě otevřenou. Ošetřujeme lokálně obložkami s betadinne. Po 3–5 dnech provádíme resuturu. U pacientů, kteří nejsou dependentní na stimulaci, explantujeme původní přístroj, ránu ošetřujeme a implantaci druhostranně provádíme až po zhojení a sutuře původní rány.

Jsou-li hemokultury pozitivní, tak i v případech, kdy není nález vegetací na elektrodách, explantujeme celý kardiostimulační systém i s elektrodami. U dependentních pacientů implantujeme další systém epikardiálně z minithorakotomie.

U 5 pacientů jsme přemísťovali kardiostimulátor z důvodů migrace, nevhodnosti pozice způsobující bolestivost nebo omezenou hybnost. Příčinou tohoto stavu je pravděpodobně nedostatečná fixace přístroje ve stávající poloze.

DISKUZE

Komplikace v oblasti kapsy kardiostimulátoru je jev, se kterým se setkáváme v kardiostimulačních ambulancích ne zcela vzácně. Abychom předešli jedné z největších hrozeb pacientů – nositelů cizího materiálu – infekční endokarditidě, je nutné tyto komplikace okamžitě řešit.

V literatuře neexistuje mnoho odkazů ohledně těchto pacientů, většinou se jedná o sdělení z velkých studií (2, 3). Vzhledem k počtu primoimplantací prováděných v našem kardiostimulačním centru jsme se rozhodli provést tuto retrospektivní studii, která by mohla inspirovat k vytvoření guidelines komplikací kardiostimulace (4).

Implantace kardiostimulátoru je výkon prováděný za přísných aseptických podmínek. Zabránění pozdějším komplikacím záleží na zkušenosti operátora. Výkon se provádí za antibiotické profylaxe. O tom, jak podávat antibiotika nejsou údaje ze studií, obvykle se aplikuje 1 dávka před a 2 dávky po výkonu (5). Z dalších rizikových faktorů lze uvést prodloužený čas výkonu, diabetes mellitus, imunosupresivní léčbu, radioterapii, antiagregaci a antikoagulaci, srdeční selhání, renální insuficienci a věk pacienta.

Incidence hematomů je uváděna od 2–20 %. Zde se setkáváme s rizikovými faktory – nejčastěji antikoagulací, antiagregací (warfarin, ASA, clopidogrel), renální insuficiencí, dále nelze opomenout nezkušenost operátora, když se uvádí méně než 50 výkonů za rok. Jako bezpečné pro výkon se popisuje INR 2. Na našem pracovišti implantujeme pacienty s INR od 1,5 (6).

V literatuře je popsán výkon, kdy byl pacientovi současně implantován kardiostimulátor druhostranně a explantován původní pro infekci v kapse, toto jsme na Interní kardiologické klinice v Brně provedli 11× a pouze u 3 pacientů jsme museli následně původní elektrody extrahovat. U jednoho pacienta pro opakované píštěle v ráně nad původními elektrodami a u dvou pacientů pro rozvoj infekční endokarditidy (7).

Je zřejmé, že jakmile se jedná o opakované infekční komplikace kapsy, je vhodné v rámci prevence IE extrahovat rovnou celý systém, byť nejeví známky bakteriémie (8–12).

Dekubity nad kapsou PM postihují pacienty v každém věku. Přístroje se většinou implantují subkutánně, ale u pacientů s minimálním podkožím, tenkou kůží, vyšším rizikem krvácení, nervosvalovým onemocněním, dále myslivců (měli jsme i jednoho pacienta, který se věnoval boxu) je vhodné uložení subpectorální. Nelze opomenout ani kosmetické hledisko, zvláště u mladých lidí. V souboru jsme měli 1 % dekubitů, v literatuře se popisuje kolem 4 % (13).

Pacienti chodí měsíc po implantaci na pravidelné kontroly, kdy se kromě sledování parametrů stimulace kontroluje hojení rány. na následné kontroly chodí 1x ročně. Doporučuje se vždy zkontrolovat i kapsu. To je důležité zvláště u starších nemocných, kteří si mnohdy změny v oblasti kardiostimulátoru nevšimnou. Je také důležité opakovaně pacienta poučit, že při jakékoliv změně barvy kůže, bolestivosti, teplotách bez jiné příčiny má přijít na mimořádnou kontrolu (14).

ZÁVĚR

Celkový počet hematomů v ráně jsme zaznamenali u 2 % pacientů. Vzhledem k primoimplantacím mezi nimi převládali pacienti s chlopenními náhradami.

U antikoagulovaných pacientů se doporučuje vyčkat na INR 1,5 a clopidogrel vysadit alespoň 3 dny před výkonem.

Při peroperačně větším krvácení je třeba zavádět drén a antibiotickou clonu ponechat do jeho vytažení.

Celkový počet infekčních komplikací se vyskytl v 0,7 %. U infekčních komplikací, vyskytne-li se bakteriémie, extrahujeme celý kardiostimulační systém včetně elektrod.

Lokální infekce kapsy bez bakteriémie se řeší přemístěním PM druhostranně.

Dekubity tvořily 1 %. U těchto komplikací je nutné chirurgické ošetření nekrotické tkáně a přemístění PM submuskulárně. Jestliže se jedná o výhřez elektrody, nebo kardiostimulátoru přemísťujeme celý kardiostimulační systém.

Pacient by měl být vždy poučen o chránění se před úrazem a chronickým drážděním a časných kontrolách při potížích.

Zkratky

IE – infekční endokarditida

INR – mezinárodní normalizovaný poměr
(international normalized ratio)

PM – Pacemaker

LITERATURA

1. **Táborský, M.:** Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů–defibrilátorů. *Cor Vasa*, 2001, 43(2), s. K32–K41.
2. **Anderson, J. L., Hallstrom, A. P., Epstein, A. E. for the AVID investigators:** Design and results of the Antiarrhythmic versus implantable defibrillators registry. *Circulation*, 1999, 99, s. 1692–1699.
3. **Buxton, A. E., Lee, K. L., Fisher, J. D. et al for the MUSTT investigators:** A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, s. 1882–1890.
4. **Goud, P. A., Krahn, A. D.:** Complications associated with implantable cardioverter–defibrillator replacement in response to device advisories. *Jama*, 2006, 295(16), s. 1907–1911.
5. **Eberhardt, F., Bode, F., Bonnemeier, H. et al.:** Long term complications in single and dual chamber Lacin are influenced by surgical experience and patient morbidity. *Heart*, 2005, 91(4), s. 500–506.
6. **Khadra, A. S.:** Implantation of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2003, 26, s. 511–514.
7. **Nandala, R., Parsonnet, V.:** One Stage Side-to-Side Replacement of Infected Pulse Generators and Leads. *PACE*, 2006, 29, s. 393–396.
8. **Paul, A., Gould, M. B. B. S., Andrew, D., Krahn, M. D.:** Complications Associated With Implantable Cardioverter – Defibrillator Replacement in Response to Device Advisories. *JAMA*, 2006, 295, s. 1907–1911.
9. **Sohail, M. R., Uslan, D. Z., Khan, A. H. et al.:** Management and outcome of permanent Pagemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 49, s. 1851–1859.
10. **Uslan, D. Z., Sohail, M. R., Sauver, J. L. et al.:** Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection, a population-based study. *Arch. Intern. Med.*, 2007, 167, s. 669–675.
11. **Chiu, S. W., Nguyen, D.:** Pacemaker lead extraction in pacemaker endocarditis with lead vegetation, Usefulness of transeptophageal echocardiography. *Can. J. Cardiol.*, 1998, 14, s. 87–89.
12. **Kantharia, B. K., Kutalek, S.:** Extraction of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads. *Current Opinion in Cardiology*, 1999, 14, s. 44–51.
13. **Fleck, T., Khazen, C., Wolner, E., Grabenwoger, M.:** The incidence of reoperations in Pacemaker recipients. *Heart Surg. Forum*, 2006, 9, s. E779–E782.
14. **Pavia, S., Wilkoff, B.:** The management of surgical complications of Pacemaker and implantable. *Cardioverter-Defibrillators. Current Opinion in Cardiology*, 2001, 16, s. 66–71.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Zkušenosti s podáváním časně enterální výživy kriticky nemocným na jednotce intenzivní metabolické péče

Charvát J., Kratochvíl J., Martínková V., Masopust J., Pálová S.
Interní klinika 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Východisko. Časná enterální výživa je doporučována u nemocných v kritickém stavu. Při její aplikaci je vhodné postupovat podle předem stanovených protokolů. Cílem práce bylo zhodnotit výsledky podávání časně enterální výživy u kriticky nemocných interního charakteru na jednotce intenzivní metabolické péče.

Metoda a výsledky. Časná enterální výživa byla podávána podle předem stanoveného protokolu. V prvních 96 hodinách byla podávána hypokalorická výživa 20–25 kcal/kg, do konce prvního týdne byla zvýšena na 25–30 kcal/kg – nutriční cíl. Vedle počtu nemocných, kteří dosáhli nutričního cíle, jsme sledovali počet nemocných, kteří tolerovali podávání enterální nutriční výživy v prvních 96 hodinách hypokalorického obsahu, a počet nemocných, kteří měli komplikace vedoucí k nutnosti přejít z enterální na parenterální výživu. Časná enterální výživa byla podána 44 z celkového počtu 79 nemocných přijatých na jednotku intenzivní péče v život ohrožujícím stavu a s nutností plné nutriční podpory. Z těchto 44 nemocných (u 35 sepse, u 9 jiná interní příčina) zemřelo v průběhu hospitalizace na jednotce intenzivní péče 22 nemocných (50 %). Hypokalorická enterální výživa byla úspěšně podávána 36 nemocným (82 %) v průběhu prvních 96 hodin. U 8 nemocných (18 %) bylo nutné pro komplikace enterální výživy zastavit a nahradit ji výživou parenterální. Ve 3 případech byla enterální výživa komplikována napětím břišní stěny, ve 2 případech profuzním průjmem, v 1 případě současným výskytem napětí břišní stěny i průjmem a ve 2 případech aspirací výživy. Ve 27 případech bylo podávání výživy nazogastrickou sondou dobře tolerováno. Deseti nemocným musela být nazogastrická sonda vyměněna za nazojejunální pro zvýšený zbytkový žaludeční obsah. U 7 nemocných byla enterální výživa ukončena pro komplikace, když byla podávána nazogastrickou a v 1 případě nazojejunální sondou. Nutričního cíle pomocí podávání enterální výživy bylo dosaženo koncem prvního týdne hospitalizace u 26 nemocných (60 %).

Závěry. Časnou enterální výživu podle stanoveného cíle a protokolu na jednotce intenzivní metabolické péče bylo možné podat úspěšně podstatné části nemocných v kritickém stavu. V 18 % bylo nutné pro komplikaci ukončit enterální a zahájit parenterální výživu. Nutričního cíle pomocí enterální výživy bylo dosaženo u 60 % nemocných.

Klíčová slova: jednotka intenzivní péče, kriticky nemocný, časná enterální výživa, nazogastrická sonda, nazojejunální sonda.

SUMMARY

Charvát J., Kratochvíl J., Martínková V. et al.: Experience with Early Enteral Nutrition Application in Critically ill Patients in Medical Intensive Care Unit

Background. Early enteral nutrition is recommended in patients with critical illness. Generally implementing of nutritional support algorithm is advised. The aim of study was evaluation of early enteral nutrition application in critically ill patients in medical intensive care unit.

Methods and Results. Early enteral nutrition was given according to written protocol in medical intensive care unit. During the first 96 hours hypocaloric nutrition 20–25 calories/kg was applied, followed by increase to 25–30 calories/kg at the end of the first week of admission. Apart from the patients who reached 25–30 calories/kg we recorded the number of patients who tolerated hypocaloric enteral nutrition and evaluated the number of patients with complications due to enteral nutrition. Early enteral nutrition was given to 44 out of 99 patients admitted to intensive care unit with life threatening disease and indication for nutrition support. Out of 44 critically ill patients (35 with sepsis, 9 with another medical emergency) 22 died during admission in intensive care unit (50%). Hypocaloric enteral nutrition during the first 96 hours was given to 36 patients (82%). In 8 patients enteral nutrition had to be stopped and substituted for parenteral one due to complications. Three patients suffered from abdominal distension, 2 from profused diarrhea, 1 from combination of diarrhea and abdominal distension and 2 from aspiration. Twenty seven patients tolerated the application of enteral nutrition via nasogastric tube. In 10 patients nasogastric tube had to be replaced for nasojejunal one for high gastric aspirate volume. The caloric intake of 25–30 calories/kg was reached by the end of the first week of admission in 26 patients (60%).

Conclusions. Early enteral nutrition applied according to protocol was given successfully to the substantial number of the critical patients. In 18% of the patients enteral nutrition had to be replaced for parenteral one due to complications. The caloric intake 25-30 calories/kg was reached in 60% of patients.

Key words: intensive care unit, critically ill patient, early enteral nutrition, nasogastric tube. *Cha.*

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 106–111.

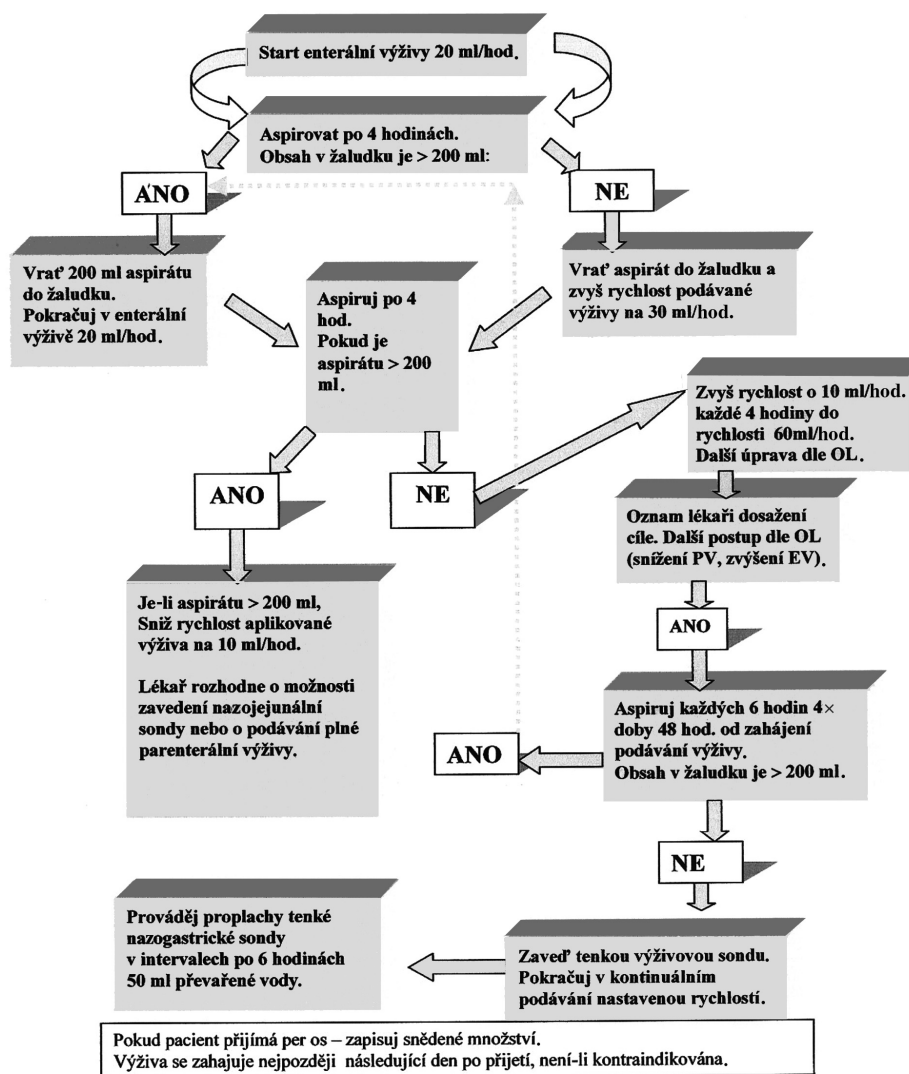
Umělá výživa je indikována u nemocných, kteří nejsou schopni orálně přijímat dostatečný kalorický a proteínový příjem (1, 2). V průběhu kritického stavu nemocný není schopen přijímat stravu nejenom pro povahu akutního stavu, ale také vzhledem k léčebným úkonům, které přirozený příjem znemožňují (například umělá plicní ventilace). Nutriční intervence může být aplikována parenterální nebo enterální cestou (2, 3). Podle recentního doporučení expertů je při nutriční intervenci nemocných v kritickém stavu preferována enterální výživa (4). Na podkladě výsledků metaanalýz je vhodné zahájit enterální výživu v průběhu prvních 24 hodin po hemodynamické stabilizaci kritického stavu – časná enterální výživa (5, 6). V průběhu prvních 72 až 96 hodin je indi-

kována hypokalorická nutriční, která je následována v další fázi onemocnění plně kalorickou nutriční intervencí (7).

V předkládané práci jsou shrnuty zkušenosti s podáním časné enterální výživy u kriticky nemocných hospitalizovaných na jednotce intenzivní metabolické péče.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Soubor tvořili nemocní přijatí na jednotku intenzivní metabolické péče v období od září 2006 do června 2007 se závažným život ohrožujícím akutním stavem (kritický stav). Nemocní nebyli schop-



Graf 1. Algoritmus podávání enterální výživy pacientovi se zavedenou nazogastrickou sondou

ni přijímat stravu nebo výživu perorálně. Příčiny kritického stavu byly posouzeny a rozděleny do 2 skupin: a) septické stavy, b) ostatní příčiny (orgánové selhání bez sepse, kardiovaskulární onemocnění). APACHE II skóre u všech zařazených nemocných bylo větší než 15. Počet nemocných, u kterých byla využita umělá plicní ventilace a (nebo) eliminační metoda (kontinuální nebo intermitentní), byl zaznamenán.

Do souboru byli zařazeni nemocní, u kterých byl akutní stav stabilizován v průběhu 24 hodin a u kterých nebyla přítomna kontraindikace podávání enterální výživy.

Kontraindikací představovalo krvácení do gastrointestinálního traktu, suspekce z náhlé břišní příhody. Současně jsme mezi kontraindikace dále popsaného postupu podávání enterální výživy zařadili nemocné s akutní pankreatitidou a floridně probíhajícími střevními záněty. Kontraindikací podávání enterální výživy byla rovněž hemodynamická nestabilita nemocného.

Do souboru nebyli zařazeni nemocní, kterým byla nejprve podána parenterální výživa a teprve v dalším průběhu hospitalizace doplněna nebo nahrazena enterálním podáváním nutriční.

Časná enterální výživa byla definována tím, že nutriční intervence pomocí nazogastrické sondy byla zahájena v průběhu prvních 24 hodin po přijetí.

Prvním cílem podávání enterální výživy bylo zajištění kalorického příjmu 20–25 kcal/kg v katabolické fázi v prvních 72–96 hodinách. Dalším cílem bylo v následujících dnech zvýšit dávku výživy na 25–30 kcal/kg.

Všem zařazeným nemocným byla nejprve zavedena 12 nebo 14 F nazogastrická sonda lékařem nebo k tomu pověřenou zkušenou sestrou. Enterální výživa byla podávána ošetřující zdravotní sestrou podle protokolu (graf 1). Silná žaludeční sonda byla využívá-

na nejenom k podávání nutriční, ale také k měření zbytkového žaludečního objemu. Skutečně podané množství enterální výživy zaznamenávala sestra do předem připraveného formuláře (graf 2). Nazogastrická sonda je na našem pracovišti zaváděna všem kriticky nemocným s výjimkou těch, u kterých jsou přítomny jícnové varixy.

V případě, že aplikace enterální výživy probíhala bez problémů a její dávka dosáhla 40 ml za hodinu, bylo další podávání individualizováno lékařem dle hmotnosti a stavu nemocného. Po 48 hodinách nekomplikovaného podávání byla 12 nebo 14 F nazogastrická sonda vyměněna za 8F a měření zbytkového žaludečního objemu ukončeno.

Po dobu aplikace enterální výživy byla horní část těla elevována proti dolní o 30 stupňů. Podávání výživy pomocí nazogastrické sondy probíhalo kontinuálně, ale bylo dočasně zastaveno 1 hodinu před celkovou hygienou 2x denně a nemocný byl položen na pravý bok (v 8 a ve 20 hodin).

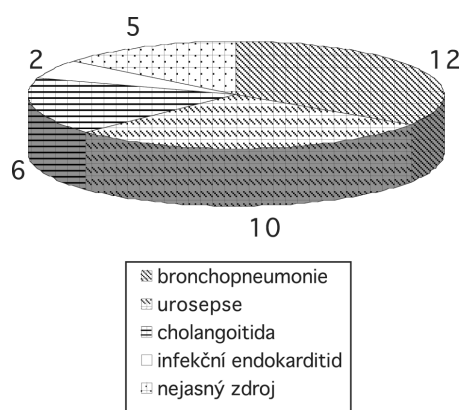
V případě, že v průběhu prvních 48 hodin podávání enterální výživy byl zbytkový žaludeční objem větší než 200 ml, bylo podávání nazogastrickou sondou zastaveno. Pokud nebyly přítomné jiné komplikace, byla pod endoskopickou kontrolou zavedena nazojejunální sonda. Při podávání výživy nazojejunální sondou bylo schéma dávkování obdobné jako při podávání nazogastrickou sondou: první 4 hodiny 20 ml za hodinu, další 4 hodiny 30 ml za hodinu, další 4 hodiny 40 ml. Poté bylo dávkování individualizováno na podkladě rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Současně byla zavedena nazogastrická sonda pro derivaci žaludečního obsahu. I v tomto případě zaznamenávala sestra příjem podané výživy dle stejného protokolu. Objem odčerpaného žaludečního obsahu byl zaznamenáván do chorobopisu a hodnocen každých 24 hodin. Denně byl lékařem hodno-

Štítek

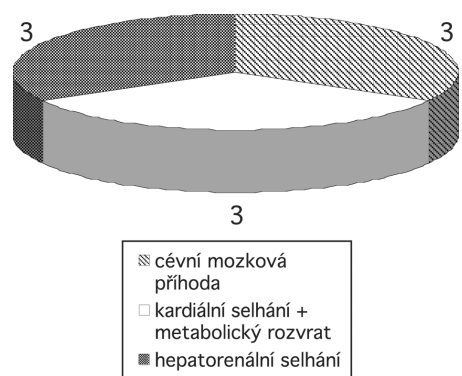
PROTOKOL PODÁVÁNÍ ENTERÁLNÍ VÝŽIVY NAZOGASTRICKOU SONDOU č.

Výživa	Datum	Hodina	Aspirát ml	Původní rychlost v ml/h	Změna rychlosti v ml/h	Celkem za 24/h (od 6 – do 6)	Energie za 24 h (kcal)	Poznámky

Graf 2. Protokol podávání enterální výživy nazogastrickou sondou



Graf 3. Příčiny septických stavů



Graf 4. Jiné (neseptické) onemocnění

cen a kontrolován příjem energie a bílkovin bez ohledu na cestu, kterou byla enterální výživa podávána.

V průběhu podávání byly zaznamenávány komplikace spojené s podáváním enterální výživy: komplikace při zavádění sondy, při používání sondy, gastrointestinální komplikace – regurgitace výživy, zvracení, průjmy, zvýšené napětí břišní stěny a přítomnost aspirace.

Ke statistickému porovnání celkového příjmu výživy mezi nemocnými, kteří přijímali výživy nazogastrickou a nazojejunální sondou, bylo využito Studentova t-testu. Vztah mezi mortalitou a tolerancí enterální výživy byl posouzen χ^2 testem.

VÝSLEDKY

V období od září 2005 do června 2006 bylo na jednotce intenzivní metabolické péče hospitalizováno celkem 401 nemocných. Život ohrožující stav s nutností plné nutriční podpory byl přítomen u 79 nemocných (20 %). Z 35 nemocných, kterým časná enterální nutriční nebyla podána, bylo 16 přijato pro závažné krvácení do zažívacího traktu (nejčastěji krvácející jícnové varixy), 7 pro akutní pankreatitidu, 6 pro závažnou formu střevního zánětu. Dalších 6 nemocných přijatých pro těžce probíhající sepsi nebo kardiovaskulární příhodu nebylo zařazeno, protože se je nepodařilo hemodynamicky stabilizovat (hypotenze přes vysoké dávky vazoaktivní podpory).

Sledovaný soubor tedy tvořilo 44 nemocných, 25 (57 %) mužů a 19 (43 %) žen. Průměrný věk nemocných byl 64 let

(od 22 do 86 let). Třicet nemocných (68 %) bylo starších než 65 let.

Septický stav byl příčinou kritického stavu u 35 nemocných (79,5 %), jiný důvod kritického stavu byl zjištěn u 9 nemocných (20,5 %). Zastoupení příčin septického stavu je znázorněno v grafu 3 a jiných stavů v grafu 4. Umělou plicní ventilací bylo zajištěno u 33 nemocných (75 %), léčba pomocí eliminačních metod byla poskytnuta 20 nemocným (45 %).

V průběhu hospitalizace na JIMP zemřelo 22 nemocných (50 %), 16 nemocných se septickým stavem a 6 nemocných s jinou příčinou kritického stavu. V průběhu prvního týdne zemřelo 12 nemocných (27 %).

Enterální výživa byla u nemocných na JIMP podávána v průměru 8 dní (od 1 do 41 dnů).

Podávání časné enterální výživy pomocí nazogastrické sondy proběhlo bez komplikací u 27 nemocných (61 %). U 3 nemocných (6,8 %) byla výživa do nazogastrické sondy komplikována napětím břišní stěny, u dalších 2 nemocných (4,5 %) průjmem, a u 2 (4,5 %) nemocných došlo k aspiraci. Ve všech 7 případech byla enterální výživa zastavena a bylo pokračováno v nutrici parenterální cestou.

U dalších 10 nemocných (23 %) podávání výživy pomocí nazogastrické sondy bylo přerušeno, protože zbytkový žaludeční objem opakovaně přesahoval 200 ml. Ve všech 10 případech byla zavedena nazojejunální sonda pod endoskopickou kontrolou. Podávání výživy pomocí nazojejunální sondy bylo úspěšné u 9 nemocných, v 1 případě bylo podávání výživy zastaveno pro průjem a napětí břišní stěny a byla zahájena parenterální výživa.

Při zavádění nazogastrické i nazojejunální sondy se nevykytla žádná komplikace. V průběhu podávání enterální výživy došlo ve 2 případech k dislokaci nazogastrické sondy při hygieně. V obou případech byla bez komplikací zavedena nová nazogastrická sonda.

Hypokalorická výživa (20–25 kcal/kg) v průběhu prvních 96 hodin byla enterální cestou podávána 36 nemocným (82 %), z toho 27 pomocí nazogastrické sondy a 9 pomocí nazojejunální sondy. Průměrný nutriční příjem čtvrtý den po přijetí u přežívajících nemocných pomocí nazogastrické sondy byl 1496 ± 245 kcal a pomocí nazojejunální sondy byl 1472 ± 276 kcal (NS).

Nutriční cíl (25–30 kcal/kg) pomocí enterální výživy byl dosažen u 26 nemocných koncem prvního týdne (60 %). Průměrný kalorický příjem u nemocných s nazogastrickou sondou 8. den po přijetí byl 1998 ± 292 kcal a s nazojejunální sondou byl 2032 ± 306 kcal (NS).

Z 36 nemocných, kteří tolerovali enterální výživu, zemřelo 17 nemocných (38,6 %), 10 v prvním týdnu a dalších 7 až po dosažení nutričního cíle.

Z 8 nemocných, kteří netolerovali enterální výživu, zemřelo 5 nemocných (62,5 %), 3 v prvním týdnu, 2 v dalším průběhu, kdy bylo nutričního cíle dosaženo parenterální cestou. Uvedené rozdíly nejsou statisticky významné.

DISKUZE

Enterální nutriční podávána nazogastrickou nebo nazojejunální sondou kriticky nemocným představuje v současné době doporučený přístup podávání výživy, který příznivě

ovlivňuje negativní důsledky katabolického stavu (4). Podle literárních pramenů je časná enterální výživa v porovnání s výživou zavedenou později asociována s významně sníženým počtem septických komplikací a s kratší dobou nutně hospitalizace na jednotce intenzivní péče u kriticky nemocných (8). V katabolické fázi je nutné omezit kalorický příjem nemocného na 20–25 kcal/kg denně. Prospektivní studie nemocných přijatých na jednotku intenzivní péče prokázala, že kalorický příjem vyšší než 66 % předpokládané energetické spotřeby po dobu prvních 96 hodin vede k významně vyšší mortalitě (7). V anabolické fázi je však nutné energetický příjem opět navýšit na 25–30 kcal/kg denně. Podle některých studií je totiž celkový kalorický deficit v průběhu onemocnění vyšší než 10 000 kcal spojen se zvýšeným rizikem infekčních komplikací, se zhoršeným hojením rány a prodloužením doby hospitalizace na jednotce intenzivní péče (9). Typ doporučené podávané enterální výživy se dle doporučení ESPEN liší podle příčiny kritického stavu. U nemocných po chirurgických výkonech, u pacientů se sepsí a APACHE skóre pod 15 a u nemocných s traumatem je doporučována imunonutrice se zvýšeným obsahem argininu, nukleotidů a omega 3 mastných kyselin (4, 10, 11). Naopak u nemocných se sepsí a APACHE skóre nad 15 je doporučována standardní formule s vysokým obsahem proteinů (4, 12). V našem sledování jsme výlučně u septických nemocných použili standardní vysokoproteinovou formuli, protože všichni nemocní měli APACHE skóre nad 15. U nemocných, kde hlavní příčinou bylo jatrní selhání, jsme podali enterální výživu se zvýšeným obsahem větvených aminokyselin.

Enterální výživa byla nejprve podávána všem nemocným v souladu s doporučeními ESPEN nazogastrickou sondou (4). V případě zbytkového žaludečního objemu nad 200 ml, zjištěného opakovaně, byla provedena výměna za nazojejunální sondu. Podobně jako v některých předchozích studiích nebyly zjištěny rozdíly v množství přijaté nutriční podle typu použité sondy (13–15). Počet nemocných v našem souboru, kterým byla podána plně kalorická výživa, je ovlivněn skutečností, že řada z nich zemřela dříve, než mohlo být plánovaného cíle dosaženo.

Hodnocení komplikací a jejich vztah k cestě podávání nutriční je obtížné pro relativně malý počet nemocných. Průjem a napětí břišní stěny se vyskytlo jak při podávání výživy nazogastrickou, tak nazojejunální sondou přibližně ve stejném procentu. Některé studie uvádějí, že podání výživy nazojejunální sondou je spojeno s menším rizikem aspirace než při jejím podání nazogastrickou sondou (16, 17). U 2 našich nemocných s nazogastrickou sondou došlo k aspiraci, což by mohlo svědčit o větší bezpečnosti podání výživy nazojejunální sondou. Na druhou stranu nazogastrickou sondou byla výživa podávána všem 44 nemocným, zatímco nazojejunální pouze 10 vybraným nemocným. Proto se domníváme, že z našich výsledků nelze jednoznačně uzavřít, že podání nutriční nazojejunální sondou je bezpečnější z hlediska rizika možné aspirace.

K dosažení optimální dávky energie a proteinů je doporučováno používat předem stanovených protokolů, podle kterých lékaři i sestry na jednotce intenzivní péče postupují. Na našem pracovišti používáme modifikovaný algoritmus podávání enterální výživy podle Woienové při aplikaci nazogastrickou sondou (18). Při výměně za nazojejunální

sondu je postup při dávkování výživy obdobný. Uvedené algoritmy a současně denní protokol o průběhu výživy vedený ošetřující sestrou umožnil u většiny nemocných splnění stanovených cílů a u ostatních časnou detekci komplikace a její řešení.

ZÁVĚR

Závěrem lze konstatovat, že i na podkladě našich výsledků, je podávání časné enterální výživy možné u kriticky nemocných, není-li přítomna její kontraindikace. K zajištění optimální dávky nutriční enterální výživou je vhodné zavedení protokolů pro její podávání, monitorování a počítání energetické a proteinové bilance. Na druhou stranu pečlivá monitorace sestrou ve spolupráci s lékařem podle stanoveného protokolu umožní včasnou detekci případné komplikace.

LITERATURA

1. **Sandstrom, R., Drott, C., Hyltander, A. et al.:** The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann. Surg.*, 1993, 217, s. 185–195.
2. **Novák, F.:** Riziko malnutrice a úloha umělé výživy. *Čas. Lék. čes.*, 2005, 144 (Suppl. 1), s. 67–72.
3. **Zadák, Z.:** Výživa v intenzivní péči. Grada Publishing, Praha, 2002, s. 487.
4. **Kreymann, K. G., Berger, M. M., Beutz, N. E. P. et al.:** ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin. Nutr.*, 2006, 25, s. 210–223.
5. **Marik, P. E., Zaloga, G. P.:** Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, s. 2264–2270.
6. **Heyland, D. K.:** Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of evidence. *Crit. Care Med.*, 1998, 14, s. 423–440.
7. **Krishnen, J. A., Parce, P. B., Martínez, A. et al.:** Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest*, 2003, 124, s. 297–305.
8. **Zaloga, G. P.:** Early enteral nutritional support improves outcome: hypothesis or fact? *Crit. Care Med.*, 1999, 27, s. 259–261.
9. **Villet, S., Chioloro, R. L., Bollmann, M. D. et al.:** Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin. Nutr.*, 2005, 24, s. 502–509.
10. **Galban, C., Montejo, J. C., Mesejo, A. et al.:** An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care patients. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, s. 643–648.
11. **Bower, R. H., Cerra, F. B., Bershadsky, B. et al.:** Early enteral administration of formula (impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients; results of multicenter, prospective, randomized clinical trial. *Clin. Care Med.*, 1995, 23, s. 436–439.
12. **Bertolini, G., Iapichino, G., Radrizzani, D. et al.:** Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis; results of an interim analysis of a randomized multicenter clinical trial. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, s. 834–840.
13. **Boivin, M. A., Levy, H.:** Gastric feeding with erythromycin in equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, s. 1916–1919.

14. **Day, L., Stotts, N. A., Frankfurt, A. et al.:** Gastric versus duodenal feeding in patients with neurological disease: a pilot study. *J. Neurosci. Nurs.*, 2001, 33, s. 148–149.
15. **Montejo, J. C., Grau, T., Acosta, J. et al.:** Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, s. 796–800.
16. **Montecalvo, M. A., Steger, K. A., Farber, H. W. et al.:** Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal feedings The Critical Care Research Team. *Crit. Care Med.*, 1992, 20, s. 1377–1387.
17. **Taylor, S. J., Fettes, S. B., Jewkes, C., Nelson, R. J.:** Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, s. 2525–2531.
18. **Woien, H.:** Nutrition of the critically ill patient and effects of implementing a nutritional support algorithm in ICU. *J. Clin. Nurs.*, 2006, 15, s. 168–177.

Poděkování patří kolektivu sester na jednotce intenzivní metabolické péče Interní kliniky 2. LF UK a FN v Praze Motole za aktivní a pečlivý přístup při podávání enterální výživy u sledovaných nemocných.

VÝZVA REDAKCE

Apelujeme na všechny přispěvatele Časopisu lékařů českých, aby ve svých publikacích
neopomíjeli 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

Za péči o své zdraví klienti ZP MV ČR získají tisíce korun

Už od prvního ledna nás letošní rok přesvědčuje o tom, že zdravotní péče opravdu není zadarmo. S reformou zdravotnictví přišly regulační poplatky u lékařů, za recepty, za pobyt v nemocnicích a dalších léčebných zařízeních. Zvýšily se některé doplátky za léky.

Ačkoliv Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra ČR nemůže svým klientům kompenzovat nebo proplácet tyto regulační poplatky, lhostejná nezůstává. Za aktivní přístup ke svému zdraví, za prevenci, za snahu o zdravý životní styl mohou pojištěnci ZP MV ČR v tomto roce od pojišťovny získat až tisíce korun.

K původním 15 balíčkům rozšířené zdravotní péče, které ZP MV ČR hradí z fondu prevence, tedy z peněz získaných z penále či úroků, přibýly ještě tři nová, takže klienti mohou vybírat z celkem 18 balíčků. A ačkoliv se poněkud upravila pravidla pro kombinaci těchto balíčků, mohou klienti v letošním roce získat od své pojišťovny opravdu zajímavé finanční částky.

Například čtyřčlenná rodina s osmiletým synem a čtrnáctiletou dcerou, může v letošním roce od ZP MV ČR za využívání preventivních programů dostat 11 150 korun.

Nevěříte? Tak počítejte s námi. Pojištěnec může v roce kombinovat dva balíčky. Ovšem do tohoto omezení se nepočítají balíček pro očkování, balíček proti kouření, balíček pro dárce krve a kostní dřeně, balíček léčebně-ozdravných pobytů, balíček pro věrné klienty a balíček pro nové klienty – ty se mohou čerpat podle potřeby.

Takže *chlapec* může čerpat například balíček pro děti do 18 let – 500 Kč, balíček péče o chrup – 250 Kč, balíček očkování – 1000 Kč (hodnotu tohoto balíčku jsme proti loňsku zdvojnásobili). To je dohromady 1750 Kč.

Dcerka se v tomto roce rozhodne nechat očkovat proti rakovině děložního čípku, takže zkombinuje balíček očkování 1000 Kč a balíček HPV – 1500 Kč. Čerpat bude také balíček pro děti a mládež – 500 Kč. Celkem tedy dostane 3000 Kč.

Otec bude čerpat balíček pro rodinu s dětmi – 1400 Kč (2x600 Kč za děti a 200 Kč za rodiče), balíček pro muže od 18 let – 500 Kč, balíček proti kouření – 1000 Kč a balíček očkování – 1000 Kč. Dohromady 3900 Kč.

Maminka se rozhodne pro balíček preventivních programů – 1000 Kč (proti roku 2007 dvojnásobná částka), balíček pro ženy od 18 let – 500 Kč a využije ještě balíček očkování – 1000 Kč. Celkem tedy získá 2500 Kč.

Rodina bude od ZP MV ČR v letošním roce čerpat celkem 11 150 Kč. Pokud by například chlapec absolvoval ještě léčebně-ozdravný pobyt u moře, mohla by částka poskytnutá ZP MV ČR této rodině přesáhnout v letošním roce 27 000 korun.

Kdyby byl jeden nebo oba rodiče ještě dárce krve, inkasovali by vitamíny po každém odběru, mohli by odjet na šestidenní ozdravný pobyt do lázní s příspěvkem 4400 Kč pro každého nebo místo tohoto pobytu volit náhradní plnění v hodnotě 2500 Kč, rovněž pro každého.

Pokud by byla rodina dlouholetými pojištěnci ZP MV ČR, dostali by ještě každý z nich z balíčku pro věrné klienty 300 Kč (při pojištění pět a více let) nebo 500 Kč (při pojištění deset a více let).

Být pojištěncem ZP MV ČR a starat se při tom o své zdraví, se tedy určitě vyplatí.

KAZUISTIKA

Je současný rozsah vyšetření dárců krve dostatečný? Onemocnění zhoubným nádorem u aktivních dárců krve

Kuntscherová J.

Všeobecné lékařství, Kamenice nad Lipou

SOUHRN

Dvě kazuistiky dokládají, že současný rozsah vyšetření dárců krve prováděný v souvislosti s každým jednotlivým odběrem není dostatečný k rozpoznání onemocnění zhoubným nádorem.

Dochází k souběhu darování krve s rozvojem malignity do pokročilého stadia, až generalizace.

Senzitivita předodběrového vyšetření je nízká pro vznik podezření na malignitu.

Klíčová slova: dárcé krve, malignita, senzitivita vyšetření.

SUMMARY

Kuntscherová J.: Is the Extent of Present Examination of Blood Donors Sufficient? Malignancies in Active Blood Donors

Casuistry brings the evidence that the present extent of examination before each blood donation is not sufficient for the identification of malignancies. Donation of blood can coincide with the development of tumour into a far gone stage or into generalization. Sensitivity of the pre-extraction examination for the presence of malignancy is low.

Key words: blood donor, malignancy, sensitivity of examination.

Po.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 113–116.

Mezi absolutní kontraindikace dárcovství krve patří i onemocnění zhoubným nádorem.

Je však vyšetření dárce tak, jak se provádí v souvislosti s každým jednotlivým odběrem, dostatečné k rozpoznání tohoto onemocnění? Vyšetření zahrnuje anamnézu od posledního odběru, somatické vyšetření, vyšetření moče na přítomnost glukózy, acetonu, bílkoviny, krve, urobilino-
genu a bilirubinu, vyšetření koncentrace hemoglobinu v krvi, úplný červený krevní obraz, stanovení počtu trombocytů, leukocytů a diferenciální rozpočet leukocytů, stanovení transaminázy ALT, sérologické vyšetření na hepatitidu B, C, HIV a syfilis.

V povaze malignit je, že takovýto rozsah vyšetření nemusí na probíhající onemocnění upozornit.

Při průzkumu zdravotního stavu bývalých dárců krve bylo zjištěno, že ze souboru 532 osob malignitou onemocnělo 45. U 12 z těchto nemocných byla diagnóza malignity stanovena do roka od posledního odběru. Znamená to, že více než 26 % těchto nemocných darovalo krev již v klinickém stadiu onemocnění.

Nejkratší doba od posledního darování krve do stanovení diagnózy malignity byla 1 měsíc.

Je zřejmé, že senzitivita vyšetření dárce je nízká pro rozpoznání onemocnění malignitou nebo pro vznik podezření na zhoubný nádor. Jsou uvedeny kazuistiky dvou nemoc-

ných z tohoto průzkumu, u nichž se podařilo získat téměř úplnou zdravotní dokumentaci.

VLASTNÍ POZOROVÁNÍ

Kazuistika 1

Nemocný narozený v roce 1948 nemá v dokumentaci praktického lékaře vedené od roku 1962 a ani v mnoha zprávách z hospitalizace v roce 1997 a 1998 zmínku o rodinné anamnéze. Byl léčen pro občasné folikulární angíny a drobné úrazy. U praktického lékaře nebyl od roku 1995 do března 1997, kdy byl pozván k preventivnímu vyšetření a přeočkování proti tetanu. Neuváděl subjektivní potíže. Praktický lékař konstatoval normální somatický nález, až na hmotnost 107 kg při výšce 179 cm.

Absolvent středního zemědělského učiliště. Vždy pracoval v zemědělství. V dokumentaci jsou záznamy o vyšetření aktivního sportovce a rozhodčího ledního hokeje. Nekuřák. Občasný konzument piva. Dárce krve od roku 1968. Krev daroval 1–2× ročně. Krevní skupina 0, Rh pozitivní. Poslední – 50. odběr 450 ml plně krve se uskutečnil 23. 4. 1997. V záznamu o odběru krve není zmínka o chorobném nálezu. 12. 6. 1997 vyhledal praktického lékaře pro kašel s hnisavou expektorací, bolest levé jařmové krajiny a nosu.

Zjištěn erytém nosu, pohmatová bolestivost nad levým maxilárním sinem a nad okrajem levé očnice a hlenohnis v nosních průduších. Přeléčen antibiotiky. Potíže neustoupily, navíc vznik parestezií levé tváře a slzení levého oka. Odeslán na oční a ORL vyšetření. Na RTG kompletní nehomogenní zastření levého maxilárního sinu a usurace kosti mediální stěny sinu. Odeslán k CT vyšetření vedlejších nosních dutin, skeletu obličeje a mozku.

11. 7. 1997, tj. necelé 3 měsíce od posledního darování krve tento CT nález: „... agresivně se chovající měkkotkáňový tumor vycházející z levé maxilární dutiny s destrukcí okolního skeletu, infiltrující do levého nosního průduchu, nosohltanu, ethmoideů a levé orbity, kde zasahuje až k optickému nervu a působí lehkou protruzi bulbu. Mozková tkáň je bez chorobných změn“. Odeslán k hospitalizaci na ORL pracoviště vyššího typu. Při této první hospitalizaci FW 65/95, leukocytóza 19,1 giga/l. Bez generalizace tumoru při komplexním vyšetření. Operován včetně exenterace levé orbity. Histologický nález z materiálu dodaného z levého maxilárního sinu, z nosohltanu, nosního průduchu, ethmoideů a očnice: středně diferencovaný dlaždicobuněčný karcinom. V září téhož roku zvětšení mízních uzlin nad levým kývačem a preaurikulárně vpravo. Uzliny exstirpovány. Histologicky potvrzena infiltrace uzlin dlaždicobuněčným rohovějším karcinomem. Aktinoterapie. Několik sérií chemoterapie. Umírá 8. 10. 1998. V pitevním protokolu pod I uveden spinocelulární karcinom s osteolýzou a putridní exulcerací levé poloviny obličeje a tvrdého patra se širokou komunikací mezi dutinou ústní, nosní a levou orbitou. Bez nádorové generalizace. Pod II uvedena lobární pneumonie obou dolních plicních laloků. Histologický nález z tumoru nosu a orbity – málo diferencovaný rohovější spinocelulární karcinom.

Kazuistika 2

Nemocný narozený v roce 1975 uváděl v rodinné anamnéze rakovinu u babičky – nevěděl jakou. Rodiče a tři sourozenci byli zdraví.

Vyučen sklářem. Pracoval jako sklář. Nekuřák. Konzument 5 piv denně. V roce 1983 adenotomie. V roce 1988 dle dokumentace pásový opar pod pravou lopatkou. V dorostové dokumentaci konstatována obezita. Od roku 1992 po pádu na záda z valníku opakovaně léčen ortopedem. Na RTG páteře nález bez traumatických změn. Morbus Scheuermann. Poté každý rok 2–4× vyšetřován ortopedem. Do roku 2000 5× RTG páteře, vždy prakticky se stejným popisem, tj. Morbus Scheuermann. Ortopedy opakovaně vystřídal. Pro ortopedickou diagnózu nebyl odveden. V roce 1994 byl vyšetřen praktickým lékařem pro kolikovitě bolesti v nadbříšku. Ordinována spazmolytika. Odeslán na ultrazvukové vyšetření. Závěr tohoto vyšetření: fyziologický nález na žlučových cestách, pankreatu, játrech a ledvinách. V květnu 1998 artroskopická operace pravého kolena pro rupturu laterálního menisku. Předoperační vyšetření až na obezitu a erytrocytourií 5–19 erytrocytů/zorné pole bylo s fyziologickým nálezem. FW 9/14.

V dubnu 1998 léčen na kožní ambulanci pro erysipel. Lokalizace neuvedena. V roce 1999 navštívil praktického lékaře celkem 13× v souvislosti s bolestmi zad a drobnými úrazy, chirurga 5×, ortopeda 4×. RTG vyšetření hrudní

páteře tentokrát s následujícím popisem: „oploštění bederní páteře, snížená štěrbina L3,4, Schmorlův uzel na dolní krycí destičce Th 11. Spondylotické změny neprokazují, naznačená lehká deformace těla L3. Závěr: chondróza disku L3,4.“ V roce 2000 navštívil praktického lékaře 14×. Od 10. 7. do 24. 10. 2000 byl v pracovní neschopnosti pro bolesti zad. Opakovaně vyšetřen ortopedem. Od 8. 1. 2001 opět v pracovní neschopnosti pro bolesti zad. Střídá ortopedy. Sám se objednáva na neurologii. Pro bolesti na hrudi odeslán na EKG vyšetření, kde uzavřeno: F 55, sinusový rytmus, nekompletní blokáda pravého Tawarova raménka, bez ischemických změn. Dnem 5. 2. 2001 ukončuje praktický lékař pracovní neschopnost. Pacient nenastupuje do zaměstnání. Odchází na vyšetření k dalšímu ortopedovi. 9. 3. 2001 silné bolesti na hrudi a mezi lopatkami. Praktický lékař nasazuje pro bronchitický nález antibiotika. 10. 3. 2001 pacient sám odchází k hospitalizaci na interní oddělení. Vstupní vyšetření uzavřeno jako viróza. 11. 3. však byla zjištěna FW 138/160, hemoglobin v krvi 108 g/l, erytrocyty 3,33 tera/l, hematokrit 0,30/l, segmenty 0,80/1. Dne 11. 3. pacient z rodinných důvodů naléhá na ukončení hospitalizace. V propouštěcí zprávě je velmi naléhavě doporučena rehospitalizace co možná nejdříve. Dostavil se až 10. 4.

V mezidobí byl léčen dvěma ortopedy, praktickým lékařem, analgetika aplikována i na lékařské pohotovosti. Při druhé hospitalizaci provedeno komplexní vyšetření se zjištěním nádorové generalizace difúzně ve skeletu, játrech a nadklíčkové mízní uzlině vlevo. Ta exstirpována. Histologický nález: „... infiltrace uzliny metastázou nízcě diferencovaného solidně rostoucího karcinomu. Podle histologické struktury a imunostenotypu není vyloučen primární karcinom plic.“ Za této hospitalizace ani při hospitalizaci na onkologickém oddělení Thomayerovy fakultní nemocnice, kam byl nemocný přeložen, se primární lokalizaci karcinomu nepodařilo zjistit. Doporučena paliativní léčba. Umírá 14. 5. 2001, 5 měsíců od posledního – 13. darování krve, které se uskutečnilo 6. 12. 2000.

Anatomická diagnóza dle pitevního protokolu: I – Exulcerovaný adenokarcinom těla žaludku prorůstající na peritoneum. Generalizovaný. II – Metastázy karcinomu v mízních uzlinách gastrických, pankreatických, jaterních, mezenterických, pánevních, plicních oboustranně, tracheobronchiálních a tracheálních. Mnohočetné metastázy v játrech, slezině, perikardu. Karcinomatozní infiltrace ureterů oboustranně.

Histologické vyšetření: „Špatně diferencovaný solidně rostoucí pokročilý adenokarcinom prorůstající stěnou žaludku, všechna vyšetřená metastatická ložiska jsou tvořena špatně diferencovaným adenokarcinomem...“

Dárce krve se stal v září 1994. Praktický lékař neshledal kontraindikace. Krevní skupina 0, Rh pozitivní. Krev daroval pravidelně 2× ročně. V protokolu o odběrech krve není zmínka o chorobném nálezu.

DISKUZE

Z kazuistik je zřejmé, že oba nemocní darovali krev opakovaně v pokročilém stadiu maligního onemocnění, mladší dokonce při malignitě generalizované. Vznikají přinejmenším tyto otázky:

1. Proč darovali krev při již vyjádřených potížích? Ty byly u prvního nemocného pravděpodobně, u druhého jisté a těžké.
2. Jak odběry 450 ml plné krve modifikovaly průběh onemocnění?
3. Jaké důsledky mohla mít transfuze krve nebo buněčných krevních derivátů od těchto dárců pro příjemce?
4. Jak mohlo dojít k tomu, že nemocní s tak pokročilou malignitou mohli být aktivními dárci krve?

Ze zkušenosti vím, že v našem prostředí většina dárců pocituje bezplatné dárcovství jako projev altruismu. Při kontaktu s většinou dárců krve, které osobně znám – je jich za léta více než 300 – se mi spontánně vybavoval Komenského výrok: „Prospívati jiným je vlastností povah vznešených ...“ Při listování kartotékou bývalých dárců krve je nápadné, že ti dárci, kteří sami přerušují dárcovskou kariéru, činí tak po „kulatém“ počtu odběrů – 5, 10, ... , 50, ... Stanovují si tedy určitý cíl. Té mety možná chtěl dosáhnout první nemocný. Dárci krve chovají vysokou důvěru v hodnotu vyšetření na transfuzním oddělení. Často se mi při preventivních prohlídkách stalo, že vyšetřovaný uvedl: „Nemusíte mě vyšetřovat. Byl jsem na odběru. Vše je v pořádku. Krev mi vzali.“ Je možné, že se oba nemocní ujišťovali: „Pokud by se jednalo o něco vážného, neodebírali by mi krev.“

Všeobecně se darování krve při odběrech prováděných lege artis pokládá za bezpečné. Měli bychom však očekávat opak. Nelze předpokládat, že se náhlá ztráta 300–450 ml krve jednorázově i kumulativně neprojeví závažným způsobem v homeostáze organismu a v jeho imunitním systému. Dvanácti odběry plné krve donutíme organismus dárce obnovit celý orgán – periferní krev, a to vedle obměny fyziologické. Často donutíme organismus obnovit tento orgán 5–10 i vícekrát za život a očekáváme, že to bude bez následků. Zkušenost kupodivu ukazuje, že organismus mnoha dárců – možná většiny – se s touto zátěží skutečně vyrovná bez vzniku onemocnění. Nevíme však, zda je tomu tak u každého dárce, či dokonce u dárce již nemocného.

Bezpečnosti dárců se věnuje pozornost jen bezprostředně po odběru nebo několik týdnů, nejvýše měsíců při zavádění nových technik nebo metodik odběru. V delším časovém úseku jsou sledováni jen výjimečně (1). Po ukončení nebo přerušování dárcovství nikdo zdravotní stav dárce nesleduje. Přitom každá ze známých i předpokládaných poodběrových změn se může nepříznivě projevit na zdravotním stavu dárce. Běžnými poodběrovými změnami jsou pokles krevního tlaku, snížení množství hemoglobinu, pokles počtu neutrofilů a lymfocytů, vzestup množství erytropoetinu, hemodiluce, pokles koncentrace plazmatických bílkovin, plazmatického vápníku a hořčíku (2, 3).

Je možné, že vysoká koncentrace erytropoetinu zabránila vzniku anémie u nemocného narozeného v roce 1975 dříve než v terminálním stadiu, a tím maskovala krvácení.

Nevíme, jak se mění hemokoagulace po odběru s časem. Nelze vyloučit, že po přechodném poklesu koagulačních faktorů v důsledku ztráty i hemodiluce dojde k jejich relativnímu vzestupu i s možností hyperkoagulačního stavu. Může dojít k „obalení“ nádorových buněk fibrinovým povlakem, a tím ke snazšímu úniku z působení imuno-kompetentních lymfocytů. Tento mechanismus v obecně

podobě uvádí např. Holubec (4). Navíc bezprostředně po odběru krve dochází ke snížení počtu lymfocytů v periferní krvi (3).

V literatuře nebyla nalezena žádná práce, která by se zabývala zdravotním stavem dárců po ukončení dárcovství. V této souvislosti je velmi mnoho nezodpovězených otázek.

Rejthar a Vojtěšek uvádějí, že většina buněk lidských i zvířecích nádorů je charakterizovaná snížením sumárního množství přirozených antigenů všech typů (5). Jak by se chovaly takové buňky transfundované příjemci? Působily by vždy antigenně? Byly by schopné zachytit se ve tkáni příjemce? Pokud by tuto schopnost měly, malignita by se manifestovala za tak dlouhou dobu, že bez cílené pozornosti by souvislost s transfuzí unikla. Na takové nebezpečí upozorňuje v souvislosti s pozdními infekčními komplikacemi transfuze příručka Světové zdravotnické organizace a přináší návody jak snižovat počet prováděných transfuzí i jak minimalizovat rizika všech známých potransfuzních komplikací (6). Obzvláště ohrožení mohou být imunosuprimovaní nemocní.

Dokazují uvedené kazuistiky selhání jednotlivých lékařů, selhání systému, nebo nebylo možné souběhu darování krve s rozvojem malignity do pokročilého stadia zabránit proto, že nejsou k dispozici vhodné ukazatele malignity nebo alespoň signalizující závažnou patologii? Tato práce se nezaměřuje na rozbor postupu jednotlivých lékařů, i když samozřejmě vzniká velmi naléhavá otázka, proč u nemocného s tak intenzivními bolestmi zad neindikovali zúčastnění lékaři širší laboratorní a zobrazovací vyšetření, přinejmenším alespoň scintigrafii skeletu. Velmi varovné je i zjištění, jak dalece jsme schopni potíže nemocného bagatelizovat a trvat na jedné vyslovené diagnóze.

Skutečnost, že až 26 % dárců krve nemocných malignitou daruje krev v klinickém stadiu onemocnění, svědčí pro selhání systému.

Je povinností odborných a řídicích institucí co nejdříve upravit systém tak, aby se maximalizovala bezpečnost dárců i příjemců krve. Je zřejmé, že se to neobejde bez výrazného rozšíření a prohloubení vstupního, předodběrového i následného vyšetření dárců, bez opětovného zapojení praktických lékařů do posuzování zdravotního stavu dárce před každým odběrem tak, jak tomu bylo v minulosti, bez důkladnější informovanosti dárců i příjemců krve a bez sledování zdravotního stavu dárců i po ukončení dárcovství. To vše s vědomím, že okruh onemocnění, která prozatím mohou unikat předodběrovému vyšetření, a přitom mohou být darováním krve nepříznivě ovlivněna, je širší než jen malignity. Kolik je například mezi dárci krve mužů kuřáků starších 40 let s něhou ischemickou chorobou srdeční?

LITERATURA

1. **Merk, K., Mattsson, B., Mattsson, A. et al.:** The Incidence of cancer among blood donors. *Int. J. Epidemiol.*, 1990, 19, s. 505–509.
2. **Fogh-Andersen, N., Altura, B. M., Altura, B. T., Siggard-Andersen, O.:** Changes in plasma ionised calcium and

- magnesium in blood donors after donation 450 ml blood. Effects of hemodilution and Donnan equilibrium. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 1996, 224, s. 245–250.
3. **Furuta, M., Shimizu, T., Mizuno, S. et al.:** Clinical evaluation of repeat apheresis donors in Japan. *Vox Sang.*, 1999, 77, s. 17–23.
 4. **Holubec, L. sn. et al.:** Kolorektální karcinom. 1. vyd., Praha, Grada Publishing, 2004.
 5. **Rejthar, A., Vojtěšek, B.:** Obecná patologie nádorového růstu. Praha, Grada Publishing, 2002, vyd. 1., s. 42 a s. 95.
 6. **Klinické použití krve.** Příručka vydaná světovou zdravotnickou organizací v roce 2001, Praha, Grada Publishing, 2002.

KNIHY

Kořenek, J.: LÉKAŘSKÁ ETIKA

Praha, Triton, 2007, 234 s. ISBN 80-7254-538-8.

Nejsou to otázky lékařské etiky, co je dnes nejčastěji diskutovaným tématem v rozhovorech lékařů. Tím jsou beze sporu otázky právní stránky práce lékařů. A přece jsou to otázky etiky, které stojí v pozadí velkého množství právních problémů, jimiž si lékaři lámou hlavu.

Do této problematiky práva a etiky přichází v současné době již druhé vydání knihy, která se snaží ujasnit mnohé z toho, co leží v samém jádru existence lékařského povolání. Jde o knihu lékaře, který je cele v praktické lékařské praxi na východomoravském pomezí a při tom zároveň (nad svůj úvazek praktického lékaře) přednáší lékařskou etiku na olomoucké univerzitě.

Kniha, která právě vychází ve druhém vydání (první vyšlo v roce 2004) o rozsahu 234 stran je rozdělena do dvou částí. Prvních 145 stran je vlastní text autorova pojednání o průřezných otázkách lékařské etiky. Druhá část (s. 186–234) je přehledem celkem 11 nejdůležitějších dokumentů, které byly vydány průřeznými organizacemi a mají bezprostřední vztah k lékařské etice. Kdyby pro nic jiného, tak přece již právě pro tuto část knihy, dávající přehled o tom, co je „právně“ důležité, stojí za to mít tuto knihu na dosah pravé ruky.

V první části recenzované knihy autor seznamuje lékaře se základy etiky, která je předpokladem lékařského etického přístupu. Po té soustavně probírá jednotlivé otázky speciálně lékařské etiky (zdroje, základní principy, otázky odpovědnosti, rozhodování v eticky složitých situacích,

otázky etické výzvy a svobody). Protože se etika v mnoha ohledech týká osobního styku lékaře s pacientem, je zde v jedné kapitole pojednáno souhrnně o etice sociální komunikace. Podobně je speciální kapitola věnována etice procesu umírání a klinického výzkumu, ba i osobnosti lékaře. Následuje stručný přehled etických problémů v 11 speciálních lékařských oborech (od gynekologie a pediatrie až po transplantaci medicínu a geriatrii).

Druhý důvod, proč se recenzent domnívá, že je možno tuto knihu s dobrým svědomím doporučit k „odpočinkovému“ a meditačnímu čtení, je kapitola 8. Ta se týká „ošemetného“ a vzdor tomu mimořádně závažného etického problému – lékařského étosu. Pravdou je, že slovo „étos“ se do určité míry vytratilo z biologické a technikou ovládané medicíny. Vzdor tomu to, čeho se étos týká, patří k samému jádru existence lékaře. Oč jde? To se autor snaží vysvětlit hned na začátku. Uvádí snad 10 různých pojetí předních českých, ba československých autorů z nedávné minulosti, kteří této otázce věnovali pozornost. Uvedme zde jako příklad Brázdův pokus o ujasnění tohoto pojmu: „Étos označuje určitý integrovaný soubor (celek) mravních hodnot, norem, ideálů působících jako silný hnací motiv chování a jednání jedince či sociální skupiny“ (s. 141 – zde je myšleno na jednotlivého lékaře i na lékaře jako druh povolání). Neméně hluboké je uváděné pojetí étosu Dorotkovou: „Étos je zvláštním projevem mravní angažovanosti, vnitřní zaujatosti, uvědomělého snažení jednotlivců, sociálních skupin a přiblížení se nějaké skutečnosti, která přesahuje každodenní horizont a slibuje být pozitivní hodnotou, jakýmsi mravně dokonalým řádem, který by souzněl s lidskými ideály“ (s. 142).

Pustí-li se autor do otázek étosu lékařského povolání, nemůže se vyhnout problematice ctnosti. I zde jde o slovo dnes již často „zasunuté“ do minulosti. A přece vzdor tomu se ctností rozumí něco, co patří k samému jádru charakteru člověka (jeho osobnosti). Ctností se již v antické filozofii rozuměla příznačná charakteristika (hlavní znak) nejen dospělého, ale „osobnostně zralého“ člověka. Původně se zde jednalo o jeho zdatnost tváří v tvář přemnohým překážkám na cestě života, o jeho odvahu a statečnost. Sokol hovoří o ctnosti moderně jako o „pozitivní deviaci“, tj. odchýlení projevového jednání jako něčeho, co se odchyluje od etického normálu směrem k eticky hodnotnější a kladnější formě jednání. A kde by se to mělo projevovat výrazněji nežli právě v jednání lékaře. Co jiného tvoří sám základ prestiže, která se vztahuje k lékařskému povolání? Proto autor konstatuje: „Lékaři svou kvalitní péčí o nemocné vytvářejí společenskou prestiž, která odpovídá vysoké úctě u ostatních občanů! (s. 165). K tomu je třeba jak vědy a techniky, tak umění. A je to právě etika, která lékaře vede k tomu, aby tomu tak bylo. Není divu, že autor své pojednání uzavírá větou: „Koncepce lékařských stavovských ctností není tedy výsledkem jenom morálky úmyslu, ale také obrazem etického odpovědnosti.“ (s. 174).

Pravdou je, že v naší společnosti „spíše nežli kult povinností vládnou subjektivní práva. Občané naší společnosti však chtějí harmonická a spravedlivá pravidla pro odpovědné – řešení životních situací.“ (s. 173).

Obohacení lékařské techniky zažitým lékařským étosem naznačuje cestu k dorozumění.

J. Křivohlavý

SPECIÁLNÍ SDĚLENÍ

Jaký je výskyt zhoubných nádorů mezi bývalými dárci krve?

Kuntscherová J.

Všeobecné lékařství, Kamenice nad Lipou

SOUHRN

Sledován byl výskyt maligních nádorů v souboru 267 bývalých dárců krve, kteří darovali krev v průběhu života 20 a vícekrát (mnohonásobní dárci), a porovnán se souborem 265 bývalých dárců, kteří darovali krev 10 a méněkrát. Soubory jsou srovnatelné věkem, dobou uplynulou od prvního odběru a zastoupením krevních skupin v systému A, B, 0. Ze souboru mnohonásobných dárců je 31 osob, tj. 11,6 % v onkologickém registru pro 36 malignit. Ze souboru s nižším počtem darování krve v anamnéze je v onkologickém registru 14 osob, tj. 5,3 % pro 15 zhoubných nádorů. Rozdíl ve výskytu malignit je mezi těmito soubory vysoce statisticky významný. V souboru mnohonásobných dárců je nižší zastoupení žen. Rozdíl ve výskytu malignit zůstává statisticky významný pro soubory mužů. V souborech žen je rozdíl pod hranicí statistické významnosti. Pravděpodobně se uplatňuje chyba malých čísel. Výsledky svědčí pro možnost, že se mnohonásobné darování krve uplatňuje v procesu kancerogeneze.

Klíčová slova: dárcovství krve, maligní nádor.

SUMMARY

Kuntscherová J.: The Occurrence of Malignancies in Former Blood Donors

Occurrence of malignancies in the group of 267 former blood donors who donated blood 20 times and more (multiple donors) were compared with those who donated blood 10 times or less. Cohorts were comparable in age, period from the first donation and ratio of blood groups in A, B, 0 system. In the group of multiple donors, 31 (11.6%) persons were listed in the oncological register for 36 malignancies. Among the less frequent donors only 14 persons (5.3%) were listed with 15 malignancies. The difference in malignancy incidence between both groups is highly significant. The difference is significant for the cohorts of men, being not significant for women; probably because of small number of cases. Our results indicate the possibility of carcinogenic effect of the blood donation.

Key words: blood donation, malignancy.

Po.

Čas. Lék. čes., 2008, 147, pp. 117–119.

Dárcovství krve se při dodržení podmínek lege artis pokládá za bezpečné jak z hlediska krátkodobého, tak prognostického. S ohledem na stárnutí populace navrhuje dokonce Janetzko se spolupracovníky zvýšení věkové hranice dárců krve nad 65 let a prokazuje bezpečnost jednorázového odběru (1). Smith prokazuje dobrou toleranci odběru dvojnásobného objemu erytrocytů, než se odebírá běžně. Poodběrové změny hodnotí bezprostředně a za 2, 7 a 14 dní (2). Jiní autoři poukazují vedle očekávaných poodběrových změn i na významný pokles koncentrace iontů a bílkovin v krevní plazmě okamžitě po odběru krve i na pokles počtu neutrofilů, lymfocytů a hladiny sérového ferritinu po jednorázové i opakované afeřeze (3, 4).

Somatická a laboratorní vyšetření rutinně prováděná při každém darování krve nejsou zaměřená pouze na bezpečnost příjemce, ale také dárci a nepochybně přispívají ke včasnému záchytu mnoha onemocnění mezi dárci krve. Malá

pozornost se však věnuje možnému kumulativnímu působení známých i předpokládaných poodběrových změn a nesleduje se osud dárců po ukončení aktivní dárcovské kariéry.

Ve své praxi jsem opakovaně pečovala o nemocné středního věku se zhoubným nádorem a mnohonásobným dárcovstvím krve v anamnéze. Výskyt této kombinace se mi zdál nepřiměřeně častý. Touto prací se snažím hledat odpověď na otázku, zda se mohlo jednat o příčinnou souvislost.

SOUBOR DÁRCŮ A POUŽITÉ METODY

Z dostupné kartotéky bývalých dárců krve na transfuzním oddělení okresní nemocnice byli vyhledáni ti dárci krve, kteří byli vyřazeni z registru aktivních dárců v roce 2002 a v první polovině roku 2003 proto, že se v posledních letech na pozvání nedostavili, nebo se z dárcovství omluvili, všechny osoby, které

darovaly krev 20 a vícekrát (mnohonásobní dárce) a mají trvalé bydliště v okrese. Vznikl soubor 267 bývalých mnohonásobných dárců. Do kontrolního souboru byli zařazeni všichni bývalí dárce, kteří darovali krev 10 a méněkrát a věkem odpovídali věkovému rozmezí dárců mnohonásobných. Vznikl soubor 265 osob. Mezi mnohonásobnými dárce je i 44 dárců s kombinovaným dárcovstvím plné krve a plazmy. Počet darování byl počítán podle skutečných odběrů a nikoliv tak, jak se počítá pro motivační účely (Janského plaketa) – totiž jedna plazmaferéza za 2 odběry. Údaje v kartotéce transfuzního oddělení nedovolovaly posoudit, z jakého důvodu osoby dárcovství přerušily.

Oba soubory byly ke konci roku 2005 porovnány s okresním registrem žijících i zemřelých onkologicky nemocných.

Statistické hodnocení bylo provedeno vždy dvěma testy shodnosti dvou procentních hodnot – testem dle Pearsonova χ^2 rozdělení a výpočtem kritických hodnot normálního rozdělení.

VÝSLEDKY

Průměrný věk v souboru mnohonásobných dárců byl 54,8 (směrodatná odchylka S. P. 6,7) let. Průměrný věk u mužů v této skupině byl 54,5 (S. P. 6,7) let a žen 55,9 (S. P. 6,3) let. V souboru bylo 19 % žen. Zastoupení krevních skupin: A 36,3 %, B 20,7 %, AB 9,4 %, O 33,6 %. Průměrný počet odběrů: 27. Průměrná doba od prvního odběru: 29 let.

Ke konci roku 2005 onemocnělo 31 osob, tj. 11,6 % souboru, zhoubným nádorem. U třech nemocných se jednalo o duplicitu a u jednoho o triplicitu nádoru. V souboru se tedy diagnostikovalo 36 zhoubných nádorů. Jednalo se 11× o nádor gastrointestinálního traktu (GIT), 7× dýchacích cest, 3× krvevorných orgánů, 5× kůže, 1× zhoubný melanom, 2× ledvin, 2× prostaty, 1× endometria, 2× prsu, 1× mozku a 1× se původ generalizované malignity nepodařilo objasnit.

Tři nemocní mají v anamnéze kombinovaný odběr plné krve a dárcovství plazmy.

Průměrný věk nemocných v době stanovení diagnózy byl 53,4 (S. P. 5,4) let. Nemocní mají v anamnéze průměrně 28 darování krve. U 11 z 31 nemocných se diagnóza malignity stanovila do 1 roku od posledního odběru krve. U zbylých nemocných byla průměrná doba od posledního odběru do diagnostikování malignity 6 let. Průměrná doba od prvního odběru do stanovení diagnózy malignity byla 25,1 roku.

Průměrný věk dárců v kontrolní skupině byl 54,7 (S. P. 5,3) let, mužů 54,4 (S. P. 5,3) let a žen 57,5 (S. P. 5,4) let. Zastoupení žen bylo 32%. Zastoupení krevních skupin: A 44,1 %, B 16,4 %, AB 7,4 %, O 32,1 %. Průměrná doba uplynulá od prvního odběru: 25 let. Průměrný počet darování: 6×.

Do konce roku 2005 onemocnělo 14 osob, tj. 5,3 %, zhoubným nádorem. U jedné nemocné se jednalo o nádorovou duplicitu. V souboru se tedy vyskytlo 15 malignit (3× GIT, 2× dýchacích cest, 2× krvevorných orgánů, 2× ledvin, 1× prostaty, 1× vaječníku, 1× těla děložního, 1× prsu a 2× kůže). U nemocné s nádorovou duplicitou byl karcinom prsu diagnostikován do 1 roku od posledního odběru krve. U ostatních je průměrná doba od posledního odběru do stanovení diagnózy 7,5 roku. Průměrná doba od prvního odběru do diagnostikování malignity je 16,5 roku. Průměrný věk nemocných v době stanovení diagnózy byl 52,6 (S. P. 5,6) let. Nemocní mají v anamnéze průměrně 7 darování krve.

Srovnání výskytu zhoubných nádorů v jednotlivých souborech ukazuje pro celé soubory tabulka 1.

Rozdíl ve výskytu zhoubných nádorů je při porovnání celých souborů vysoce statisticky významný. Při porovnání souborů mužů je rovněž statisticky významný (tab. 2). Ve velmi malých souborech žen je rozdíl ve výskytu malignit statisticky nevýznamný (tab. 3).

Tab. 1. Srovnání výskytu zhoubných nádorů v jednotlivých souborech

Soubor dárců s počtem odběrů v anamnéze	počet bez malignity	počet s malignitou	%	celkem	statistická významnost P
20 a více	236	31	11,6	267	< 0,01
10 a méně	251	14	5,3	265	< 0,01

Tab. 2. Srovnání výskytu zhoubných nádorů pro soubory mužů

Soubor dárců s počtem odběrů v anamnéze	počet bez malignity	počet s malignitou	%	celkem	statistická významnost P
20 a více	193	23	10,6	216	< 0,05
10 a méně	171	8	4,5	179	< 0,05

Tab. 3. Srovnání výskytu zhoubných nádorů pro soubory žen

Soubor dárců s počtem odběrů v anamnéze	počet bez malignity	počet s malignitou	%	celkem	statistická významnost P
20 a více	43	8	15,6	51	> 0,05
10 a méně	80	6	7,0	86	> 0,05

DISKUZE

Všechny známé poodběrové změny, tj. např. pokles množství hemoglobinu, pokles počtu neutrofilů a lymfocytů, pokles koncentrace ferritinu a jiných plazmatických bílkovin, změny koncentrace kalcia a magnézia, vzestup erythropoetinu a pokles krevního tlaku se mohou nepříznivě projevit na zdravotním stavu dárce bezprostředně i při kumulativním působení. Současné poznatky nedovolují posoudit, zda vůbec, a pokud ano, v jakém rozsahu, se odráží jednorázové a mnohonásobné darování krve v imunitním stavu organismu. Můžeme však předpokládat, že odběr krve nebo plazmy v obvyklém množství působí přinejmenším jako každý jiný stresor. Pravděpodobnější je však působení specifické, tj. změny koncentrace či množství některých z mnoha faktorů humorální a buněčné imunity typické pro darování krve. Je možné, že v intervalu poklesu lymfocytů v periferní krvi je vyšší pravděpodobnost úniku nádorových buněk z imunitního dozoru. Tento únik je předpokladem vzniku nádoru (5). Vedle toho je pravděpodobná stimulace mnoha buněčných systémů – ne pouze červené kostní dřeně – po každém odběru i kumulativně. Při vyšší proliferaci je i vyšší pravděpodobnost mutačních a genetických změn buněk a iniciace malignity (6). Dárcům se v souvislosti s odběrem věnuje zvýšená pozornost jen při zavádění nové techniky nebo metodiky odběru (2, 4). Po ukončení dárcovství se zdravotní stav bývalých dárců krve vůbec nesleduje. Aktivní dárce dlouhodobě sledovali Merk et al. (7) po pozorování disproporcionálně vysokého počtu pacientů s hematologickými malignitami a dárcovstvím krve v anamnéze na hematologické jednotce ve Stockholmu. Souvislost dárcovství krve a maligního bujení se však prokázat nepodařilo. Všechny typy leukémií se sice mezi aktivními dárce krve objevovaly častěji, rozdíl však ve srovnání s běžnou populací nebyl statisticky významný. Incidence polycythemia vera byla statisticky významně vyšší mezi dárce krve. Autoři to vysvětlují úplnějším záchytem tohoto onemocnění u dárců než v běžné populaci. Sami autoři upozorňují na nedostatečnou průkaznost srovnání vysoce výběrového souboru osob s populací nevýběrovou i na to, že jimi sledovaný interval 10–15 let od prvního odběru je pro průkaz možné souvislosti s malignitou krátký. Soubory v této práci jsou v tomto ohledu lépe srovnatelné, i když by bylo vhodnější srovnání souboru mnohonásobných dárců se souborem osob, které krev nikdy nedarovaly, jsou však ve stejném rozsahu vyšetřované a vybírané jako dárce krve. Srovnávání s nevýběrovými soubory mohou k objasnění souvislosti mezi dárcovstvím a rozvojem malignity přispět jen nepatrně.

V citované práci švédských autorů je v intervalu desetiletého sledování patrná tendence vzestupu poměru malignit mezi dárce k incidenci očekávané podle výskytu v běžné populaci. Tato vzestupná tendence je nápadná zejména u nádorů prsu, štítné žlázy a hematologických malignit. Navíc je v Merkově studii dobře dokumentována disociace mezi relativním zastoupením mnohonásobných dárců krve na počtu dárců a na výskytu malignit. Zatímco se dárce se 41–90 odběry v anamnéze podílejí na počtu dárců 21 %, na počtu nemocných malignitou se podílejí 29 %. Tuto disocia-

ci autoři nekomentují. Vyšší průměrný věk skupiny mnohonásobných dárců není v práci doložený. Rozpor mezi závěry Merkovy a této práce vznikl pravděpodobně v důsledku rozdílných souborů – aktivní dárce byli srovnáni s běžnou populací, bývalí dárce porovnávání rovněž s bývalými dárce s nižším počtem odběrů v anamnéze. Navíc doba sledování od prvního odběru je v této práci téměř dvojnásobná, než je tomu v práci švédských autorů. Z této práce vyplývá, že mnohonásobné darování krve se může uplatnit v procesu kancerogeneze.

Představitelé transfuzního lékařství (osobní sdělení) se domnívají, že mnohonásobní dárce krve mají vyšší motivaci pokračovat v darování než ti, kteří v průběhu mnoha let darují krev pouze občas. Nelze vyloučit, že zjištěné statisticky významné rozdíly ve výskytu malignit mezi mnohonásobnými dárce krve a dárce s nízkým počtem darování v anamnéze jsou způsobené tím, že mnohonásobní dárce ukončují dárcovství až při závažných zdravotních potížích, kdežto ostatní dárce tak činí často i z důvodů, které nesouvisí se zdravotním stavem. I když toto vysvětlení připustíme, je žádoucí ověřit možnou souvislost mezi dárcovstvím krve a kancerogenezi na rozsáhlých souborech bývalých dárců krve.

Skutečnost, že 12 ze 45 nemocných malignitou, tj. 26,7 %, darovalo krev v době kratší než 1 rok před stanovením diagnózy, svědčí pro nízkou senzitivitu vyšetření prováděných v souvislosti s odběry pro záchyt malignit.

Z uvedených konstatování vyplývá velmi mnoho závažných teoretických a zejména praktických konsekvencí.

LITERATURA

1. **Janetzko, K., Bocher, R., Klotz, K. P. et al.:** Blood donation after reaching 65 years of age. *Beitr. Infusionsther. Transfusionsmed.*, 1996, 33, s. 76–80.
2. **Smith, K. J., James, D. S., Hunt, W. C. et al.:** A randomized, double-blind comparison of donor tolerance of 400 mL, 200 mL and sham red cell donation. *Transfusion.*, 1996, 36, s. 674–680.
3. **Fogh-Andersen, N., Altura, B. M., Altura, B. T., Siggaard-Andersen, O.:** Changes in plasma ionized calcium and magnesium in blood donors after donation 450 mL blood. Effects of hemodilution and Donnan equilibrium. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1996, 224 (Suppl.), s. 245–250.
4. **Furuta, M., Shimizu, T., Mizuno, S. et al.:** Clinical evaluation of repeat apheresis in Japan. *Vox Sang.*, 1999, 77, s. 17–23.
5. **Hatina, J.:** Imunologie nádorů – současný stav a poznatky z 1. mezinárodní konference základní a klinické imunogenetiky. Část 1.– Interakce nádoru a imunitního systému. *Klin. onkologie*, 2005, 4, s. 119–125.
6. **Rejthar, A., Vojtěšek, B.:** *Obecná patologie nádorového růstu.* Praha, Grada Publishing, 2002, s. 208.
7. **Merk, K., Mattson, B., Matlson, A. et al.:** The incidence of cancer among blood donors. *Int. J. Epidemiol.* 1990, 19, s. 505–509.

Za zájem o tuto práci děkuji prim. MUDr. P. Kesslerovi, prim. MUDr. J. Kořínkovi, doc. MUDr. J. Kočové a zdravotní sestře I. Binové.

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny v Brně slaví 60. výročí svého vzniku

Souček M., Svačina P.
II. interní klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně

Největší klinika FN U sv. Anny v Brně, jedna z největších interních klinik v České republice, si připomíná 60. výročí svého vzniku. „V době, kdy se vnitřní lékařství dále dělí na jednotlivé obory, usilujeme o udržení struktury II. interní kliniky v celé šíři vnitřního lékařství, zejména pro potřebu pregraduální i postgraduální výuky. Jednotlivým prvkem zvláště pro ambulantní část se stává metabolický syndrom, tedy současný výskyt obezity, cukrovky, vyšší hladiny cholesterolu a vysokého krevního tlaku, který výrazně urychluje průběh aterosklerózy a může mít závažné důsledky v podobě infarktu či mozkové mrtvice. Pro jeho úspěšné řešení jsou na klinice všechny předpoklady. Klinika se věnuje diagnostice a léčbě v oborech nefrologie, kardiologie, diabetologie, endokrinologie, obezitologie, revmatologie a hypertenze,“ přiblížil činnost II. interní kliniky její přednost, doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., na slavnostním shromáždění k 60. výročí založení kliniky, které proběhlo 22. listopadu 2007.

Klinika poskytuje kromě základní lékařské péče pro pacienty s interním onemocněním v rámci spádové oblasti především specializovanou péči pro pacienty z celé jižní Moravy. Nejčastěji jsou hospitalizováni pacienti s onemocněním srdce, mozku, plic, cév dolních končetin, dále s onemocněním ledvin, kloubů, poruchami žláz s vnitřní sekrecí. Věnuje se nejtěžším případům obezity, hypertenze a cukrovky. Zabývá se rovněž onkologickými onemocněními. Pro nejzávažnější případy selhávání jater či ledvin má klinika k dispozici metabolickou jednotku intenzivní péče, která poskytuje péči i pacientům s akutními intoxikacemi. Připomeňme případ mladého houbaře s těžkou otravou muchomůrkou zelenou, kterého zde loni lékaři zachránili. Klinika úzce spolupracuje s Centrem kardiiovaskulární a transplantací chirurgie, připravuje pacienty k transplantaci jater a ledvin, zajišťuje o ně další péči po transplantaci. Takto vysoce specializovaná péče by byla nemyslitelná bez vlastní výzkumné a vědecké práce. Lékaři řeší výzkumné grantové projekty, zveřejňují výsledky své práce v našich i zahraničních odborných publikacích. Klinika je výukovým pracovištěm Lékařské fakulty MU, akreditovaným pracovištěm pro postgraduální vzdělávání lékařů.

V 60. roce své existence jsou pracoviště kliniky až na jedno soustředěna v rekonstruovaných i nově přistavených prostorách. Tento komfort však klinika využívá prvním rokem,



Obr. 1. II. interní klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně

několik předešlých let se neslo ve znamení přemístování pracovišť se záměrem této koncentrace. V ambulancích kliniky bylo v loňském roce provedeno 81 294 vyšetření a ošetření pacientů, hospitalizováno bylo na klinice 2789 nemocných.

Co všechno předcházelo současné podobě kliniky během těch 60 let?

Z bohaté historie kliniky vyberme jen nejpodstatnější fakta.

Interní obory byly v nemocnici zastoupeny od počátku její existence, po vzniku lékařské fakulty v roce 1919 vznikla tedy přirozeně samostatná Klinika patologie a terapie vnitřních a nervových chorob, jejímž přednostou se stal prof. Rudolf Vanýsek, první český primář v nemocnici. Z této kliniky, jejíž široké spektrum oborů, kterými se zabývala, si začalo vyžadovat větší diferenciaci, se postupně vyčleňovaly jednotlivé obory do samostatných pracovišť. Tak vznikla v roce 1947 i II. interní klinika. Její mateřská klinika se zaměřila primárně na kardiologii, II. interní klinika zejména na gastroenterologii. Prvním přednostou se stal profesor prof. Jiří Polčák, který ji pak vedl celých 24 let. Souběžně se však rozvíjela i specializace na výzkum onemocnění koronárních cév a související aterosklerózu. Na klinice probíhal rovněž kardiiovaskulární výzkum. V roce 1957 byla zřízena Laboratoř patofyziologického krevního oběhu, která měla značný význam pro celostátní výzkum hypertenze, diagnostiku ischemické choroby srdeční, infarktu a dalších srdečních onemocnění.

S nástupem nového přednosty prof. Františka Hendricha přibyla další specializace – nefrologie. Od roku 1969 pracovalo na II. interní klinice oddělení pro hemodialýzu, první hemodialyzační středisko v Jihomoravském kraji bylo otevřeno v roce 1974. Se zaměřením na nefrologii souvisel podíl kliniky na transplantačním programu, klinika se stala centrem postgraduální výchovy lékařů a sester v oborech nefrologie a transplantace orgánů, kardiologie a praktického lékařství.

Rovněž další přednosta II. interní kliniky, profesor Lambert Klabusay, který nastoupil v roce 1980, přinesl nové odborné zaměření. Tentokrát to byl výzkum v oblasti revmatologie a poruch metabolismu. V té době se ustálila vědecko-výzkumná orientace pracoviště tak, jak ji známe dnes. Byla zřízena jednotka intenzivní metabolické péče – první na Moravě, diabetologické, endokrinologické a imunologické pracoviště a pracoviště klinické virologie, rozšířen počet dialyzačních lůžek, kterých byl v té době naprostý nedostatek. Prof. Klabusay se zasloužil o rozšíření transplantačního programu o transplantace jater. Ta první v Československu se

uskutečnila 2. února 1983 na II. chirurgické klinice FN U sv. Anny pod vedením prof. V. Kořistka.

Během roku 1989 přešla část pracovišť do nové budovy v Bohunicích a vznikly z nich tři samostatné interní kliniky (jmenujme alespoň nynější Interní hematologickou kliniku, kterou již od počátku vede prof. Jiří Vorlíček).

II. interní kliniku ve FN U sv. Anny převzal v roce 1990 prof. Ivo Dvořák. Ten je s nemocnicí spjat od počátků svého studia medicíny v roce 1948, na klinice ještě stále pracuje. Má zásluhu o rozvoj preventivní kardiologie, a o zavedení včasné rehabilitace po srdečním infarktu v době, kdy tato metoda byla považována za rizikovou. Výsledky jeho výzkumů jsou respektovány i v zahraničí.

Mezi lety 1996 a 2002 byl přednostou doc. Jiří Zicha, nyní II. interní kliniku vede doc. Miroslav Souček. Založil v roce 1990 poradnu pro pacienty s vysokým krevním tlakem, spoluzakládal Laboratoř pro výzkum krevního oběhu, jejíž výsledky vedly ke vzniku spolupráce s Mayo Clinic.

A jsme u konce, či opět na začátku – v současnosti, již je věnována první část článku.

Erratum

V Časopisu lékařů českých v čísle 12/2007, s. 945–949 byl otištěn článek autorů Svobodník A., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Májek O., Klimeš D.: Aktuální stav národního programu skríninku rakoviny prsu v České republice pod chybným názvem Akutní stav národního programu skríninku rakoviny prsu v České republice.

Došlo k záměně prvního slova názvu článku – „aktuální“ za „akutní“.

Redakce se autorům velice omlouvá.

(heg)

VYBRANÉ SOUBORY

Beeler, A., Zaccaria, L., Kawabata, T., Gerber, B. O., Pichler, W. J.

CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity*Allergy, 2007, 13 (Epub ahead of print).***Upregulace CD69 na T-buňkách jako *in vitro* marker opožděného typu lékové přecitlivělosti**

T-buňky hrají klíčovou roli v hypersenzitivních reakcích opožděného typu na léky. Tato reaktivita může být hodnocena proliferací T-buněk v odpovědi na léky pomocí testu transformace lymfocytů (LTT). Avšak LTT je pro běžnou praxi omezen. Proto by bylo žádoucí zavést alternativní metodu, která by byla jednodušší. Pomocí metody průtokové cytometrie byly analyzovány vzorky celkem 15 pacientů a 5 zdravých kontrol se zaměřením na upregulaci CD69 na T-buňkách. Anamnéza byla 4 měsíce až 12 let po akutní lékové hypersenzitivní reakci. U všech 15 LTT hypersenzitivních pacientů byl zjištěn vzestup exprese znaku CD69 na T-buňkách v časové návaznosti (48 hodin) na lékovou stimulaci výlučně s léky odpovědnými za lékové hypersenzitivní reakce. Stimulační index 2 jako cut-off umožnil rozlišit mezi areaktivními a reaktivními T-buňkami v LTT a upregulaci CD69. Upregulace CD69 se projevila u 0,5 až 3 % T-buněk. Tato reaktivní buněčná populace se skládala z menšiny na léky plně reaktivních T-buněk produkujících cytokiny a vyššího podílu ostatních nezúčastněných T-buněk aktivovaných IL-2 a možná jinými cytokiny. Upregulace CD69 byla pozorována po 2 dnech u všech pacientů s pozitivním nálezem v LTT. Výsledek LTT byl k dispozici po 6 dnech.

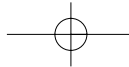
Resumé: Na základě těchto poznatků se test upregulace CD69, určený k identifikaci T-buněk v periferní krvi reagujících na léky hypersenzitivních pacientů, jeví jako velmi nadějný.

Dillman, J. R., Ellis, J. H., Cohan, R. H., Strouse, P. J., Jan, S. C.

Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults*AJR Am. J. Roentgenol., 2007, 189(6), s. 1533–1538.***Výskyt a tíže akutních pseudoalergických reakcí po i.v. podání kontrastní látky s obsahem gadolinia dětem a dospělým**

Účelem této studie bylo určit výskyt a tíži pseudoalergických reakcí po i.v. podání kontrastní látky obsahující gadolinium u dětí i dospělých. Výzkumníci RTG oddělení sestavili studijní materiál zahrnující dětské i dospělé pacienty, u kterých proběhla pseudoalergická reakce na kontrastní látku s obsahem gadolinia v období od ledna 2001 až do prosince 2006. Retrospektivně byly posuzovány specifické typy akutních pseudoalergických reakcí, jejich zvládnutí a závěry pro pacienty. Prověřením zdravotnické dokumentace v elektronické podobě byly získány relevantní informace o zdravotním stavu pacienta včetně údajů z období před reakcí na kontrastní materiál, premedikace před akutní reakcí na i.v. podanou kontrastní látku s obsahem gadolinia, předchozí alergické reakce na sloučeniny jiné než kontrastní látky a eventuální anamnézy astmatu. Během zkoumaného období bylo předmětem výzkumu celkem 78 353 jedinců (z toho 65 009 dospělých a 13 344 dětí), kterým byla podána kontrastní látka obsahující gadolinium. Akutní pseudoalergické reakce byly zaznamenány po 54 aplikacích zmíněných kontrastních látek (výskyt 0,07 %). Celkem bylo pozorováno 48 reakcí zahrnující dospělé pacienty (výskyt 0,07 %) a šest reakcí u dětí (výskyt 0,04 %). Lehkých akutních reakcí bylo 40 (74 %), středně těžkých 10 (19 %) a celkem čtyři byly v kategorii těžkých (7 %). V průběhu zkoumaného období se neobjevila žádná reakce spojená s úmrtím po podání kontrastní látky s gadoliniem. Celkem 26 (50 %) z 52 pacientů mělo jeden nebo více předpokládaných rizikových faktorů pro reakci na kontrastní materiál.

MUDr. Petr Čáp, PhD.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
150 30 Praha 5, Rentgenova 2
fax: +420 257 272 965, e-mail: petr.cap@homolka.cz



Resumé: Pseudoalergické reakce po i.v. podání kontrastní látky s obsahem gadolinia jsou u dětí i dospělých vzácné. Většina těchto reakcí je lehká. Avšak středně těžké i těžké reakce, které vyžadují neodkladné řešení, se objevují.

Fisher, M. M.

The preoperative detection of risk of anaphylaxis during anaesthesia

Anaesth. Intensive Care, 2007, 35(6), s. 899–902.

Předoperační detekce rizika anafylaxe v průběhu anestezie

V této studii bylo zkoumáno celkem 144 pacientů, u kterých byla zaznamenána alergická reakce v průběhu celkové anestezie. Autoři uvádějí, že jediná skupina „v riziku“, která by mohla být identifikována, byli pacienti s neočekávanou těžkou nežádoucí reakcí v průběhu předchozí anestezie. Celkem 22 ze 45 pacientů s takovou anamnézou mělo pozitivní kožní vpichové testy na anestetika. Z tohoto počtu bylo 21 testů pozitivních na léky působící neuromuskulární blokádu a 1 na opiáty. U 18 těchto pacientů byla v lékařské dokumentaci uvedena jako nežádoucí reakce anafylaxe. Naopak šetření mezi pacienty bez předchozí nežádoucí reakce se neukázalo jako významné.

Resumé: Tyto nálezy ukazují, že pacienti s anamnézou těžké nedagnostikované nežádoucí reakce v průběhu předchozí anestezie by měli být vyšetřováni pomocí sady předoperačních kožních testů před podobením se dalším elektivním chirurgickým výkonům.

Merk, H. F.

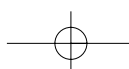
Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and cytokines

Toxicology, 2005, 209(2), s. 217–220

Diagnóza hypersenzitivity na léky: test transformace lymfocytů a cytokiny

Rozpoznání antigenu specificky senzibilizovanými T-lymfocyty je nezbytným předpokladem pro řadu alergických reakcí. Důkazem pro klíčovou roli T-lymfocytů v patofyziologii polékových alergií jsou pozitivní reakce v tzv. patch (náplastových) testech a test transformace lymfocytů (LTT). Proliferativní odpověď, která se může stanovit pomocí inkorporace 3H-tymidinu během DNA syntézy, může být vyjádřena jako stimulační index (SI), který je poměrem mezi buněčnou proliferací s antigenem a proliferací bez antigenu. Kromě toho lékově specifická aktivace periferních krevních mononukleárních buněk (PBMC) důsledně vyústila v expresi a sekreci IL-5. Senzitivita LTT pro detekci lékové senzibilizace by mohla být zlepšena až na 92 % měřením uvolněného IL-5. Výskyt exprese a sekrece ostatních cytokinů jako IFN-gama a IL-10 byl méně rovnoměrný a diagnostická senzitivita u jmenovaných cytokinů byla jen 36 % respektive 50 %.

Resumé: Slibnou technickou platformou pro nalezení lepších markerů, které by mohly být využity k odečtu u LTT a ostatních podobných analýz, a studium farmakologických interakcí mezi léky včetně cytokinů a imunitního systému, jsou mikroarrays.



35th Annual Meeting of European Society for Dermatological Research Tübingen, 22.–24. září 2006

Barták P.

V září roku 2006 proběhl 35. meeting ESDR, nejvědecktější z vědeckých meetingů evropských dermatologů, který se tentokrát konal v Kupferbau Aule ve staroslavném německém Tübingenu. Místní, 500 let stará prestižní univerzita pamatuje mnoho slavných jmen, jako je Johannes Kepler, Walther Kossel, Friedrich Hölderlin. Většina je zachována na uličních tabulkách nebo jako památná místa, např. Miesche-rova laboratoř, kde v poměrně primitivních podmínkách byla objevena DNA. V současnosti by se na ulici mohl objevit zdejší rodák a současný papež Ratzinger a s ním také veliké množství mladých studentů ze všech koutů světa. Pobyt v Tübingenu mimo vědu nabízel mnoho k vidění, např. místní hrad nad Neckarem nebo cisterciánský klášter v Bebenhausenu, kde se odbýval slavnostní gala večer.

Nynější prezident ESDR Lars E. French i hlavní organizátor tübingenského setkání Martin Röcken si dali záležet na organizační stránce kongresu i na vědecké náplni. Odborný program byl skvělý, naplňoval beze zbytku současný vědecký pokrok na úrovni molekulární biologie, čímž se jako vždy odlišoval od jiných celosvětových podniků, které jsou spíše obrovským „doškolovákem“ bez opravdu nových poznatků. Obojí je asi třeba, ale v ESDR se posluchač dotýká tepu současné a budoucí vědy.

Hlavních témat bylo hned několik. Především byl na programu melanoblastom a jeho velká malignita. Přítomnost vídeňské školy zaručila zbrusu nové informace o vakcinačních možnostech v terapii melanomu. Přitom se poněkud otřásla důležitost sentinelových uzlin. Byla však věnována pozornost funkci lymfatických uzlin obecně, zejména činnosti chemokinů při určení pracovní náplně aktivovaných T- a B-buněk. Jako vždy byly významné přednášky hostů. Imunologickým hostem byl Kurt Blaser, alergolog, či spíše „astmatolog“ z Davosu, který pomocí regulačních T-buněk u včelařů, každoročně atakovaných jejich včelími chovanci, vysvětlil své názory na rovnováhu tolerance a imunity jako

základu přežití živého organismu a poukázal také na možnost preventivní vakcinace. Každoroční přednáška k uctění Rudi Cormana, kterou tentokrát přednesl populární John Vorhees z Ann Arboru v Michiganu, zasypala posluchače novými informacemi o slunečním stárnutí. To podle Vorheese spočívá především na „napnutém“ nebo „relaxovaném“ fibroblastu. Je zajímavé, že když ten stav vidíte na elektronmikroskopických obrázcích, nejsou to pojmy nijak absurdní. Stejně fascinující byla i fotografie Johna Vorheese z přelomu 60. a 70. let minulého století, tedy z údobí Děti květin, na které byl ctihodný profesor Vorhees zastížen při přednášce s „máničkovým“ účesem. Přednášky běžely v několika souběžných sezeních, a proto není v lidských silách o všech referovat. A ani to není třeba, neboť souhrny jsou publikovány ve sborníku *J. Invest. Dermatol.*, tedy jsou snadno dosažitelné. Jako zajímavost lze vyzdvihnout přednášku nottinghamské skupiny, kde je vyvracena pověra o nebezpečí chlupatých miláčků v domovech atopiků, nebo hrozba narůstajícího počtu atopiků v celosvětovém měřítku. Obojí doloženo dost věrohodně. V terapii byly zdůrazněny makrolidy, dokonce v podobě samostatného sponzorovaného symposia. Na něm münsterský Luger skvěle zdůraznil zanedbanost úřednických autorit, které se zatím s úspěchem snaží omezit věkový limit tohoto jedinečného léku pro kojenecký věk – aniž se zmínil o výjimečném nadání českých autorit v tomto ohledu.

S lítostí je třeba podotknout, že na velice významné setkání dermatologické vědy bylo navštíveno početnými delegacemi Maďarů, Poláků, Ukrajinců, ale pouze 2, slovy dvěma Čechy – a to ještě jeden z nich byl internista. Však možná proto se nám ta dermatologická věda tak trochu vyhýbá.

prof. MUDr. Pavel Barták, CSc.

186 00 Praha 8, Jirsíkova 4

tel./fax: +420 224 818 700, e-mail: pbartak@volny.cz

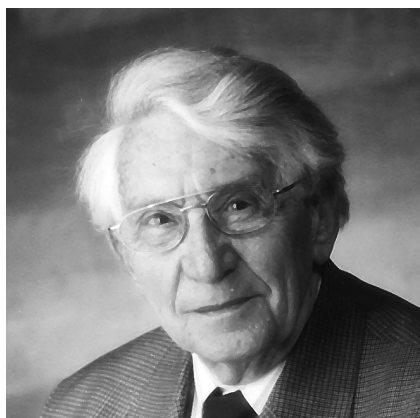
OSOBNÍ ZPRÁVY

MUDR. OTTO SOYKA –
90 LET

V plné duševní svěžesti se dožil MUDr. Otto Soyka spolu se svou chotí uprostřed širokého rodinného kruhu devadesátí let. Kolegové starší generace, kteří vystudovali po druhé světové válce v Praze, ho mají v paměti jako asistenta III. interní kliniky, moravští pamětníci si připomenou jeho primariát ve Zlíně (tehdy Gottwaldově).

Otto Soyka se narodil 13. ledna 1918 na Královských Vinohradech, kde vychodil obecnou školu v Kladské ulici a reálné gymnázium ve Slovenské. Na podzim 1936 se zapsal na lékařskou fakultu Karlovy univerzity. Po uzavření českých vysokých škol 17. listopadu 1939 rychle opustil Prahu, aby unikl stíhání českých studentů, a uchýlil se na statek své sestry. Když se situace uklidnila, vrátil se do Prahy a nastoupil místo sluhy v Achacově octárně na Vyšehradě. Pak byl propuštěn, protože musil nosit žlutou hvězdu a pracoval několik týdnů jako silniční dělník kdesi u Rokycan a poté jako učitel židovských dětí. Ale ne dlouho. V roce 1942 byl zatčen, uvězněn v Terezíně, kde ještě mohl pracovat jako pomocný lékař, v prosinci 1943 byl však spolu se svým otcem odsunut do Osvětimi a dvakrát odsouzen k smrti plynem. Nicméně bylo tehdy už zapotřebí každé pracovní síly, a tak byl převezen s ostatními asi 1000 vězněnými židy do továrny na benzin ve Schwarzhede v Horní Lužici nedaleko Budyšina. V dubnu 1945, před skončením války, prodělal pochod hladu do Warnsdorfu, odkud byli vězňové převezeni nákladním vlakem do Litoměřic: Odtud pak opět pochodem do Terezína, kde už byli přijati Československým červeným křížem.

Po osvobození ukončil Otto Soyka studium a promoval v prosinci 1945. Ještě před ukončením studií se oženil se svou kolegyní Evou Pachnerovou, dcerou gynekologa MUDr. Františka Pachnera z moravské Ostravy, která koncentračním táborem ušla. Absolvovala babický kurz a pracovala jako nosička pacientů na Bulovce. Po válce dostudovala, nastoupila na I. gynekologicko-porodnickou kliniku prof. K. Klause a potom přešla do porodnického sanatoria Jerie-Záhorského v Londýnské ulici.



MUDr. Soyka pracoval po promoci v Jaroměřu a na podzim 1946 nastoupil jako sekundář na III. interní kliniku prof. Josefa Charváta. V roce 1947 byl jmenován asistentem, vedl hematologickou laboratoř a zastával hematologickou konziliární službu. Zavedl již v roce 1947 na klinice Quickův test, a umožnil tak bezpečnou antikoagulaci kumarinovými preparáty. Těto problematiky se týkají první publikace z let 1947 až 1950. V tomto období se věnoval s profesorem Blatným, přednostou Ústavu pro výzkum virologie rostlin experimentálnímu výzkumu leukémie. Přenášeli plazmu, krev a moč leukemických pacientů na kopřivy, na nichž se po krátkém času začaly objevovat změny na listech. (Protože však zahradníkův pes onemocněl leukémií, pokusy rychle ukončili a pokusný materiál zlikvidovali.) Problematice hemoblastóz je věnováno několik Soykových publikací z padesátých let a příslušné kapitoly v Repetitoriu praktického lékaře.

Od roku 1954 do roku 1965 zastával dr. Soyka místo primáře interního oddělení Krajské nemocnice ve Zlíně. Z jeho oddělení vyšlo několik primářů a dva profesori vnitřního lékařství. Věnoval se i nadále hematologické problematice, jež byla také tématem jeho kandidátské práce (1959). V 60. letech 20. století byl vyzván děkanem lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně, prof. Holým, aby převzal vedení interní kliniky, samozřejmě s podmínkou, že zažádá o členství v komunistické straně, což neučinil a zůstal raději primářem ve Zlíně. Když pak byl v roce 1964 jmenován přednostou interního oddělení v Českých Budějovicích, kde byla zřízena pobočka LF UK a kde měl převzít funkci krajského internisty, musil ve Zlíně zůstat.

Gottwaldovsko jako průmyslový kraj mělo pochopitelně proti jihočeskému zemědělskému kraji přednost. Avšak v roce 1965 byl primář Soyka povolán nařizením ministra zdravotnictví do oblastní nemocnice v Kladně, kde působil až do léta 1968. Obsazení Československa 21. srpna ho zastihlo na rodinné dovolené v Itálii. A tak dali Soykovi přednost emigraci před návratem do vlasti obsazené Sovětskou armádou.

Zvolili Švýcarsko. V Curychu zastával dr. Soyka místo interního konzultanta a později jako vedoucí internista na univerzitní psychiatrické klinice, a to až do roku 1983, kdy odešel do penze. V roce 1974 složil mezitím 18 klinických zkoušek nutných k nostrifikaci a mohl si otevřít soukromou ordinaci odborného internisty FMH. Tu provozoval až do svého sedmdesátého roku. „Potom jsme práci přenechali mladším, dětem a vnoučatům“, poznamenává k tomu Otto Soyka, který se od té doby věnuje osobním zálibám a sleduje současné dění světové, švýcarské i odborné s kritickým optimizmem a humorem sobě vlastním.

Tolik ve stručnosti k oslavencově životopisu. Zbývají ovšem osobní vzpomínky, jichž je mnoho a není zde na ně místo. Byl jsem pochopitelně radostně překvapen, když jsme se shledali – po téměř dvaceti letech – poprvé tuším v Lausanne na nějaké kardiologické konferenci, a mohli si sdělit nejnovější informace o přátelích a známých a vyměnit exilové zkušenosti. (Nebylo to vždy snadné). Dnes můžeme s odstupem hodnotit pokrok, kterého jsme se dožili, a vzpomínat, jak velkou dobu jsme prožili. A protože se nám všem (ve starém i novém domově), myslím, vede spíše lépe než dříve – třebaže je stále, na co si stěžovat – chtěl jsem využít této příležitosti a připomenout, že MUDr. Soyka a část jeho rodiny patří k té rizikové menšině, která tu velkou dobu přežila v ohrožení a jen taktak! A nikdy si nestěžovala – nezapomínejme. Proto chci Ottu Soykovi za všechny jeho žáky, bývalé spolupracovníky a přátele poděkovat, blahopřát k významnému výročí jemu i jeho choti a popřát ještě mnoho šťastných a radostných společných let.

MUDr. Pavel Jerie
CH-4153 Reinach, Leymenstrasse 49,
Switzerland

Pokyny pro autory Časopisu lékařů českých

UPOZORNĚNÍ

Níže uvedené Pokyny pro autory se v některých bodech liší od pokynů dříve uveřejňovaných, zejména upozorňujeme na nutnost přiložit k článkům typu původní práce a vyšetřovací metody anglický překlad. Žádáme autory, aby pokynům a přípravným rukopisům věnovali zvýšenou pozornost.

Pokyny pro autory

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

Pokud si přeje autor článku uveřejnit dedikaci grantu, výzkumnému záměru apod., zašle redakci spolu s rukopisem vyplněný formulář objednávky k publikaci práce. Formulář lze nalézt na domácí stránce ČLČ (<http://www.clsjep.cz/nts/casop/lekari/lekari.asp>). Na objednávku je třeba uvést přesnou adresu plátce, v případě právnické nebo podnikající fyzické osoby také IČ a DIČ. Příslušná částka bude fakturována ve fázi korektury a daňový doklad bude autorovi zaslán po zveřejnění článku. Rukopisy s dedikací bez přiložené objednávky nebudou redakcí posuzovány a autor bude upozorněn na nutnost zaslání objednávky publikace. Pokud ani pak redakce objednávku neobdrží, bude rukopis autorovi vrácen.

Bližší informace Vám poskytne Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 258 (Marcela Havlíková), fax: 224 266 226, e-mail: havlikova@cls.cz.

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

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

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

OBCENÉ POŽADAVKY NA ÚPRAVU RUKOPISŮ

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

Rukopisy zasílejte v originálu a jedné kopii formátu A4. **Přiložte tabulky, obrázky, fotografie i seznam použité literatury a celý text včetně příloh na CD nebo disketě 3,5" (Word 6.0/95 a vyšší verze, typ písma Times New Roman, velikost 12, řádkování 1,5).** Text, který má být zvýrazněn, podtrhněte souvislou čarou, text, který má být kurzívou, podtrhněte vlnovkou. **Text v elektronické podobě graficky neupravujte!**

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

Práce musí být formulovány s konečnou platností.

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

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

MÍRY, HMOTNOSTI, JEDNOTKY

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

NÁZVY LÉČIV

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

ZKRATKY A SYMBOLY

Pokud je použita zkratka, musí před jejím prvním použitím v textu předcházet plný název. **V nadpisu a souhrnu zkratky nepoužívejte.** Seznam zkratek v abecedním pořádku s vysvětlením přikládejte na zvláštním listu.

TABULKY

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

OBRAZOVÁ DOKUMENTACE

Obrázky, fotografie musí mít profesionální úroveň. **Pérovky, fotografie a výstupy z přístrojů přijímá redakce ve formátech tif, eps a jpg, grafy v programu Excel zpracované pro jednobarevný tisk. Fotografie, obrázky, grafy a schémata dodejte na disketě 3,5", CD, zip nebo jaz, ale veškerá dokumentace musí být zaslána i v papírové podobě.** Pokud jsou obrázky ve formátu jpg, je třeba užít velkého rozlišení (nejlépe kompresní poměr 10–12) z důvodů kvality. Názvy obrázkových souborů musí vycházet ze jména autora a čísla obrázku (např. MACEK1.tif).

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

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

KLÍČOVÁ SLOVA

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

LITERATURA

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

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

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

1. **Haškovcová, H.:** Informovaný souhlas. Praha, Galén, 2007, 104 s.
2. **Máček, M.:** Stárnutí a tělesná aktivita. In: Kalvach, Z., Zadák, Z., Jiráček, R. et al.: Geriatrie a gerontologie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004, s. 153–164.

3. **Dunovský, J.:** Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech, České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta JU, 2003, s. 5-15.
4. **Gürlich, R., Novotný, J., Stríž, I. et al.:** Riziko vzniku malignity po orgánové transplantaci. Čas. Lék. čes., 2005, 144, s. 597-600.

POUŽITÍ CIZÍCH MATERIÁLŮ

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

ETICKÉ ASPEKTY

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

KONFLIKT ZÁJMŮ

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

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

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

FORMY PUBLIKACÍ A JEJICH ROZSAH

Přehledový článek

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

Aktuální téma, Původní práce, Speciální sdělení, Vyšetřovací metody

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

Farmakoterapie, Kazuistika, Lékařská etika, Dějiny lékařství, Vzdělávání

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

Komentáře

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

Zprávy ze sjezdů a konferencí

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

Recenze

Maximální rozsah 2 strany, tj. 500 slov.

Dopisy redakci, Diskuze

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

Zprávy, Osobní zprávy

Maximální rozsah 1,5 strany.

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

Otázky z praxe

Maximální rozsah půl strany, bez citací.

ÚPRAVA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ ČLÁNKŮ

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

Titulní strana:

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

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

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

Původní práce, Vyšetřovací metody

Titulní strana:

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

Strukturovaný abstrakt: 2× (1× česky, 1× anglicky), maxim. rozsah 1 strana (200 slov).

Části abstraktu:

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

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

Závěry: co z dané studie vyplývá.

Klíčová slova: 3–10 slov.

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

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

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Všechny rukopisy typu původní práce a vyšetřovací metody budou od 1. ledna 2008 redakci přijímány pouze s anglickým překladem, který dodá autor. Článek v angličtině podléhá stejným požadavkům recenzentů jako článek v češtině a po proběhlém recenzním řízení a příp. úpravách bude uveřejněn v anglické mutaci časopisu na internetu. Redakce překlady nezajišťuje, vyhrazuje si však právo nekvalitní překlad vrátit autorovi k přepracování.

Zprávy ze sjezdů, Dějiny lékařství, Dopisy redakci, Diskuze

Titulní strana:

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

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

U VŠECH FOREM RUKOPISŮ

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

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

Redakce nepřijme práce:

- které neodpovídají uvedeným požadavkům,
- které byly nepříznivě posouzeny recenzenty,
- jestliže redakce v poslední době práci stejného tématu přijala nebo již publikovala,
- není-li v záměru redakce a posláním časopisu danou problematiku publikovat,
- pokud k článku charakteru původní práce či vyšetřovacích metod není přiložen anglický překlad.

Rukopisy vyhovující uvedeným požadavkům zaslejte na adresu:

prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

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

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

e-mail: horak@fnkv.cz

LAUREÁTI NOBELOVY CENY

**ALBERT SZENT-GYÖRGYI
VON NAGYRAPOLT**

(1893-1986)

Albert von Szent-Györgyi se narodil 16. září 1893 v Budapešti. Otec byl majitel velkých pozemků, matka pocházela z rodiny budapeštských anatomů (její otec i bratr byli profesory anatomie na budapeštské univerzitě). Na univerzitě v Budapešti začal mladý Albert studovat medicínu v roce 1911; pracoval tam ve strýcově laboratoři, ale jeho studia přerušilo vypuknutí první světové války, do níž jako medik musel narukovat. Sloužil na italské a ruské frontě, v roce 1916 byl pro zranění propuštěn a vrátil se domů. V Budapešti pokračoval ve studiu a v roce 1917 studia dokončil. Týž rok se oženil a nastoupil do vojenské nemocnice v severní Itálii. Po válce pokračoval ve studiích: Věnoval se krátce farmakologii v Pozsony – nyní Bratislavě, v Praze u Armina von Tschermak elektrofyziologii, totéž studoval v Berlíně a chemii studoval v hamburském Institutu pro tropické lékařství. V roce 1920 se stal asistentem v ústavu farmakologie v Leidenu a nakonec se v ústavu fyziologie v Grönin-geny v letech 1922–1926 zaměřil na výzkum chemie buněčného dýchání. Jeden rok strávil v Mayo v Minnesotě jako stipendista Rockefellerovy nadace, a nakonec za to, že z tkáně nadledvinek, pomerančů a zelí úspěšně izoloval $C_4H_8O_6$ – „hexuronickou kyselinu“ (jak prozatím pojmenoval L-enantiomer kyseliny askorbové, vitamin C), získal roku 1927 na univerzitě v Cambridge doktorský titul.

Po návratu ze studií zpět do Maďarska přijal v roce 1930 práci na univerzitě v Szegedině. Experimentoval s kyselinou askor-

bovou a všiml si jejích protikurdějových účinků. Zjistil mj., že vydatným zdrojem vitamínu C je paprika (*capsicum annuum*). Studia biochemie svalstva a tkáňového dýchání, procesu biologického spalování, vedly i k objevu flavonu a biologické aktivity flavanonu; roku 1936 objevil v kůře citrusových plodů tzv. citrin – rutin, vitamin P. Za objevy týkající se procesů biologické oxidace a zvláště za objev vitamínu C dostal v roce 1937 Nobelovu cenu. V následujícím období se zaměřil na výzkum biofyziiky svalů, extrahoval proteiny aktin a myosin a objevil význam jejich kombinace pro svalovou kontrakci.

Už před vypuknutím druhé světové války pomáhal židovským spoluobčanům v útěku před fašistickým režimem v Maďarsku a během války se zapojil do odboje. S pomocí švédského velvyslanectví v Budapešti se stal švédským občanem. V roce 1941 se podruhé oženil. Z pověření maďarského premiéra vyjednával v Istanbulu pod záminkou vědeckého setkání se zástupci britských a amerických spojeneckých sil. Po prozrazení tohoto spiknutí musel prchat před gestapem a ukrýval se poblíž sovětské vojenské linie. Na Molotovův osobní příkaz byl coby odbojář a významný vědec převezzen do Moskvy. Po válce vedl na budapeštské univerzitě oddělení biochemie. Jako veřejně známá osobnost a člen parlamentu stál u obnovy akademie věd, byl jejím předsedou, a uvažovalo se dokonce o jeho zvolení prezidentem státu – to ale nebylo sověty posvěceno. V roce 1947 emigroval do Spojených států amerických.

V USA vedl laboratoř ve Woods Hole (Massachusetts), v roce 1948 navíc přijal nabídku práce v národním ústavu zdraví v Bethesda v Marylandu a v roce 1950

založil Ústav pro výzkum svalů. Za práci na studiu svalů (používal k ní elektronové mikroskopy) byl v roce 1954 oceněn americkým vědeckým vyznamenáním Lasker Award a v příštím roce se dočkal i amerického občanství a stal se členem americké akademie věd. V 50. letech minulého století se Szent-Györgyi věnoval zkoumání aplikace teorie kvantové fyziky při studiu rakoviny. Pro neshody s úřady ohledně financování výzkumu založil s pomocí právníka a příznivce Franklina Salisburyského soukromou neziskovou organizaci pro výzkum rakoviny. V této své životní etapě sledoval Szent-Györgyi volné radikály jako potenciální příčinu rakoviny.

Mezi jeho mnohými publikacemi vyniká *Oxidation, Fermentation, Vitamins, Health and Disease* (1939), *Studies on Muscle* (1945), *Muscular Contraction* (1947), *The Nature of Life* (1947), *Contraction in Body and Heart Muscle* (1953), *Bioenergetics* (1957) a *Submolecular Biology* (1960); uznání jeho vědeckého významu dokresluje řada ocenění, která získal na mnoha světových univerzitách.

Zemřel ve Woods Hole 22. října 1986 ve věku 93 let.

Zdroj: Malá encyklopédia bádateľov a vynálezcov. Bratislava, 1973.

The McGraw-Hill Encyclopedia of World Biography; Internet (nobelprize.org, Wikipedia aj.).

PhDr. Hana Mášová, Ph.D.

*Ústav dějin lékařství
a cizích jazyků I. LF UK*

121 08 Praha 2, Kateřinská 32

e-mail: hana.masova@lf1.cuni.cz



*Zkušenost je dobrá škola,
jen školné je trochu vysoké.*

HEINRICH HEINE